

Aus dem Bereich Pneumologie und Infektiologie
(Leiter: Univ. - Prof. Dr. med. Ralf Ewert)
der Klinik für Innere Medizin B
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. Stephan Felix)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Unterschiede in der Prognose bei Patienten mit Pulmonal arterieller
Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern, systemischen Bindegewebserkrankungen,
Portaler Hypertension und anderen Erkrankungen

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2010

Vorgelegt von: Alexandra Günther
geb. am: 20.11.1983
in: Eisenhüttenstadt

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer
1. Gutachter: Prof. Dr. St. Felix
2. Gutachter: Prof. Dr. F. Feyerherd
Betreuer: Prof. Dr. R. Ewert
Raum: SR Klinik für Innere Medizin B
Tag der Disputation: 08.12.2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Geschichte der PHT	1
1.2 Diagnostische Klassifikation	2
1.3 Pathologie und Pathophysiologie der PHT	5
1.4 Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)	12
1.4.1 PAH assoziiert mit Kollagenosen (CTD)	13
1.4.2 PAH assoziiert mit angeborenen Shuntvitien (CHD)	17
1.4.3 PAH assoziiert mit Portaler Hypertonie (PPHT)	19
1.4.4 PAH assoziiert mit HIV (HRPH)	21
1.4.5 PAH assoziiert mit anderen Erkrankungen	23
1.5 Klinisches Erscheinungsbild	24
1.6 Screening und diagnostische Maßnahmen	27
1.7 Therapiemöglichkeiten	33
1.8 Prognosefaktoren	51
2 Zielstellung der Arbeit	57
3 Methodik	58
3.1 Untersuchungsansatz	58
3.2 Verwendete Untersuchungsmethoden	58
3.2.1 Rechtsherzkatheter	58
3.2.2 Spiroergometrie	61
3.2.3 Lungenfunktionsdiagnostik	64
3.2.4 Echokardiographie	65
3.2.5 6-Minutengehtest	67
3.3 Verlaufsbeobachtung	68
3.4 Datenerfassung und Statistik	68
3.5 Methodenkritik	69
4 Ergebnisse	70
4.1 Demographische Fakten	70
4.2 Deskriptive Statistik ausgewählter Befunde	73
4.2.1 Hämodynamik	73

4.2.2	Spiroergometrie	77
4.2.3	Lungenfunktion	82
4.2.4	Echokardiographie	87
4.3	Univariate Analyse	89
4.4	Überlebensanalyse	102
5	Diskussion	106
6	Zusammenfassung und Fazit	123
7	Verzeichnisse	125
7.1	Tabellenverzeichnis	125
7.2	Abbildungsverzeichnis	127
7.3	Übersichtsverzeichnis	127
7.4	Formelverzeichnis	127
7.5	Diagrammverzeichnis	127
7.6	Literaturverzeichnis	128
	Eidesstaatliche Erklärung	149
	Lebenslauf	150

Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
APL-Ak	Anti-Phospholipid-Antikörper
ASD	Vorhofseptumdefekt
avDO ₂	arteriell-venöse Sauerstoffdifferenz
BMPR	Bone Morphogenetic Protein Receptor
BNP	B-type Natriuretic Peptid
CCB	Calciumkanalblocker
CHD	angeborener Herzfehler (Congenital Heart Disease)
CI	Cardiac Index
CO	Kohlenmonoxid
CPET	Spiroergometrie (Cardiopulmonal Exercise Testing)
CT	Computertomographie
CTD	systemische Bindegewebserkrankung (Connective Tissue Disease)
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
Hb	Hämoglobin
HRPH	HIV-bedingte Pulmonale Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen
ILF	Interstitielle Lungenfibrose
IPAH	Idiopathische Pulmonal Arterielle Hypertonie
KCO	Diffusionskoeffizient für Kohlenmonoxid
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease (Mischkollagenose)
MVV	Maximal Voluntary Ventilation
6-MWT/MWD	Sechs-Minutengehtest /Sechs-Minutengehdistanz

MW	Mittelwert
NIH	National Institute of Health
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
OLT	Orthic Liver Transplantation
PAP d	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
PAP m	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
PAP s	Systolischer pulmonalarterieller Druck
PC m	Mittlerer pulmonalkapillärer Druck
pCO ₂	CO ₂ -Partialdruck
PDE-Hemmer	Phosphodiesterasehemmer
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PEF	maximal erreichbare Atemstromstärke bei forcierter Expiration
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PGI ₂	Prostazyklin
PHT	Pulmonale Hypertonie
pO ₂	O ₂ -Partialdruck
PPHT	Porto-Pulmonale Hypertonie
PSS	Progressive Systemische Sklerose
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP m	Rechtsatrialer Mitteldruck
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SLE	Systemischer Lupus Erythemathodes
SSc	Systemische Sklerose
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TGF	Transforming Growth Factor
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

TxA	Thromboxan-A
VC	Vitalkapazität
VEGF/-R	Vascular Endothelial Growth Factor /-Receptor
VE max	Maximale Ventilation
VE/VCO ₂ -Slope	Atemeffizienz
VO ₂ AT	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
ZVD	Zentraler Venendruck

1 Einleitung

Die Pulmonale Hypertonie (PHT) ist eine Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von ungefähr zwei Fällen pro eine Millionen Einwohner und damit ein eher seltenes Krankheitsbild. Sie ist im Wesentlichen durch die Erhöhung von Pulmonalarteriendruck und pulmonalvaskulärem Widerstand gekennzeichnet.

Die WHO-Definition besagt, dass eine PHT dann vorliegt, wenn eine dauerhafte Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks auf >25 mmHg in Ruhe oder >30 mmHg unter Belastung besteht (Freyhaus et al. 2005). Die Normwerte bei gesunden Personen liegen in Ruhe bei 20 mmHg und überschreiten unter Belastung nur selten 28 mmHg (Gurtner et al. 1975). Voraussetzung für die Bestimmung dieser Werte ist eine invasive Pulmonalisddruckmessung mittels Rechtsherzkatheter.

1.1 Geschichte der PHT

1868 beschrieb der Autor J. Klob als Erster das pathologische Erscheinungsbild der heute bekannten PHT unter der Bezeichnung „Endarteriitis pulmonalis deformans“ (Klob 1865). Auch Ernst von Romberg beschäftigte sich vor mehr als 100 Jahren mit dieser Thematik und berichtete über einen Patienten mit rechtsventrikulärer Hypertrophie und Sklerose der Pulmonalarterien, ohne andere Lungen- und Herzerkrankungen ausfindig machen zu können (Tillman et al. 1997). Allseits bekannt war das sogenannte Ayerza-Syndrom, benannt nach A. Ayerza, der 1901 ein Krankheitsbild mit Zyanose, Atemnot, Brustschmerz, sowie Tod durch Rechtsherzversagen schilderte (Spencer 1977). Acht Jahre später veröffentlichte Sanders in den USA die erste englischsprachige Publikation, in der er die klinische Symptomatik einer 33-jährigen Patientin beschreibt. In dieser ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts beschränkten sich die Veröffentlichungen auf klinisch pathologische Zusammenhänge, gefolgt von Spekulationen hinsichtlich der Ätiologie. Die heutige Bezeichnung PHT erscheint das erste Mal bei Gilmore und Evans 1946 (Gilmore et al. 1946) und nicht wie überall beschrieben bei Dresdale. Dieser konnte 1951 zeigen, dass Tolazolin, ein pulmonaler Vasodilatator, den

Gefäßwiderstand in der pulmonalen Strombahn senkt (Dresdale et al. 1951). Daraufhin äußerte Wood 1952 erstmals die Idee, die PHT könne durch eine Vasokonstriktion der Pulmonalarterien bedingt sein (Wood 1952). Funktionelle Aspekte wurden in den 60er Jahren an Hunden und Katzen erforscht. Hierbei konnte eine durch akute Hypoxämie ausgelöste Vasokonstriktion beobachtet werden (Euler et al. 1946).

Mit dem epidemieartigen Ausbruch des Aminorex-verursachten Lungenhochdrucks im Jahre 1968 wurde von der WHO eine Gruppe von Experten einberufen, welche in einer Zusammenkunft 1973 klinische und pathologische Standards der Erkrankung festlegten (Hanato et al. 1998).

1.2 Diagnostische Klassifikation

In jüngster Zeit haben sich zahlreiche Veränderungen hinsichtlich der Klassifikation der PHT ergeben, welche sich nun nicht mehr nur an pathophysiologischen, sondern auch an klinischen, sowie möglichen therapeutischen Aspekten orientieren. Seit der PHT-Weltkonferenz in Evian 1998 sind alle Erkrankungen, die mit einer pulmonalen Hypertonie in Zusammenhang stehen, in einer Klassifikation vereinigt und werden in fünf Kategorien unterteilt: 1) Pulmonal Arterielle Hypertonie (PAH), 2) Pulmonal Venöse Hypertonie, 3) PHT assoziiert mit Erkrankungen der Atemwege oder Hypoxämie, 4) PHT auf Grund chronischer thrombotischer oder embolischer Erkrankungen und 5) PHT auf Grund von Erkrankungen, die unmittelbar die Lungengefäße betreffen.

Durch die neu gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der Pathomechanismen bei der PHT wurden fünf Jahre später in der Venedig-Konferenz 2003 einige Änderungen gegenüber Evian beschlossen. Die primäre pulmonale Hypertonie (PPH) wurde in „idiopathische PAH“ umbenannt, die pulmonal veno-okklusive Erkrankung und die pulmonal kapilläre Hämangiomatose zählen zur PAH-Gruppe und die pulmonal venöse Hypertonie wurde in „pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen“ umbenannt.

Übersicht 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Evian 2003)

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
 - 1.1 Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)
 - 1.2 Familiäre pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH)
 - 1.3 Pulmonalarterielle Hypertonie bei (APAH)
 - 1.3.1 Bindegewebserkrankungen
 - 1.3.2 Angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts
 - 1.3.3 Portaler Hypertension
 - 1.3.4 HIV-Infektion
 - 1.3.5 Medikamenten und Giftstoffen
 - 1.3.6 Anderen Erkrankungen (Morbus Gaucher, Splenektomie usw.)
 - 1.4 Pulmonalarterielle Hypertonie mit relevanter venöser oder kapillärer Beteiligung
 - 1.4.1 Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD)
 - 1.4.2 Pulmonale kapilläre Hämangiomatosis
 - 1.5 Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens
 - 2.1 Erkrankungen des linken Vorhofs oder Ventrikels
 - 2.2 Mitral- oder Aortenklappenfehler
3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
 - 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
 - 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
 - 3.3 Schlafapnoe-Syndrom
 - 3.4 Alveolärer Hypoventilation
 - 3.5 Chronischer Höhenkrankheit
 - 3.6 Anlagebedingten Fehlbildungen
4. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thromboembolien (CTEPH)
 - 4.1 Thromboembolischer Verschluss proximaler Lungenarterien
 - 4.2 Thromboembolischer Verschluss distaler Lungenarterien
 - 4.3 Nicht-thrombotische Lungenembolien
5. Verschiedenes (Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangiomatosis usw.)

Im Jahr 2008 gab es erneut eine Zusammenkunft, um der rapiden Entwicklung der therapeutischen Ansätze und neuen Erkenntnisse Rechnung zu tragen. Im kalifornischen Dana Point erfolgte eine Anpassung der Klassifikation (Übersicht 2).

Übersicht 2: Klassifikation der PHT nach Dana Point 2008

Einteilung der PHT

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
- 1.1 Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und/oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose
2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen oder Hypoxie
4. Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie
5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen

Einteilung der PAH

- 1.1 Idiopathisch (IPAH)
- 1.2 Vererbbar
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, Endoglin (mit/ohne vererbter hämorrhagischer Telangiectasie)
 - 1.2.3 Unbekannte Faktoren
- 1.3 Drogen- und toxisch induziert
- 1.4 In Assoziation mit
 - 1.4.1 Bindegewebserkrankungen (CTD)
 - 1.4.2 HIV-Infektion
 - 1.4.3 Portaler Hypertension
 - 1.4.4 Angeborenen Herzvitien (CHD)
 - 1.4.5 Schistosomiasis
 - 1.4.6 Chronisch hämolytischer Anämie
- 1.5 Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

Neben der Einordnung diagnostischer Kriterien wurde auch der funktionelle Schweregrad als wichtiger Bestandteil der Klassifikation angesehen. Diese lehnt sich eng an die Einteilung der Linksherzinsuffizienz durch die New York Heart Association (NYHA) an und hat besondere Bedeutung für therapeutische Entscheidungen und prognostische Einschätzungen.

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation bei PHT

Klasse	Symptomatik
I	Patienten mit PHT ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Aktivität führt nicht zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerz oder Synkopen.
II	Patienten mit PHT mit leichten Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Sie sind in Ruhe beschwerdefrei. Normale körperliche Aktivität führt bereits zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.
III	Patienten mit PHT mit erheblichen Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Sie sind in Ruhe beschwerdefrei. Bereits geringe körperliche Aktivität führt zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerz oder Synkopen
IV	Patienten mit PHT, die keinerlei körperliche Tätigkeiten ohne Beschwerden verrichten können. Diese Patienten zeigen Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz auf. Luftnot und Schwächegefühl können bereits in Ruhe vorhanden sein und werden bei Belastung verstärkt.

1.3 Pathologie und Pathophysiologie der PHT

Es existieren verschiedene Theorien zu möglichen Triggerfaktoren, die bei der Pathogenese von Bedeutung sein können. Drei entscheidende Prozesse sind bei der primär pulmonalen Hypertonie von besonderer Bedeutung.

Zum einen kommt es zu einer verstärkten Vasokonstriktion, bedingt durch ein Ungleichgewicht zwischen den vasokonstriktierenden Faktoren Endothelin-1, Thromboxan-A (TxA) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und den Vasodilantien Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI₂) (siehe Abbildung 1).

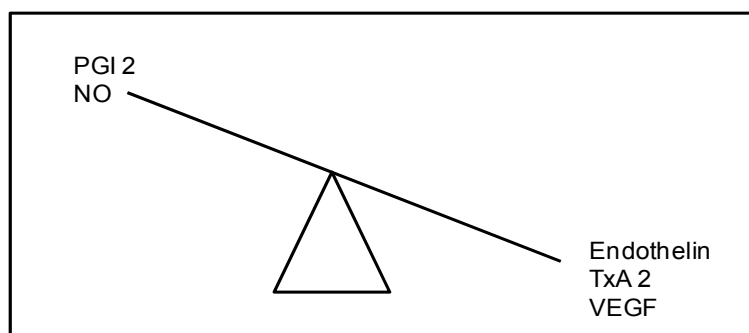


Abbildung 1: Mengenverhältnis von vasodilatativen und vasokonstriktorisches Faktoren

Man hat herausgefunden, dass bei PHT-Patienten die Prostacyclin-Synthese an Endothelzellen in Abhängigkeit des Schweregrades gegenüber Gesunden vermindert ist, wogegen die Synthetase vom Gegenspieler Thromboxan-A vermehrt arbeitet (Tuder et al. 1999; Cristman BW et al. 1992). Zudem kommt es zu einer Reduktion der Prostazyklin-Rezeptoren am Endothel der Pulmonalgefäße.

Schon seit langer Zeit wird vermutet, dass der NO-Metabolismus eine pathogenetische Rolle in der PHT spielt. Man geht davon aus, dass die Expression der NO-Synthase downreguliert ist. Neuere Forschungen haben ergeben, dass nicht nur die NO-Produktion durch die Synthetasen vermindert ist, sondern auch ein verstärkter NO-Abbau stattfindet (Hoepfer et al. 2006). Dies wirkt nicht nur hemmend auf die Kontraktilität der glatten Muskulatur, sondern auch auf die Funktion der Thrombozyten. Neue Ansätze zeigen, dass die Suppression des NO durch das erhöhte Endothelin-1 bedingt sein kann (Girgis et al. 2005), da in den Lungen von Patienten mit PHT das Endothelinsystem aktiviert ist (Giaid et al. 1993). Es konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesem Gefäßmediator und der Schwere der funktionellen Störung besteht (Stewart 1994). Seit 1988 ist die Struktur des Endothelin-1 bekannt (Yanagisawa 1998). Neben seiner Vasokonstriktorenwirkung fördert es akut die Thrombozytenaggregation und tritt als Entzündungsmediator auf. Handelt es sich um eine chronische Erhöhung, kommt es außerdem zum verstärkten proliferativen Wachstum der glatten Muskulatur und zur Replikation von Fibroblasten bis hin zur Fibrose (Rubin et al. 2002; Clozel 2000; Bax et al. 1994; Peacock et al. 1992). Vermittelt werden diese Reaktionen über Endothelin-A- und Endothelin-B-Rezeptoren (ETA- und ETB-Rezeptoren), wobei die ETB-Rezeptoren, die sich auf den Endothelzellen der Lunge befinden, bei PHT-Patienten gesteigert exprimiert werden.

Als weitere pathogenetische Komponente kommt es oftmals verstärkend zu einer lokalen Thrombosierung kleiner Pulmonalarterien, bedingt durch eine Erhöhung des Tromboxan-A-Spiegels. Diese Thrombosen verkleinern den Gefäßbaum und können weitere Umbauvorgänge aktivieren, die den Gefäßquerschnitt reduzieren. Die wesentliche Rolle dieser Thrombosierung wurde durch Wagenvoort et al. Anfang der 70er Jahre anhand histologischer

Schnitte zum ersten Mal erkannt. Diese konnte je nach Schweregrad in 90% der Fälle nachgewiesen werden (Wagenvoort 1970).

Außerdem fand man heraus, dass neben der Ankurbelung der Gerinnungskaskade eine verminderte fibrinolytische Aktivität durch die verstärkte Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und Tissue-Plasminogen-Aktivator besteht (Boyer-Neumann et al. 1995).

Bei Patienten mit PHT wurden erhöhte Spiegel des von-Willebrand-Faktors, des C-reaktiven Proteins und des löslichen CD40-Liganden nachgewiesen (Brun et al. 2009; Hoeper et al. 1998), alles stellvertretende Mediatoren der Endothelzellaktivierung, der systemischen und der Plättchen-aktivierenden Entzündung.

Aber auch andere Plasmabestandteile scheinen eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der PHT zu spielen. Aufschlussreiche Ergebnisse erbrachte eine Studie, in der Probanden ohne, mit leichter und mit schwerer PHT im Hinblick auf ihre Hämodynamik und ihre Plasmakonzentrationen von β -Endorphin und Adenosin untersucht wurden. Es wurde ermittelt, dass eine negative Korrelation zwischen β -Endorphin und Adenosin besteht und dass Patienten mit einer PHT oder einer COPD höhere Level von β -Endorphin aufwiesen als die Kontrollgruppe. Im Gegenzug war Adenosin bei diesen beiden Gruppen vermindert (PHT -70%, COPD -60%). Die Erhöhung des β -Endorphin-Spiegels resultiert vermutlich aus der Hypoventilation der Alveolen, wobei die fehlende Freisetzung von Adenosin dem dysfunktionellen Endothel zugeschrieben werden kann. Beide Parameter normalisierten sich annähernd bei Sauerstoffinhalation und verschlechterten sich mit zunehmendem Krankheitsstadium (Saadjian et al. 2000).

Eine Dysregulation der Kaliumionen-Kanäle mit verstärkter Depolarisation und damit verstärktem Calciumeinstrom, der zur Kontraktion der glatten Muskelzellen führt, wird ebenfalls im Zusammenhang mit der Entstehung der PHT diskutiert (Archer et al. 2004).

Es kommt zur Fibroblastenproliferation mit Migration in die Gefäßwand sowie zur vermehrten Produktion von extrazellulärer Matrix, insbesondere von Kollagen Typ I und II. Auch die Überexpression von Faktoren wie VEGF und VEGFR-2 führt zum Wachstum endothelialer Zellen. Das Gen, das VEGF

kodiert, ist im Lungengewebe reichlich anwesend und wird durch kurz- und langfristige Hypoxie induziert. Vermutet wird, dass eine VEGF-Rezeptorblockade zur Apoptose von Endothelzellen führt und Therapiemöglichkeiten werden dahingehend diskutiert (Voelkel et al. 1996; Voelkel et al. 2002)

Nach neuesten Erkenntnissen stellen Tyrosinkinase Zielmoleküle in der Entstehung vieler chronischer proliferativer Erkrankungen dar. Man fand heraus, dass molekulare Mechanismen, die durch die Unterdrückung der Apoptose zur Zellvermehrung in Tumoren führen, auch bei chronischen Gefäßveränderungen im Rahmen einer PHT eine Rolle spielen, so werden sie zum Beispiel durch Wachstumsfaktoren wie PDGF aktiviert (Rosenkranz 2008). Eines dieser Gene ist das Bone Morphogenetic Protein (BMP)-Gen, welches die Proliferation und Apoptose von glatten Muskelzellen reguliert und dessen mutierter Rezeptor BMPR-2 mit der Entwicklung von schweren Formen der PHT assoziiert ist, besonders bei der familiären Form (50 – 70%) und der IPAH (15 – 25%) (Morrell et al. 2001; Zhang et al. 2003; Newman et al. 2004; Cogan et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass BMP-2 in normalen pulmonal-arteriellen glatten Muskelzellen (PASMCs) die Apoptose verhindert und die Proliferation reduziert, während bei Patienten mit Idiopathischer Pulmonaler Hypertonie (IPAH) das Wachstum der glatten Muskelzellen induziert wird (Fantozzi et al. 2005). Allerdings entwickeln nur 20% der Träger dieser Genmutation eine Pulmonale Hypertonie (Morrell 2006).

Im Endstadium zeigen sich ausgeprägte strukturelle Veränderungen an den Pulmonalarterien. Zentrale Gefäße werden aufgeweitet, wogegen die kleinen Gefäße durch verschiedene Umbauvorgänge weiter verengt werden. Dieses Phänomen, welches durch Hypoxämie begünstigt wird (Santos et al. 2002), bezeichnet man auch als „Remodelling“. Anhand von Ratten, bei denen mithilfe des Toxins Monocrotalin eine PHT induziert wurde, konnte ein Anstieg der Elastaseaktivität beobachtet werden. Durch die eingeschränkte Schutzfunktion des Endothels (Zunahme der Zellabstände, Lücken in der Intima-Auskleidung) kommt es zum Eindringen von Serumfaktoren in die glatten Muskelzellen, welche eine Hochregulation des Enzyms bewirken. Die gesteigerte Elastaseaktivität führt daraufhin zur Induktion von Wachstumsfaktoren, sowie

zur Induktion des Glycoproteins Tenascin, welches die proliferative Antwort verstärkt und somit ebenfalls zum Gefäßremodelling beiträgt (Rabinovitch 1998).

Einher geht der Prozess des Remodelling mit einer Intimafibrose, einer Hypertrophie der Media und einer so genannten „De Novo muscularisation“, einem Zusammenwachsen von glatten Muskelzellen in der Media, so dass auch kleinere pulmonal-arterielle Gefäße bis zu einem Durchmesser von 15 Mikrometern eine Muskularis aufweisen können (Rubin 1995; Ewert 1999; Olschewski et al. 2002), wie Abbildung 2 zeigt.

De-novo-Muskularisation / distale Muskelaussprossung

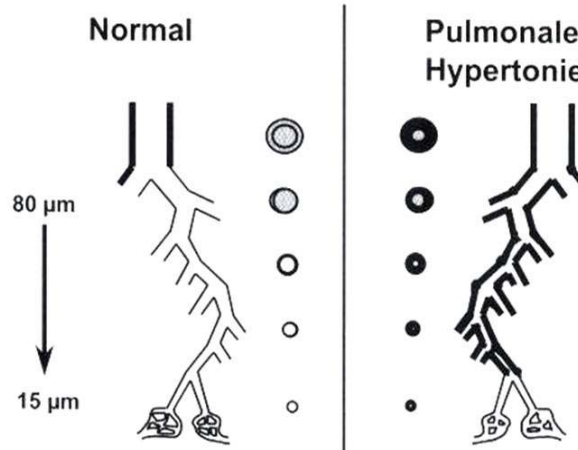


Abbildung 2: Muskularisation

Schon vor über 40 Jahren entwickelten Heath und Edwards eine Übersicht, in der sie die histologischen Veränderungen der Lungengefäße in einer 6-Gradeinteilung darstellen. Diese befasst sich vordergründig mit den pathologischen Vorgängen der Media und Intima und hat auch heute noch Gültigkeit (Heath et al. 1958).

	Grad der Lungengefäßveränderung					
	1	2	3	4	5	6
Intimaveränderung	← keine →	← Zelluläre Proliferation → ← Fibrose → ← Plexiforme Läsion →				
Mediaveränderung	← Hypertrophie → ← allgemeine Dilatation → ← lokal dilatative Veränderungen → ← NA* →					

* nekrotisierende Arterien

Abbildung 3: Überblick der Lungengefäßveränderungen nach Heath und Edwards

Aus diesen funktionellen Veränderungen und nachfolgenden strukturellen Umbauten resultiert eine Dysfunktion des Endothels. Diese entwickelt sich bei der primären Form nach Meinung einer amerikanischen Arbeitsgruppe auf Grund einer monoklonalen endothelialen Proliferation. Sie fanden monoklonale endotheliale Zellkonglomerate in den plexiformen Läsionen von Patienten mit primärer, aber nicht mit sekundärer pulmonaler Hypertonie. Bei den verschiedenen Typen der sekundären Form lag stets eine polyklonale Endothelzellexpansion zu Grunde (Tuder et al. 2001).

Als Folge der Dysfunktion kann die Feinregulation sowohl des „Basaltonus“ als auch der physiologisch vorhandenen Dilatation bei Belastung nicht mehr erhalten werden. Dieses wurde mehrfach in klinischen Untersuchungen gezeigt und dient als ein relevantes Kriterium für die Therapie bei einzelnen Krankheitsbildern (Sitbon et al. 2003).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei der Pathologie der PHT um ein breites Spektrum an vaskulären Veränderungen handelt, die das Endothel, die glatte Muskulatur und die extrazelluläre Matrix einbeziehen.

Ursachen und Folgen

Verschiedene Krankheitsbilder können zu einer Verringerung des Gefäßquerschnittes in der Lungenstrombahn und damit zur pulmonalen Hypertonie führen. Als definitive Risikofaktoren gelten die Einnahme von

Appetitzüglern wie Aminorex, Dexfenfluramin oder Fenfluramin sowie toxisches Rapsöl und Benfluorex (Galie et al. 2009).

Wie es allerdings genau zur Fixierung einer PHT kommt, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Pathomechanismen können ganz unterschiedlicher Natur sein, wobei zu den grundsätzlichen Mechanismen 1. die thromboembolische Obliteration der Gefäße, 2. die mechanische Läsion infolge von Hyperzirkulation bzw. Stauung bei kardiovaskulären Erkrankungen, 3. die Daueraktivierung der hypoxischen Vasokonstriktion sowie 4. die vaskuläre und extravaskuläre Inflammation mit Freisetzung vasotroper Entzündungsfaktoren zählen, aber auch schwache Auslöser wie Leberzirrhose oder Amphetamine werden diskutiert (Rich et al. 1998).

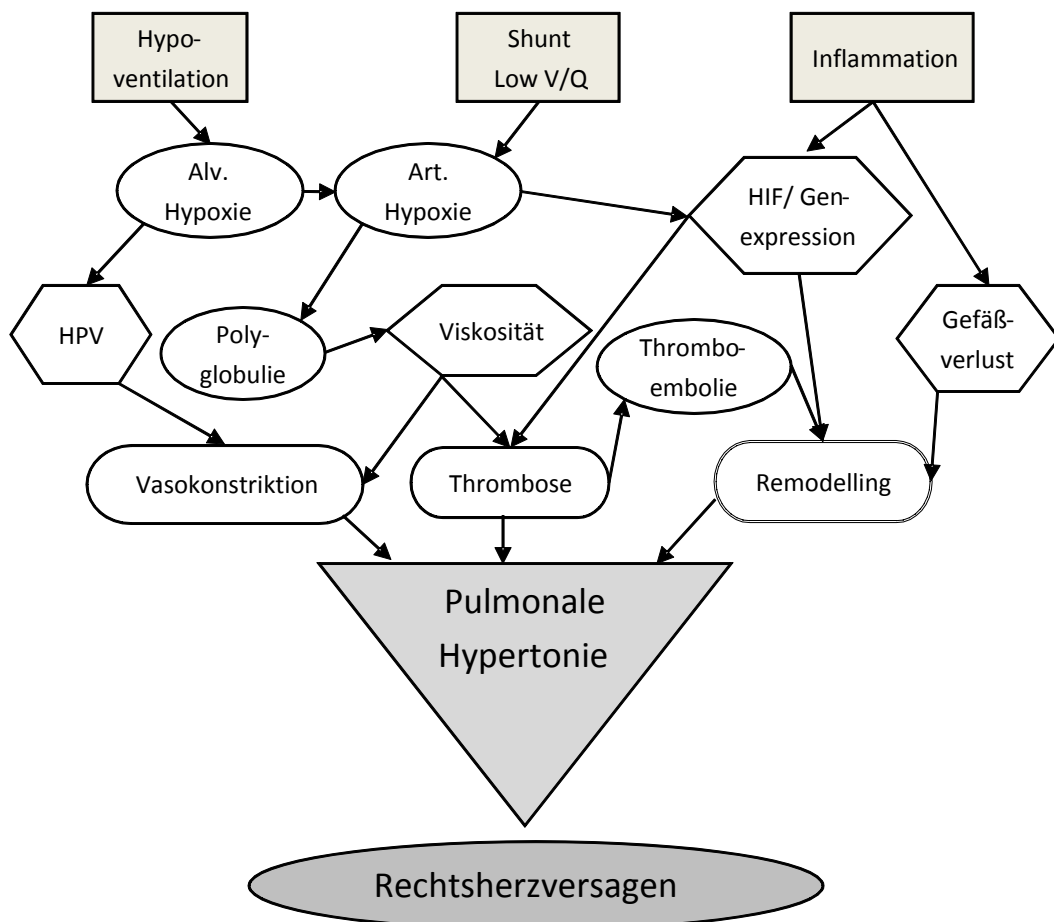


Abbildung 4: Ursachen der Pulmonalen Hypertonie

Auf Grund der Gefäßverengung kommt es zur Widerstandserhöhung im Pulmonalkreislauf, die im prä-, post- oder kapillären Bereich liegen kann. Bei anhaltend erhöhtem Widerstand steigt die Nachlast des rechten Ventrikels, der daraufhin mit einer Hypertrophie reagiert. Zunächst erhöht sich der Pulmonaldruck nur unter Belastung, mit zunehmendem Widerstand entsteht der pulmonal-arterielle Hypertonus aber auch in Ruhe. Es kommt zum Auftreten der ersten Symptome wie körperliche Schwäche, Luftnot und Synkopen. Je nach Anpassungsfähigkeit nimmt das Herzzeitvolumen (HZV) ab, der rechte Ventrikel dilatiert und es entwickelt sich eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI). Das HZV sinkt weiter, der große Kreislauf reagiert mit Stauungszeichen und die Gefahr des Rechtsherzversagens nimmt zu (Tuder et al. 1999; Hoeper 2005).

1.4 Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

Während die Inzidenz einer IPAH oder vererbaren PAH bei 2,4 Erkrankungsfällen pro 1 Millionen Einwohner im Jahr liegt, beträgt die Prävalenz aller Formen der PAH nach einer französischen Studie etwa 15 pro 1 Millionen Einwohner (Humbert et al. 2006). In diesem PAH-Register von 674 Patienten wurden auch alle Untergruppen der Erkrankung erfasst: 39,2% waren an der IPAH und 3,9% an der hereditären Form erkrankt, in 15% der Fälle lag eine Assoziation mit Kollagenosen vor (davon bei 76% die Systemische Sklerose -SSc), in 11,3% wurde ein angeborener Herzfehler und in 6,2% eine HIV-Erkrankung ermittelt, in 9,5% gab es einen Zusammenhang mit der Einnahme von Appetitzüglern und in 10,4% war eine portale Hypertonie beteiligt.

In dieser Arbeit sollen einige Formen der PAH, welche mit bestimmten Erkrankungen assoziiert auftreten, näher diskutiert werden.

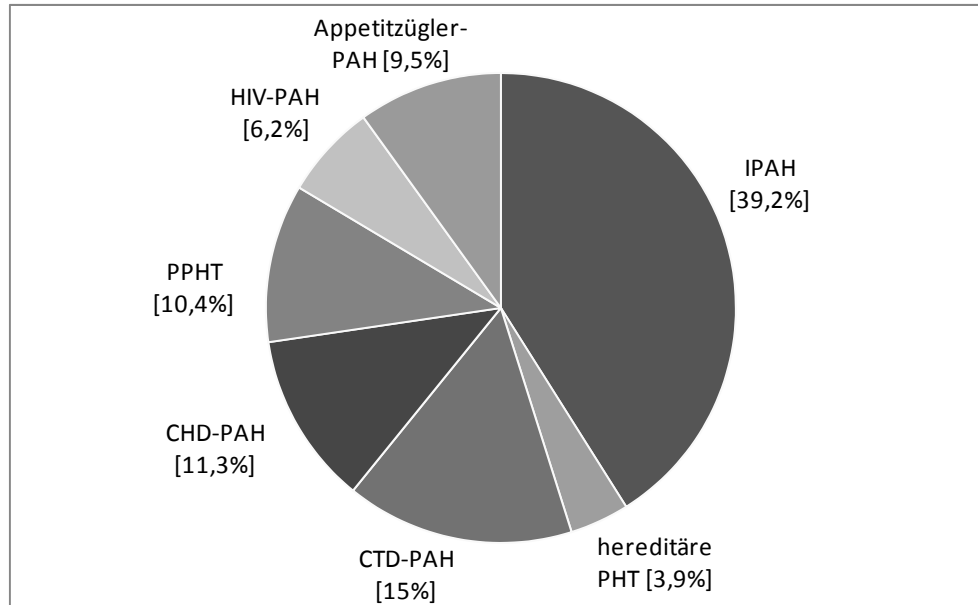


Abbildung 5: Verteilung der PHT-Formen aus dem PAH-Register von Humbert 2006

1.4.1 PAH assoziiert mit Kollagenosen (CTD)

Zu den chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen der Kollagenosen gehören:

1. Systemischer Lupus Erythematosus (SLE)
2. Mixed connective tissue disease (MCTD)
3. Progressive systemische Sklerose (PSS) mit lokalisierten und diffusen Formen
4. Dermato- / Polymyositis
5. Sjögren-Syndrom (primäre und sekundäre Formen)
6. Overlap-Syndrom

Alle Formen zeichnen sich durch fibrinoide Nekrose und die Präsenz von antinukleären Antikörpern (ANA) aus, erhöhte ET1-Plasmaspiegel wurden hingegen nur bei SLE (Julkunen et al. 1991), PSS (Yamane et al. 1991) und Mischkollagenosen gefunden. Interessanterweise bestehen aber keine Unterschiede in den ET1-Spiegeln von SSc-Patienten mit zusätzlichem Lungenhochdruck oder einer Lungenfibrose im Vergleich mit SSc-Patienten ohne diese Komplikationen (Morelli et al. 1995).

Die SSc ist eine komplexe Autoimmunerkrankung, welche mit Gefäßschädigung und Autoimmunprozessen, wie der Produktion von Autoantikörpern (ANA,

Antizentromer-Ak, anti-Scl-70-Ak), Entzündungen und Fibrosierung im Organsystem und Gewebe einhergeht.

Um die SSc von den anderen Formen der Kollagenosen (SLE, Polymyositis / Dermatomyositis) unterscheiden zu können, entwickelte die amerikanische Rheuma-Liga (American Rheumatism Association) folgende Klassifikation: eine SSc liegt vor, wenn das Hauptkriterium, sklerodermieartige Hautveränderungen proximal der Fingergrundgelenke, oder mindestens zwei der Nebenkriterien, 1. Sklerodaktylie, 2. rattenbissartige Nekrosen an den Fingerkuppen oder Substanzverlust der distalen Finger- oder Zehenweichteile oder 3. bilaterale basale Lungenfibrose, erfüllt sind.

Insbesondere bei Patienten mit Sklerodermie und dem CREST-Syndrom (SSc) entwickelt sich mit bis zu 50%iger Wahrscheinlichkeit eine PAH, die meist auch die Todesursache, in Form des Rechtsherzversagens, darstellt (Lee et al. 1992). Vor Einführung der vasodilatierenden Medikamente betrug die 1-Jahresüberlebensrate nur 50% und nahezu alle Betroffenen verstarben innerhalb von 5 Jahren (Koh et al. 1996; Kowal-Bielecka et al. 2008). Faktoren, die zu der erheblichen Sterblichkeit beitragen, können in interstitiellen Lungenerkrankungen gesehen werden, welche die Kollagenosen begleiten und zu einem eingeschränkten Lungenvolumen führen. Sie entstehen unter anderem durch die ösophageale Dysfunktion, welche gehäuft zu Aspirationen führt (Kawut et al. 2003). Des Weiteren wurde postuliert, dass auch das Herz an sich durch die fehlerhafte Kollagenzusammensetzung und -anlagerung in Myokard und Koronarien zusätzlich geschwächt wird (Vonk Noordegraaf et al. 2008; Overbeek et al. 2008). Das Sjögren-Syndrom und Mischkollagenosen stehen ebenfalls mit der PHT in Verbindung (Dickey and Myers 1988), wobei beim SLE das Risiko mit etwa 5 – 20% relativ gering und die Prognose besser als bei der SSc-PAH ist (Asherson et al. 1989; Simonson et al. 1989; Condliffe et al. 2009).

Dagegen besteht bei den klassischen vaskulitischen Krankheitsbildern, wie M. Wegner, Purpura Schönlein-Hennoch, Dermatomyositis, M. Winiwarter Bürger und auch bei der Panarteriitis nodosa, keine erhöhte Inzidenz (Olschewski et al. 2000).

Es sind eher Frauen als Männer (4:1) betroffen und im Vergleich zur IPAH sind die Patienten um ca. 15 Jahre älter (Durchschnittsalter bei Diagnose 66 Jahre) und haben im Mittel eine geringere CO-Diffusionskapazität (Mukerjee et al. 2003). Das Auftreten einer PAH hat für diese Patienten schwerwiegende Konsequenzen, da neben der klinischen Symptomatik auch die Prognose zumeist von der PHT bestimmt wird. Diese fällt weniger gut aus als für Patienten mit IPAH (Koh et al. 1996; Ruiz-Cano et al. 2009) und liegt im Mittel bei 44 - 50% nach 2 Jahren (Stupi et al. 1986). Auch das Ansprechen und die erwünschten Wirkungen einer Therapie sind bei PHT-Patienten mit assoziierten Kollagenosen weitaus weniger gut als bei anderen assoziierten Erkrankungen bzw. der IPAH (Kawut et al. 2003; Avouac et al. 2008). Deshalb ist das frühzeitige Screening von SSc-Patienten auf PHT mit Hilfe der Echokardiographie für die erfolgreiche Behandlung von großer Bedeutung (Black 2005; Hachulla et al. 2005; Wigley et al. 2005). Denn schon vor einer Wandverdickung des rechten Ventrikels kann man eine, sich entwickelnde, PHT an einem erhöhten trikuspidalen Gradienten erkennen (normal < 23 mmHg; sicher pathologisch >38 mmHg). Insbesondere Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen und im höheren Alter haben ein großes Risiko einen hohen Trikuspidal-Gradienten zu entwickeln (Hesselstrand et al. 2005). Das Erkennen einer beginnenden PHT ist jedoch meist schwierig, da die frühen, eher unspezifischen Symptome der Kollagenose an sich zugeschrieben werden. Einige Studien konnten für SSc-Patienten bestimmte Risikofaktoren herausfiltern, welche den behandelnden Arzt auf die Gefahr einer PHT aufmerksam machen sollen. Zum Beispiel sind hinsichtlich der Entwicklung einer PHT suspekt, ein später Beginn der SSc (Schachna et al. 2003), eine pulmonale Fibrosierung, eine über drei Jahre anhaltende Raynaud-Symptomatik (Plastiras et al. 2007), der progressive Abfall der Diffusionskapazität der Lunge für CO (DLCO) (Steen et al. 2003; Proudman et al. 2007) und die Anwesenheit von Antikörpern wie Anti-Zentromerantikörper (ACA) oder andere Antinukleäre-Ak (ANA), wie B23, U3 RNP, U1 RNP oder Th/To (Denton et al. 2003). Der Bluthochdruck in den Lungengefäßen entsteht bei den Kollagenosen entweder durch eine interstitielle pulmonale Fibrose oder durch eine Hyperplasie der glatten Muskelzellen einhergehend mit

Mediahypertrophie und Intimaproliferation, wie sie auch bei der IPAH zu finden ist (Stupi et al. 1986; Salerni et al. 1977; Young et al. 1978). Eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit bietet der Endothelinrezeptor-Antagonist (ERA) Bosentan, dieser erzielt nicht nur Erfolge in der spezifischen Therapie der PHT, sondern auch in der Therapie der Sklerose allgemein (Ulcerationen der Finger, Fibrosierung der Lunge) (Humbert et al. 2003; Korn et al. 2004; Seibold et al. 2005; Snyder et al. 2005). Dennoch ist nicht zu leugnen, dass IPAH-Patienten besser auf die Therapie ansprechen als die Sklerodermie-assoziierten PAH-Patienten, denn in einer Langzeitstudie mit Bosentan zeigten diese, neben einer Stabilisierung, auch Verschlechterungen in den NYHA-Klassen und tendierten zu einer höheren Mortalität (100 vs. 87% im ersten Jahr und 100 vs. 79% im zweiten Jahr) (Girgis et al. 2005). In einer Metaanalyse von 10 randomisiert-kontrollierten Studien an PAH-Patienten bis April 2007 konnte im Hinblick auf die Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, gemessen am 6-MWT, unter Bosentan, Sitaxentan und Sildenafil verglichen zu Placebo-Kontrollgruppen sogar gezeigt werden, dass für CTD-Patienten, im Gegensatz zum gesamten PAH-Kollektiv, keine relevante Verbesserung erzielt werden konnte (Avouac et al. 2008). Ähnliches zeigte sich auch in einer retrospektiven Studie mit 23 SSc-Patienten, welche zwar in den ersten 12 Monaten unter Bosentan Fortschritte erzielten, aber in dem darauffolgenden Jahr wieder rückfällig wurden (Joglekar et al. 2006). Auch in der Kombinationstherapie von Bosentan und Sildenafil profitierten IPAH-Patienten, während die Patienten mit Sklerodermie keine Besserung erfuhren (Mathai et al. 2007).

Aber im Gegensatz zur konservativen Therapie mit Diuretika, Digitoxin, Sauerstoff und Antikoagulation weist Bosentan bei Sklerodermiepatienten mit 81% vs. 68% im ersten und 71% vs. 47% im zweiten Jahr eine eindeutige Beeinflussung der Überlebensprognose auf (Williams et al. 2006).

Ebenfalls mit Erfolg wurde der selektive ERA Sitaxentan an CTD-Patienten getestet (Barst et al. 2002; Galie et al. 2005) und auch Studien mit Medikamenten wie dem Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer Sildenafil (Ghofrani et al. 2002; Badesch et al. 2007) und Prostanoidanaloga (De La Mata et al. 1994), auf die im Abschnitt der medikamentösen Therapie noch näher eingegangen wird, zeigten positive Ergebnisse.

1.4.2 PAH assoziiert mit angeborenen Shuntvitien (CHD)

Die Prävalenz eines angeborenen Herzvitiums liegt bei etwa 8 auf 1000 Geburten, von denen 30% der Betroffenen ohne chirurgische Behandlung eine pulmonal-vaskuläre Erkrankung entwickeln (Toganel et al. 2007). Für Deutschland heißt das, jedes Jahr werden etwa 6000 Kinder mit einem angeborenen Herzfehler geboren, von denen 10 - 20% trotz Operationen einen erhöhten Lungengefäßwiderstand aufweisen. Und da seit der letzten Dekade ca. 85 – 90% aller Patienten mit CHD das Erwachsenenalter erreichen, kann man mit jährlich 400 – 500 therapiebedürftigen erwachsenen PHT-Patienten rechnen. Vorsichtigen Schätzungen zufolge leben in Deutschland heute 10.000 – 15.000 CHD-Patienten mit PHT (Schulze-Neick 2006).

Bei den Shuntvitien muss man unterscheiden, ob es sich um einen Atrium-Septum-Defekt (ASD) handelt, der nur zu 5% mit der Entstehung einer PAH assoziiert ist, oder ob ein Ventrikel-Septum-Defekt (VSD) vorliegt, bei dem die PAH früher und häufiger auftritt. Des Weiteren führen ein persistierender Ductus arteriosus Botalli sowohl als auch komplexe Vitien, die in über 30% der Fälle in ein Eisenmenger-Syndrom münden, zu einer Anhebung des Blutdruckes in den pulmonalen Gefäßen.

Bei einem Rezirkulationsherz ist unter Belastung keine Querschnittserweiterung der Lungenstrombahn mehr möglich, da diese schon in Ruhe maximal ausgelastet ist, so dass eine latente PHT besteht. Diese latente PHT kann durch körperliche Arbeit oder entzündliche Lungenerkrankungen in eine manifeste PHT übergehen. Durch die erhöhte mechanische Belastung kommt es zum vaskulären Remodeling und damit zu einem ansteigenden pulmonal-vaskulären Widerstand, welcher zur Shuntumkehr, dem sogenannten Eisenmenger-Syndrom, führen kann. Das heißt, aus dem Links-Rechts-Shunt entsteht ein Rechts-Links-Shunt, bei dem sauerstoffarmes Blut aus dem rechten Vorhof direkt in den linken Vorhof und von dort in den großen Kreislauf gelangt und zur Zyanose führt.

Die Histologie des durch die Druck- und Volumenbelastung veränderten Gefäßbettes ist ähnlich der IPAH, mit dem Unterschied, dass die plexiformen Läsionen durch multiple polyklonale Zellproliferationen entstehen und nicht

monoklonal (Lee and al. 1998). Hypoxämie, Zyanose und Polyglobulie können bei den Vitien stärker ausgeprägt sein als bei der IPAH, aber dafür kommt es auf Grund der Entlastung des rechten Ventrikels durch den Rechts-Links-Shunt erst spät zu einer Rechtsherzinsuffizienz (Hopkins et al. 1996; Young et al. 1971) und damit zu einer erhöhten Überlebensrate: 97%, 89% und 77% bei CHD-Patienten versus 77%, 69% und 35% bei IPAH-Patienten in den ersten 3 Jahren (Hopkins et al. 1996). Ob ein persistierendes Foramen ovale (PFO) einen Überlebensvorteil in der PHT bietet, wird kontrovers diskutiert. Neben einer Studie, die ein von längerem Überleben der PFO-Patienten berichtet (Rozkovec et al. 1986), existieren drei weitere, die kaum Unterschiede in der Hämodynamik und im Überleben zwischen PHT-Patienten mit und ohne PFO festgestellt haben (Glanville et al. 1987; Okubo et al. 1988; Nootens et al. 1993). Konventionelle Therapien haben zu keiner signifikanten Verringerung der Morbidität und Mortalität von PHT-Patienten mit angeborenen Herzfehlern geführt (Benisty and Landzberg 1999). Die Antikoagulation ist als Basismaßnahme nicht von der Hand zu weisen, da u. a. gezeigt werden konnte, dass bei 19 Patienten mit ASD die Hälfte Thromben in den proximalen Pulmonalarterien aufwies, welche als ein wesentlicher Faktor für den progressiven Verlauf einer PHT angesehen werden (Schamroth et al. 1987). Jedoch wird ihr Einsatz besonders beim Eisenmenger-Syndrom kontrovers diskutiert, da sie Hämorrhagien und Hämoptysen (blutiges Sputum) begünstigen können (Broberg et al. 2007). Calciumantagonisten sind kaum von Interesse, da die Responderrate noch geringer ist als bei den IPAH-Patienten und sich die negative Inotropie ungünstig auf das Herz auswirkt. Und auch eine Lungentransplantation scheint die Prognose nicht zu verbessern (Benisty et al. 1999). Jedoch zeigen Behandlungen mit dem ERA Bosentan, dem Prostanoid Epoprostenol oder dem PDE-Hemmer Sildenafil ähnlich gute Ergebnisse (Rosenzweig et al. 1999; Fernandes et al. 2003; Galie et al. 2006; Gupta and Kerkar 2007) über eine Verbesserung der NYHA-Klasse und der körperlichen Leistungsfähigkeit bis hin zur Hämodynamik.

1.4.3 PAH assoziiert mit Portaler Hypertonie (PPHT)

Unter portopulmonaler Hypertonie (PPHT) versteht man eine Assoziation einer portalen Hypertonie (mit oder ohne Lebererkrankung) mit einer pulmonalen Widerstandserhöhung und nur leicht gesteigertem bzw. in schweren Fällen sogar erniedrigtem Herzzeitvolumen bei normalem pulmonalkapillären Wedge-Druck (Mandell et al. 1996). Eine erste Beschreibung dieses Zusammenhangs erfolgte schon 1951 durch Mantz und Craige (Mantz et al. 1951).

Eine Leberzirrhose ist bei 38% aller PHT-Patienten vorhanden und stellt damit einen unabhängigen Risikofaktor dar (McDonnell et al. 1983). Außerdem finden sich bei Patienten, die wegen einer Leberzirrhose transplantiert werden sollen, pulmonale Druckerhöhungen in bis zu 20% und pulmonale Widerstandserhöhungen in ca. 4% der Fälle (Castro et al. 1996). Der genaue Pathomechanismus ist allerdings noch nicht geklärt, es wird vermutet, dass vaskonstriktorische und thrombogene Substanzen wie Serotonin, Neuropeptid Y und TxA nicht mehr in der Leber eliminiert und aus dem Mesenterialgebiet in die Lungenstrombahn eingeschwemmt werden (Wettstein et al. 1996). Dies wäre auch mit der Entdeckung konform, dass sich eine PPHT häufiger bei fortgeschrittener Zirrhose oder einer refraktären Aszites ausbildet als bei einer kompensierten Leberzirrhose (Hadengue et al. 1991; Benjaminov et al. 2003). Andererseits existiert die Meinung, dass die PPHT nicht primär durch die Leberzirrhose, sondern vielmehr durch den portalen Hochdruck an sich entsteht, der ja auch andere Ursachen haben kann. Gestützt wird diese Aussage durch verschiedene Erkrankungen, bei denen sowohl eine PHT als auch eine portale Hypertension besteht, jedoch keine Zirrhose vorhanden ist (nicht-zirrhatische Leberfibrose, extrahepatische Verengung der Vena porta oder nicht-zirrhatischer Leber-Hypertonus bei SLE) (Tokiwa et al. 1993; Woolf et al. 1994; De et al. 1997). Eine weitere Studie kam zu dem Schluss, dass die Schwere der PHT unabhängig von der Schwere der Zirrhose oder der Höhe des portalen Drucks ist, aber eher bei alkoholtoxischen Leberzirrhosen vorzukommen scheint (Edwards et al. 1987; Hadengue et al. 1991). Das vaskuläre Remodelling ist histologisch nicht vom dem der IPAH zu unterscheiden (Mandell et al. 1996). Beide sind durch Vasokonstriktion,

lumenverengendes Wachstum von glatten Muskelzellen und Fibroblasten, plexogene Läsionen und in-situ-Thrombose gekennzeichnet (Krowka et al. 2000; Budhiraja et al. 2003), was einen gemeinsamen Pathomechanismus vermuten lässt. Ebenso wie bei der IPAH existiert eine gesteigerte Ausschüttung von Thromboxan A₂ und eine verminderte Produktion von Prostacyclin (Christman et al. 1992). Jedoch kommt es anders als bei der IPAH zu keiner monoklonalen Proliferation des Endothels, sondern es liegt, wie bei den anderen Formen der PAH auch, eine polyklonale Proliferation vor (Tuder et al. 1999). Das Endothelin spielt in der PPHT ebenfalls eine entscheidende Rolle. So wurden bei zirrhotischen Patienten mit bestehender Aszites fünffach erhöhte Plasmakonzentrationen von ET1 festgestellt, verglichen mit doppelt erhöhten Konzentrationen bei Patienten mit einer kompensierten Zirrhose (Asbert et al. 1993). Es wurde angenommen, dass die erhöhten ET-Level bei fortgeschrittener Zirrhose aus der verminderten Füllung der peripheren Arterien (auf Grund von Vasodilatation und damit vermindertem Gefäßwiderstand) resultieren (Schrier et al. 1988). Jedoch konnte diese These durch Volumenersatz mittels intravenös verabreichtem Albumin oder Saline widerlegt werden, denn während die Aktivität von Renin und die Plasmaspiegel von Aldosteron abnahmen, zeigte sich kein Effekt auf die Endothelin-Konzentration (Asbert et al. 1993). Stattdessen wird davon ausgegangen, dass es durch den Hochdruck und die daraus resultierenden Scherkräfte zu Verletzungen des Endothels in der Lungenstrombahn und damit zu vermehrter Expression von Endothelin kommt (Yoshizumi et al. 1989; Harrison et al. 1998). Die Leber selbst (und auch die Milz) produziert ebenfalls vermehrt ET1, wie an Ratten mit Leberzirrhose und Aszites gezeigt werden konnte. In diesen Tieren war das hepatische ET1-Protein und die mRNA deutlich erhöht, während die ET1-Produktion in anderen Geweben (Lunge, Niere, Aorta) denen von Kontrolltieren gleich (Leivas et al. 1995), Gleiches ist auch beim Menschen belegt (Pinzani et al. 1996). Daraus resultiert die Feststellung, dass ein dualer ET-Rezeptorantagonist in vivo den portalen Druck senkt und in vitro den mikrovaskulären Effekten des ET1 entgegenwirkt (Reichen et al. 1998). Es konnte bewiesen werden, dass Sternzellen reichlich ET-Rezeptoren (besonders ETB) exprimieren, mehr als auf Hepatozyten, sinusoidale Endothelzellen und

Kupffer-Zellen gefunden wurde (Housset et al. 1993; Mallat et al. 1995). Bosentan reduziert die Expression von Kollagen I (wie schon bei den Kollagenosen ausgenutzt) und die des Muskelaktins, jedoch bleibt seine Effektivität in der Behandlung der PPHT strittig, da noch viele Daten von klinischen Studien fehlen (Poo et al. 1999; Gülberg and Gerbes 2005). Genetische oder andere additive Faktoren können in den Krankheitsprozess involviert sein, da nicht alle Patienten mit einer hyperdynamischen Zirkulation eine PPHT entwickeln. In einer retrospektiven Studie lag das Überlebensintervall für PPHT-Patienten im Vergleich zu IPAH-Patienten bei 57 vs. 31 Monaten und die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten bei 76 vs. 64%, 72 vs. 54% und 50 vs. 25% (Herve et al. 1998), allerdings fiel die Überlebensprognose der PPHT-Patienten nicht immer so günstig aus. Bei der medikamentösen Therapie ist zu beachten, dass die Gabe von Antikoagulantien ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen darstellt, da auf Grund der Splenomegalie meist eine Thrombozytopenie vorliegt und es durch die gestörte Leberfunktion zu einer verlängerten Thrombinzeit kommt. Ebenfalls ungünstig ist der Einsatz von Calciumkanalblockern, da diese einen Druckanstieg in den Lebervenen bedingen können (Navasa et al. 1988; Ota et al. 1995), und Beta-Blockern, die zu einem erhöhten Pulmonalarteriendruck (PAP) führen können (Weir et al. 1976). Indiziert sind Diuretika, die den intravasalen Druck senken und damit einer Leberstauung und der Rechtsherzinsuffizienz vorbeugen. Von einer Transplantation als letzte Möglichkeit der Behandlung der PPHT kann nicht gesprochen werden, da die PPHT als höchster Risikofaktor einer OLT (orthotic liver transplantation) gilt (Ramsay 2000; Krowka et al. 2000; Krowka et al. 2004), was sich bei mittlerer bis schwerer Erkrankung in erhöhter Mortalität unter Operation äußert. Des Weiteren ist die PPHT auch nach einer OLT nie ganz reversibel.

1.4.4 PAH assoziiert mit HIV (HRPH)

Bei einer HIV-Infektion wird das Risiko eine PHT zu entwickeln auf etwa 0,5% geschätzt, ausgehend von einer jährlichen Inzidenz von 0,1% (600fach erhöht

gegenüber der Normalbevölkerung) (Opravil et al. 1997). Eher sind HIV-positive Frauen von einer HIV-PAH betroffen als infizierte Männer (Reinsch et al. 2008). Zwar ist die direkte Ursache und die effektive Beziehung zwischen der PHT und dem HI-Virus unklar, ebenso, ob es sich bei dem Virus nur um einen Trigger oder um einen direkten Auslöser der PHT handelt, aber ein Zusammenhang zwischen beiden wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben (Speich et al. 1991; Petitpretz et al. 1994; Smith et al. 1998). Die Histologie unterscheidet sich nicht von der der IPAH mit Intimaproliferation, Mediahypertrophie und plexiformen Läsionen des Endothels (Opravil et al. 1997; Mesa et al. 1998). Konnte 1992 noch kein Nachweis des Virus oder seiner Proteine in den Endothelzellen der Lunge erbracht werden (Mette et al. 1992), beschrieb eine Arbeitsgruppe 14 Jahre später ein HIV-Protein, was sich in den Zellen der zerrissenen Endothelschicht und in monoklonalen Zellen fand. Diesem sogenannten Nef-Protein konnte eine tragende Rolle in der Entwicklung der schweren PHT zugeschrieben werden, nachdem der Nachweis erbracht worden war, dass es in infizierten Rhesusaffen Veränderungen an den Pulmonalgefäßen hervorruft, die denen von Patienten mit HRPD gleichen (Mediahypertrophie, zerrissene, kubische Endothelzellschicht) (Marecki et al. 2006).

HIV-Infizierte haben eine hohe Prävalenz einen erhöhten systolischen pulmonal-arteriellen Druck zu entwickeln, welcher von anderen Risikofaktoren für eine PAH unabhängig ist (Hsue et al. 2008). Es wäre möglich, dass das vermehrte Auftreten der hohen pulmonalen Blutdruckwerte im Zusammenhang mit der antiviralen Therapie (HAART) steht (Reinsch et al. 2008).

Gute Behandlungsergebnisse werden auch hier mit dem Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan erzielt. Eine französische Studie mit 82 HIV-Patienten, die ebenfalls an PAH leiden, erbrachte folgende Ergebnisse: 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten von 73%, 60% und 47%, dabei war in 72% der Fälle die PAH Ursache des Ablebens. Die Überlebenschance für Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im NYHA-Stadium III oder IV befanden, war wesentlich geringer als für Patienten mit NYHA I oder II (60%, 45%, 28% vs. 100%, 90%, 84% in den ersten drei Jahren). Als erfolgreich hat sich die Behandlung mit einer kombinierten antiviralen Therapie zusammen mit i. v.

Epoprostenol erwiesen, während eine Leukozytenkonzentration unter 212 Zellen pro mm³ eine schlechte Prognose darstellt (Nunes et al. 2003).

1.4.5 PAH assoziiert mit anderen Erkrankungen

Ein gehäuftes Auftreten der PAH ist auch im Zusammenhang mit der Einnahme von Drogen und bestimmten Medikamenten, wie Appetitzüglern (Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin), beobachtet worden. Seit es 1967 zu einem epidemieartigen Ausbruch der PHT in der Schweiz, Österreich und Deutschland kam, welcher durch die Einnahme von Aminorex Fumarat ausgelöst worden war (Gurtner 1985), und sich diese Situation 1990 in Frankreich unter Fenfluramin wiederholte (Brenot et al. 1993), ist sicher, dass das Risiko einer PHT mit der Menge des eingenommenen Appetitzüglers steigt - es liegen jedoch keine Erfahrungen mit dem Langzeitgebrauch in Europa vor (Abenheim et al. 1996). Ebenfalls unklar ist der genaue Mechanismus der Pathogenese. Diskutiert wird die indirekte Konzentrationssteigerung von Serotonin (Vasokonstriktor) über einen Block der Aufnahme in die Zellen, über Aktivierung von 5HT₂-Rezeptoren und durch vermehrte Ausschüttung von Serotonin in die Synapsen (Herve et al. 1995; Voelkel et al. 1997). Im Zusammenhang mit der Einnahme von Appetitzüglern wie Fenfluramin und Phentermin wird eine vermehrte Dilatation der Herzkammern diskutiert, die Klappeninsuffizienzen begünstigt (Fleming et al. 2007).

Eine belgische Studie mit 35 PHT-Patienten, 23 davon mit Fenfluramin-Abusus, fand heraus, dass die Erkrankten, die Appetitzügler eingenommen hatten, einen schwereren Verlauf der PHT mit schnellerer Progression und kürzerer Überlebenszeit aufwiesen (Delcroix et al. 1998). Das jedoch widerlegte zehn Jahre später die Arbeitsgruppe um Souza, die in einer retrospektiven Studie von 40 Patienten mit Fenfluramin-assoziiertes PAH dokumentierte, dass es zwischen Fenfluramin-PAH-Patienten und Patienten mit IPAH keinen signifikanten Unterschied gibt, was die Überlebenswahrscheinlichkeit betrifft. Als einziger prognostischer Parameter in der multivariaten Analyse stellte sich der Cardiac Index (CI) heraus (Souza et al. 2008).

Erstaunlicherweise liegt auch bei splenektomierten Patienten eine erhöhte Inzidenz vor, an PHT zu erkranken (Hoepfer et al. 1999). Obwohl man dafür noch keine pathogenetischen Mechanismen kennt, nimmt man an, dass die fehlende Filterfunktion der Milz eine Rolle spielt, indem pathologisch veränderte Erythrozyten länger in der Blutbahn verbleiben und eine Aktivierung der Thrombozyten bewirken. Gleiches gilt für andere Hämoglobinopathien, da jegliche deformierte Erythrozyten gesteigerte Scherkräfte an den Gefäßwänden der pulmonalen Strombahn verursachen und dadurch zu Endothelverletzungen, ähnlich wie bei der PAH, führen. Zusätzlich scheint die Bioverfügbarkeit von NO bei Patienten mit Hämoglobinopathien und dadurch bedingten Gefäßverletzungen erniedrigt zu sein (Minter et al. 2001; Jison et al. 2003).

Ebenfalls mit dem Auftreten der PHT in Verbindung gebracht, werden chronische myeloproliferative Erkrankungen, wie die Polycythemia vera, die essentielle Thrombozytose, das myelodysplastische Syndrom oder die Myelofibrose begleitet von einer myeloischen Leukämie (Rostagno et al. 1991; Marvin et al. 1993; Garcia-Manero et al. 1999; Dingli et al. 2001). Stoffwechselerkrankungen, wie die Glycogenspeicherkrankheit von Gierke oder die Gaucher-Krankheit (Cerebrosidlipidose), können von einer PHT begleitet werden, wobei hier ebenfalls genaue Pathomechanismen unklar sind.

Eine weitere Erkrankung, welche im Zusammenhang mit der Entwicklung einer PHT steht, ist die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler) - sie zeichnet sich durch Funktionsstörungen von arteriovenösen Missbildungen und Teleangiektasien aus. Durch einen möglichen Anstieg im arteriovenösen Shuntvolumen wird der Einsatz von Vasodilantien nicht empfohlen, es wurden aber gute Ergebnisse mit Bosentan erzielt (Verbesserung von HZV, PAP, PVR, 6-MWT und proBNP innerhalb eines Jahres ohne Erhöhung des Shuntvolumens) (Bonderman et al. 2006).

1.5 Klinisches Erscheinungsbild

Körperliche Beschwerden, die dem anamneseführenden Arzt ins Auge stechen sollten, sind Symptome wie Dyspnoe, substernaler und linksseitiger Thoraxschmerz, ähnlich einer Angina pectoris, und das Auftreten von Synkopen

unter körperlicher Belastung. Weiterhin können die Patienten über Schwäche, Palpitationen, Orthopnoe und Hämoptysen klagen. Dabei ist es wichtig die Familienanamnese, Drogen- und Medikamenteneinnahme und sonstige Erkrankungen (Kollagenosen, Leberzirrhose) zu erfassen. Da die frühen Symptome wie Belastungsdyspnoe, Leistungsintoleranz oder Müdigkeit oft lange Zeit falsch gedeutet werden, erfolgt die Vorstellung in einer Spezialambulanz meist erst, wenn sich die PHT manifestiert hat. Im Durchschnitt vergehen 2,5 Jahre vom Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung (Hoepfer 2002), in denen 35% der Patienten drei und 14% sogar fünf Ärzte konsultierten (Wilkins et al. 2002).

Tabelle 2: zeitliches Auftreten von Symptomen (Rich et al. 1987)

	<u>Initiales Symptom (%)</u>	<u>bei Diagnose (%)</u>
Dyspnoe	60	9
Müdigkeit	19	73
Thoraxschmerz	7	47
Beinahe Synkope	5	41
Synkope	8	36
Beinödeme	3	37
Palpitationen	5	33

Bei der körperlichen Untersuchung mit Palpation des Leberpulses ist auf das Auftreten von Ödemen, Pulsation der Halsvenen, Aszites und azetonartigen Foetor zu achten. Auch Veränderungen der Haut, wie Teleangiektasien, Leberhautzeichen, Mundverkleinerung und Frenulumverdickung, können Hinweise auf eine PHT geben. Möglich ist das Auftreten von Heiserkeit (Ortner-Syndrom) durch die Kompression des linken Nervus laryngeus recurrens auf Grund einer vergrößerten Pulmonalarterie (Brown et al. 1957; Gaine 2000). Die Auskultation des Herzens bringt zumeist einen akzentuierten zweiten Herzton, als Zeichen der pulmonalen Druckerhöhung, und bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz systolische Strömungsgeräusche über dem 3. - 5. ICR links parasternal hervor. Liegt eine Pulmonalklappeninsuffizienz vor, so ist diese an einem diastolischen Decrescendogeräusch zu erkennen (Ewert 2006). Jene Patienten fallen in der Echokardiographie bzw. im Herzkatheter durch einen erhöhten rechtsatrialen Druck (RAP) und einen reduzierten

Herzindex auf und haben einen gesteigerten mittleren Pulmonalisdruck (PAPm) (Rich et al. 1987).

Des Weiteren sind verschiedene Laborparameter bei PHT-Patienten verändert, so wurde eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der PHT und dem Spiegel des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) (Wiedemann et al. 1999) gefunden. Ebenfalls häufig erhöht ist die Harnsäure, die in Verbindung steht mit der Höhe des pulmonalen Widerstandes und der rechtsventrikulären Funktion (gesteigerter Füllungsdruck im Vorhof) (Hoepfer et al. 1999; Nagaya et al. 1999) und auf einen eingeschränkten oxidativen Metabolismus hinweist. Das brain natriuretic peptide (BNP), das einen Marker der Herzinsuffizienz darstellt, korreliert eng mit der Ventrikelfunktion. Bei Patienten mit Rechts-Links-Shunts des Herzens ist das BNP erhöht und steht in Beziehung zum Shuntvolumen, zum rechtsventrikulären Druck, mittleren Pulmonalarteriendruck und zum pulmonalen Widerstand (Koch et al. 2006).

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist oft gesteigert und die Hämoglobinkonzentration liegt im oberen Normbereich.

Um die rheumatischen Erkrankungen herauszufiltern, ist neben der Bestimmung der Antikörpertiter (RNA-Ak, Rheumafaktoren, Anti-Phospholipid (APL)-Ak, Antiendothelzell-Ak) eine Differentialdiagnose notwendig. So ist die PHT assoziiert mit einem systemischen Lupus erythematosus (SLE) durch das Auftreten des Raynaud-Syndroms (anfallsweise auftretende Fingerkuppenabblassung durch Gefäßkrämpfe), digitale Vaskulitis und Serositis bei normaler Lungenfunktion und eingeschränkter Diffusionskapazität für CO und erhöhter alveolo-kapillärer Sauerstoffdifferenz charakterisiert. Beim CREST-Syndrom, der limitierten systemischen Sklerose, bei der in 70 - 90% der Fälle Zentromer-Ak nachgewiesen werden, ist das gleichzeitige Auftreten einer interstitiellen Pneumonitis möglich (Seibold et al. 1982). Typischerweise findet man in der Lungenfunktion normale Volumina mit einer Reduktion der Diffusionskapazität und schwerer Hypoxie. Die MCTD vereint die Merkmale von SLE und SSc bei Vorkommen von Anti-Ribonukleoprotein-Ak und APL-Ak, welche zu erhöhtem Risiko von Embolien in der Lungenstrombahn führen (Lang et al. 2003). Genetische Marker der PHT in der systemischen Sklerodermie sind

die HLA-Antigene DR6 und DR52, wobei der Subtyp DR52a im Zusammenhang mit der Lungenfibrose steht, die bei der diffusen Sklerodermie vorkommt (Myers et al. 1989).

1.6 Screening und diagnostische Maßnahmen

Eine regelmäßige Beurteilung von Patienten mit Prädispositionen für die Entwicklung einer PHT kann eine Verschlechterung des Zustandes aufdecken sowie eine frühzeitige Therapie gewährleisten. Mit Hilfe der Doppler-Echokardiographie ist ein Screening der PHT möglich, welches bei Personen aus der Familie von IPAH-Patienten oder mit Genmutationen (BMPR-Gen), aber auch bei Kollagenose-Patienten, Patienten mit angeborenen Herzfehlern oder systemisch-pulmonalen Shunts und bei Patienten mit PPHT und bevorstehender Lebertransplantation durchgeführt werden sollte (Barst et al. 2004). Ziel der Diagnostik ist es, eine PHT auszuschließen bzw. assoziierte Erkrankungen zu erfassen (Gaine et al 1998; Ahearn et al. 2002). Mit Hilfe sowohl nichtinvasiver als auch invasiver Verfahren ist dies möglich. Nach einer gründlichen Anamnese, zu der auch die Familienanamnese zählt, sollte die Basisdiagnostik in Form von Röntgenaufnahme, EKG und Echokardiographie durchgeführt werden.

Ergibt sich hier kein Anhalt für eine PHT, muss in eine andere Richtung weiter diagnostiziert werden.

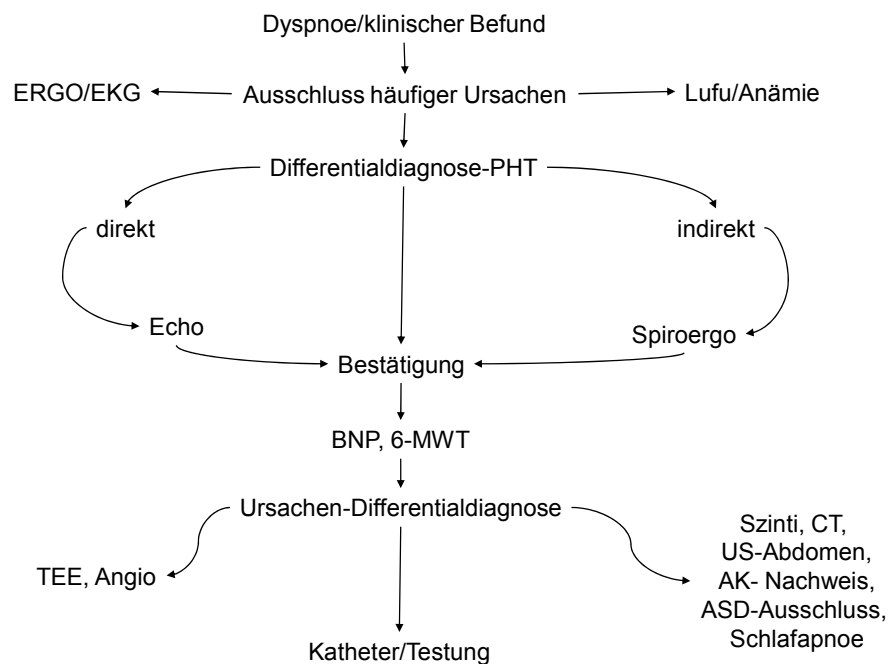


Abbildung 6: Abfolge diagnostischer Maßnahmen bei V.a. PHT

Basisdiagnostik

Thoraxröntgen

Eine Röntgenaufnahme des Thorax lässt dilatierte Pulmonalarterien und bei fortgeschrittener PHT auch eine verbreiterte Herzsilhouette als Zeichen der Rechtsherzhypertrophie erkennen. Auffällig ist auch eine verlängerte Kontaktfläche des Herzens mit dem Sternum in der Seitenaufnahme.

EKG

Das Elektrokardiogramm eignet sich nicht als zuverlässige Screeningmethode (Sensitivität 55%, Spezifität 70%, keine Korrelation mit Hämodynamik- oder Echokardiographiedaten) (Ahearn et al. 2002), da nur Veränderungen durch eine Hypertrophie, übermäßige Belastung oder Dilatation des rechten Herzens zu erkennen sind. Bei der latenten oder leichten pulmonalen Hypertonie aber bestehen im Ruhe-EKG keine charakteristischen Auffälligkeiten (Evers et al. 1992). Hat die PHT sich aber schon auf das Herz ausgewirkt, weist sie sich zumeist durch einen Rechts- oder überdrehten Rechtstyp aus (79%) (Rich et al. 1987). Außerdem können ein (in)kompletter Rechtsschenkelblock und ST-

Streckenveränderungen (Ewert 2006) Anzeichen für eine fortgeschrittene PHT sein.

Doppler-Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie besitzt von allen nicht-invasiven Methoden die höchste Sensitivität, ist damit die wichtigste Screening-Methode und wird bevorzugt in der Verlaufs- und Therapiekontrolle von PHT-Patienten eingesetzt. Typische Befunde einer manifesten PHT sind ein hypertrophierter und dilatierter rechter Ventrikel, ein abgeflachtes Septum (paradoxe Bewegungen möglich), ein dilatierter rechter Vorhof und bei schweren Formen ein kleiner bis mittelgroßer Perikarderguss (Rich et al. 1987; Hinderliter et al. 1997).

Wichtige Parameter sind:

- Geschwindigkeit des Trikuspidal-Reflux Jets (dieser liegt im Normbereich unter 2,8 m/s (in Ruhe), kann bei einer mittelgradigen PHT aber 3,4 m/s überschreiten (Yock et al. 1989)).
- rechtsventrikuläre Ejektionszeit
- rechtsventrikuläre Volumina
- rechtsventrikulärer Index der myokardialen Leistung (Tei-Index)
- Zeitpunkt der mitsystolischen Deceleration der rechtsventrikulären Ejektion
- Perikarderguss

Mittels der TEE kann der rechtsventrikuläre Druck (RVPs) abgeschätzt werden, dieser entspricht dem systolisch pulmonalarteriellen Druck (PAPs). Hierzu wird mittels Pulse-Wave (PW)-Doppler der maximale Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof bestimmt, dieser ergibt sich aus der vereinfachten Bernoulli-Formel: maximaler Druckgradient = $4 \times$ (Geschwindigkeit des Trikuspedalreflux)² und der geschätzte zentralvenöse Druck hinzu addiert (Freyhaus et al. 2005). Die Sensitivität und Spezifität dieser Methode liegt bei 79 - 100% bzw. 60 - 98% (Denton et al. 1997; Kim et al. 2000) und korreliert gut mit den direkten Messungen bei Patienten mit systemischer Sklerose (Denton et al. 1997), Leberversagen und ideopathischer PAH (Shapiro et al. 1997; Kim et al. 2000) .

Spezifische Diagnoseverfahren

Zur weiterführenden Diagnostik und Beurteilung des Schweregrades der PHT dienen eine CT- oder MRT-Untersuchung des Thorax, Belastungstests und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung auf akute kurzwirksame Vasodilatoren.

Belastungstests

Der Sechs-Minutengehtest (6-MWT) hat als Parameter der kardiopulmonalen Leistung für die Prognosestellung große Bedeutung, da er zuverlässig mit dem Therapieerfolg korreliert (Miyamoto et al. 2000). Es ist eine einfache, objektive und gut durchführbare Messung, die häufig den Endpunkt in klinischen Studien aller Art darstellt (Guyatt et al. 1985). Hierbei wird die Strecke in Metern gemessen, die der Patient innerhalb von sechs Minuten in einer ihm angenehmen Geschwindigkeit zurücklegt. Werte über 500 m gelten als normal, eine Gehstrecke unter 380 m unter Therapie spricht für eine eingeschränkte mittelfristige Prognose. Mit der Spiroergometrie (CPET) gelingt es nicht-invasiv eine Vielzahl respiratorischer und kardialer Parameter zu erstellen und damit objektivierbare Informationen über Behandlungseffekte und den Krankheitsverlauf zu gewinnen (Opitz 2004).

Wichtige Parameter sind:

- Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung
- Sauerstoffsättigung ($Sa O_2$)
- VE/VCO_2 -slope (Atemeffizienz)
- maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ max}$)
- endexpiratorischer vs. arterieller pCO_2 unter Belastung

Eine reduzierte körperliche Belastbarkeit ist das Leitsymptom der PHT. Um nun die am Gasaustausch beteiligten Organsysteme beurteilen zu können, benötigt man Parameter wie Ventilation, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe. Alle diese Größen können mit Hilfe der Spiroergometrie gemessen und zu einer objektiven Beurteilung des Schweregrades der PHT herangezogen werden.

Als Ausdruck des reduzierten Herzminutenvolumens findet sich eine verminderte Sauerstoffaufnahme (VO_2) unter maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Sun et al. 2001). Die Ventilation in Ruhe ist vermehrt und

zeigt bei Belastung einen erhöhten Anstieg der Atemeffizienz (Verhältnis von Ventilation zu Kohlendioxidabgabe), was einer ausgeprägten Hyperventilation und gesteigerter physiologischer Totraumventilation, auf Grund eines Ventilations-Perfusions-Mismatch, geschuldet ist (D'Alonzo et al. 1987). Die maximale Herzfrequenz unter Belastung ist gegenüber Gesunden erniedrigt, relativ zur erreichten VO_2 max ist sie jedoch erhöht (niedriger Sauerstoffpuls). Auch die Werte von pCO_2 und $PETCO_2$ sind erniedrigt (meist unter 25 mmHg). Bei einem PFO ist ein Abfall des arteriell systemischen Sauerstoffs zu verzeichnen (Olschewski et al. 2005) sowie ein steiler Anstieg des VE/VCO_2 -slopes (Ewert 2006). Erklären lässt sich das durch den inadäquaten Anstieg des Herzzeitvolumens, bedingt durch die Zunahme des Rechts-Links-Shunts während körperlicher Arbeit, welcher die Sauerstoffaufnahme limitiert. Die konsekutive arterielle Hyperkapnie führt (mehr als die Hypoxämie) zu einer kompensatorischen Steigerung der Atmung mit einer Hyperventilation des pulmonalen Blutflusses, so dass der „gemischt-arterielle“ pCO_2 trotz des zunehmenden Rechts-Links-Shunts konstant gehalten werden kann. Die progressive Abnahme der alveolären CO_2 -Konzentration spiegelt sich in der Abnahme des endexpiratorischen pCO_2 und der Zunahme der VE/VCO_2 -Ratio wider (Sun et al. 2002). Die Patienten erreichen während der Bewegung ein Plateau der Sauerstoffaufnahme (VO_2). Da keine weitere Steigerung der O_2 -Aufnahme mehr möglich ist, wird dieses auch als Kriterium der maximalen Herz-Lungen-Funktion angesehen (Taylor et al. 1955; Wasserman et al. 1994). Fällt die CPET normal aus, kann eine pulmonale Perfusionsstörung so gut wie ausgeschlossen werden (Raeside et al. 2000).

Die hämodynamischen Befunde (PVR und HZV) korrelieren nur schwach mit dem spiroergometrischen Belastungstest (Wasserman et al. 1994). Die Untersuchung lässt aber eine Unterscheidung in pulmonale, kardiale oder muskuläre Ursachen der reduzierten Belastbarkeit zu (Ewert et al. 2005).

Die Sauerstoffaufnahme, die man bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle misst, dient als ein wesentliches Entscheidungskriterium für die Aufnahme in die Warteliste für eine Herz-Lungen-Transplantation.

Rechtsherzkatheter

Die erste Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde 1929 durch Werner Forsmann durchgeführt und gilt heute als Goldstandard in der Diagnostik der PHT und wird allen Patienten bei einem entsprechenden Verdacht empfohlen. Die verfügbaren nicht-invasiven Untersuchungsmethoden reichen der WHO nicht aus, um eine PHT ohne Zweifel zu diagnostizieren (Hoeper et al. 1999). Zur genauen Beurteilung der pulmonalen Hämodynamik mittels Swan-Ganz-Katheter werden erfasst:

- Druck im rechten Vorhof (RAP)
- Rechtsventrikulärer systolischer, enddiastolischer Druck und Mitteldruck (RVPs,d,m)
- Pulmonaler systolischer, diastolischer Druck und Mitteldruck (PAPs,d,m)
- Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP / PC m)
- Arterielle und gemischt-venöse (pulmonalart.) Sauerstoffsättigung (SaO₂, SvO₂)
- Herzzeitvolumen (HZV)
- Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)
- Systemischer systolischer, diastolischer und Mitteldruck (Ao s,d,m)

Alle Messdaten werden bei entspannter Atmung über 20 Sekunden gemittelt und liefern die aussagekräftigsten Befunde der invasiven Diagnostik. Die Testung der Vasodilatationsreserve mittels inhalativem NO, Ilomedin oder intravenösem Epoprostenol bzw. Adenosin (alles kurzwirksame Vasodilantien, die vorrangig den Pulmonalarteriendruck senken) ist wegweisend für die Therapieplanung und sollte mit der Katheterisierung durchgeführt werden. Als positive Responder werden aktuell Patienten definiert, bei denen in der Akuttestung der PAPm um mehr als 10 mmHg auf Werte unter 40 mmHg abfällt, ohne dass es dabei zu einem Abfall des Herzzeitvolumens kommt. Damit besteht die Chance auf ein gutes Ansprechen auf eine Calcium-Kanalblocker- Therapie (Sitbon et al. 2003; Sitbon et al. 2005).

Lungenfunktionsuntersuchung

Bei ca. der Hälfte aller PHT-Patienten lässt sich eine verminderte Vitalkapazität, 82% von der Norm (Rich et al. 1987), nachweisen, welche aus einer zunehmenden Parenchymveränderung resultiert. Zusätzlich auftretende Diffusionsstörungen korrelieren als einziger Parameter der Lungenfunktion mit dem Schweregrad der PHT, gemessen an der Einschränkung spiropulmonaler Parameter, wie VO_2max und $\text{O}_2\text{-Puls}$.

Die bei diffuser systemischer Sklerose häufig beobachtete Lungenfibrose lässt sich durch einen Wert der totalen Lungenkapazität (TLC) bzw. der forcierten Vitalkapazität (FVC) von unter 80% der Norm und einem Verhältnis von forciertem expiratorischen Ein-Sekunden-Wert (FEV1) zu FVC von mehr als 70% nachweisen (Koh et al. 1996).

Bei Zusammenschau der verschiedenen Lungenfunktionsuntersuchungen (Spirometrie, Diffusionsanalyse usw.) ist eine klare Aussage hinsichtlich des Schweregrades der pulmonalen Einschränkungen möglich.

1.7 Therapiemöglichkeiten

Basistherapie

Neben ACE-Hemmern, zur Vasodilatation und Verminderung des vaskulären Remodellings, werden zur unterstützenden Behandlung Diuretika und Digitalispräparate, zur Stabilisierung der Herzkontraktion (Rich et al. 1998), eingesetzt.

Eine bedeutende Rolle kommt den Antikoagulantien zu, denn die verengte pulmonale Strombahn kann durch Mikrothromben verlegt werden und die Fibrinogenspaltprodukte wirken zusätzlich wachstumsfördernd. In (retrospektiven) Studien konnte gezeigt werden, dass antikoagulierte Patienten bessere Prognosen aufwiesen (Fuster et al. 1984; Rich et al. 1992; Frank et al. 1993).

Bei Patienten mit kongenitalen Shuntvitien und mit hepatopulmonaler Hypertonie sollte die Blutverdünnung aber mit Vorsicht bedacht werden, da es zu Hämoptysen und Varizenblutungen kommen kann (Ewert et al. 2005).

Auch die Sauerstoff-Langzeittherapie gehört zum festen Bestandteil der Therapie und wird ab einem Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut von unter 65 mmHg in Ruhe oder einer arteriellen nächtlichen Sättigung von weniger als 85% sowie bei erhöhten Hämatokritwerten angewandt und bewirkt über die Verringerung des Euler-Lillestrand-Reflexes eine moderate Reduktion des PAP (Schulze-Koops 2005). Jedoch zeigt sie bei Erwachsenen mit Eisenmenger-Syndrom kaum einen Effekt, anders als bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die eine gesteigerte Überlebensrate innerhalb von fünf Jahren unter Sauerstoffzufuhr aufweisen (Bowyer et al. 1986), was wohl auf den Grad der Erkrankung zurückzuführen ist (Sandoval et al. 2001).

Spezifische Therapieoptionen

Calciumkanalblocker

Umso größer war und ist die Suche nach geeigneten Therapieformen, um die Obstruktion der Lungengefäße rückgängig zu machen oder wenigstens aufzuhalten. Bis in die Mitte der 90er Jahre wurde noch vorzugsweise mit Calciumkanalblockern als Vasodilantien gearbeitet, jedoch stellte sich heraus, dass nur etwa 10 – 20% der PPH-Patienten therapeutischen Nutzen von den doch potentiell gefährlichen (negative Inotropie, Reizleitungsstörungen, systemischer Blutdruckabfall) Medikamenten hatten und als sogenannte Responder bezeichnet werden konnten (De Backer et al. 2001). Für Patienten, deren PAPm unter Calciumkanalblocker-Gabe nicht um mehr als 10% auf unter 40 mmHg abfällt (Non-Responder), steht die Anwendung von Prostaglandinen und ERA im Vordergrund (Ziesche et al. 2000). Bei PAH-Patienten mit assoziierten Gewebserkrankungen hat sich Nifedipin bis 1994 als sehr effektiv in der Drucksenkung, Erhöhung der Herzauswurfleistung und Verbesserung der Leistungsfähigkeit gezeigt (Alpert et al. 1994). Dennoch ist anzumerken, dass unter den Respondern nur die sicher mit Nifedipin oder Diltiazem behandelt werden konnten, die sich unter der Therapie dauerhaft in den NYHA-Klassen I bis II stabilisieren ließen (Rubin 1997), jene hatten 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten von je 94% im Vergleich von 68%, 47% und 38% bei den Non-Respondern, wie Rich et al. an 64 IPAH-Patienten zeigen konnten

(Rich et al. 1992). Als mögliche Prophylaxemaßnahme bei Patienten mit SSc, die noch keine PHT entwickelt haben, könnte Nifedipin eingesetzt werden, da es die Diffusionskapazität der Lunge für CO anhebt und damit der PHT vorbeugt (Sfikakis et al. 1990).

Stickstoffmonoxid (NO)

Inhalatives Stickstoffmonoxid ist ein effektiver, akut wirksamer Vasodilatator in der PAH, welcher über den Anstieg von cGMP und dem daraus resultierenden Abfall von Calcium in den glatten Muskelzellen der Lungenarterien wirkt (Pepke-Zaba et al. 1991). Jedoch ist eine kontinuierliche Zufuhr notwendig, um den pulmonalen Druck therapeutisch längerfristig zu senken, deshalb beschäftigten sich Studien mit der Gabe von L-Arginin, der Vorstufe des NO. In diesen konnte zum einen gezeigt werden, dass der pulmonale Widerstand durch die Zunahme der endogenen NO-Produktion sank (Mehta et al. 1995), zum anderen blieben die Effekte aber auch aus, so dass die klinische Verwendung von L-Arginin als Zusatztherapie in der PHT noch weiter untersucht werden muss (Boger et al. 1996). NO wird mit Erfolg für die Identifizierung von Respondern bei der inhalativen Testung eingesetzt.

Prostaglandine

Die Prostaglandinverminderung durch den Verlust der Prostaglandinsynthetase im pulmonalen Gefäßbett (Tuder et al. 1999) kann durch systemische oder inhalative Gabe von Prostaglandinen und deren chemischen Analogformen ausgeglichen werden. Prostaglandine reduzieren den pulmonal-arteriellen Druck, steigern die Herzauswurfleistung, verbessern den Sauerstofftransport und sind möglicherweise in der Lage das Gefäßremodeling rückgängig zu machen (Lang et al. 2003). Außerdem unterdrücken sie die Produktion des „connective tissue growth factor“ bei Patienten mit SSc (Stratton et al. 2001) und zeigen im Tierexperiment eine protektive Wirkung gegen die erhöhte Gefäßdurchlässigkeit beim akuten Lungenödem (Miyazawa et al. 1982).

Derzeit sind neben dem intravenös zu applizierenden Epoprostenol (Flolan[®]), und seinem länger anhaltenden Analogon Iloprost (Ilomedin[®] i.v., Ventavis[®] inhal.) das subkutane Trepostinil (Remodulin[®]) sowie die orale Verabreichungsform Beraprost (Dorner[®]) auf dem Markt.

Die Indikation für Epoprostenol besteht wegen der systemischen Nebenwirkungen nur bei Patienten der NYHA-Klassen III und IV, welche auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen oder im 6-Minuten-Gehtest unter 250 m bleiben (Sitbon et al. 2002). Epoprostenol hat sich aber auch bei der Behandlung der PHT im Zusammenhang mit der systemischen Sklerose bewährt, weil die Patienten selten auf andere Therapiemaßnahmen (Calciumantagonisten, Transplantation) ansprechen. Mit dem Prostazyklinanalogon konnten Verbesserungen der Hämodynamik und der Leistungsfähigkeit sowohl in der Kurz- wie auch in der Langzeittherapie erreicht werden (Humbert et al. 1999; Klings et al. 1999), jedoch nicht in der Überlebenszeit (Badesch et al. 2000), wie es nach den erfreulichen Ergebnissen bei IPAH-Patienten zu erwarten war (Sitbon et al. 2002). Zu beachten ist, dass Epoprostenol in der Langzeittherapie der Kollagenose-Patienten weniger effektiv und sicher ist als bei den IPAH-Patienten (McLaughlin et al. 1998; Kong et al. 2003), so könnte eine Thrombozytopenie unter Therapie ausbrechen, ebenfalls beschrieben ist das Auftreten einer Sepsis und eine Pumpverschlechterung des Herzens (Cremona et al. 1995). Da die Halbwertszeit von Epoprostenol nur 1 – 2 Minuten beträgt (Grant et al. 1992), ist die Dauerinfusion mittels einer tragbaren Infusionspumpe und einem permanenten Zentralvenenkatheter nötig, der wiederum das Risiko einer Infektion oder Thrombose in sich birgt. Es existieren Fallstudien zur inhalativen Anwendung von Epoprostenol mit guten Ergebnissen bei Patienten mit SSc und PPHT (Parameswaran et al. 1999; Schroeder et al. 2000). Studien mit Prostacyclinanaloga bei PPHT-Patienten zeigen, dass es neben den verbesserten Hämodynamikwerten der Lungenstrombahn bei 60% der 15 mittel bis schwer erkrankten PPHT-Patienten zum Tod durch Leberversagen nach durchschnittlich 5,5 Monaten kam (Krowka et al. 1999). Weiterhin negativ aufgefallen war die progressive Splenomegalie mit sich verschlechternder Thrombozytopenie und Leukopenie unter der Therapie mit Epoprostenol (Findlay et al. 1999). Jedoch muss die Thrombozytopenie nicht direkt aus der Wirkung des Epoprostenols resultieren, da bei vielen PPHT-Patienten dieses Phänomen auftritt. Eine einheitliche Erklärung ist noch nicht gefunden, vermutet wird zum einen die Zerstörung der Thrombozyten durch die Splenomegalie und

zum anderen deren Beschädigung beim Durchfluss durch die plexiformen Läsionen (Stuard et al. 1972). In einer Studie mit 36 PPHT-Patienten konnte die positive Langzeitwirkung von Epoprostenol bezüglich des PAPm, des PVR und des Cardiac Output belegt werden. Keine Auswirkungen hatte die Therapie mit dem Prostanoidanalogon auf das Überleben der Patienten (Fix et al. 2007).

Auch die Langzeitanwendung von Epoprostenol bei HIV-PAH zeigt gute Ergebnisse. Nach einem Jahr wurde ein mittleres Gefälle in PAP und PVR von 22% und 53% sowie ein Anstieg des Herzzeitvolumens von 67% verzeichnet (Aguilar et al. 2000). Natürlich muss man wie bei allen körperlichen Eingriffen an Immunsupprimierten um das erhöhte Risiko der permanenten i.v.-Therapie wissen.

Iloprost, das stabilere Analogon mit einer Halbwertszeit von 20 – 30 Minuten, verursacht intravenös verabreicht die gleichen Nebenwirkungen wie Epoprostenol, die sich in Kopf- und Gelenkschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden, Hypotonie, Schwindel und Flush äußern. Ansonsten steht es Epoprostenol in nichts nach, es wirkt sogar antiproliferativ und kann die Symptome der systemischen Sklerodermie (digitale Ulcera, Raynaud-Attacken) bessern (Bartosik et al. 1996). Ein klarer Vorteil liegt in der niedrigeren Dosierung: PGI₂ 6 + 2 ng/kg/min; Iloprost 3,4 + 1,8 ng/kg/min (Scott and Highbottom 1990), der geringer ausgeprägten Tachyphylaxie, dem fehlenden Rebound bei akuter Unterbrechung und dem einfacheren Umgang. Als Aerosol in vernebelter Form (seit 2003 in Deutschland zugelassen) verabreicht, treten kaum unerwünschte Wirkungen auf, da der Angriffspunkt auf die Lunge beschränkt bleibt. Ilomedin ist ein potenter Vasodilatator, der verglichen mit Stickstoffmonoxid in der Lage ist, den PAPm stärker zu senken und eine höhere Herzauswurfleistung zu erzielen (Hoepfer et al. 2000). Dafür sind etwa 6 bis 9 Inhalationen am Tag notwendig. In der AIR-Studie, an der 203 Patienten mit NYHA-Stadien III und IV über 12 Wochen mit inhalativem Iloprost behandelt wurden und deren NYHA-Klasse und 6-MWD (Sechs-Minutengehstrecke) sich signifikant verbesserten, konnte dieser positive Effekt belegt werden (Olschewski et al. 2002). Eine weitere Studie konnte ebenfalls eine verbesserte 6-Minuten-Gehstrecke (246 ± 113 vs. 294 ± 115 m) nach dreimonatiger Ilomedin-Gabe belegen, konnte aber auch zeigen, dass keinerlei

Veränderungen in den Lungenfunktionsparametern oder der Diffusionskapazität auftraten (Reichenberger et al. 2007). Langzeitstudien belegen, dass durch Anwendungen über viele Jahre hinweg bei einigen Patienten eine klinische Stabilisierung ohne Toleranzentwicklung möglich ist (Hoeper et al. 2000; Nikkho et al. 2001). Allerdings muss gesagt werden, dass Iloprost i.v. eine stärkere Wirkung besitzt als die inhalative Form. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass Patienten, die unter Vetavis[®] eine klinische Verschlechterung erfahren, mit Iloprost stabilisiert werden können (Ewert et al. 2004). Positive Ergebnisse gibt es in Bezug auf die Anwendung von Iloprost ebenfalls bei SSc und Patienten mit APL-Syndrom. Nach einer Anwendung der maximal tolerierten Dosis kam es nach 32 Wochen zu einer Zunahme des HZV, der Sauerstoffsättigung und der Belastungsgrenze, neben der Abnahme des PVR und der NYHA-Klassen (De La Mata et al. 1994). Zur Anwendung beim CREST-Syndrom und beim SLE gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass ausgewählte Patienten auch längerfristig von den Applikationen profitieren (Launay et al. 2001; Mok et al. 1999). Ebenfalls sicherer ist die Behandlung von an HIV erkrankten PHT-Patienten mit inhalativem Iloprost, da bei intravenöser Zufuhr der Prostaglandine durch die Immunsuppression leichter Portinfektionen entstehen können. Verbesserungen in NYHA, 6-MWD und PVR sind mit Ventavis erbracht worden (Ghofrani et al. 2004).

Für das oral anwendbare Beraprost konnte bewiesen werden, dass es das Gleichgewicht zwischen der Thromboxan- und Prostaglandinsynthese verbessert und möglicherweise gegen das Fortschreiten des Gefäßremodelings wirksam ist (Lang et al. 2003). Trotz einer Halbwertszeit von 30 bis 40 Minuten und einer schnellen Anflutung wird die Anwendung vorrangig für die NYHA-Klassen II und III bei Patienten mit leichteren Formen der PHT, auch assoziiert mit angeborenen Herzfehlern oder Kollagenosen, empfohlen, da sich zwar signifikante Verbesserungen im 6-MWT in den ersten 6 Monaten einstellten, von diesen nach 12 Monaten aber im Vergleich mit einer Placebogruppe nichts mehr zu erfassen war (Barst et al. 2003). Gesichert ist jedoch der dauerhafte DLCO-Anstieg bei Einnahme über 12 Monate bei 9 von 12 Patienten ($12,1 \pm 2,3$ zu $15,5 \pm 4,4$ ml/min/mmHg) mit SSc (Matsuwaka et al. 2002).

Seit 1999 steht das subkutan-applizierbare Treprostenil zur Verfügung, welches in vierfacher Konzentration die gleichen hämodynamischen Wirkungen wie die intravenösen Prostaglandinderivate erzielt und eine Halbwertszeit von 3 – 4 Stunden aufweist (Steffen et al. 1991). Jedoch wurde ermittelt, dass Patienten, die eine PHT assoziiert mit rheumatischen Erkrankungen aufweisen, weniger gut auf Treprostenil ansprachen, wie die „P1-06“-Studie, an der 470 PHT-Patienten über 12 Wochen im Mittel mit 8,4ng Treprostenil pro kg und Minute behandelt wurden, zeigte (Oudiz et al. 2004). Das könnte aber auch daran gelegen haben, dass die Zioldosis aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen (Schmerzen an der Einstichstelle etc.) nicht erreicht wurde. Ein Überlebensvorteil konnte in Langzeitstudien ebenfalls nicht erbracht werden (Simonneau et al. 2002). Den Nebenwirkungen ist es vielleicht auch geschuldet, dass eine inhalative Form des Treprostenils entwickelt wurde, welches in einer kleinen Studie mit drei Patienten zur Austestung kam. Nach einem Hub von 15 µg kam es zum Abfall des PVR um 45,2% (bei NO um 26%), welcher länger als 180 Minuten anhielt. Bei 2 Patienten erbrachte die 3-monatige Therapie Verbesserungen der NYHA-Klassen (IV→III, III→II) und einen Anstieg des 6-MWT von 0 auf 143 m bzw. 310 auf 486 m (Voswinckel et al. 2006). Im gleichen Jahr folgte eine 12-wöchige Studie mit intravenös applizierbarem Treprostenil. An 16 Patienten (darunter sechs mit CTD und zwei mit CHD) wurden Verbesserungen in der 6-Minuten-Gehstrecke um 82 m (von 319 auf 400 m), der Hämodynamik sowie in der körperlichen Belastbarkeit und dem Borg-Index für Dyspnoe erreicht (Tapson et al. 2006).

Endothelin-Rezeptorantagonisten

Endogenes Endothelin ist ein sehr potenter und lang anhaltender Vasokonstriktor und spielt in der physiologischen Regulation des Gefäßtonus eine wichtige Rolle. Es bindet über den ETA-Rezeptor an die glatten Muskelzellen und Fibroblasten und löst dort eine Konstriktion und Proliferation aus. Wogegen die Bindung an den ETB-Rezeptor, der sich vor allem auf Endothelzellen, aber auch auf glatten Muskelzellen, Fibroblasten und Makrophagen befindet, eine erhöhte Ausschüttung von Stickstoffmonoxid und Prostacyclin mit sich bringt. Das und die pulmonale Säuberung des

zirkulierenden Endothelins durch die Wiederaufnahme in endotheliale Zellen bewirkt eine Vasodilatation (Opitz et al. 2006). An Gesunden, wie auch an Patienten mit angeborenen Fehlbildungen des Herzens, wurde festgestellt, dass eine selektive ETA-Blockade zu einer Vasodilatation der Arterien führt, während der Block des ETB-Rezeptors eine Vasokonstriktion vermittelt (Verhaar et al. 1998; Love et al. 2000).

Bosentan (Tracleer[®] - 2002 in Europa für PHT im NYHA-Stadium III zugelassen, seit der 4. Weltkonferenz 2008 auch Zulassung aller ERA für NYHA II) und Sitaxentan (Thelin[®]) blockieren diese Rezeptoren kompetitiv, wobei Bosentan sowohl ETA als auch ETB (ETA:ETB = 1:11) hemmt, während Sitaxentan ein selektiver ETA-Blocker (ETA:ETB = 6500:1) ist (Ewert 2005). Jedoch scheint zwischen beiden Rezeptoren eine Vernetzung zu bestehen (Fukuroda et al. 1994; Clozel et al. 1995; Sato et al. 1995; Fukuroda et al. 1996). Dieser sogenannte cross-talk würde dazu führen, dass, wenn der ETA-Rezeptor blockiert werden würde, der ETB-Rezeptor eine Vasokonstriktion vermitteln könnte. Somit steht die Frage im Raum, wie sinnvoll der Einsatz von selektiven ET-Rezeptoren ist. Während die Clearance von ET-1 durch die ETB-Rezeptoren bewerkstelligt wird, werden die proliferativen Effekte auf die Fibroblasten von beiden Rezeptoren vermittelt, so dass bei Patienten mit systemischer Sklerose durch Bosentan die Produktion von Kollagen I reduziert werden konnte (Shi-Wen et al. 2001). Weiterhin wurde an Ratten bestätigt, dass die orale Gabe von Bosentan vor der Entwicklung einer chronischen hypoxischen pulmonalen Hypertension, Rechtsherz-Hypertrophie und strukturellen Veränderungen der Pulmonalarterien schützt (Eddahibi et al. 1995), Ähnliches wurde aber auch durch die Gabe von Sitaxentan (Tilton et al. 2000) oder Atrasentan (Chen et al. 1997) bewiesen. Somit steht die Effizienz der selektiven ETA-Blockade außer Frage, der zusätzliche Gewinn durch den Block der ETB-Rezeptoren muss noch verifiziert werden.

Die BREATHE-1-Studie erbrachte nach 16 Wochen der Einnahme von 2x125 mg bzw. 2x250 mg Bosentan bei 144 von 213 Patienten, unter denen sich auch 66 PAH-Patienten mit assoziierter SSc und SLE befanden, folgende Ergebnisse: Zunahme der 6-MWD um 40 m, sowie signifikante hämodynamische Verbesserungen und gesteigerte Überlebenserwartungen

von 96% nach einem bzw. 89% nach zwei Jahren im Vergleich zu 69% und 57% bei den 69 Kontrollpersonen (Rubin et al. 2002; Channick et al. 2001). Die Überlebensdaten für Patienten mit CTD unter Bosentan betrugen 86% und 73% nach einem bzw. zwei Jahren (im Gegensatz zu unbehandelten Patienten mit einem Überleben von 45% und 35% (Koh et al. 1996)). Bei 10 bis 20% der Patienten traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Kopfschmerz, Nasenschleimhautschwellungen und Leberenzym erhöhungen auf, weshalb Bosentan-Patienten auch einer engmaschigen Leberenzymwertkontrolle unterzogen werden sollten. Ebenfalls gute Erfolge wurden bei 21 von 24 Patienten mit angeborenen Herzfehlern in einer ersten Langzeitstudie über 12 Monate erzielt (drei mussten die Behandlung wegen erhöhter Leberwerte abbrechen). Dabei kam es zu folgenden Veränderungen: Abfall des PAP von 60 auf 52 mmHg, des RAP von 12 auf 8 mmHg, sowie Abnahme der PVR und des Wedge-Drucks von 663 auf 504 dyne x sec x cm⁻⁵ bzw. von 15 auf 11 mmHg. Des Weiteren erbrachte die Therapie Verbesserungen im 6-MWT und in den NYHA-Klassen der einzelnen Probanden, nur die Sauerstoffsättigung blieb unbeeinflusst (Benza et al. 2006).

Für den spezifischen ETA-Rezeptorblocker Sitaxentan konnte eine bedeutende Gehstreckenverbesserung von PAH-Patienten erwiesen werden (Barst et al. 2004). Langzeitstudien bestätigen Sitaxentan sogar eine anhaltende Effizienz und Sicherheit (Langleben et al. 2004).

Einen Vergleich zwischen den beiden Endothelin-Rezeptorantagonisten liefert die STRIDE-2-Studie (Barst et al. 2006). In dieser doppelt-blinden und placebo-kontrollierten Studie wurde bei 246 PAH-Patienten der hochselektive ETA-Antagonist Sitaxentan (145 PAH-Patienten, 50 mg oder 100 mg/d) mit dem nicht-selektiven ETA- und ETB-Antagonisten Bosentan (84 PAH-Patienten, 125 mg/d) verglichen. Dabei stellten sich weitaus bessere Ergebnisse für Sitaxentan hinsichtlich des Abbruchs der Monotherapie (24% vs. 43%), der klinischen Verschlechterung (28% vs. 39%), des Anstiegs der hepatischen Transaminase (4% vs. 14%) und des Überlebens (96% vs. 88%), alles bezogen auf die Zeitspanne von einem Jahr, heraus. Positive Effekte erzielte die Therapie mit Sitaxentan bei 42 CTD-Patienten in einer 12-wöchigen Studie mit 178 an PAH Erkrankten. Im Vergleich zur Placebogruppe konnte die

Verumgruppe, unter 100 mg bzw. 300 mg Sitaxentan täglich, Fortschritte im 6-MWT, in der NYHA-Klasse, den hämodynamischen Parametern und der Lebensqualität erlangen (Girgis et al. 2007).

Dennoch sollte man die Verbesserung der Hämodynamik und der funktionellen WHO-Klasse bei der PHT, insbesondere bei SSc-Patienten durch Bosentan, welche in anderen Langzeitstudien (Sitbon et al. 2003) bewiesen wurde, nicht außer Acht lassen. So erreichten SSc-Patienten in einer Studie mit Bosentan-Therapie über $1,6 \pm 0,9$ Jahre Überlebensraten von 82% nach einem, 67% nach zwei und 64% nach drei Jahren (Denton et al. 2005) verglichen mit 45%, 35% und 28% laut den Registrierdaten für Patienten mit SSc (Koh et al. 1996; Barst et al. 2003). In der RAPIDS-1-Studie mit 122 Patienten wurde belegt, dass nach 4-monatiger Behandlung mit Bosentan keine neuen digitale Ulzera entstanden (Kawaguchi et al. 1994). Ebenfalls sehr positive Ergebnisse erzielte man bei SSc-Patienten mit zusätzlicher Fibrosierung der Lunge, wie es bei der diffusen Sklerodermie zu beobachten ist. Unter halbjähriger Therapie kam es bei sechs der acht Patienten zu einem Anstieg der 6-MWD von 71,9 m auf 202,6 m und Verbesserung der NYHA-Klasse (Ahmadi-Simab et al. 2006). In den BREATHE-Studien, an denen auch 52 Patienten mit systemischer Sklerodermie oder anderen Bindegewebserkrankungen teilgenommen haben, konnten für diese ein Plus im 6-MWT von 36,8 m und 1- bzw. 2-Jahresüberlebensraten von 82% und 67% verzeichnet werden (Denton et al. 2005; Cozzi et al. 2006).

Auch in der Behandlung der PAH bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern konnte nach 12-wöchiger gut tolerierter Bosentan-Therapie ein Abfall des pulmonalen Drucks festgestellt werden (Barst et al. 2003). Ebenfalls bestätigte sich der ETA-/ETB-Rezeptorantagonist in einer Studie an 86 Kindern der NYHA-Klassen I-IV mit IPAH oder PHT assoziiert mit angeborenen Herzfehlern oder Kollagenosen: nach 2 - 28 Monaten verbesserten 46% ihre NYHA-Klasse, 44% blieben stabil und 10% verschlechterten sich (Rosenzweig et al. 2005). Zehn Studien an 147 erwachsenen CHD-PAH-Patienten unter Bosentantherapie haben gezeigt, dass es zur Verbesserung der funktionellen NYHA-Klasse und objektiv messbaren körperlichen Leistungsfähigkeit kommt (Fine et al. 2009). Diese Erfahrungen werden durch die BREATHE-5-Studie

bekräftigt, der ersten randomisierten, placebokontrollierten Studie von der Anwendung von Bosentan bei Eisenmenger-Patienten (Galie et al. 2006). Kontrovers wird der Langzeiteffekt des Endothelinrezeptorantagonisten beurteilt. So zeigte eine Langzeitstudie über 2,1 Jahre Fortschritte in der NYHA-Klasse und der körperlichen Leistungsfähigkeit (Schulze-Neick et al. 2005), andere Untersuchungen bestätigen aber eher die Erschöpfung des Therapieprofits in der Langzeitanwendung und die Annäherung an die Ausgangswerte (van Loon et al. 2007; Apostolopoulou et al. 2007).

Keine der Studien konnte einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit nachweisen (Adriaenssens et al. 2006).

Eine Studie an 27 CHD-Patienten erbrachte nach oraler Bosentan-Therapie von $15,2 \pm 9,7$ Monaten eine Verbesserung der 6-MWD von 298 ± 92 m auf 364 ± 92 m und bei 13 Patienten eine Reduktion um eine NYHA-Klasse, der pulmonale Widerstand fiel von 1729 ± 102 dyn x sec x cm⁻⁵ auf 1240 ± 699 dyn x sec x cm⁻⁵, Sauerstoffsättigungs- und Leberenzymwerte blieben stabil (Sitbon et al. 2006).

Verschiedene Studien mit Bosentan an PPHT-Patienten kamen alle zu den gleichen Ergebnissen: Zunahme der 6-MWD, der Sauerstoffaufnahme, des Herzzeitvolumens und Abfall von PAP, PVR und des BNP (Clift et al. 2004; Halank et al. 2004; Hinterhuber et al. 2004; Hoeper et al. 2005; Kuntzen et al. 2005; Grandier et al. 2006; Stähler et al. 2006). Wie auch bei anderen PHT-Patienten kam es nur bei einem Prozentsatz von unter zehn zu einer Erhöhung der Transaminasen, welche durch Dosisreduktion rückgängig gemacht werden konnte. Studien an Ratten und Menschen weisen darauf hin, dass dieses Phänomen aus dem inhibitorischen Effekt von Bosentan auf die Gallensalz-Export-Pumpe resultiert, welches zu einer intrazellulären Retention des cytotoxischen Gallensalzes führt (Fattinger et al. 2001).

Ein ebenfalls selektiver ETA-Rezeptorblocker ist Ambrisentan. Die ARIES-1- und ARIES-2-Studie verglichen 202 bzw. 192 Patienten mit PAH, welche mit Ambrisentan in Dosen von 5 oder 10 mg (AIRE-1) und 2,5 und 5 mg (AIRE-2) einmal täglich über 12 Wochen behandelt wurden oder ein Placebopräparat erhielten. Die 6-Minute Gehstrecke nahm in beiden Ambrisentan-Gruppen zu; der mittlere placebokorrigierte Wert lag bei 31 m (P=0.008) und 51 m (P<0.001)

in ARIES-1 mit 5 und 10 mg Ambrisentan, und bei 32 m ($P=0.022$) und 59 m ($P<0.001$) in ARIES-2 mit 2,5 und 5 mg Ambrisentan. Verbesserungen gab es ebenso in der Zeit bis zum klinischen Rückfall (ARIES-2), in der NYHA-Klasse (ARIES-1), Borg-Dyspnoe-Index (beide Studien), und BNP (beide Studien). Kein Patient entwickelte Transaminasenanstiege, die das Dreifache der Norm überschritten (Galie et al. 2008).

Phosphodiesterase-Hemmer

Sildenafil (Revatio®), ein PDE-5/6-Hemmer, bei dem Langzeitstudien mit positiven Ergebnissen in der Therapie der PPH vorliegen, verbessert den 6-MWT signifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe um bis zu 50 m innerhalb von 12 Wochen und auch nach einem Jahr Monotherapie war eine Optimierung von 51 m zu verzeichnen (Galie et al. 2005). In der SUPER-1-Studie konnte an den 278 Patienten mit PAH (davon 84 CTD-Patienten) gezeigt werden, dass unter Therapie mit 20 mg Sildenafil nach 12 Wochen signifikante Verbesserungen in der Gehstrecke (6-MWT + 42 m) sowie in der NYHA-Klasse und bei den hämodynamischen Parametern PAPm und PVR eintraten (Badesch et al. 2007; Badesch et al. 2007). Außerdem führte Sildenafil zu enormen Verbesserungen der Sklerodermie-assoziierten PAH und beim Raynaud-Syndrom (Ghofrani et al. 2002), wie eindrucksvoll an einer Patientin mit Raynaud-Syndrom und Lungenfibrose gezeigt werden konnte. Die Konzentration des BNP, als Marker der Herzinsuffizienz, nahm von 9709 ng/l auf 445 ng/l (nach viermonatiger Sildenafil-Therapie) ab und die 6-Minutengehstrecke nahm von 220 m auf 310 m zu (Rosenkranz et al. 2003).

Bei 44 Patienten mit IPAH oder Eisenmenger-Syndrom führte die Therapie mit Sildenafil zu Verbesserungen der Hämodynamik und der NYHA-Klasse in weniger als zwei Wochen bei einer Optimaldosis von 150 mg/d. (Garg et al. 2007), ähnliche Ergebnisse liegen auch für Patienten mit CHD (unabhängig vom Eisenmenger-Syndrom) vor (Gupta et al. 2007, Lim et al. 2007).

Vardenafil (Levitra®), ein Phosphodiesterase-5-Hemmer mit 20fach höherer Potenz als Sildenafil, zeigt zwar in Kurzzeit-Studien mangelnde Selektivität, was die Lungenstrombahn anbelangt (Ghofrani et al. 2004), aber bei Anwendung über drei Monate stellt sich ein stabiler systemischer Blutdruck ein und die

pulmonalen Effekte der Drucksenkung überwiegen, neben dem Anstieg von Cardiac Output und 6-MWD (Aizawa et al. 2006).

Ebenfalls eine Weiterentwicklung von Sildenafil ist das Taladafil (Cialis®), welches eine stärkere Wirkung gegen die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion zu haben scheint (Tsai et al. 2006). Die PHIRST (Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil)-Studie untersuchte neben der körperlichen Belastbarkeit im 6-MWT auch die Lebensqualität der Patienten (health-related quality of life - (HRQoL)), beides konnte unter der Therapie gesteigert werden. Es fand sich jedoch kein Zusammenhang zwischen den Parametern (Pepke-Zaba et al. 2009).

Tolafentrine, ein Inhibitor der Phosphodiesterasen 3 und 4, welche für den Abbau von cAMP und cGMP verantwortlich sind und damit die Vasodilatation gesteuert durch Prostazyklin, NO und ANP limitieren, kann die hämodynamischen Effekte von inhaliertem Prostazyklin verstärken und verlängern (Schermyly et al. 2000).

Als letzte Optionen in der Behandlung der fortgeschrittenen PHT stehen die atriale Ballon-Septostomie und die (Herz)-Lungen-Transplantation zur Verfügung. Die Ballon-Atrioseptostomie sorgt für eine Entlastung der Stauung vor dem rechten Ventrikel und kann ein adäquates Herzzeitvolumen für den systemischen Kreislauf sicherstellen, allerdings unter Inkaufnahme einer Desaturation, die gut balanciert werden muss. Deshalb dient die Septostomie lediglich als Überbrückung der Zeit bis zur Transplantation (Moscucci et al. 2001; Rothman et al. 1993), da nicht immer bewiesen werden konnte, dass die körperliche Leistungsfähigkeit und das Überleben dadurch gesteigert werden konnten (Nootens et al. 1993; Kerstein et al. 1995; Sandoval et al. 1998). Weiterhin besteht ein nicht unerhebliches Risiko bei der Intervention, damit bleibt die atriale Ballon-Septostomie eine Einzelfallentscheidung.

Eine Transplantation wird nur empfohlen, wenn kardiopulmonale Einschränkungen im Sinne der NYHA-Klassen III und IV bestehen und eine vorangegangene intravenöse Therapie mit Prostanoiden keine Besserung der Prognosefaktoren bringt (Maurer et al. 1998). Oft ausgeschlossen wird diese bei immunsupprimierten Patienten, wie HIV-Infizierten oder Patienten mit CTD,

bei denen auch andere Organe beteiligt sein können. Die Überlebensrate für lungentransplantierte IPAH-Patienten liegt im ersten Jahr nach der Transplantation bei etwa 66% und befindet sich somit deutlich unter dem Durchschnitt von anderen Patientengruppen (z.B. mit zystischer Fibrose oder Emphysem), die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 47% ähnlich der anderer Patienten und die 10-Jahres-Prognose fällt sogar besser aus als bei transplantierten Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung oder idiopathischer Fibrose (Trulock et al. 2006).

Kombinationstherapie

Es gibt viele Ansätze, die bereits bestehenden Therapien untereinander zu kombinieren. Durch ihre unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und Angriffspunkte kann der Effekt auf die PHT und ihre Symptome verstärkt werden. So gibt es bereits Studien (meist 12 Wochen) über den synergistischen Effekt von Bosentan und intravenösem Epoprostenol - BREATHE-2 (Humbert et al. 2004), Bosentan und inhalativem Iloprost - STEP-1 (McLaughlin et al. 2006) und COMBI (Hoeper et al. 2006), Epoprostenol und Sildenafil – PACES. Der Akuteffekt der Kombination aus subkutanem Trepostenil und Sildenafil wurde untersucht (Gomberg-Maitland et al. 2005) und Langzeit-Beobachtungen von der gemeinsamen Wirkung von inhalativem Iloprost und Sildenafil (Wilkens et al. 2001; Ghofrani et al. 2003) sowie Bosentan und Sildenafil (Hoeper et al. 2004) wurden angestellt. Weitere Studien befinden sich in der Durchführung bzw. Auswertung.

Eine kombinierte Therapie, bestehend aus ERA, Prostaglandinen oder PDE-Hemmern, ist als durchaus sinnvoll anzusehen, da der Beginn einer intravenösen Behandlung deutlich verzögert und die PGI₂-Dosis und damit Nebenwirkungen und Kosten deutlich gesenkt werden können. Positive Ergebnisse zur Therapie mit Bosentan zusammen mit Sildenafil konnten bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern erbracht werden. Eine Studie an elf Patienten, unter denen sich vier CHD-Patienten befanden, zeigte eine Optimierung sowohl im 6-MWT und in der NYHA-Klasse als auch in der Hämodynamik und der Sauerstoffsättigung (Lunze et al. 2006). Zu achten ist dabei auf die Wechselwirkungen der Medikamente untereinander, so erhöht

Sildenafil den Bosentan-Spiegel, während Bosentan gleichzeitig den Sildenafil-Spiegel senkt. Eine Erhöhung der Transaminasen durch Bosentan entsprach den Werten, die bei einer Monotherapie ebenfalls auftreten.

Einen synergistischen Effekt in der Senkung des PAP brachte die Kombination von Sildenafil und Beraprost bei CREST-Patienten mit PAH (Miwa et al. 2007).

Auch die Stabilisierung von Patienten, die unter einer Monotherapie Verschlechterungen ihrer Werte erfahren, ist möglich. Das konnte beobachtet werden bei zusätzlicher Gabe von Sildenafil zur inhalativen Iloprost-Therapie (Ghofrani et al. 2003) und bei der Applikation von Bosentan zur oralen, inhalativen oder intravenösen Prostanoid-Medikamentation (Hoeper et al. 2003).

Therapieansätze der Zukunft

Der schnelle Zuwachs an Informationen über die Pathomechanismen der PHT führt zu immer neuen potenziellen therapeutischen Angriffspunkten im Entstehungsprozess der Erkrankung. Neben Rezeptor-Antagonisten für Serotonin (entsteht unter anderem durch aktive Umwandlung von Dexfenfluramin und ist bei Menschen und Tieren mit PHT erhöht (Launay et al. 2002)) sind auch vasoaktive Neuropeptide (z.B. das vasodilatative vasoaktive intestinale Peptid Aviptadil) und antiproliferative Wirkstoffe, wie Imatinib, Rituximab, p38- MAP-Kinase-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Statine, in der Erforschung. Simvastatin führt über die Hochregulierung der GATA-6-Expression (eine Gruppe der Zink-Finger-Transkriptions-Faktoren, die im Zellproliferationsprozess eine wichtige Rolle spielen und bei PHT vermindert sind) zu positiven Effekten im Lungenkreislauf und wirkt in Kombination mit Sildenafil synergistisch (Liu et al. 2009; Zhao et al. 2009).

Rosuvastatin bietet u. a. durch Verminderung der P-Selektinkonzentration (ausschlaggebend für entzündliche und thrombotische Prozesse) Schutz vor PHT, Rechtsherzinsuffizienz und endotheliale Dysfunktion der Koronarien (Barreto et al. 2008; Sun et al. 2008).

Mit Riociguat, einem löslichen Guanylat-Zyklase-Stimulator, haben Forscher in der ersten und zweiten Phase der Zulassungsstudie neben guter Verträglichkeit

eine Senkung des PAP sowie die Anhebung des HZV und der körperlichen Belastbarkeit erzielen können (Belik 2009; Grimminger et al. 2009).

Weiterhin wird das Adrenomedullin, welches im Herz, der Lunge und den Blutgefäßen exprimiert wird und NO-abhängige Vasodilatation vermittelt, als eine Therapieoption herangezogen. Neben anti-inflammatorischen und antioxidativen Effekten trägt es auch zur Natriurese, positiven Inotropie, Angiogenese und Unterdrückung der Aldosteronproduktion bei (O'Callaghan et al. 2007). Mit Hilfe von Retinoid, dem aktiven Metaboliten des Vitamin A, so hat man herausgefunden, kann das durch Serotonin induzierte Wachstum menschlicher Muskelzellen der Pulmonalarterien in vitro gehemmt werden (Preston et al. 2005). Neben diesen und weiteren Ansätzen im Bereich der Aktivierung des Pathomechanismus des Lungenhochdrucks steht die Gentherapie ebenfalls im Fokus der Forschung.

Leitlinien für die Therapie

Um das medikamentöse Vorgehen in den einzelnen Stadien der PHT zu regeln und den Einsatz der verschiedenen Therapieoptionen zu optimieren, haben die European Society of Cardiology (ESC) und die European Respiratory Society (ERS) 2009 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PHT veröffentlicht.

Patienten mit kardiopulmonalen Einschränkungen gemäß NYHA II sollten neben der symptomatischen Therapie mit Antikoagulantien, Sauerstoff und Diuretika auch schon ERA und PDE-5-Hemmer erhalten. Patienten, die auf den Vasoreagibilitätstest positiv reagieren, sogenannte Responder ist im NYHA-Stadium I und II eine hochdosierte Calcium-Antagonisten-Therapie angezeigt, welche bei klinischer Verbesserung auch beibehalten wird. Tritt allerdings eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes auf, gilt auch hier, wie bei Non-Respondern der NYHA-Klassen II und III, die Verabreichung eines ERA oder eines PDE-5-Hemmers. Erfolgt hierauf keine Verbesserung der NYHA-Klasse ist eine inhalative- oder eine Kombinationstherapie indiziert. Greift auch diese Option nicht, bleibt als letzte Möglichkeit die intravenöse Prostanoidtherapie oder die Erwägung einer Vorhofseptostomie bzw. Lungentransplantation (Galie et al. 2009).

Für alle Patienten gilt gleichermaßen die körperliche Schonung, da der Körper auf Belastung mit einem erhöhten Herzzeitvolumen reagiert, welches die PHT erhöht und eine Rechtsherzinsuffizienz herbeiführen kann. Was aber nicht heißt, dass Bewegung gemieden werden soll: ein Übungsprogramm mit niedriger Belastung, wie Spaziergehen oder Intervalltraining auf dem Ergometer drei- bis fünfmal wöchentlich, in Verbindung mit Atemübungen, trägt zur Steigerung der 6-MWD, der Sauerstoffaufnahme und der Lebensqualität bei (Mereles et al. 2006). Es sollten heiße Bäder, eine Schwangerschaft und operative Eingriffe (myokardiales Versagen bei pulmonalhypertensiver Krise) vermieden werden.

Zur weiteren Behandlung der Kollagenosen kann die Steroidtherapie hinzugezogen werden, welche in frühen Krankheitsstadien ohne irreversible Gefäßschäden die Symptome lindern kann, wie von einer Patienten mit MCTD berichtet (Kamata et al. 2005). Ebenso sind Immunsuppressiva oder zytotoxische Medikamente zur Therapie der Grunderkrankung notwendig (Schulze-Koops 2005), da z.B. Cyclophosphamid eine PHT mit Lungenfibrose, wie sie bei einer diffusen Sklerodermie vorkommt, bessern kann (Tashkin et al. 2006). Gleiches bewies auch eine Studie an Patienten mit SLE und CTD, die unter einem monatlichen i.v. Bolus von Cyclophosphamid Anstiege der 6-MWD und weniger pathologische Werte in der Hämodynamik zeigten (Sanchez et al. 2006).

1 Einleitung

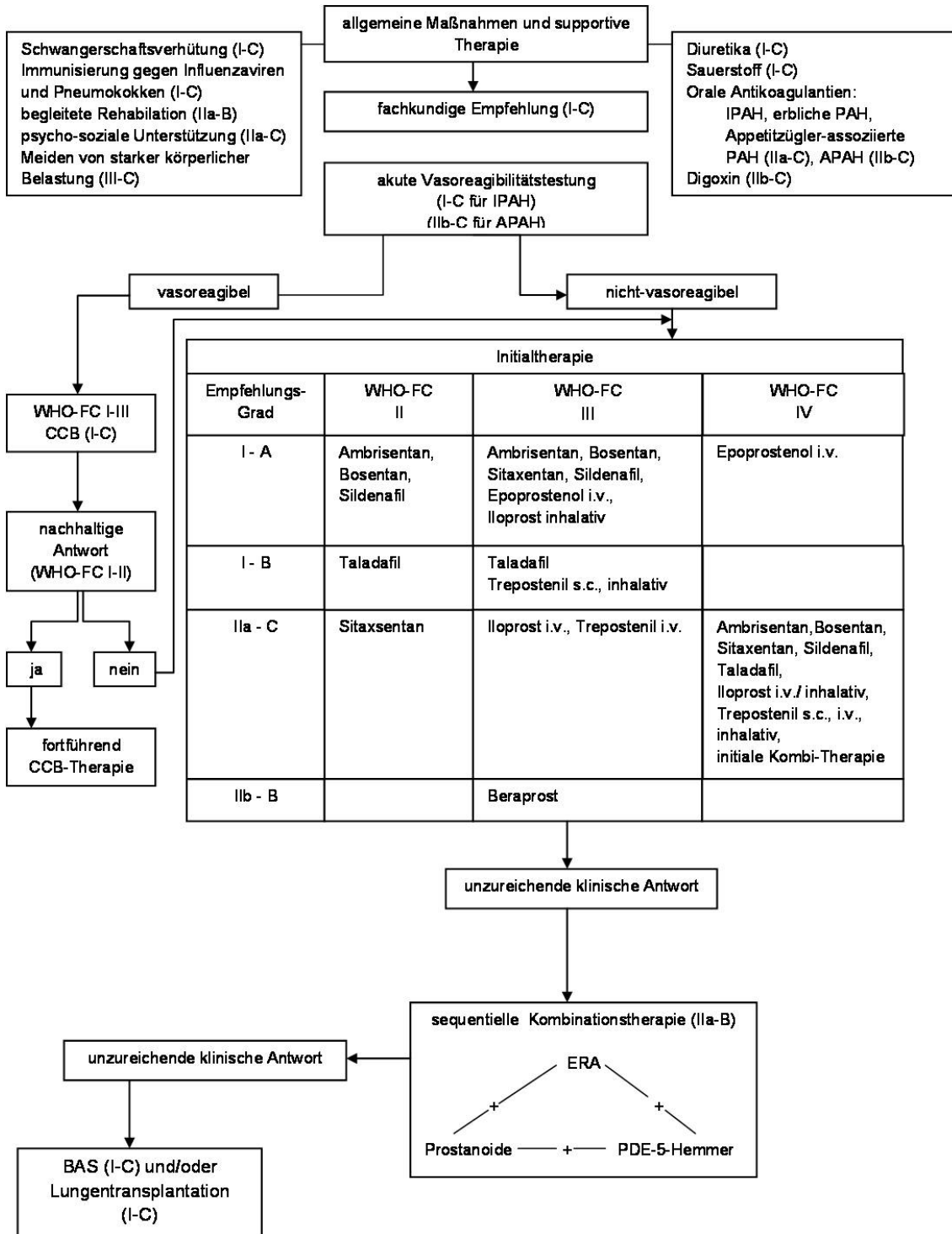


Abbildung 7: Behandlungsalgorithmus nach Empfehlung der ESC/ERS-Guidelines Dez. 2009

APAH: assoziierte Pulmonal arterielle Hypertonie; BAS: Ballon (atriale) Septostomie; CCB: Calcium Kanal Blocker; ERA: Endothelin Receptor Antagonist; IPAH: idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie; WHO-FC: World Health Organization functional class

1.8 Prognosefaktoren

Die kurze Überlebenszeit von durchschnittlich 1 – 2 Jahren nach Diagnosestellung bzw. 2 – 3 Jahren von Beginn der Symptome (Glanville et al. 1987) macht die PHT ohne Behandlung zu einer schnellen, progressiven und tödlichen Krankheit. Und auch vor der Entdeckung des Prostazyklins zur Senkung des pulmonalen Drucks betrug die mittlere Überlebenszeit durch die Therapie nur etwa 2,8 Jahre (D'Alonzo et al. 1991)

Erste systematisch erfasste Daten zum Krankheitsverlauf und den Prognosefaktoren von Patienten mit IPAH liefert das NIH-Register der USA (Fuster et al. 1984; Glanville et al. 1987; D'Alonzo et al. 1991). Diese Daten zeigen Überlebensraten (ohne Transplantation) von 68 – 77%, 52 – 58%, 40 – 56%, 30 – 43% und 22 – 38% nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren. Aber es gibt auch starke individuelle Schwankungen in den Krankheitsverläufen, so existieren Daten über Patienten, deren Krankheit seit Jahrzehnten stabil verläuft oder einzelne, bei denen sogar eine Verbesserung eingetreten ist.

Da die Datenlage zu den sekundären Formen der PHT noch unvollständig ist, kann man bisher nur allgemeingültige Aussagen über die Prognose von diesen Patienten anführen. Bekannt ist, dass Patienten, deren PHT mit Kollagenosen assoziiert ist, eine weitaus weniger gute Prognose als IPAH-Patienten haben (Trad et al. 2006), ohne Therapie besteht ein 2,9fach erhöhtes Todesrisiko (Kawut et al. 2003). Und dass sie weniger gut auf Therapien, z.B. Epoprostenol, ansprechen (Stupi et al. 1986). Überlebenschancen bei der HIV-assoziierten PHT waren denen der IPAH ungefähr gleich (Petitpretz et al. 1994), nur Patienten mit angeborenen Herzfehlern scheinen eine bessere Prognose zu haben (Hopkins et al. 1996) und auf Eporostenol besser anzusprechen (Kuhn et al. 2003).

Durch Untersuchungen mittels Rechtsherzkatheter oder Funktionstests wie dem 6-MWT konnten verschiedene Prognosefaktoren für den Verlauf der PHT ermittelt werden, wie der zentralvenöse Druck (ZVD), der Herzindex (HI) und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) (D'Alonzo et al. 1991).

Hämodynamik

Die prognostische Relevanz von RAP und PAP ist immer noch fraglich. Während einige Arbeitsgruppen diese für entscheidende Parameter in der Verlaufsbeurteilung halten, deren Erhöhung sehr häufig mit früher Sterblichkeit korreliert sei (D'Alonzo et al. 1991; Sandoval et al. 1994; Appelbaum et al. 2001; McGregor et al. 2001; Mukerjee et al. 2003), finden andere Studien keinen Einfluss auf die Überlebenszeit durch einen Anstieg dieser Werte (Kanemoto et al. 1979). Deshalb orientiert man sich in der Prognosebeurteilung stärker an der NYHA-Klasse und dem 6-MWT. Ein vermindertes HZV wird ebenfalls mit kürzerer Überlebenszeit in Verbindung gebracht. (Fuster et al. 1984; Rozkovec et al. 1986; Glanville et al. 1987). Es ist neben dem Verlauf des PAP als Vorhersagewert unter der Therapie relevant (McLaughlin et al. 2002). Damit stellt der Rechtsherzkatheter zwar den Goldstandard in der Diagnose der PHT dar, ist aber in der Verlaufskontrolle nur eingeschränkt aussagekräftig.

Echokardiographie

Im Gegensatz dazu ist die Echokardiographie auch zur Verlaufskontrolle geeignet, da Angaben zur Morphologie, Funktion und dem Vorhandensein eines Perikardergusses gemacht werden können. Ein erhöhter Tei Index (Summe aus isovolumetrischer Kontraktionszeit und isovolumetrischer Relaxationszeit des rechten Ventrikels, dividiert durch seine Ejektionszeit) stellt einen ungünstigen Prognoseparameter dar, da dieser mit vermehrter Sterblichkeit assoziiert ist (Tei et al. 1996; Yeo et al. 1998). Weitere Parameter, die für die Beurteilung des Herzens und der Prognose von PHT-Patienten an Bedeutung gewinnen können, sind: die Veränderung einer partiellen Fläche des rechten Ventrikels (RVFAC), die Fläche des rechten Atrium (RA), die systolische Auslenkung der Trikuspedalklappe (TAPSE) und der systolische Exentritäts-Index (sEI), sowie die Zeit zwischen maximalem An- und Abstieg des Trikuspidalklappenrings (tmp TV).

Eine Untersuchung an 19 Patienten mit PHT erbrachte eine verminderte RVFAC und TAPSE, einen kleineren sEI und größere RA-Flächen. Interessanterweise waren ebenso die P-Welle und der QRS-Komplex

verlängert, ohne Einfluss auf die Herzfrequenz zu haben. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dauert es länger, bis PHT-Patienten den maximalen Trikuspidalklappenring-An- und Abstieg erreichen (Lopez-Candales et al. 2009). Diese Parameter zielen genauso, wie von Dambrauskaite 2007 beschrieben, auf die echokardiographische Darstellung der Anspannungs- und Verformungsmöglichkeiten des rechten Ventrikels ab, die eine neue Möglichkeit zur Erfassung seiner Dysfunktion und Prognoseabschätzung der PHT liefern (Dambrauskaite et al. 2007).

Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

Günstig wirkt sich eine gemischt-venöse Sättigung (SvO_2) von über 63% auf das Überleben der nächsten drei Jahren aus, während hier die Überlebensrate bei 55% liegt, fällt sie bei einer Sauerstoffsättigung unter 63% auf bis zu 17% ab (Higenbottam et al. 1993). Ein Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme, der höchsten Sättigung bei Belastung unter dem 6-MWT und der Gehstrecke wurde beschrieben (Paciocco et al. 2001).

NYHA-Klasse und Lebensqualität

Als ein weiterer Risikofaktor kann die körperliche Belastbarkeit der PHT-Patienten in den NYHA-Klassen III und IV angesehen werden: während das mittlere Überleben unter konservativer Therapie in den NYHA-Klassen I und II 58,6 Monate beträgt, sind die Klassen III mit 31,5 Monaten und IV mit nur 6 Monaten beschrieben. (D'Alonzo et al. 1991). Weiterhin weist eine ausbleibende Besserung der funktionellen Klasse NYHA III oder IV nach dreimonatiger Epoprostenol-Therapie auf eine kurze Überlebenszeit hin (Sitbon et al. 2002).

Um die Lebensqualität von PHT-Patienten zu beurteilen, wurde in den USA ein sogenannter HRQOL (health-related quality of life)-Index eingeführt. Dieser stützt sich auf den Minnesota-Living-with-Heart-failure (MLHF)-Fragebogen, welcher an Patienten mit PAH oder mit chronisch-thrombembolischer pulmonaler Hypertonie angewandt wurde und mehr oder weniger gut mit funktionellen und hämodynamischen Parametern korrelierte. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in der Verbesserung der Bewertung durch die Einnahme von

Vasodilatoren. In der multivariaten Analyse zeigte sich der MLHF als signifikanter prognostischer Faktor (Cenedese et al. 2006).

6-Minutengehtest

Der 6-MWT hat zusammen mit der NYHA-Klasse und den hämodynamischen Werten die größte Aussagekraft in Bezug auf die Prognose der PHT und er korreliert mit der NYHA-Klasse und der VO_2 max. So konnte u. a. in Epoprostenol-Studien herausgefunden werden, dass alle Patienten, die an der Studie unter der konventionellen Therapie betreut wurden und verstarben, beim 6-MWT unter 150 m blieben, während die Epoprostenol-Gruppe mit durchschnittlich 316 ± 18 m und Patienten der konventionellen Gruppe mit 272 ± 23 m überlebten (Barst et al. 1996). Auch in weiteren zwei Studien konnte gezeigt werden, dass der 6-MWT eine unabhängige Vorhersage des Überlebens von Patienten mit IPAH ermöglicht (Raymond et al. 2002; Miyamoto et al. 2000). Prognostisch entscheidend ist, dass die Gehstrecke unter Therapie über 380 m beträgt (Sitbon et al. 2002). Inwieweit sich die Distanz unter Therapie verbessert, ist irrelevant, wenn der Patient nicht die 380m erreicht.

Laborparameter

Die Plasmaspiegel von Endothelin sind in gesunden Probanden niedrig (1 – 2 pg/ml). Sie steigen jedoch bei verschiedenen Erkrankungen, wie der IPAH, an und korrelieren mit hämodynamischen Parametern ebenso wie mit der Laufstrecke im 6-MWT und dem Überleben (Rubens et al. 2001). Patienten, deren Troponin-T-Gehalt im Blut deutlich erhöht ist (als Zeichen für die ischämiebedingte Schädigung des rechten Ventrikels, auf Grund der Minderperfusion der Koronararterien und der Mehrarbeit des rechten Ventrikels gegen den erhöhten Druck im Lungenkreislauf), haben eine weniger gute Chance auf ein risikofreies Überleben (Torbicki et al. 2003). Gleiches gilt für Patienten mit einem BNP-Spiegel von > 180 pg/ml. Der ist über drei Monate gesehen ebenfalls ein unabhängiger Wert für die Vorhersage der Sterblichkeit. Nimmt er unter Therapie ab, besteht eine bessere Prognose als für Patienten mit gleichbleibendem oder ansteigendem Spiegel (Nagaya et al. 2000). Besser als der Spiegel des BNP, welches von Herzmuskelzellen sezerniert wird und Ausdruck der Herzleistung ist, eignet sich jedoch die Bestimmung des inaktiven

Spaltproduktes NT-proBNP (N-terminal BNP). Dieses wird allein über die Nieren eliminiert und hat damit eine längere Halbwertszeit und höhere Plasmakonzentration (Alibay et al. 2004). Eine Untersuchung von SSc-Patienten erbrachte, dass ein NT-proBNP-Spiegel von mehr als 395 pg/ml mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer PHT assoziiert ist und ein 10fach erhöhter Spiegel unter Therapie einen mehr als dreifachen Anstieg der Sterblichkeit bedeutet (Williams et al. 2006). Weitere Studien zeigten eine Korrelation zwischen dem NT-proBNP-Wert und der Gehstrecke im 6-MWT, dem CI, der PVR und des RAP, nicht jedoch mit dem PAP (Fijalkowska et al. 2006; Leuchte et al. 2007). Dort wurde ab einem NT-proBNP-Spiegel von mehr als 1400 pg/ml eine schlechte Langzeitprognose für Patienten mit PHT und IPAH eruiert (Fijalkowska et al. 2006). Aber nicht nur zum Screening ist der NT-proBNP-Spiegel geeignet, sondern auch als Marker für das positive Ansprechen auf eine Bosentan-Therapie, unter welcher er mit seiner Konzentration abfällt (Ciurzynski et al. 2008; Dimitroulas et al. 2008; Simeoni et al. 2008).

Steigende Harnsäure-Konzentrationen finden sich bei Patienten mit IPAH und korrelieren mit dem HZV und der PVR (Nagaya et al. 1999). Ein Harnsäure-Spiegel von über 7 mg/dl ist ein unabhängiger Marker für das eingeschränkte Überleben (Wensel et al. 2002). Als ebenfalls ungünstig erweist sich ein Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktor-Antigens von über 240%, wie sich in einer Studie an 40 Patienten (IPAH, CHD, APL-Syndrom, CTD und Schistosomiasis) zeigte (Lopes et al. 1998). Erhöhte Werte von VEGF, PLA2-LDL (lipoprotein-associated phospholipase A2) und sP-Selektin bei Patienten mit länger bestehender PHT stehen in Zusammenhang mit der endothelialen Dysfunktion und könnten prognostisch Bedeutung erlangen. APL-Ak könnten eine prognostische Aussagekraft bei der Prognose von SLE-Patienten mit PHT aufweisen (Tanaseanu et al. 2007; Papaioannou et al. 2009).

Günstige Prognose-Parameter

Wie zahlreiche Studien belegen konnten, haben PHT-Patienten dann eine gute Prognose, wenn sie unter Therapie das NYHA-Stadium I oder II erreichen, die Gehstrecke im 6-MWT über 380 m beträgt und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max) 10 ml/min/kg übersteigt (Wensel et al. 2002; Sitbon et al. 2002). Ebenfalls für eine verlängerte Lebensdauer spricht ein Anstieg des systolischen Drucks über 120 mmHg und ein Cardiac Index von 2,1 l/min/qm (Ewert et al. 2005). Während bei einem PAPm > 50 mmHg, einem RAPm >10 mmHg, einem PVR >1000 dyn x sec x cm⁻⁵, einer SvO₂ < 63% bzw. eines CI von < 2,0 l/min/m² mit einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr ausgegangen werden muss (Tillman and Speich 1997).

Tabelle 3: Übersicht über die Risikofaktoren des Überlebens von PHT-Patienten angelehnt an die ESC/ERS-Guidelines für PHT (Galie et al. 2009)

Risikofaktoren	niedriges Risiko (gute Prognose)	höheres Risiko (schlechte Prognose)
klinischer Beweis der Rechtsherzinsuffizienz	nein	ja
Fortschreiten der Symptome	allmählich	schnell
NYHA Klasse	II, III	IV
Gehstrecke im 6-MWT	mehr als 500 m	weniger als 300 m
Spiroergometrie	maximale Sauerstoffaufnahme über 10.4 ml/kg/min	maximale Sauerstoffaufnahme weniger als 10.4 ml/kg/min
Echokardiographie	minimale RV Dysfunktion	Perikarderguss, signifikante RV Vergrößerung/Dysfunktion, Größenzunahme rechter Vorhof
Hämodynamik	RAP unter 10 mmHg, CI über 2.5 L/min/m ²	RAP über 20 mmHg, CI unter 2.0 L/min/m ²
BNP	minimal erhöht	signifikant erhöht

Anmerkung: Die meisten verfügbaren Daten beziehen sich auf Untersuchungen von IPAH-Patienten, bisher liegt nur eine kleine Menge an Daten für andere Formen der PAH vor.

Die Aussage über den 6-MWT wird beeinflusst von Alter, Gewicht und Geschlecht.

Die BNP-Spiegel im Serum sind abhängig von verschiedenen Faktoren wie Nierenfunktion, Gewicht, Alter und Geschlecht, deshalb ist es schwierig absolute Zahlen festzulegen.

2 Zielstellung der Arbeit

Ziel der Auswertung der Patientendaten war es, herauszufinden, ob es unter den verschiedenen Erkrankungen, die mit der PAH assoziiert sind,

1. Unterschiede in der Prognose und
2. Unterschiede in den Prognoseparametern für die einzelnen Gruppen gibt.

Dafür wurden die Daten von PHT-Patienten mit angeborenen Shuntvitien, Kollagenosen, portaler Hypertension und zusammenfassend Patienten mit HIV, Appetitzügler-/Drogeneinnahme und anderen Erkrankungen (Mb. Osler, Osteomyelofibrose, Splenopathien) verglichen. Dabei wurden vor allem berücksichtigt:

- die prognostisch wichtigen Parameter, die für jede Gruppe untersucht und bewertet wurden,
- die Therapie,
- die Überlebenszeit.

3 Methodik

3.1 Untersuchungsansatz

Die vorliegende Arbeit erfasst in einer retrospektiven multizentrischen Analyse Patientendaten in dem Zeitraum vom 27.03.1990 bis 28.02.2008.

Alle Patienten mussten eine klinisch und hämodynamisch verifizierbare PHT aufweisen, welche in Verbindung mit Kollagenosen, portaler Hypertonie, angeborenen Vitien des Herzens oder anderen Erkrankungen steht, die eine sekundäre PHT bedingen können. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine vorliegende Herzkatheteruntersuchung mit einem PAPm von über 25 mmHg in Ruhe.

Die Durchführung der Spiroergometrie, der Echokardiographie und des Lungenfunktionstestes waren nicht immer bei jedem Patienten gegeben, was unter anderem auf die unterschiedliche Standarddiagnostik der verschiedenen Zentren zurückzuführen ist.

Von den 180 eingeschlossenen Patienten litten 62 an Kollagenosen, 32 an Leberzirrhose, 69 an kongenitalen Vitien, 4 an HIV und 13 an anderen assoziierten Erkrankungen.

3.2 Verwendete Untersuchungsmethoden

3.2.1 Rechtsherzkatheter

Die Untersuchung des rechten Herzens wird üblicherweise mit einem Ballon-Einschwemmkatheter (Swan-Ganz Katheter) durchgeführt. Dieser wird über die Leiste oder die Vena jugularis bzw. subclavia eingeführt und durch den rechten Vorhof am Beginn der Arteria pulmonalis platziert. Erfasst werden der systolische, diastolische und mittlere pulmonalarterielle Druck (PAPs /d /m), der rechtsventrikuläre systolische (RVESP) und end-diastolische Druck (RVEDP) und der rechtsatriale Mitteldruck (RAP) sowie der pulmonalkapilläre Wedge-Druck (PCWP/PCm). Die systemischen Blutdruckwerte (SAPsyst / diast / mean) und die Herzfrequenz können so ebenfalls direkt bestimmt werden. Das

systemische HZV wurde mit der Thermodilatationsmethode oder nach dem Fick'schen Prinzip ermittelt. Bei den Patienten mit PFO wurde zur Berechnung des pulmonalen HZV (pHZV) ebenfalls das Prinzip nach Fick angewandt, nur dass bei der Berechnung neben der oxymetrisch bestimmten Sauerstoffaufnahme in Ruhe (VO_2), dem Hämoglobinwert und der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2), die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) nicht aus der A. pulmonalis, sondern aus den Vv. cavae verwandt wurde (Bernhard et al. 1969), siehe Formel 1.

$$\begin{aligned} \mathbf{HZV} &= \mathbf{VO_2 / avDO_2} \\ \mathbf{avDO_2} &= \mathbf{CaO_2 - CvO_2} \\ \mathbf{CaO_2} &= \mathbf{Hb \times 1,34 \times \text{arterielle Sauerstoffsättigung}} \\ \mathbf{CvO_2} &= \mathbf{Hb \times 1,34 \times \text{gemischt-venöse Sauerstoffsättigung}} \end{aligned}$$

CaO_2 = arterielle Sauerstoffkonzentration

CvO_2 = gemischtvenöse Sauerstoffkonzentration

Formel 1: Berechnung des Herzzeitvolumens

Des Weiteren wurde die Sauerstofftransportkapazität rechnerisch ermittelt. Es handelt sich hierbei um die von den zirkulierenden Erythrozyten gebundene Sauerstoffmenge. Sie ergibt sich aus dem Sauerstoffgehalt des Blutes und dem HZV.

$$\mathbf{DO_2 = Hb \times 1,34 \times SaO_2 (+ PaO_2 \times 0,0031) \times HZV}$$

Formel 2: Berechnung der Sauerstofftransportkapazität

Aus den gewonnenen Messwerten wurden der pulmonale und systemische Gefäßwiderstand (PVR, SVR) und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ($avDO_2$) berechnet, wie in Tabelle 4 dargestellt. Lag keine Angabe zum Wedgedruck vor, wurde für diesen ein Mittelwert von 12 mmHg eingesetzt.

Tabelle 4: Daten Rechtsherkatheter

Abkürzung	Bedeutung	Formeln / Definition	Einheit	Norm
cm	Körpergröße		cm	
kg	Körpergewicht		kg	
KÖ	Körperoberfläche	$(\text{kg}^{0,425}) \times (\text{cm}^{0,725}) \times 71,43/10000$	m ²	1,5 – 2,0
HF	Herzfrequenz		Schläge/min	60 -90
Hb	Hämoglobinwert		g/dl	m: 13 - 18 w: 11,5 -16,5
O ₂ -Aufnahme	Sauerstoffaufnahme	normographisch ermittelt nach Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, Körperoberfläche	ml/min/m ²	
avDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ohne systemisch-pulmonalen Shunt	$(\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SO}_2 \text{ Ao} / 100) - (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SO}_2 \text{ PA} / 100)$	ml/100 ml	4 – 6
avDO ₂ pulm	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bei systemisch-pulmonalen Shunt	$(\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SO}_2 \text{ Ao} / 100) - (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{vSO}_2 / 100)$	ml/100 ml	4 – 6
DO ₂	Sauerstofftransportkapazität	$\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SO}_2 \text{ Ao} \times \text{HZV}$	ml/min x kg	
CI	Cardiac Index	$\text{HZV} / \text{KÖ}$	l/min/m ²	2,5 – 4,5
HZV	Herzzeitvolumen	$\text{VO}_2 / \text{avDO}_2 / 10$	l/min	5 - 8
HZVp	pulmonales Herzzeitvolumen	$\text{VO}_2 / \text{avDO}_2 \text{ pulm} / 10$	l/min	5 - 8
PVR	pulmonalvaskuläre Resistance	ohne Shunt: $(\text{PAPm} - \text{PCm}) / \text{HZV} \times 80$ mit Shunt: $(\text{PAPm} - \text{PCm}) / \text{HZVp} \times 80$	dyn x sec x cm ⁻⁵	67 ± 30
RAPm	rechtsatrialer Mitteldruck		mmHg	4,5
PAPs	systolischer Pulmonalarteriendruck		mmHg	
PAPd	diastolischer Pulmonalarteriendruck		mmHg	
PAPm	mittlerer pulmonalarterieller Druck		mmHg	15 - 20
PCm / PCWP	Wedgedruck	mittlerer pulmonalarterieller Verschlussdruck	mmHg	8 - 12
SAPs	systolischer arterieller systemischer Druck		mmHg	
SAPd	diastolischer arterieller systemischer Druck		mmHg	
SAPm	mittlerer art. syst.Druck	$(\text{SAPs} + 2 \times \text{SAPd}) / 3$	mmHg	70 -100

venSO ₂ (PA)	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie		%	75
artSO ₂ (Ao)	arterielle Sauerstoffsättigung in der Aorta		%	97

3.2.2 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie-Untersuchung erfolgte nach dem modifizierten Jones-Protokoll auf einem Fahrradergometer (nach einer kurzen Ruhephase beginnt die Belastungsphase mit 1-minütiger Steigerung der Leistung um 16 Watt, bei einer Ausgangslast von 20 Watt) bzw. auf dem Laufband (Naughton-Protokoll, Erhöhung des Steigungswinkels jeweils nach einer Belastungsphase von 2 Minuten). Die Patienten wurden maximal ausgelastet, bis es zum Abbruch durch diese selbst (meist auf Grund von Dyspnoe oder muskulärer Erschöpfung) kam. Ein stabiler Sauerstoffverbrauch (Plateau) wurde von keinem der Patienten erreicht.

Dabei wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Blutgase erfasst. Die Messung der Atemvolumina (VE) und der Gaskonzentrationen (VO₂, VCO₂) erfolgte als breath-to-breath-Analyse mit dem Medical Graphics System (CPX/D, St. Paul, USA) und später mit dem „Jäger-System“ (Fam. Jäger, Würzburg, Deutschland) unter Verwendung der Rudolph'schen Atemmaske. Das Volumeter war an Sauerstoff- sowie Kohlendioxidanalysatoren gekoppelt, welche eine stetige Analyse der Ventilation und der Konzentration der Atemgase ermöglichten. Die Errechnung der Werte erfolgte nach entsprechender Totraum-Korrektur.

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) ging, wenn der Patient seine maximale Leistungsfähigkeit erreicht hatte, oberhalb der anaeroben Schwelle (VO₂AT) als gemittelter Wert der letzten Minute der Belastung (peak VO₂) in die Berechnungen ein. Bestimmt wurde ebenfalls die VO₂ an der anaeroben Schwelle (VO₂AT). Die Ermittlung der anaeroben Schwelle erfolgte nach der V-slope-Methode (Wassermann et al. 1994), hierbei trägt man VO₂ auf der x-Achse und VCO₂ auf der y-Achse auf. Bei genauer Betrachtung des Diagramms

kann man einen flachen Anstieg erkennen, aus welchem ein steiler Anstieg hervorgeht und genau am Schnittpunkt der beiden gedachten Geraden liegt die Laktatazidoseschwelle, ein Maß der anaeroben Schwelle. Zusätzlich wurden erfasst: die end-tidalen Atemgaskonzentrationen (PET_{O_2} , PET_{CO_2}) und die Atemäquivalente (VE/VO_2 , VE/VCO_2). Letztere Parameter dienen zusammen mit der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches in Ruhe sowie bei Belastung.

Zur Abschätzung der Atemeffizienz unter Belastung wurde die Steigung der Relation von VE zu VCO_2 berechnet (VE/VCO_2 -slope), wobei aber nur Werte unterhalb der anaeroben Schwelle berücksichtigt wurden. Zusammen mit dem gemittelten Atemäquivalent VE/VCO_2 über die Zeit ergeben sich zwei Werte zur Beurteilung der Atemeffizienz.

Die maximal mögliche Ventilation (MVV) wurde durch die Multiplikation des einmalig zu Beginn gemessenen FEV_1 -Wertes mit dem Faktor 41 für jeden Patienten errechnet. Aus der Division der maximalen Ventilation (VE) durch den MVV-Wert ergibt sich der sogenannte Dyspnoe-Index, der im Normbereich 0,8 nicht überschreiten sollte und Auskunft über die ventilatorische Limitierung gibt.

Neben den eben genannten Parametern gingen außerdem die Belastungsdauer, der Abbruchgrund, Herzfrequenz und Blutdruck sowie die Sättigung, der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck und das Atemäquivalent für CO_2/O_2 in Ruhe und unter Belastung in die Analyse mit ein.

In der Tabelle 5 sind alle verwendeten Parameter der Spiroergometrie dargestellt. Die EQ_{CO_2} - und die PET_{CO_2} -Werte, der VE/VCO_2 -slope und die Werte der Sauerstoffaufnahme wurden direkt aus den Protokollkurven per Hand ermittelt.

Tabelle 5: Daten Spiroergometrie

Abkürzung	Bedeutung	Formel / Definition/ Normwerte	Einheit
HF-Ruhe	Herzfrequenz in Ruhe	60 - 100	Schläge / min
HF-max	Maximale Herzfrequenz	220 - Lebensalter	Schläge / min
EQCO ₂ Ruhe	Atemäquivalent für CO ₂ in Ruhe		mmHg
EQCO ₂ Belastung	Atemäquivalent für CO ₂ unter Belastung		mmHg
PETCO ₂ Ruhe	endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck in Ruhe		mmHg
PETCO ₂ Belastung	endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck unter Belastung		mmHg
VE/VCO ₂ - slope	Atemeffizienz	VE/VCO ₂ Frauen: 0,13 x Alter +19,9 Männer: 0,12 x Alter +24,4 < 35	
VO ₂ Ruhe	Sauerstoffaufnahme in Ruhe		ml / min
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme	Frauen: (42,8 + kg) x (22,78 - 0,17 x Alter) Männer: kg x (50,72 - 0,372 x Alter)	ml / min
VO ₂ AT	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle	> 40% des Sollwertes von VO ₂ max	ml / min
AT	Anaerobe Schwelle	25 +/- 3	
VEmax	Maximales Atemminutenvolumen		l / min
FEV1	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität		l
AFmax	Maximale Atemfrequenz	40 - 50 x/min	Atemzüge / min
MVV	maximal voluntary ventilation	FEV1 x 41	l / min
VEmax/ MMV	Dyspnoe-Index	VEmax / (FEV1 x 41) < 0,8	
Sättigung Ruhe	Sauerstoffsättigung in Ruhe		%
Sättigung Belastung	Sauerstoffsättigung unter Belastung		%

3.2.3 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Funktionstestung der Lunge beinhaltet die Spirometrie, die Bodyplethysmographie und die Diffusionsanalyse in der „single-breath“-Methode mit Kohlenmonoxid (CO). Dabei haben folgende Werte diagnostische Bedeutung:

Mit Hilfe der Spirometrie werden die Vitalkapazität (VC = Volumen zwischen maximaler Expiration und maximaler Inspiration), der Spitzenfluss (PEF = maximal erreichbare Atemstromstärke bei forcierter Expiration), das forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁, der gemessene Wert sollte mindestens 70% der VC betragen) sowie die maximal expiratorischen Flüsse bei 75%, 50% und 25% der forcierten Vitalkapazität (MEF 75, MEF 50, MEF 25) erfasst.

Parameter wie der Atemwegswiderstand (R_{tot}), die totale Lungkapazität (TLC = Volumen, welches sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet), das Residualvolumen (RV = Volumen, welches man nach maximaler Expiration noch in der Lunge vorfindet) und der Quotient aus RV/TLC wurden mit dem Verfahren der Bodyplethysmografie ermittelt.

Für die pulmonale Diffusionsanalyse wurde im „single-breath“-Verfahren Kohlenmonoxid verwendet, um für Kohlenmonoxid den Transferfaktor der Lunge (TLCO) und den Transferkoeffizienten (KCO) zu bestimmen.

Bei allen Messgrößen gingen die jeweiligen Angaben in Beziehung zum Normwert als Prozentangabe in die Auswertung mit ein. Alle Werte sind mit Bedeutung in Tabelle 6 einzusehen.

Tabelle 6: Daten Lungenfunktionsuntersuchung

Abkürzung	Bedeutung	Einheit
VC	Vitalkapazität	l
TLC	Totale Lungenskapazität	l
FVC	Forcierte Vitalkapazität	l
FEV1	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität	l
FEV1/VC	Tiffeneau-Index	%
PEF	Maximaler expiratorischer Fluss	l/s
MEF75	Maximaler expiratorischer Fluss bei 75% der FVC	l/s
MEF50	Maximaler expiratorischer Fluss bei 50% der FVC	l/s
MEF25	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der FVC	l/s
R _{tot}	Totaler Atemwegswiderstand	%
RV	Residualvolumen	l
RV/TLC	Prozentualer Anteil des RV an der TLC	%
TLCO	Transferfaktor der Lunge für CO	mmol/min/kPa
KCO	Transferkoeffizient der Lunge für CO	mmol/min/kPa/l

Alle Parameter sind zusätzlich in Prozent zum Sollwert angegeben.

3.2.4 Echokardiographie

Für die Darstellung von Septum, Vorhöfen und Kammern eignet sich am besten die transthorakale Ultraschalluntersuchung mit einem Doppler-Echograph (M-Mode, Motion-Mode, eindimensional). Diese liefert Daten über die Größe und Funktionsfähigkeit der einzelnen Herzkomponenten, so z.B. über die Dilatation des rechten Ventrikels, Wandschichtendicken der Kammern und Vorhöfe und den Klappenschluss von Trikuspidal- und Mitralklappe sowie damit verbundene Insuffizienzen. Auch lässt sich das Septum in seiner Form und seiner

Bewegung beurteilen und Perikardergüsse können erkannt werden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) wurde unter Verwendung des apikalen Vierkammerblickes abgeschätzt. Zur Bestimmung des Ejektionsjets wurden der Farbdoppler (flächenhafter Doppler) und der PW-Doppler (Pulsed-Wave-Doppler, gepulste Doppler) verwendet. Zur Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit anhand von Regurgitationsjet an der Trikuspidalklappe im Vierkammerblick wurde der CW-Doppler (Continuous-Wave-Doppler) eingesetzt. Zur Diagnostik von Herzvitien findet die transoesophageale Doppler-Echokardiographie Anwendung.

In die Auswertung miteinbezogen wurden folgende Daten: LVEDD, LVESD, LV-EF, RVEDD, PAPsyst sowie das eventuelle Vorhandensein von einer Trikuspidalinsuffizienz, einem persistierenden Foramen ovale oder eines Perikardergusses.

$$\mathbf{RVPsyst = 4 \times (Vmax)^2}$$

(RVPsyst = rechtsventrikuläre systolische Druck)

Formel 3: Bernoulli-Gleichung nach Halte und Angelson

Nach Abschätzung des rechtsatrialen Druckes entsprechend des Zentralvenendruckes lässt sich mit der Höchstgeschwindigkeit des Trikuspedalreflux-Jets und des ZVD der systolische pulmonale Druck berechnen, wie aus Formel 4 hervorgeht.

$$\mathbf{PAPsyst = 4 \times (Vmax)^2 \text{ der TI} + \text{ZVD}}$$

Formel 4: Berechnung des pulmonal systolischen Drucks

Tabelle 7: Daten Echokardiographie

Abkürzung	Bedeutung	Formel / Definition	Einheit	Norm
LVEDD	linksventrikulärer diastolischer Durchmesser		mm	33 - 56
LVESD	linksventrikulärer systolischer Durchmesser		mm	26 - 42
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion		%	> 70
RVEDD	rechtsventrikulärer diastolischer Durchmesser		mm	<30
RVESD	rechtsventrikulärer systolischer Durchmesser		mm	<30
PAPsyst	Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof	Gradient der TI +ZVD (ZVD = $V_{max}^2 \times 4$)	mmHg	Ruhe: <30
TI	Trikuspidalinsuffizienz			
PE	Perikarderguss			
PFO	persistierendes Foramen ovale			

3.2.5 6-Minutengehtest

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde bei 93 der 180 Patienten ein Gehtest durchgeführt. Hierbei wird die körperliche Leistungsfähigkeit innerhalb von 6 Minuten durch forciertes Gehen auf ebenem Terrain anhand der zurückgelegten Gehstrecke bestimmt.

Der Sechs-Minutengehtest (six-minutes-walk-test = 6-MWT) wurde unter Aufsicht und nach einem standardisierten Protokoll vorgenommen. Vor und nach dem Test gibt der Patient seine subjektiv-empfundene Dyspnoe auf einer Skala von 1 bis 10, der Borg-Skala, an.

Der 6-MWT ist eine entscheidende Messgröße in Studien, in denen der Nutzen von Therapien beurteilt werden soll, und zudem ist er wichtig für die Prognoseabschätzung der PHT.

3.3 Verlaufsbeobachtung

Die Patienten waren von der Erstdiagnose bis zum Stichtag, dem 28.02.2008, unter regelmäßiger Kontrolle. Somit waren eine Datensammlung mit Erfassung von Therapiebeginn, -umstellung und -abbruch und eine fortlaufende Beobachtung des Gesundheitszustands über Jahre möglich.

3.4 Datenerfassung und Statistik

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte multizentrisch. Die erfassten Daten, welche neben den Untersuchungsergebnissen der Spiroergometrie, der Echokardiographie und der Lungenfunktionsprüfung auch die Hämodynamik und Patientendaten (Beginn der Beobachtung, Start und Abbruch verschiedener Medikationen für die PHT, Erreichen von Endpunkten wie Transplantation oder Tod) enthalten, wurden in einer Datenbank (Microsoft® Excel) zusammengefasst und anschließend statistisch mit Hilfe der Software SAS für Windows ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Unter Verwendung von Microsoft Excel wurden die graphischen Darstellungen erstellt.

Bei der deskriptiven Statistik wurden stetige Daten als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD) bzw. durch Angabe des Median und vom Minimum und Maximum wiedergegeben. Nicht-stetige Daten werden als absolute Häufigkeiten und in Prozent angegeben. Überlebensdaten wurden nach der Methode von Kaplan-Meier ermittelt und die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden berechnet und dargestellt. Bei der univariaten Analyse wurde die Signifikanz der Parameter mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse untersucht. Die Cox-Regressionsanalyse wurde mittels der Basisdaten durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen den Variablen und dem kombinierten Endpunkt abschätzen zu können.

Als kombinierter Endpunkt wurden das Transplantationsdatum und der Exitus definiert.

Hazard Ratios, das 95%-Konfidenzintervall für Risikofaktoren sowie χ^2 Werte wurden bestimmt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als signifikant erachtet.

3.5 Methodenkritik

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten mit durchgeführter Rechtsherzkatheteruntersuchung in die Auswertung einbezogen. Die Befunde der Spiroergometrie, Lungenfunktion und Echokardiographie sind nicht in allen Fällen vorhanden. Das kann am gesundheitlichen Befinden der Patienten zum Zeitraum der Erstuntersuchung liegen oder, da es sich um eine multizentrische Analyse handelt, mit dem jeweiligen Zentrum im Zusammenhang stehen.

Die Durchführung der klinischen Untersuchung und Befragung erfolgte durch erfahrenes Personal nach einem einheitlichen Standard. Die Funktionsdiagnostik selber fand immer unter Anleitung erfahrener medizinisch-technischer Assistenten und unter Verwendung kommerzieller Gerätekonfigurationen mit standardisierten Protokollen statt. Lediglich bei der Spiroergometrie sind methodische Unterschiede in der Durchführung auf dem Fahrrad oder dem Laufband relevant. Bei der Auswertung sämtlicher Untersuchungen wurden etablierte internationale Normwerte herangezogen. Die Spiroergometrie an sich wurde manuell durch die Autorin und einen zweiten unabhängigen Untersucher befundet. In allen Fällen kann von einer stabilen Datenlage ausgegangen werden. Durch die fortlaufende Kontrolle von Minimal- und Maximalwerten sind für die einzelnen Funktionswerte bei der Datenübertragung gravierende Fehldaten weitgehend ausgeschlossen.

Die Wahl des Stichtages erfolgte willkürlich. Die so genannten Events, Tod und Transplantationszeitpunkt, wurden anhand der Datenbank sowie den Patientenakten geprüft. Da die Daten fortlaufend aktualisiert wurden und in vielen Fällen ein regelmäßiger persönlicher Kontakt zu den Patienten bestand, sind Fehler in diese Richtung unwahrscheinlich. In acht Fällen, die wir als „lost of follow-up“ verschlüsseln mussten, führte auch ein gezieltes Nachfragen bei den Behörden bezüglich des Vitalstatus nicht zum Erfolg.

Die Berechnung und Auswertung wurde unter fachkundiger Beratung und Kontrolle durch eine Statistikerin erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Fakten

In die Studie wurden 69 Patienten (24 Männer, 45 Frauen) mit einem angeborenem Herzvitium (CHD) eingeschlossen, welche damit den größten Anteil der unterschiedlichen Gruppen ausmachen. Mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren handelte es sich um die „jüngste“ der vier Untergruppen. Im Mittel bestand bei den Patienten dieser Gruppe seit 59 Monaten eine Dyspnoe und die Diagnosestellung der PHT erfolgte im Durchschnitt vor 79 Monaten.

Von den Studienteilnehmern waren am Ende der Datenerhebung 18 verstorben, einer transplantiert und vier konnten nicht weiter verfolgt werden.

In dieser Patientengruppe fand sich bei 31 Patienten ein VSD, 22 Patienten wiesen einen ASD auf, sieben hatten einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli.

Insgesamt stellte sich bei 19 Teilnehmern ein PFO heraus und ebenfalls 19 litten bereits an einer Eisenmangel-Reaktion. Kombinierte Vitien kamen in Form von VSD + ASD bei vier Patienten vor, fünf wiesen einen VSD + PFO auf und drei hatten neben dem ASD einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli.

62 Patienten (56 Frauen und sechs Männer) befanden sich durch eine Kollagenose in der CTD-Untergruppe mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren. Die Dyspnoe als Symptom der PHT wurde im Mittel mit 46 Monaten angegeben und die Diagnosestellung erfolgte im Durchschnitt vor 14 Monaten.

Bei Studienende waren 17 Patienten verstorben, drei transplantiert und von dreien konnten keine weiteren Daten erhoben werden.

Unter den Patienten befanden sich 10 mit der Grunderkrankung einer SSc, sieben hatten einen SLE, jeweils fünf litten an einem Sjögren-Syndrom bzw. einer gemischten Kollagenose, ein Patient wies ein Overlap-Syndrom auf. Unter allen Studienteilnehmern dieser Gruppe befanden sich 16 mit einem CREST- und sieben mit einem Raynaud-Syndrom, bei sieben stellte sich ein PFO heraus und sieben litten ebenfalls an einer interstitiellen Lungenfibrose (ILF).

Die 32 Patienten der Studie, welche eine Leberzirrhose in Verbindung mit der PHT zeigten (25 Männer und sieben Frauen), waren im Mittel 48 Jahre alt. Der Durchschnittswert für die vorhandene Dyspnoe beträgt in dieser Gruppe 25 Monate und die PHT wurde nach 20 Monaten festgestellt.

Knapp über die Hälfte der Teilnehmer (17 Patienten) überlebte, während zwei transplantiert wurden und die Daten eines Patienten nicht bis zum Ende verfolgt werden konnten.

An Nebenerkrankungen zeigte sich bei vier Patienten ein PFO, zwei konsumierten Drogen und ein Patient wies eine Thrombozythämie auf.

In der vierten Gruppe befanden sich 17 Patienten (13 Frauen und vier Männer) mit Erkrankungen des Blut- und Gefäßsystems, einer HIV-Infektion oder anderen Erkrankungen, im Mittelwert waren sie 49 Jahre alt. Die Dyspnoe bestand seit neun Monaten und eine PHT war bei Studienbeginn im Durchschnitt seit fünf Monaten gesichert. Sechs der Patienten verstarben während der Studiendauer.

Von den 17 Patienten waren vier an HIV, vier am Morbus Osler und zwei an einer Osteomyelofibrose erkrankt. Weitere Diagnosen waren Polyzythämia vera, Appetitzüglermisbrauch, Thrombozytämie, Sphärozytose, Morbus Recklinghausen, Hämangiose und Hämochromatose.

Auf die Frage, ob die Patienten während der Dauer ihrer Erkrankung einmal oder sogar mehrmals eine Synkope erlitten hatten, fand sich in der Gruppe der Patienten mit PPHT bei 23,81% eine positive Anamnese, während es bei den Erkrankten mit CHD 22,81%, bei der CTD-PHT 9,09% und bei den sonstigen PHT-assoziierten Erkrankungen 0% waren. Es ist allerdings anzumerken, dass nicht immer bei allen Patienten Angaben über eine Synkope gemacht wurden.

4 Ergebnisse

Tabelle 8: demographische Daten aller Patientengruppen bei Erstvorstellung

	Patienten mit CHD		Patienten mit CTD		Patienten mit PPHT		Patienten mit anderen Erkrankungen	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten	69	100	62	100	32	100	17	100
weibliche Patienten	45	65	56	90	7	22	13	76
männliche Patienten	24	35	6	10	25	78	4	24
NYHA-Stadium I	0	0	0	0	1	3	0	0
NYHA-Stadium II	18	26	8	13	4	13	8	47
NYHA-Stadium III	42	61	47	76	25	78	8	47
NYHA-Stadium IV	9	13	7	11	2	6	1	6
Synkope	13	23	4	9	5	24	0	0
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter (in Jahren)	41	17	57	13	48	13	49	16
Dyspnoe seit (Monate)	60	76	47	87	25	30	9	8
Diagnose seit (Monate)	79	116	14	23	20	36	5	7
6-MWT (in m)	354	122	319	96	317	87	392	110

Tabelle 9: Vitalparameter aller Patientengruppen am Endpunkt der Studie

	Patienten mit CHD		Patienten mit CTD		Patienten mit PPHT		Patienten mit anderen Erkrankungen	
	n	%	n	%	n	%	n	%
lebend	46	67	39	63	17	53	11	65
verstorben	18	26	17	27	12	38	6	35
transplantiert	1	1	3	5	2	6	0	0
loss of follow-up	4	6	3	5	1	3	0	0

Tabelle 10: medikamentöse Therapie aller Patienten (Mehrfachtherapie möglich)

Medikamente	Patienten mit CHD		Patienten mit CTD		Patienten mit PPHT		Patienten mit anderen Erkrankungen	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sauerstoff (O ₂)	8	12	7	11	6	19	3	18
Antikoagulantien (AK)	15	21	13	21	2	6	4	24
Calciumkanalblocker (CCB)	3	4	4	6	1	3	1	6
Kombination (CCB, AK, O ₂)	22	32	24	38	3	9	2	12
keines dieser Medikamente	21	30	14	23	20	63	7	41
Infusion / Inhalation Prostanoiden	12	17	13	21	4	13	0	0
Monotherapie (Bera, Bosen, Sil)	30	43	24	39	14	44	11	65
Kombination (Bera, Bosen, Sil)	7	10	17	27	2	6	2	12
keines dieser Medikamente	20	29	8	13	12	38	4	12

Anmerkung: Bera – Beraprost (orales Prostazyklinanalogon), Bosen – Bosentan (oraler ERA), Sil – Sildenafil (oraler PDE-5-Hemmer)

Die Medikation der Patienten bestand zum einen aus der Basistherapie mit Sauerstoffzufuhr, Antikoagulation und Calciumkanalblockern, wenn sie zu den Respondern zählten, und zum anderen aus der spezifischen Therapie der vasodilatativen Medikamente. Anfangs bestand lediglich die Option der intravenösen, inhalativen oder oralen Gabe von Prostazyklinanaloga, wie Beraprost, erst ab 2002 wurden mit Bosentan und Sildenafil (2006) neue oral anwendbare Substanzklassen in Deutschland zugelassen.

4.2 Deskriptive Statistik ausgewählter Befunde

4.2.1 Hämodynamik

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Erstvorstellung eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, deren ausgewählte Befunde für alle vier Gruppen im Folgenden wiedergegeben sind.

Tabelle 11: Hämodynamik CHD-Patienten

Parameter	Anzahl	MW	Definition patholog.
HF [Schläge/min]	69	85,8 ± 15,1	
Hb [g/dl]	69	15,1 ± 2,9	
avDO ₂ [Vol%]	69	4,7 ± 1,6	> 6
CI [l/min/m ²]	69	2,8 ± 1,1	< 2,4
PVR [dyne x sec x cm ⁻⁵]	69	1580,9 ± 888,2	> 250
RAP m [mmHg]	62	7,3 ± 4,9	> 6
PAP m [mmHg]	69	66,2 ± 20,5	> 25
PC m [mmHg]	69	8,9 ± 2,9	> 12
AO m [mmHg]	66	89,7 ± 14,8	
O ₂ -Sättigung PA [Vol.-%]	69	63,0 ± 9,4	< 75
O ₂ -Sättigung Ao [Vol.-%]	69	87,2 ± 8,4	< 97

Bei den Patienten, die neben der PHT auch an angeborenen Herzfehlern leiden, ergab sich im Mittel eine Herzfrequenz von 86 Schlägen/Minute sowie ein PAPm von 66 mmHg, welcher somit weit über dem physiologischen Normalwert von etwa 15 mmHg in Ruhe lag (Kovacs et al. 2009). Insgesamt

wurde bei 64% der Patienten eine schwere PHT mit einem PAP > 55 mmHg festgestellt.

Weiterhin wurden der PC m, der sich im Durchschnitt bei den Patienten noch unterhalb der pathologischen Grenze befand, und der bei 99% der Patienten stark erhöhte PVR mit einem Mittelwert von 1581 dyne x sec x cm⁻⁵ (physiologische Werte liegen bei < 250 dyne x sec x cm⁻⁵) ermittelt. Die Sauerstoffsättigungen in der Pulmonalarterie und in der Aorta fielen mit 63 % und 87 % zu niedrig und damit pathologisch aus.

Aus den während der Untersuchung erfassten Werten wurde das systemische bzw. bei Patienten mit PFO das pulmonale Herzzeitvolumen berechnet, woraus wir, in Bezug zur Körperoberfläche, den Cardiac Index erstellten, der mit 2,8 l/min/m² im Normalbereich lag und lediglich bei 46% der Patienten (geringster Prozentsatz aller Gruppen) pathologisch war.

Der Druck im rechten Vorhof wurde bei 62 Patienten gemessen und in 44% Prozent der Fälle lagen pathologische Werte von über 6 mmHg vor, bei einem Durchschnittswert von 7,3 mmHg.

Ebenfalls ermittelt wurde die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz, die in dieser Gruppe 4,7 Vol.-% betrug.

Tabelle 12: Hämodynamik CTD-Patienten

Parameter	Anzahl	MW	Definition patholog.
HF [Schläge/min]	62	86,3 ± 16,7	
Hb [g/dl]	62	13,3 ± 2,2	
avDO ₂ [Vol%]	62	5,8 ± 1,8	> 6
CI [l/min/m ²]	62	2,0 ± 0,6	< 2,4
PVR [dyne x sec x cm ⁻⁵]	62	1009,9 ± 638,9	> 250
RAP m [mmHg]	60	8,0 ± 5,9	> 6
PAP m [mmHg]	62	45,8 ± 12,9	> 25
PC m [mmHg]	62	8,9 ± 3,4	> 12
AO m [mmHg]	53	97,0 ± 15,9	
O ₂ -Sättigung PA [Vol.-%]	62	60,7 ± 9,9	< 75
O ₂ -Sättigung Ao [Vol.-%]	62	93,2 ± 5,4	< 97

In der Gruppe der Patienten mit Bindegewebserkrankungen lag die mittlere Herzfrequenz bei 86 Schlägen/Minute, der PAPm fiel mit 46 mmHg niedriger

aus als bei den CHD-Patienten, ebenso der Anteil der Patienten mit schwerer PHT, der in dieser Gruppe bei 21% lag. Der ermittelte Wedge-Druck (PC m) war mit 8,9 mmHg jedoch vergleichbar. Der PVR wurde mit 1010 dyne x sec x cm⁻⁵ gemessen und war in 97% der Fälle pathologisch.

Wie zu erwarten war, lagen die systemischen Sauerstoffsättigungen in den nun folgenden Gruppen höher, in dieser Gruppe wurden gemittelte Werte von 93,2% gemessen.

Der Cardiac Index fiel bei 77% der Patienten mit durchschnittlich 2,0 l/min/m² pathologisch aus ebenso wie der rechtsatriale Druck, der bei 48% der Teilnehmer über 6 mmHg lag.

Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz fand sich im Mittel im physiologischen Bereich unter 6 Vol.-%, wich jedoch in 37% der ausgewerteten Daten vom Normwert ab.

Tabelle 13: Hämodynamik PPHT-Patienten

Parameter	Anzahl	MW	Definition patholog.
HF [Schläge/min]	32	78,8 ± 13,5	
Hb [g/dl]	32	13,4 ± 2,5	
avDO ₂ [Vol%]	32	5,1 ± 1,3	> 6
CI [l/min/m ²]	32	2,6 ± 1,0	< 2,4
PVR [dyne x sec x cm ⁻⁵]	32	819,2 ± 420,7	> 250
RAP m [mmHg]	31	6,5 ± 4,2	> 6
PAP m [mmHg]	32	52,5 ± 12,0	> 25
PC m [mmHg]	32	8,6 ± 3,2	> 12
AO m [mmHg]	31	91,0 ± 12,1	
O ₂ -Sättigung PA [Vol.-%]	32	65,6 ± 6,9	< 75
O ₂ -Sättigung Ao [Vol.-%]	32	93,9 ± 3,7	< 97

Die PPHT-Patienten zeigten mit 78,8 Schlägen/Minute die geringste Herzfrequenz, der PAPm wurde bei 52,5 mmHg gemessen und lag bei 41% über 55 mmHg, der PCm wurde durchschnittlich mit 8,6 mmHg gemessen (zu 13% lagen pathologische Werte vor). Deutlich niedrigere Werte im Vergleich zu den vorangegangenen Gruppen zeigte der PVR mit 819 dyne x sec x cm⁻⁵, jedoch lag sie bei allen Patienten im pathologischen Bereich von > 250 dyne x sec x cm⁻⁵.

Die Sauerstoffsättigungen befanden sich mit knapp 66% und 94% zwar immer noch im pathologischen Bereich, hatten aber im Vergleich zu den anderen Gruppen die höchste Tendenz in Richtung Normalwert.

Im ermittelten Cardiac Index fand sich bei 53% der Patienten ein pathologischer Wert. Der RAPm, der mit 6,5 mmHg nur geringfügig die Norm von 6 mmHg übersteigt, fiel bei 38% pathologisch aus.

Tabelle 14: Hämodynamik - Patienten mit anderen Erkrankungen

Parameter	Anzahl	MW	Definition patholog.
HF [Schläge/min]	17	87,8 ± 14,8	
Hb [g/dl]	17	12,9 ± 3,3	
avDO ₂ [Vol%]	17	5,5 ± 1,9	> 6
CI [l/min/m ²]	17	2,3 ± 0,9	< 2,4
PVR [dyne x sec x cm ⁻⁵]	17	884,3 ± 463,1	> 250
RAP m [mmHg]	16	8,4 ± 5,6	> 6
PAP m [mmHg]	17	49,5 ± 14,9	> 25
PC m [mmHg]	17	9,4 ± 1,5	> 12
AO m [mmHg]	15	86,0 ± 17,8	
O ₂ -Sättigung PA [Vol.-%]	17	61,9 ± 10,6	< 75
O ₂ -Sättigung Ao [Vol.-%]	17	93,5 ± 3,5	< 97

Menschen, welche unter HIV leiden, Drogen oder Appetitzügler konsumiert haben bzw. andersartig erkrankt sind, bildeten die heterogene vierte Gruppe in der Betrachtung von PHT-Patienten.

Im Mittel wies diese Gruppe eine Herzfrequenz von 88 Schlägen/Minute auf, der PAPm lag bei 49 mmHg und damit unter dem von den PPHT- und CHD-Patienten, in 24% der Fälle war eine schwere PHT vorhanden.

Der PCm mit 9,4 mmHg war der höchste aller vier Gruppen, befand sich aber im Durchschnitt noch im normalen Bereich (< 12 mmHg). Der Gefäßwiderstand im pulmonalen Strombett wurde mit 884 dyne x sec x cm⁻⁵ gemessen, wie schon in der PPHT-Gruppe wiesen alle Patienten einen pathologischen Wert auf.

Die Sauerstoffsättigungen des pulmonalen und systemischen Kreislaufs ähnelten mit 62% und 93,5% denen der CTD- und PPHT-Gruppe.

4 Ergebnisse

Durch die Division des Herzzeitvolumens mit der Körperoberfläche ergab sich ein mittlerer Cardiac Index von $2,3 \text{ l/min/m}^2$, ein leicht pathologischer Wert, geht man von $2,4 \text{ l/min/m}^2$ aus.

Ebenfalls pathologisch war der Druck im rechten Vorhof, der mit durchschnittlich $8,4 \text{ mmHg}$ bei 47% der Patienten zu hoch lag.

Tabelle 15: Hämodynamik Vergleichstabelle

Parameter	Patienten mit CHD	Patienten mit CTD	Patienten mit PPHT	Pat. mit anderen Erkrank.
	MW	MW	MW	MW
HF [Schläge/min]	$85,4 \pm 15,1$	$86,3 \pm 16,7$	$78,8 \pm 13,5$	$87,8 \pm 14,8$
Hb [g/dl]	$15 \pm 2,9$	$13,3 \pm 2,2$	$13,4 \pm 2,5$	$12,9 \pm 3,3$
avDO ₂ [Vol%]	$4,7 \pm 1,6$	$5,8 \pm 1,8$	$5,1 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,9$
CI [l/min/m^2]	$2,8 \pm 1,2$	$2,0 \pm 0,6$	$2,6 \pm 1,0$	$2,3 \pm 0,9$
PVR [$\text{dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$]	$1580,9 \pm 888,2$	$1009,9 \pm 638,9$	$819,2 \pm 420,7$	$884,3 \pm 463,1$
RAP m [mmHg]	$7,2 \pm 4,9$	$8,0 \pm 5,9$	$6,5 \pm 4,2$	$8,4 \pm 5,6$
PAP m [mmHg]	$65,1 \pm 21,3$	$45,8 \pm 12,9$	$52,5 \pm 12,0$	$49,5 \pm 14,9$
PC m [mmHg]	$8,9 \pm 3,0$	$8,9 \pm 3,4$	$8,6 \pm 3,2$	$9,4 \pm 1,5$
AO m [mmHg]	$90,1 \pm 15,1$	$97,0 \pm 15,9$	$91,0 \pm 12,1$	$86,0 \pm 17,8$
O ₂ -Sättigung PA [Vol.-%]	$63,4 \pm 9,7$	$60,7 \pm 9,9$	$65,6 \pm 6,9$	$61,9 \pm 10,6$
O ₂ -Sättigung Ao [Vol.-%]	$87,5 \pm 8,5$	$93,2 \pm 5,4$	$93,9 \pm 3,7$	$93,5 \pm 3,5$

4.2.2 Spiroergometrie

Eine spiroergometrische Untersuchung konnte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 132 Patienten durchgeführt werden, wobei je nach Zentrum einige diese auf dem Laufband und einige auf dem Fahrrad absolvierten.

Tabelle 16: Spiroergometrie CHD-Patienten

Parameter	Anzahl	MW
HF max [Schläge/min]	47	130,6 ± 28,7
RR Belast sys [mmHg]	43	146,0 ± 31,0
RR Belast diast [mmHg]	43	81,5 ± 16,9
VE / VCO ₂ Ruhe [ml/min]	42	48,6 ± 11,5
VE / VCO ₂ Belast [ml/min]	34	44 ± 10,7
PET CO ₂ Ruhe [ml/min]	41	25,6 ± 4,6
PET CO ₂ Belast [ml/min]	32	24,7 ± 7,5
VE / VCO ₂ -slope	48	56,5 ± 17,9
VO ₂ max [ml/min/kg]	50	13,1 ± 4,2
VO ₂ AT [ml/min/kg]	28	11,0 ± 3,9
VE max [l/min]	47	44,9 ± 15,8
VE / MMV [%]	45	52,8 ± 19,3
SaO ₂ Belast [%]	33	75,8 ± 14,9

Bei den Patienten der CHD-Gruppe stieg die Herzfrequenz unter Belastung von 83 auf 131 Schläge/Minute an und der systemische Blutdruck erreichte im Mittel Werte von 146 mmHg systolisch und 82 mmHg diastolisch.

Die anaerobe Schwelle konnte bei 30 Patienten ermittelt werden und lag um 11 ml/min/kg.

Die maximale Sauerstoffaufnahme wurde mit durchschnittlich 13,1 ml/min/kg gemessen. Die Atemeffizienz über die Belastung wird mit dem VE/VCO₂-Äquivalent berechnet, welches im Mittel Werte um die 44 erreichte. Der VE/VCO₂-slope lag im Durchschnitt bei 57. Bei Werten über 35 geht man von einem pathologischen Befund aus, dieser lag bei 86% der Patienten vor.

Die Ausschöpfung der maximal möglichen Ventilation, berechnet als Quotient aus VE max/MMV, lag durchschnittlich bei 53%. Bei Werten über 80% würde man von einer pulmonalen Limitierung sprechen, an dieser litten knapp 9% der untersuchten Patienten.

Nach Erreichen der maximalen Belastbarkeit bestimmte man bei 34 Patienten die arterielle Sauerstoffsättigung, diese lag im Durchschnitt bei 76%.

Tabelle 17: Spiroergometrie CTD-Patienten

Parameter	Anzahl	MW
HF max [Schläge/min]	43	129,7 ± 20,6
RR Belast sys [mmHg]	35	136,7 ± 30,5
RR Belast diast [mmHg]	35	87,2 ± 14,5
VE / VCO ₂ Ruhe [ml/min]	42	48,0 ± 11,3
VE / VCO ₂ Belast [ml/min]	39	45,6 ± 10,9
PET CO ₂ Ruhe [ml/min]	38	25,9 ± 5,2
PET CO ₂ Belast [ml/min]	34	23,8 ± 6,5
VE / VCO ₂ -slope	44	55,0 ± 16,3
VO ₂ max [ml/min/kg]	45	11,7 ± 3,4
VO ₂ AT [ml/min/kg]	33	9,6 ± 2,8
VE max [l/min]	45	47,0 ± 19,2
VE / MMV [%]	43	60,2 ± 18,7
SaO ₂ Belast [%]	22	90,5 ± 5,3

Während der Belastung kam es bei den CTD-Patienten zu einer Zunahme der Herzschläge von 91 auf 130 pro Minute, der systemische Blutdruck stieg auf 137/87 mmHg.

Bei 33 Patienten konnte die anaerobe Schwelle bestimmt werden, die im Durchschnitt bei 9,6 ml/min/kg lag, während die maximale Sauerstoffaufnahme Werte um 12 ml/min/kg ergab.

Das Äquilibrium zu CO₂ (EQ CO₂) und der VE/VCO₂-slope zeigten mit 46 bzw. 55 ähnliche Zahlen wie in der CHD-Gruppe, der Anteil pathologischer Werte lag in dieser Gruppe bei 84%.

Unterschiede zeigten sich bei der Betrachtung der maximal möglichen Ventilation (VE max/MMV), welche mit durchschnittlich 60% deutlich schlechter ist. 6,5% der Patienten wiesen eine Ventilationsstörung mit Werten von über 80% auf. Die arterielle Sauerstoffsättigung erreichte mit 90,5% fast Normalwerte.

Tabelle 18: Spiroergometrie PPHT-Patienten

Parameter	Anzahl	MW
HF max [Schläge/min]	23	125,2 ± 27,0
RR Belast sys [mmHg]	21	138,0 ± 20,8
RR Belast diast [mmHg]	21	80,6 ± 11,0
VE / VCO ₂ Ruhe [ml/min]	23	46,2 ± 9,7
VE / VCO ₂ Belast [ml/min]	22	41,2 ± 8,1
PET CO ₂ Ruhe [ml/min]	23	27,6 ± 6,2
PET CO ₂ Belast [ml/min]	21	27,7 ± 7,4
VE / VCO ₂ -slope	24	43,3 ± 12,2
VO ₂ max [ml/min/kg]	25	14,8 ± 4,5
VO ₂ AT [ml/min/kg]	19	11,1 ± 2,7
VE max [l/min]	23	54,6 ± 16,5
VE / MMV [%]	23	48,4 ± 15,8
SaO ₂ Belast [%]	14	91,6 ± 6,3

Die Patienten mit der Diagnose PPHT zeigten mit einer Belastungsherzfrequenz von 125 Schlägen/Minute den geringsten Anstieg aller vier Gruppen. Der maximal erreichte systemische Blutdruck wurde mit 138 / 81 mmHg gemittelt.

Der Übergang zur anaeroben Muskelarbeit setzte bei einer durchschnittlichen Sauerstoffventilation von 11,1 ml/min/kg ein.

Die höchste Sauerstoffaufnahme betrug im Mittel 14,8 ml/min/kg.

Für die CO₂-Abatmung (VE/VCO₂) unter Belastung ergab sich ein Durchschnittswert von 41,2 und der ermittelte VE/VCO₂-slope betrug 43,3. Es lagen in 72% der Fälle pathologische Werte vor.

Es konnten Werte für die Ausschöpfung der maximal möglichen Ventilation und der Sauerstoffsättigung von 48% und knapp 92% ermittelt werden. Bei 6% der Untersuchten wurde eine Perfusionsstörung festgestellt.

Tabelle 19: Spiroergometrie - Patienten mit anderen Erkrankungen

Parameter	Anzahl	MW
HF max [Schläge/min]	11	133,7 ± 20,7
RR Belast sys [mmHg]	10	139,8 ± 40,3
RR Belast diast [mmHg]	9	75,3 ± 17,2
VE / VCO ₂ Ruhe [ml/min]	9	43,3 ± 12,1
VE / VCO ₂ Belast [ml/min]	8	42,3 ± 12,3
PET CO ₂ Ruhe [ml/min]	7	26,5 ± 3,2
PET CO ₂ Belast [ml/min]	6	25,8 ± 4,4
VE / VCO ₂ -slope	11	46,4 ± 14,8
VO ₂ max [ml/min/kg]	11	15,0 ± 5,7
VO ₂ AT [ml/min/kg]	8	12,0 ± 5,0
VE max [l/min]	10	52,5 ± 19,1
VE / MMV [%]	10	45,7 ± 18,5
SaO ₂ Belast [%]	6	88,3 ± 9,5

In dieser heterogenen Gruppe kam es zu einem Herzfrequenzanstieg von 94 auf 134 Schläge/Minute unter Belastung, sowie einem erreichten Blutdruck von 140/75 mmHg.

Bei knapp der Hälfte der Patienten konnte die anaerobe Schwelle mit 12 ml/min/kg bestimmt werden.

Die maximale Sauerstoffaufnahme wurde durchschnittlich bei 15 ml/min/kg erreicht.

Für das CO₂-Äquilibrium und den VE/VCO₂-slope bei Belastung wurden Werte von 42,3 bzw. 46,4 ermittelt, die Atemeffizienz war bei 82% der Patienten als pathologisch anzusehen.

Die bestmögliche Ausschöpfung der maximal möglichen Ventilation konnten diese Patienten mit 46% erzielen, während die gemessene Sauerstoffsättigung durchschnittlich nur 88% betrug. Eine pulmonale Limitierung lag bei keinem Patienten dieser Gruppe vor.

Tabelle 20: Spiroergometrie Vergleichstabelle

Parameter	Patienten mit CHD	Patienten mit CTD	Patienten mit PPHT	Pat. mit anderen Erkrank.
	MW	MW	MW	MW
HF max [Schläge/min]	130,6 ± 28,7	129,7 ± 20,6	125,2 ± 27,0	133,7 ± 20,7
RR Belast sys [mmHg]	146,0 ± 31,0	136,7 ± 30,5	138,0 ± 20,8	139,8 ± 40,3
RR Belast diast [mmHg]	81,5 ± 16,9	87,2 ± 14,5	80,6 ± 11,0	75,3 ± 17,2
VE / VCO ₂ Ruhe [ml/min]	48,6 ± 11,5	48,0 ± 11,3	46,2 ± 9,7	43,3 ± 12,1
VE / VCO ₂ Belast [ml/min]	44 ± 10,7	45,6 ± 10,9	41,2 ± 8,1	42,3 ± 12,3
PET CO ₂ Ruhe [ml/min]	25,6 ± 4,6	25,9 ± 5,2	27,6 ± 6,2	26,5 ± 3,2
PET CO ₂ Belast [ml/min]	24,7 ± 7,5	23,8 ± 6,5	27,7 ± 7,4	25,8 ± 4,4
VE / VCO ₂ -slope	56,5 ± 17,9	55,0 ± 16,3	43,3 ± 12,2	46,4 ± 14,8
VO ₂ max [ml/min/kg]	13,1 ± 4,2	11,7 ± 3,4	14,8 ± 4,5	15,0 ± 5,7
VO ₂ AT [ml/min/kg]	11,0 ± 3,9	9,6 ± 2,8	11,1 ± 2,7	12,0 ± 5,0
VE max [l/min]	44,9 ± 15,8	47,0 ± 19,2	54,6 ± 16,5	52,5 ± 19,1
VE / MMV [%]	52,8 ± 19,3	60,2 ± 18,7	48,4 ± 15,8	45,7 ± 18,5
SaO ₂ Belast [%]	75,8 ± 14,9	90,5 ± 5,3	91,6 ± 6,3	88,3 ± 9,5

4.2.3 Lungenfunktion

Insgesamt 170 der 180 Patienten wurden bei der Erstvorstellung einer Lungenfunktionsuntersuchung unterzogen.

Tabelle 21: Lungenfunktion CHD-Patienten

Parameter	Anzahl	Absolutwert	Prozentwert	Def.patho.
VC [l]	62	2,8 ± 0,9	74,9 ± 17,0	< 80 %
TLC [l]	61	5,2 ± 1,2	92,0 ± 14,3	< 80% / >120%
FVC [l]	62	2,7 ± 0,9	74,0 ± 18,2	< 80 %
FEV1 [l]	62	2,1 ± 0,8	69,2 ± 17,8	< 80 %
FEV1 / FVC [%]	62	78,6 ± 10,1		< 75%
PEF [l/s]	61	5,3 ± 1,9	70,9 ± 19,5	
Rtot [%]	60	131,0 ± 76,4		
RV [l]	60	2,3 ± 0,8	129,3 ± 38,6	> 120%
RV / TLC [%]	52	137,4 ± 29,1		>120%
TLCO [mmol/min/kPa]	51	6,3 ± 2,1	67,4 ± 18,7	< 80 %
KCO [mmol/min/kPa]	28	1,5 ± 0,9	77,0 ± 25,3	< 80 %

In der Gruppe der CHD-Patienten fielen 63% der Patienten durch eine restriktive Ventilationsstörung mit einer Vitalkapazität (VC) unter 80% auf. Bei 37% konnte eine obstruktive Funktionsstörung mit einer forcierten

4 Ergebnisse

expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1) kleiner 75% der funktionellen Vitalkapazität (FVC) festgestellt werden.

Im Mittel lagen die Vitalkapazität bei 75% und die FEV1 bei 69% vom Soll.

Bei der Auswertung der Bodyplethysmographie zeigte sich ein durchschnittliches Residualvolumen (RV) von 129% der Norm, bei 48% der Patienten lagen pathologische Werte vor. Zeichen einer Lungenüberblähung zeigten sich bei einem Quotienten von RV zu TLC > 120% bei 65% der Patienten.

Die Diffusionsanalyse ergab im Durchschnitt eine TLCO von 69% bzw. KCO von 72 % der Norm. 16 Patienten litten unter einer Diffusionsstörung mit einem TLCO unterhalb von 80%.

Tabelle 22: Lungenfunktion CTD-Patienten

Parameter	Anzahl	Absolutwert	Prozentwert	Def.patho.
VC [l]	61	2,5 ± 0,8	80,8 ± 22,6	< 80 %
TLC [l]	55	4,8 ± 1,4	93,8 ± 25,3	< 80% / >120%
FVC [l]	59	2,5 ± 0,7	81,3 ± 21,7	< 80 %
FEV1 [l]	61	2,0 ± 0,7	93,3 ± 106,5	< 80 %
FEV1 / FVC [%]	57	82,7 ± 13,8		< 75%
PEF [l/s]	58	5,1 ± 1,9	78,9 ± 24,7	
Rtot [%]	50	110,9 ± 67,6		
RV [l]	53	2,2 ± 0,9	113,4 ± 42,6	> 120%
RV / TLC [%]	44	125,6 ± 30,2		>120%
TLCO [mmol/min/kPa]	43	3,8 ± 1,7	46,5 ± 19,2	< 80 %
KCO [mmol/min/kPa]	23	0,8 ± 0,3	52,6 ± 19,4	< 80 %

Unter den Patienten mit Kollagenosen als Begleitdiagnose befanden sich jeweils 46% mit einer restriktiven und 28% mit einer obstruktiven Ventilationsstörung.

Die mittlere Vitalkapazität lag mit 81% im Durchschnitt knapp über dem definierten pathologischen Grenzwert, die FEV1 konnte durchschnittlich mit 93,3% vom Soll angegeben werden.

Etwas mehr als ein Drittel (38%) der Patienten wiesen eine relative Lungenüberblähung auf.

Die gemittelten Werte der Diffusionsparameter befanden sich mit 46,5% und 53% weit im pathologischen Bereich. Von den 44 Patienten mit aufgeführtem TLCO litten 31% an einer manifesten Diffusionsstörung.

Tabelle 23: Lungenfunktion PPHT-Patienten

Parameter	Anzahl	Absolutwert	Prozentwert	Def.patho.
VC [l]	31	3,5 + 0,9	81,7 + 18,6	< 80 %
TLC [l]	28	6,3 + 1,6	98,7 + 21,5	< 80% / >120%
FVC [l]	31	3,4 + 0,9	83,5 + 17,8	< 80 %
FEV1 [l]	31	2,7 + 0,7	80,3 + 17,9	< 80 %
FEV1 / FVC [%]	28	80,0 + 18,6		< 75%
PEF [l/s]	29	6,6 + 1,9	80,5 + 21,4	
Rtot [%]	28	106,2 + 51,5		
RV [l]	26	2,4 + 0,7	118,8 + 31,4	> 120%
RV / TLC [%]	27	124,7 + 44,4		>120%
TLCO [mmol/min/kPa]	23	5,4 + 1,9	56,9 + 13,7	< 80 %
KCO [mmol/min/kPa]	17	0,9 + 0,3	65,8 + 11,6	< 80 %

Die Durchschnittswerte der VC, der FEV1 und der FEV1 in Bezug zur forcierten Vitalkapazität befanden sich bei den PPHT-Patienten mit 81,7%, 80,3% und 80,0% alle im Normbereich. Bei 14 Patienten wurde eine restriktive, bei 12 Patienten eine obstruktive Funktionsstörung der Ventilation festgestellt.

Es zeigte sich auch in dieser Gruppe in 36% der Fälle eine relative Lungenüberblähung mit einem RV/TLC von > 120% sowie auch ein erhöhtes Residualvolumen von > 120%. Die gemessenen Werte für die Diffusion waren dementsprechend niedrig und erreichten nur knapp 57% bzw. 66% des Solls.

An einer Diffusionsstörung litten 5 der 26 auf diesen Parameter hin untersuchten Patienten.

Tabelle 24: Lungenfunktion Patienten mit anderen Erkrankungen

Parameter	Anzahl	Absolutwert	Prozentwert	Def.patho.
VC [l]	16	3,2 + 1,1	89,4 + 18,3	< 80 %
TLC [l]	16	5,3 + 1,3	94,4 + 15,1	< 80% / >120%
FVC [l]	16	3,2 + 1,1	90,3 + 21,6	< 80 %
FEV1 [l]	16	2,5 + 0,8	87 + 25,2	< 80 %
FEV1 / FVC [%]	16	83,6 + 13,1		< 75%
PEF [l/s]	16	6,4 + 2,7	89,2 + 30,6	
Rtot [%]	15	110,5 + 46,1		
RV [l]	16	2,1 + 0,6	108,7 + 27,7	> 120%
RV / TLC [%]	12	110,3 + 18,8		>120%
TLCO [mmol/min/kPa]	12	6,1 + 1,9	72,9 + 16,4	< 80 %
KCO [mmol/min/kPa]	5	1,5 + 0,5	87,7 + 26,5	< 80 %

Die für die vierte Gruppe erhobenen Daten zeigen eine mittlere Vitalkapazität von 89%, eine FEV₁ von 87% sowie einen Quotienten aus FEV₁ und FVC von 84%. Ventilationsstörungen restriktiver Art wurden bei einem Viertel der Patienten, obstruktiver Art bei 19% der Untersuchten festgestellt.

Eine relative Lungenüberblähung lag bei 4 von 12 daraufhin getesteten Patienten vor, ein RV > 120% bestand bei 44%. Der Transferfaktor der Lunge für CO lag durchschnittlich bei 73%, während sich der Transferkoeffizient mit 88% sogar im Normalbereich befand.

Eine Diffusionsstörung lag bei 19% der Patienten vor.

Tabelle 25: Lungenfunktion Vergleichstabelle

Parameter	Patienten mit CHD		Patienten mit CTD		Patienten mit PPHT		Patienten mit anderen Erkrankungen		Definition pathologisch
	Absolutwert	Prozentwert	Absolutwert	Prozentwert	Absolutwert	Prozentwert	Absolutwert	Prozentwert	
VC [l]	2,8 ± 0,9	74,9 ± 17,0	2,5 ± 0,8	80,8 ± 22,6	3,5 ± 0,9	81,7 ± 18,6	3,2 ± 1,1	89,4 ± 18,3	< 80 %
TLC [l]	5,2 ± 1,2	92,0 ± 14,3	4,8 ± 1,4	93,8 ± 25,3	6,3 ± 1,6	98,7 ± 21,5	5,3 ± 1,3	94,4 ± 15,1	< 80% / > 120%
FVC [l]	2,7 ± 0,9	74,0 ± 18,2	2,5 ± 0,7	81,3 ± 21,7	3,4 ± 0,9	83,5 ± 17,8	3,2 ± 1,1	90,3 ± 21,6	< 80 %
FEV1 [l]	2,1 ± 0,8	69,2 ± 17,8	2,0 ± 0,7	93,3 ± 106,5	2,7 ± 0,7	80,3 ± 17,9	2,5 ± 0,8	87 ± 25,2	< 80 %
FEV1 / FVC [%]	78,6 ± 10,1		82,7 ± 13,8		80,0 ± 18,6		83,6 ± 13,1		< 75%
PEF [l/s]	5,3 ± 1,9	70,9 ± 19,5	5,1 ± 1,9	78,9 ± 24,7	6,6 ± 1,9	80,5 ± 21,4	6,4 ± 2,7	89,2 ± 30,6	
Rtot [%]	131,0 ± 76,4		110,9 ± 67,6		106,2 ± 51,5		110,5 ± 46,1		
RV [l]	2,3 ± 0,8	129,3 ± 38,6	2,2 ± 0,9	113,4 ± 42,6	2,4 ± 0,7	118,8 ± 31,4	2,1 ± 0,6	108,7 ± 27,7	> 120%
RV / TLC [%]	137,4 ± 29,1		125,6 ± 30,2		124,7 ± 44,4		110,3 ± 18,8		> 120%
TLCO [mmol/min/kPa]	6,3 ± 2,1	67,4 ± 18,7	3,8 ± 1,7	46,5 ± 19,2	5,4 ± 1,9	56,9 ± 13,7	6,1 ± 1,9	72,9 ± 16,4	< 80 %
KCO [mmol/min/kPa]	1,5 ± 0,9	77,0 ± 25,3	0,8 ± 0,3	52,6 ± 19,4	0,9 ± 0,3	65,8 ± 11,6	1,5 ± 0,5	87,7 ± 26,5	< 80 %

4.2.4 Echokardiographie

Bei insgesamt 171 Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt, deren spezifische Befunde für die vier Gruppen in den folgenden Tabellen wiedergegeben sind.

Tabelle 26: Echokardiographie CHD-Patienten

Parameter	Anzahl	MW	Definition pathologisch	Anzahl pathologischer Befunde in %
LVEDD (mm)	46	43,2 + 10,0	> 55	8
LVESD (mm)	30	30,1 + 10,1	> 42	
syst. Δ Pmax (mmHG)	55	77,8 + 25,4	> 30	79
EF (%)	67		< 55	15

Tabelle 27: TI, Erguss, PFO bei CHD-Patienten

Parameter	absolute Häufigkeit	Prozentwert
Trikuspidalinsuffizienz	64	97
Erguss	5	7
PFO	11	16

In der Gruppe der CHD-Patienten ergab die Abschätzung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) bei zehn Patienten (14,9 %) keine 55% und ist damit als pathologisch anzusehen. Der links-ventrikulär enddiastolische bzw. endsystolische Diameter (LVEDD bzw. LVESD) lag im Durchschnitt bei 43 bzw. 30 mm. Überschreitet der LVEDD einen Durchmesser von mehr als 55 mm, spricht man von einem pathologischen Befund, dieser lag bei 8% der Patienten vor. Die Bestimmung des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof ergab einen Mittelwert von 78 mmHg. Bei fast allen Untersuchungen (97%) wurde eine Trikuspidalklappeninsuffizienz festgestellt, einen Perikarderguss diagnostizierte man bei 7,5% der Patienten.

Tabelle 28: Echokardiographie CTD-Patienten

Parameter	Anzahl	MW	Definition pathologisch	Anzahl pathologischer Befunde in %
LVEDD (mm)	43	41,8 + 6,8	> 55	4
LVESD (mm)	33	26,3 + 6,5	> 42	
syst. Δ Pmax (mmHG)	55	73,7 + 29,6	> 30	91
EF (%)	58		< 55	13

Tabelle 29: TI, Erguss, PFO bei CTD-Patienten

Parameter	absolute Häufigkeit	Prozentwert
Trikuspedalinsuffizienz	53	93
Erguss	12	21
PFO	7	12

13% aller Untersuchten erreichten die 55% der linksventrikulären Auswurfleistung nicht. Die diastolischen und systolischen Diameter lagen mit 42 und 26 mm jeweils im Normbereich, lediglich 4% der Patienten wichen im LVEDD vom Normwert ab. Der Druckgradient im rechten Herzen betrug gemittelt 74 mmHg.

Es fiel in 93% der Fälle eine Trikuspidalinsuffizienz auf, ein Erguss im Herzbeutel war bei 21% nachzuweisen und ein PFO konnte bei 12,1% der Patienten registriert werden.

Tabelle 30: Echokardiographie PPHT-Patienten

Parameter	Anzahl	MW	Definition pathologisch	Anzahl pathologischer Befunde in %
LVEDD (mm)	19	41,6 ± 6,3	> 55	0
LVESD (mm)	15	26,9 ± 7,1	> 42	
syst. Δ Pmax (mmHG)	27	71,6 ± 25,7	> 30	83
EF (%)	30		< 55	13

Tabelle 31: TI, Erguss, PFO bei PPHT-Patienten

Parameter	absolute Häufigkeit	Prozentwert
Trikuspidalinsuffizienz	29	97
Erguss	2	7
PFO	3	10

Bei den PPHT-Patienten kamen pathologische Befunde in der Auswurfleistung des linken Ventrikels bei 12,5% der Patienten vor. Der Diameter des linken Ventrikels betrug in der Diastole 42 mm, in der Systole 27 mm, der systolische Druckunterschied zwischen rechtem Vorhof und Ventrikel wurde mit 72 mmHg ermittelt.

Auch in dieser Gruppe war das Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz mit fast 97% sehr hoch, dagegen wiesen nur 7% einen Perikarderguss und 10% ein PFO auf.

Tabelle 32: Echokardiographie - Patienten mit anderen Erkrankungen

Parameter	Anzahl	MW	Definition pathologisch	Anzahl pathologischer Befunde in %
LVEDD (mm)	12	40,2 + 6,6	> 55	0
LVESD (mm)	9	26,3 + 6,5	> 42	
syst. Δ Pmax (mmHG)	14	63,5 + 21,9	> 30	81
EF (%)	16		< 55	0

Tabelle 33: TI, Erguss, PFO bei Patienten mit anderen Erkrankungen

Parameter	absolute Häufigkeit	Prozentwert
Trikuspidalinsuffizienz	14	93
Erguss	2	13
PFO	0	0

Alle Patienten, welche unter PHT in Assoziation mit HIV, Drogen- oder Appetitzüglerkonsum und anderen Erkrankungen litten, zeigten eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Die linksventrikulären Diameter betragen 40 mm diastolisch und 26 mm systolisch, der Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof ergab einen Mittelwert von 64 mmHg.

93% der Patienten zeigten eine Trikuspidalinsuffizienz, bei 13% fand sich ein Perikarderguss.

Tabelle 34: Echokardiographie Vergleichstabelle

Parameter	Patienten mit CHD	Patienten mit CTD	Patienten mit PPHT	Pat. mit anderen Erkrank.
	MW	MW	MW	MW
LVEDD (mm)	43,2 + 10,0	41,8 + 6,8	41,6 + 6,3	40,2 + 6,6
LVESD (mm)	30,1 + 10,1	26,3 + 6,5	26,9 + 7,1	26,3 + 6,5
syst. Δ Pmax (mmHG)	77,8 + 25,4	73,7 + 29,6	71,6 + 25,7	63,5 + 21,9
pathologische LV-EF (%)	14,9	12,7	12,5	0

4.3 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse erwies sich eine Vielzahl von Parametern in den untersuchten Patientenkollektiven als prädiktiv für das Überleben.

Als Maß für das relative Risiko für ein Ereignis unter Berücksichtigung des Untersuchungszeitraumes galt uns die Hazard Ratio (HR). Ein Faktor gilt als

protektiv, wenn $HR < 1$, als Risikofaktor, wenn $HR > 1$. Die Signifikanz ist nur gegeben, wenn im Intervall der Wert 1 nicht inbegriffen ist (bei den Intervallwerten, die in dieser Arbeit mit 1 aufgeführt werden, handelt es sich um aufgerundete Werte, welche ihre prognostische Relevanz durch eine Wahrscheinlichkeit (p-Wert) von $< 0,05$ erhalten).

In der CHD-Gruppe zeigten fünf Untersuchungswerte aus Rechtsherzkatheter-, Lungenfunktions-, Spiroergometrie- und Echokardiographiemessungen eine Signifikanz bezüglich der Aussage über das Risikoverhältnis.

Tabelle 35: Univariate Analyse der hämodynamischen Untersuchung der CHD-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
KÖ	5,45	0,0196
HF	0,49	0,4827
Hb	1,82	0,1778
O ₂ -Aufnahme	3,15	0,0760
O ₂ -Aufnahme pro KÖ	0,76	0,3840
avDO ₂	0,06	0,8097
CI	1,21	0,2707
HZV	3,07	0,0796
PVR	1,80	0,1792
RAP m	1,04	0,3070
PAP s	0,52	0,4693
PAP d	0,95	0,3297
PAP m	0,61	0,4347
PC m	5,19	0,0227
Ao s	2,76	0,0968
Ao d	1,06	0,3037
Ao m	1,79	0,1813
O ₂ -Sätt PA	1,55	0,2134
O ₂ -Sätt Ao	2,40	0,1210
O ₂ -Sätt gesamt	0,25	0,6199

Unter den hämodynamisch ermittelten Werten (Tabelle 35) besaßen:

- die Körperoberfläche (HR 0,17 {0,04; 0,69}) und
- der pulmonal-vaskuläre Wedge-Druck (linksventrikuläre Füllungsdruck) (HR 0,84 {0,73;0,98})

prognostische Relevanz.

Tabelle 36: Univariate Analyse der Spiroergometrie der CHD-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
Belastungsdauer	2,07	0,1502
HF Ruhe	0,05	0,8163
HF Belast.	0,59	0,4413
RR systol. Ruhe	0,33	0,5679
RR diastol. Ruhe	0,18	0,6738
RR systol. Belast.	0,65	0,4203
RR diastol. Belast.	0,52	0,4699
VE / VCO ₂ Ruhe	5,22	0,0224
VE / VCO ₂ Belast.	0,72	0,3954
PET CO ₂ Ruhe	6,59	0,0103
PET CO ₂ Belast.	0,70	0,4020
VE / VCO ₂ -slope	7,03	0,0080
VO ₂ Ruhe	3,81	0,0508
VO ₂ Belast.	0,60	0,4372
VO ₂ AT	0,08	0,7790
VE max	0,76	0,3819
FEV1	0,05	0,8213
AF max	1,58	0,2082
MMV	0,11	0,7377
VE max / MMV	0,23	0,6306
O ₂ -Sätt. Ruhe	0,09	0,7646
O ₂ -Sätt. Belast.	0,15	0,7028

Die wichtigsten Parameter, die sich bei der univariaten Analyse der Spiroergometrie herausstellten, waren:

- der VE/VCO₂-slope (HR 1,05 {1,01; 1,08})
- der endtidale Partialdruck für CO₂ in Ruhe (HR 0,79 {0,65; 0,97})
- das Atemäquivalent VE/VCO₂ in Ruhe (HR 1,07 {1,01;1,13}).

Tabelle 37: Univariate Analyse der Lungenfunktion der CHD-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
VC	0,12	0,7344
VC %	0,45	0,5047
TLC	0,04	0,8474
TLC %	0,20	0,6531
FEV1	0,41	0,5211
FEV1 %	1,37	0,2421
FEV1 / FVC %	0,00	0,9915
PEF	0,15	0,6982
PEF %	1,07	0,3004
MEF 75	0,41	0,5215
MEF 75 %	0,76	0,3829
MEF 50	0,00	0,9495
MEF 50 %	0,03	0,8722
MEF 25	0,08	0,7791
MEF 25 %	0,09	0,7674
Rtot %	0,07	0,7981
RV	0,02	0,8845
RV %	0,05	0,8309
RV / TLC	0,00	0,9780
RV / TLC %	0,10	0,7496
TLCO	1,81	0,1786
TLCO %	0,68	0,4090
KCO	1,05	0,3060
KCO %	0,16	0,6937

Tabelle 38: Univariate Analyse der Echokardiographie der CHD-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
LVEDD	1,16	0,2818
LVESD	2,29	0,1303
LVEF	1,38	0,2400
RVEDD	0,59	0,4408
RVESD	0,59	0,4426
PAP sys	0,07	0,7866

Die univariate Analyse der Lungenfunktion und der Echokardiographie erbrachte in der Gruppe der CHD-Patienten keine prognostisch-relevanten Parameter.

Die PHT-Patienten mit CTD wiesen neun prognostisch wichtige Parameter in der univariaten Analyse der verschiedenen Untersuchungen auf.

Tabelle 39: Univariate Analyse der hämodynamischen Untersuchung der CTD-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
KÖ	0,61	0,4360
HF	1,12	0,2904
Hb	1,93	0,1647
O ₂ -Aufnahme	0,62	0,4325
O ₂ -Aufnahme pro KÖ	0,07	0,7963
avDO ₂	21,18	< 0,0001
CI	23,01	< 0,0001
HZV	19,48	< 0,0001
PVR	18,45	< 0,0001
RAP m	0,22	0,6404
PAP s	8,15	0,0043
PAP d	11,29	0,0008
PAP m	11,64	0,0006
PC m	0,01	0,9250
Ao s	0,62	0,4312
Ao d	0,41	0,5241
Ao m	0,22	0,6386
O ₂ -Sätt PA	18,59	< 0,0001
O ₂ -Sätt Ao	2,68	0,1017
O ₂ -Sätt gesamt	16,92	< 0,0001

Bei der hämodynamischen Untersuchung kam folgenden Parametern besondere Bedeutung zu:

- der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (HR 1,80 {1,42; 2,29})
- dem Cardiac-Index (HR 0,06 {0,01; 0,23})
- dem pulmonal-vaskulären Gefäßwiderstand (HR 1,00 {1,00; 1,00})
- dem systolischen pulmonal-arteriellen Druck (HR 1,03 {1,01; 1,06})
- dem diastolischen pulmonal-arteriellen Druck (HR 1,10 {1,04; 1,16})
- dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (HR 1,07 {1,03; 1,07})
- der venösen Sauerstoffsättigung (HR 0,91 {0,88; 0,95})
- der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (HR 0,99 {0,99; 1,00}).

Tabelle 40: Univariate Analyse der Spiroergometrie der CTD-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
Belastungsdauer	2,27	0,1316
HF Ruhe	1,04	0,3085
HF Belast.	2,70	0,1003
RR systol. Ruhe	1,84	0,1752
RR diastol. Ruhe	2,72	0,0994
RR systol. Belast.	5,23	0,0222
RR diastol. Belast.	2,99	0,0839
VE / VCO ₂ Ruhe	3,49	0,0616
VE / VCO ₂ Belast.	2,74	0,0980
PET CO ₂ Ruhe	5,36	0,0206
PET CO ₂ Belast.	5,17	0,0230
VE / VCO ₂ -slope	1,63	0,2019
VO ₂ Ruhe	0,59	0,4434
VO ₂ Belast.	8,09	0,0044
VO ₂ AT	3,97	0,0462
VE max	1,22	0,2693
FEV1	0,29	0,5911
AF max	0,72	0,3958
MMV	0,28	0,5941
VE max / MMV	1,77	0,1833
O ₂ -Sätt. Ruhe	1,20	0,2727
O ₂ -Sätt. Belast.	0,39	0,5312

Bei der Spiroergometrie zeigten sich signifikante Werte bei:

- den systolischen Blutdruckwerten unter Belastung (HR 0,98 {0,95; 1,00})
- dem endtidalen Partialdruck für CO₂ in Ruhe (HR 0,86 {0,75; 0,99})
- dem endtidalen Partialdruck für CO₂ bei Belastung (HR 0,86 {0,74;1,00})
- der maximalen O₂-Aufnahme unter Belastung (HR 0,77 {0,63; 0,95}).

Tabelle 41: Univariate Analyse der Lungenfunktion der CTD-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
VC	1,00	0,3173
VC %	0,68	0,4107
TLC	2,43	0,1188
TLC %	0,44	0,5050
FEV1	0,42	0,5169
FEV1 %	1,42	0,2332
FEV1 / FVC %	1,47	0,2260
PEF	0,17	0,6797
PEF %	1,38	0,2409
MEF 75	0,11	0,7427
MEF 75 %	0,57	0,4490
MEF 50	0,02	0,8753
MEF 50 %	0,68	0,4088
MEF 25	0,00	0,9917
MEF 25 %	1,49	0,2215
Rtot %	0,29	0,5893
RV	0,26	0,6093
RV %	0,02	0,9018
RV / TLC	0,85	0,3579
RV / TLC %	1,11	0,2922
TLCO	0,02	0,8820
TLCO %	0,20	0,6550
KCO	0,08	0,7832
KCO %	0,33	0,5632

Tabelle 42: Univariate Analyse der Echokardiographie der CTD-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
LVEDD	0,70	0,4012
LVESD	0,05	0,8165
LVEF	1,07	0,3001
RVEDD	0,01	0,9388
RVESD	0,22	0,6365
PAP sys	3,04	0,0812

Die Auswertungen der Lungenfunktionsuntersuchungen und der Echokardiographien erbrachten hinsichtlich der univariaten Analyse wie bei der CHD-Gruppe keine signifikanten Ergebnisse.

Insgesamt sieben Parameter, die Hinweise auf das Überleben geben könnten, fand man in der univariaten Analyse der Untersuchungen der PPHT-Untergruppe.

Tabelle 43: Univariate Analyse der hämodynamischen Untersuchung der PPHT-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
KÖ	0,93	0,3343
HF	0,39	0,5317
Hb	2,69	0,1011
O ₂ -Aufnahme	0,82	0,3650
O ₂ -Aufnahme pro KÖ	0,05	0,8310
avDO ₂	0,00	0,9678
CI	0,04	0,8401
HZV	0,31	0,5786
PVR	0,01	0,9190
RAP m	0,01	0,9434
PAP s	0,00	0,9492
PAP d	0,00	0,9490
PAP m	0,00	0,9621
PC m	0,33	0,5684
Ao s	3,55	0,0597
Ao d	3,04	0,0812
Ao m	6,12	0,0134
O ₂ -Sätt PA	0,61	0,4336
O ₂ -Sätt Ao	0,01	0,9408
O ₂ -Sätt gesamt	0,01	0,9189

Im Rahmen der Hämodynamik war von Bedeutung:

- der mittlere systemische Blutdruck (HR 0,92 {0,87; 0,99}).

Tabelle 44. Univariate Analyse der Spiroergometrie der PPHT-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
Belastungsdauer	0,45	0,5020
HF Ruhe	0,00	0,9576
HF Belast.	0,05	0,8214
RR systol. Ruhe	4,87	0,0273
RR diastol. Ruhe	5,40	0,0201
RR systol. Belast.	0,98	0,3218
RR diastol. Belast.	4,50	0,0339
VE / VCO ₂ Ruhe	2,54	0,1111
VE / VCO ₂ Belast.	1,88	0,1705
PET CO ₂ Ruhe	0,97	0,3243
PET CO ₂ Belast.	0,52	0,4711
VE / VCO ₂ -slope	0,00	0,9543
VO ₂ Ruhe	1,67	0,1962
VO ₂ Belast.	0,00	0,9624
VO ₂ AT	6,14	0,0132
VE max	0,47	0,4907
FEV1	5,48	0,0192
AF max	0,02	0,8793
MMV	5,08	0,0243
VE max / MMV	0,89	0,3452
O ₂ -Sätt. Ruhe	0,47	0,4951
O ₂ -Sätt. Belast.	0,01	0,9141

Bei der Analyse der Spiroergometriedaten kam folgenden Parametern prognostische Bedeutung zu:

- dem systolischen Blutdruck in Ruhe (HR 0,95 {0,91; 1,00})
- dem diastolischen Blutdruck bei Belastung (HR 0,94 {0,88; 1,00})
- der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (HR 0,68 {0,49; 0,94})
- der FEV1 (HR 0,43 {0,21; 0,87})
- der maximal möglichen Ventilation (MMV) (HR {0,96; 1,00}).

Tabelle 45: Univariate Analyse der Lungenfunktion der PPHT-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
VC	7,27	0,0070
VC %	4,68	0,0305
TLC	0,10	0,7536
TLC %	4,22	0,0399
FEV1	5,20	0,0226
FEV1 %	2,30	0,1292
FEV1 / FVC %	1,44	0,2295
PEF	5,28	0,0215
PEF %	2,43	0,1187
MEF 75	2,18	0,1402
MEF 75 %	0,87	0,3521
MEF 50	2,62	0,1055
MEF 50 %	1,40	0,2373
MEF 25	0,39	0,5312
MEF 25 %	0,13	0,7156
Rtot %	0,20	0,6536
RV	1,84	0,1748
RV %	0,00	0,9728
RV / TLC	0,07	0,7850
RV / TLC %	3,12	0,0776
TLCO	1,61	0,2040
TLCO %	0,10	0,7546
KCO	6,24	0,0125
KCO %	3,51	0,0609

In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigten sich folgende relevante Daten:

- die Vitalkapazität (HR 0,44 {0,25; 0,78})
- das forcierte expiratorische 1-Sekunden-Volumen (FEV1) (HR 0,39 {0,18; 0,87})
- der maximale expiratorische Fluss (HR 0,73 {0,56; 0,94}).

Tabelle 46: Univariate Analyse der Echokardiographie der PPHT-Patienten

Variable	χ^2	p-Wert
LVEDD	0,07	0,7956
LVESD	0,15	0,6972
LVEF	0,24	0,6256
RVEDD	0,01	0,9250
RVESD	1,63	0,2019
PAP sys	3,71	0,0541

Wie bei den vorhergehenden Gruppen gab es auch im Patientenkollektiv der PPHT-Patienten keine relevanten Ergebnisse in der Auswertung der Echokardiographie.

4 Ergebnisse

In der vierten Gruppe, bestehend aus Patienten mit PHT in Verbindung mit einer HIV-Erkrankung, Erkrankungen des blutbildenden Systems oder der Gefäße sowie mit Appetitzüglernmissbrauch, zeigte die univariate Analyse folgende Ergebnisse:

Tabelle 47: Univariate Analyse der Hämodynamik der PHT-Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen

Variable	χ^2	p-Wert
KÖ	0,01	0,9195
HF	0,00	0,9467
Hb	2,21	0,1370
O ₂ -Aufnahme	0,08	0,7799
O ₂ -Aufnahme pro KÖ	0,13	0,7171
avDO ₂	0,11	0,7382
CI	0,01	0,9042
HZV	0,15	0,7029
PVR	1,25	0,2640
RAP m	1,52	0,2181
PAP s	2,25	0,1333
PAP d	1,89	0,1687
PAP m	2,64	0,1039
PC m	0,80	0,3723
Ao s	0,77	0,3795
Ao d	10,35	0,0013
Ao m	7,98	0,0047
O ₂ -Sätt PA	0,74	0,3883
O ₂ -Sätt Ao	0,00	0,9911
O ₂ -Sätt gesamt	2,59	0,1079

Parameter der hämodynamischen Untersuchung, die das Überleben beeinflussten, waren:

- das Alter (HR 1,08 {1,00; 1,16})
- und der mittlere arterielle Blutdruck (HR 0,86 {0,74; 1,00}).

Tabelle 48: Univariate Analyse der Spiroergometrie der PHT-Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen

Variable	χ^2	p-Wert
Belastungsdauer	6,12	0,0134
HF Ruhe	0,16	0,6864
HF Belast.	3,10	0,0784
RR systol. Ruhe	3,72	0,0539
RR diastol. Ruhe	9,21	0,0024
RR systol. Belast.	0,00	0,9450
RR diastol. Belast.	4,08	0,0435
VE / VCO ₂ Ruhe	1,95	0,1625
VE / VCO ₂ Belast.	2,06	0,1513
PET CO ₂ Ruhe	3,89	0,0485
PET CO ₂ Belast.	1,13	0,2887
VE / VCO ₂ -slope	1,61	0,2050
VO ₂ Ruhe	0,16	0,6874
VO ₂ Belast.	2,99	0,0838
VO ₂ AT	3,89	0,0485
VE max	2,41	0,1203
FEV1	0,97	0,3249
AF max	0,64	0,4235
MMV	0,96	0,3280
VE max / MMV	0,06	0,8074
O ₂ -Sätt. Ruhe	0,73	0,3928
O ₂ -Sätt. Belast.	0,01	0,9378

In der Spiroergometrie sowie auch in der Echokardiographie konnten keine Hinweise auf Prognosefaktoren gefunden werden.

Anmerkung: In der tabellarischen Auflistung der Daten der Echokardiographie wurde die LVEF nicht mit aufgeführt, da alle Patienten Normalwerte aufwiesen. Für den RVESD waren zu wenige Daten vorhanden, um Aussagen über den prognostischen Wert zu treffen.

Tabelle 49: Univariate Analyse der Lungenfunktion der PHT-Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen

Variable	χ^2	p-Wert
VC	1,26	0,2620
VC %	0,20	0,6521
TLC	2,19	0,1391
TLC %	4,02	0,0451
FEV1	1,32	0,2506
FEV1 %	0,00	0,9938
FEV1 / FVC %	0,45	0,5034
PEF	0,00	0,9918
PEF %	0,20	0,6533
MEF 75	0,82	0,3639
MEF 75 %	0,63	0,4275
MEF 50	0,03	0,8607
MEF 50 %	0,04	0,8340
MEF 25	1,61	0,2041
MEF 25 %	0,17	0,6793
Rtot %	0,06	0,8129
RV	2,83	0,0928
RV %	8,14	0,0043
RV / TLC	0,00	0,9915
RV / TLC %	0,57	0,4501
TLCO	0,91	0,3406
TLCO %	0,00	0,9464
KCO	1,05	0,3047
KCO %	0,35	0,5517

In der Lungenfunktionsuntersuchung waren die prozentualen Werte

- der totalen Lungenkapazität (HR 0,94 {0,88, 1,00})
- und des Residualvolumens (HR 0,92 {0,85; 0,99})

prognostisch relevant.

Tabelle 50: Univariate Analyse der Echokardiographie der PHT-Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen

Variable	χ^2	p-Wert
LVEDD	0,18	0,6697
LVESD	0,11	0,7363
RVEDD	3,24	0,0717
PAP sys	0,59	0,4431

Da bei unserem Patientenstamm nicht die nötigen 20 Events vorlagen, welche für eine multivariate Analyse der erhobenen Daten nötig gewesen wären, wurde

lediglich eine univariate Analyse der Untersuchungsergebnisse hinsichtlich des Überlebens durchgeführt. Auf Grund der Spezifität der Parameter, hinsichtlich der verschiedenen Gruppen und der zu geringen Fallzahlen, haben wir darauf verzichtet, cut-off-Werte von diesen zu bestimmen.

4.4 Überlebensanalyse

Wie schon in Tabelle 9 auf Seite 72 ersichtlich, hatten am Endpunkt der Studie die Patienten mit den konsumierenden Grunderkrankungen wie HIV und Leberzirrhose die schlechtesten Überlebenschancen. Mit jeweils 35 bzw. 38% lagen die Todesfälle in den Gruppen drei und vier etwa 10% höher als bei den CHD- und CTD-Patienten (26 und 27%) aus den Gruppen eins und zwei.

Das kumulative Überleben im ersten, zweiten und dritten Jahr nach Diagnosestellung betrug für die CHD-Patienten 94,2%, 91,2% und 86,5%, für die CTD-Patienten 83,1%, 73,8% und 68,9%, für die PPHT-Patienten 90,0%, 79,3% und 67,4% und für Patienten mit HIV, Erkrankungen des Blut- und Gefäßsystems u. a. 87,8%, 81,1% und 72,1%. Hierbei ist anzumerken, dass die Patienten teilweise schon mit Medikamenten (auch mit oralen Vasodilantien wie ERA oder PDE-Hemmer) behandelt wurden.

Diagramm 1: Überleben abhängig von der Diagnose

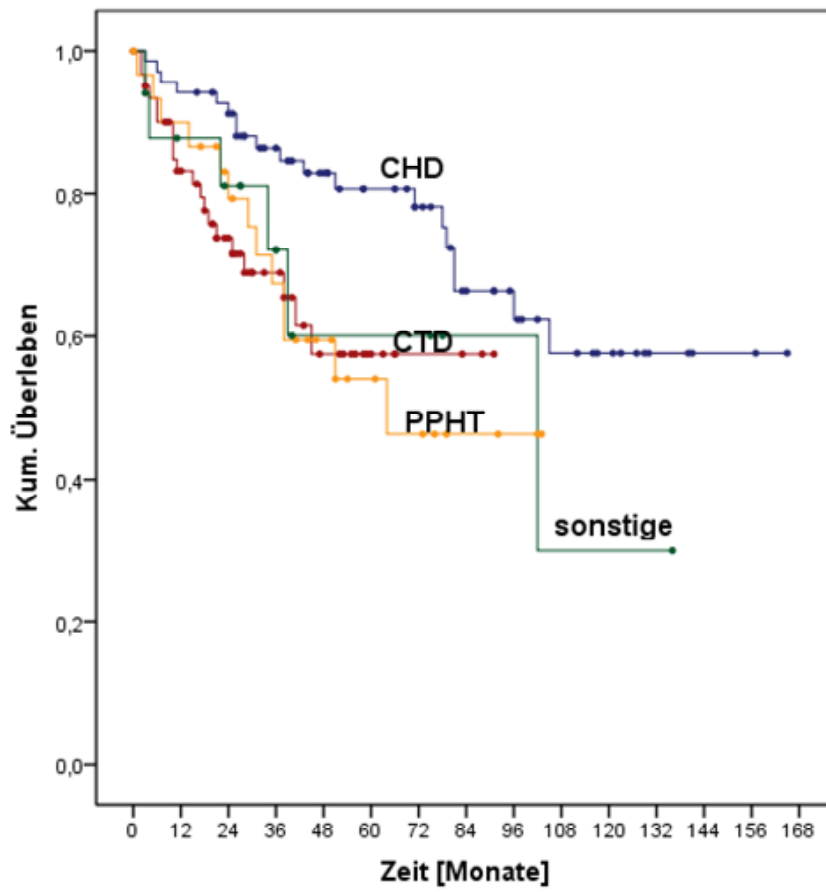
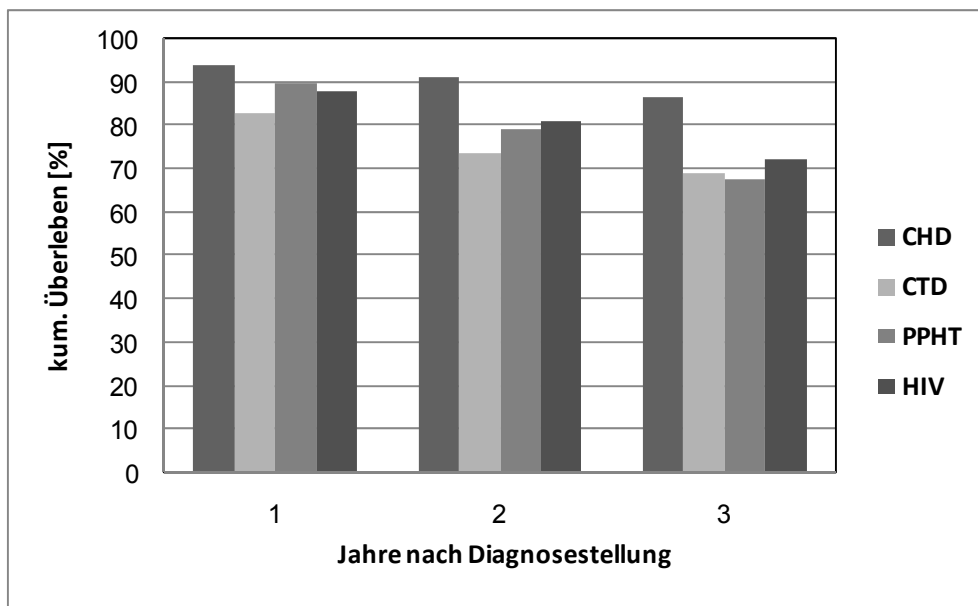


Diagramm 2: Überleben in den ersten drei Jahren in Abhängigkeit von der Diagnose



4 Ergebnisse

Im Hinblick auf das gesamte Patientenkollektiv konnten wir zeigen, dass nach der Einführung der neuen oralen Vasodilantien 2002 das kumulative Überleben zunahm.

Im Vergleich mit Patienten, bei denen vor dem Einsatz von ERA und PDE-Hemmern mit der Therapie begonnen worden war, zeigten sich folgende Werte im 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben: 82,9 vs. 94,6%, 73,0 vs. 90,9% und 68,1 vs. 82,5%.

Diagramm 3: Überleben vor und nach der Einführung oraler Vasodilantien

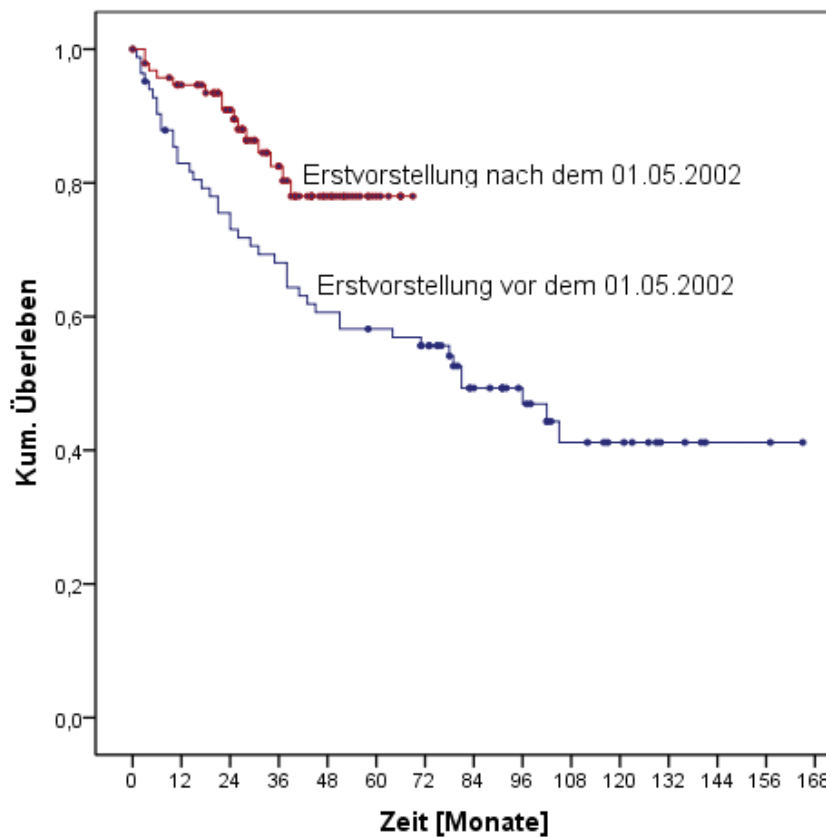
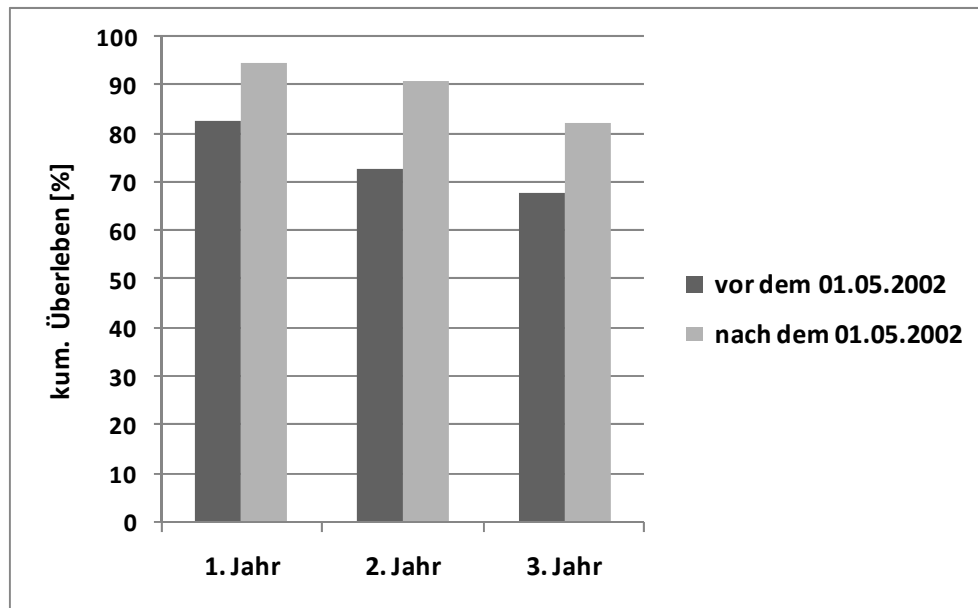


Diagramm 4: allgemeine Überlebensprognose aller PAH-Patienten vor und nach der Einführung oraler Vasodilantien



5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer multizentrischen Analyse Daten von insgesamt 180 PHT-Patienten mit Kollagenosen, Leberzirrhose, kongenitalen Vitien, HIV und anderen assoziierten Erkrankungen über einen Zeitraum von 18 Jahren (März 1990 bis Februar 2008) erfasst.

Sofern der gesundheitliche Zustand der Patienten es zuließ, konnten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung Befunde aus Untersuchungen wie dem Rechtsherzkatheter, der Spiroergometrie, der Lungenfunktion und der Echokardiographie erhoben werden.

Darüber hinaus wurden die medikamentöse Therapie und das Outcome der verschiedenen Gruppen über die Jahre beobachtet und dokumentiert.

Unser Hauptaugenmerk galt bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse insbesondere

- den Prognoseparametern und
- der Überlebenszeit

in den einzelnen Patientenkollektiven, um daraus vergleichbare Rückschlüsse auf die Prognosen der Gruppen ziehen zu können.

Basisdatenauswertung

Das durchschnittliche Alter lag bei den CHD-Patienten bei 41 Jahren. Im Vergleich mit anderen Studien, in denen ein Durchschnittsalter von 36 Jahren (Fernandes et al. 2003), 39 Jahren (Humbert et al. 2006) aber auch 25 Jahren (Mukhopadhyay et al. 2006) und 15 Jahren (Rosenzweig et al. 1999) erreicht wurde, waren unsere Patienten somit die mit dem höchsten Alterssatz.

Die CTD-Patienten befinden sich mit einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren bei Diagnosestellung ebenfalls im oberen Altersbereich der vorliegenden Studien mit Daten zwischen 33 Jahren (De La Mata et al. 1994) bis 57 Jahren (Badesch et al. 2000).

Im Gegensatz dazu waren die PPHT-Patienten mit 48 Jahren das jüngste Patientenkollektiv, vergleicht man sie mit den ausgewählten Studien, die Durchschnittswerte von 50 Jahren (Krowka et al. 1999) bis 53 Jahren (Fix et al. 2007) angeben.

Die Gruppe der Patienten mit assoziierten Erkrankungen wie HIV oder Erkrankungen des Blutsystems liegen mit 49 Jahren im Mittelfeld der statistischen Erhebungen der Studien, deren Patienten zwischen 34 Jahren (HIV-Patienten) (Nunes et al. 2003) und 57 Jahren (PAH-Patienten mit Appetitzüglerabusus) (Humbert et al. 2006) alt waren.

Im Hinblick auf die kardiopulmonale Belastungseinschränkung der Patienten in den NYHA-Funktionsklassen III und IV fiel die Einordnung der vorliegenden 74% bei den CHD-Patienten schwer, da nur eine Studie einen Vergleichswert lieferte, der mit 64% etwas geringer ausfiel (Humbert et al. 2006).

Der in der CTD-Gruppe ermittelte Wert von 87% war vergleichbar mit der Studienlage, in der für diese Patienten Angaben von 61% (Badesch et al. 2007), 74% (Humbert et al. 2006), 93% und 98% (Badesch et al. 2000) vorlagen.

Ein Patientenanteil von 84% in den NYHA-Klassen III und IV in der PPHT-Gruppe unserer Studie lag im Vergleich zu 64% (Humbert et al. 2006) bzw. 9% (Hoepfer et al. 2005) bedeutend höher.

Wogegen die Patienten der vierten Gruppe mit 53% weniger Erkrankte in den NYHA-Klassen III und IV aufwiesen als in den vorliegenden Studien, dort wurden Werte von 71% bis 81% angegeben (Nunes et al. 2003; Humbert et al. 2006).

Der Zeitverlauf vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung war bei den wenigsten Untersuchungen gegeben und ist damit schwer zu vergleichen. Es dauerte bei unseren CTD-Patienten jedoch mehr als doppelt so lange (34 Monate) wie im Vergleich mit den Daten von Badesch et al. (Badesch et al. 2000). Diese fast drei Jahre dauernde Diagnosefindung geht allerdings konform mit der Aussage von Hoepfer, der die Zeit bis zur endgültigen Diagnose mit durchschnittlich 2,5 Jahren bezifferte (Hoepfer 2002).

Der negative Wert von 19 Monaten in der CHD-Gruppe lässt sich dadurch erklären, dass oftmals die PHT, auf Grund der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen von Patienten mit bekannten Herzvitien, schon diagnostiziert worden war, bevor der Patient eine Dyspnoe bemerkte.

Ein relativ kurzer Verlauf vom Beginn des Symptoms Dyspnoe bis zur Diagnosestellung PHT lag bei den Patienten mit PPHT und HIV bzw. anderen Erkrankungen, mit fünf bzw. vier Monaten, vor.

Die meisten Patientinnen gab es mit 90% in der CTD-Gruppe, was auch den Daten der vorliegenden Studien entspricht, in denen 60 bis sogar 100% (De La Mata et al. 1994; Mathai et al. 2007) der Probanden weiblich waren.

Dahinter folgen die Patientinnen der vierten Gruppe mit 77% - hier gibt es unterschiedliche Aussagen bezüglich der Genese der PAH, wobei in anderen Studien HIV-PAH-Patientinnen mit 45 - 67% (Aguilar et al. 2000; Humbert et al. 2006) und Patientinnen mit Appetitzüglermisbrauch sogar mit 94% (Humbert et al. 2006) vertreten sind.

Die CHD-Patientinnen mit einem 65%igen Anteil am Gesamtkollektiv sind in den Studien ebenfalls in Größenordnungen von 43 - 67% vorhanden.

Während der Prozentsatz von PPHT-Patientinnen in unserer Studie eher gering ausfiel (22%), gibt es Untersuchungen, bei denen sogar 55% der Teilnehmer weiblich waren (Hoeper et al. 2005).

Bezüglich der 6-Minutengehstrecke (6-MWT) zeigte sich das deutlich schlechtere Abschneiden der PPHT und CTD-Gruppe mit jeweils nur 317 m bzw. 319 m im Vergleich zu den CHD-Patienten mit durchschnittlich 354 m und der gemischten Gruppe mit 392 m.

Im Hinblick auf die gewählten Studien liegen die von uns ermittelten Daten der jeweiligen Gruppen in ähnlichen Bereichen. So legen CHD-Patienten 345 m und 337 m zurück (Humbert et al. 2006; Mukhopadhyay et al. 2006), die CTD-Patienten gingen (mit Ausnahme der Studie von Badesch 2000) 315 m bis 342m weit (Badesch et al. 2000; Humbert et al. 2006), in der PPHT-Gruppe wurden Werte von 310 m bis 340 m gemessen (Hoeper et al. 2005; Humbert et al. 2006). Lediglich der Durchschnittswert der vierten Gruppe liegt über den gefundenen Werten von 289 m bis 364 m (Humbert et al. 2006), was aber auch damit zusammenhängen könnte, dass sich diese allein auf HIV-Patienten oder Patienten mit Appetitzüglermisbrauch stützen, in unserem Fall aber ebenso Erkrankungen des Blutgefäßsystems bzw. blutbildenden Systems inbegriffen sind.

Tabelle 51: Übersicht über ausgewählte Studien mit CHD-Patienten

Studie	Anzahl (n)	Alter (Jahre)	weiblich (%)	Zeit bis zur Diagnosestellung (in Monaten)	NYHA III/IV (%)	6 MWT (m)
eigene Patienten	69	41	65	-19	74	354 + 122
Mukhopadhyay 2006	16	25	43			345 + 119
Humbert 2006	66	39	67		64	337 + 19
Fernandes 2003	8	36	50			
Rosenzweig 1999	20	15	60			

Tabelle 52: Übersicht über ausgewählte Studien mit CTD-Patienten

Studie	Anzahl (n)	Alter (Jahre)	weiblich (%)	Zeit bis zur Diagnosestellung (in Monaten)	NYHA III/IV (%)	6 MWT (m)
eigene Patienten	62	57	90	33	87	319 + 96
Badesch 2007	84	53	83		61	342 + 76
Mathai 2007	12	52	100		10	318 + 76
Humbert 2006	97	56	80		74	315 + 111
Badesch 2000 (konservative Gruppe)	55	57	82	15,2	93	240
Badesch 2000 (Prostanoidgruppe)	56	53	91	14,5	98	271
Klings 1999	17	56	88			
de la Mata 1994	5	33	60			

Tabelle 53: Übersicht über ausgewählte Studien mit PPHT-Patienten

Studie	Anzahl (n)	Alter (Jahre)	weiblich (%)	Zeit bis zur Diagnosestellung (in Monaten)	NYHA III/IV (%)	6 MWT (m)
eigene Patienten	32	48	22	5	84	317 + 87
Fix 2007	36	53	36			
Humbert 2006	69	52	40		64	340 + 110
Hoeper 2005	11	52	55		9	310 + 102
Krowka 1999	15	50	40	60		

Tabelle 54: Übersicht über ausgewählte Studien von PAH-Patienten mit HIV oder Appetitzüglermisbrauch

Studie	Anzahl (n)	Alter (Jahre)	weiblich (%)	Zeit bis zur Diagnosestellung (in Monaten)	NYHA III/IV (%)	6 MWT (m)
eigene Patienten	17	49	76	4	53	392 + 110
Humbert 2006 (HIV)	41	42	45		81	364 + 88
Nunes 2003 (HIV)	82	34	45		71	357 + 155
Aguilar 2000 (HIV)	6	39	67			
Humbert 2006 (Anorex.)	63	57	94		78	289 + 120

Die Daten zeigen, dass sich Patienten mit angeborenen Herzfehlern eher, das bedeutet in einem jüngeren Alter und in einem klinisch geringeren Stadium der kardiopulmonalen Belastungseinschränkung, in einem Fachzentrum vorstellen, verglichen mit den an Kollagenosen, Leberzirrhose und an HIV erkrankten Patienten. Das mag zum einen dadurch bedingt sein, dass bei den Patienten das Rezirkulationsvitium schon bei Geburt existent ist und die pulmonal-vaskulären Veränderungen sich schon im Kindesalter entwickeln, während sich die systemischen Bindegewebserkrankungen, die häufig äthyltoxische Leberzirrhose und die HIV-Erkrankung zumeist erst im Erwachsenenalter ausprägen. Zum anderen spielt die Tatsache, dass bei CHD-Patienten durch die regelmäßigen hämodynamischen Untersuchungen schon früh eine PHT erkannt werden kann, eine Rolle. Entsprechend liegt die Diagnosestellung der Erkrankung noch vor dem Auftreten erster Symptome wie Atemnot bei Belastung, Müdigkeit oder Thoraxschmerz.

Beurteilung der hämodynamischen Daten

Die PAPm, die bei der Erstuntersuchung in einem PHT-Zentrum erfasst worden sind, zeigten, dass bei 83% der CHD-Patienten, bei 47% der Kollagenose-Patienten, bei 63% der PPHT-Patienten und bei 53% der Patienten der gemischten vierten Gruppe eine schwere Form der PHT (PAPm > 45 mmHg) vorlag.

Dabei wiesen die Patienten mit einem angeborenen Herzfehler signifikant höhere Werte für PAPm und PVR auf als die Patienten der anderen Gruppen.

Der Cardiac Index lag mit 2,8 l/min/m² im Durchschnitt bei den CHD-Patienten noch am nächsten am Normalwert von 3-4 l/min/m², gefolgt von den PPHT-

Patienten mit $2,6 \text{ l/min/m}^2$. Deutliche kardiale Einschränkungen wiesen die Patienten der CTD-Gruppe (2 l/min/m^2) und der gemischten vierten Gruppe ($2,3 \text{ l/min/m}^2$) auf.

Im Vergleich mit den Studiendaten für CHD-Patienten zeigten die Patienten unseres CHD-Kollektivs durchschnittlich noch geringere Werte für PAPm (66 mmHg) und PVR ($1581 \text{ dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$), denn diese wurden dort mit bis zu 82 mmHg (Mukhopadhyay et al. 2006) bzw. $3280 \text{ dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ (Fernandes et al. 2003) gemessen.

Die von uns ermittelten Werte der CTD-Gruppe reihen sich in die der Vergleichsstudien ein. Mit einem PAPm von 46 mmHg liegen sie ebenso wie mit dem PVR von $1010 \text{ dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ im Mittelbereich, der sich von 45 bis 49 mmHg bzw. 810 - $1408 \text{ dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ erstreckt (De La Mata et al. 1994; Klings et al. 1999; Badesch et al. 2000; Humbert et al. 2006).

Ebenso vergleichbar mit den Studienvorlagen sind die Daten unserer PPHT-Patienten. Der Durchschnittswert des PAPm lag bei 53 mmHg , in den Studien wurden 50 bis 53 mmHg ermittelt und der der PVR bei $819 \text{ dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ (525 bis $944 \text{ dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ siehe Tabelle 57) (Krowka et al. 1999; Hoepfer et al. 2005; Fix et al. 2007).

Im Abgleich der hämodynamischen Ergebnisse unserer HIV-Patienten und Patienten mit anderen Erkrankungen mit der Datenlage der vorhandenen Studien kann man feststellen, dass sie mit einem PAPm von 50 mmHg im Mittelfeld liegen. Die Werte für RAPm ($8,4 \text{ mmHg}$) und CI ($2,3 \text{ ml/min/m}^2$) liegen noch unter den Ergebnissen der Studien (Aguilar et al. 2000; Nunes et al. 2003; Humbert et al. 2006), jedoch gibt es nur eine Vergleichsarbeit für die PVR, diese zeigt einen Wert von $661 \text{ dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ (Aguilar et al. 2000), welcher mit $884 \text{ dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ von unseren Patienten überboten wird.

Tabelle 55: ausgewählte Studien der Hämodynamik von CHD-Patienten

Studie	Anzahl (n)	PAP m (mmHg)	PVR (dyne x sec x cm ⁻⁵)	RAP m (mmHg)	CI (l/min/m ²)	Cardiac output (l/min)	SvO ₂ (%)
eigene Patienten	69	66	1581	7,2	2,8		63
Mukhopadhyay 2006	16	82	1975				
Humbert 2006	66	68		6	2,7		68
Fernandes 2003	8		3280	10,9			
Rosenzweig 1999	20	78	2160	7	3,2		

Tabelle 56: ausgewählte Studien der Hämodynamik von CTD-Patienten

Studie	Anzahl (n)	PAP m (mmHg)	PVR (dyne x sec x cm ⁻⁵)	RAP m (mmHg)	CI (l/min/m ²)	Cardiac output (l/min)	SvO ₂ (%)
eigene Patienten	62	46	1010	8	2		61
Badesch 2007	84	47	810	7,7		4,4	
Mathai 2007	12	53	878	12	2,1		
Humbert 2006	97	45	2104	8	2,5		63
Badesch 2000	55	49	896	11,1	2,2		59
	56	51	1136	13,1	1,9		57
Klings 1999	17	49	1027				
de la Mata 1994	5	71	1408	12,8	2,6		

Tabelle 57: ausgewählte Studien der Hämodynamik von PPHT-Patienten

Studie	Anzahl (n)	PAP m (mmHg)	PVR (dyne x sec x cm ⁻⁵)	RAP m (mmHg)	CI (l/min/m ²)	Cardiac output (l/min)	SvO ₂ (%)
eigene Patienten	32	53	819	6,5	2,6		66
Fix 2007	36	50	670		2,7	5,4	
Humbert 2006	69	52		8	2,9		65
Hoepfer 2005	11	53	944	9	2,5	4,6	
Krowka 1999	15	50	525	11		6,6	

Tabelle 58: ausgewählte Studien der Hämodynamik von PAH-Patienten mit HIV oder Appetitzüglermisbrauch

Studie	Anzahl (n)	PAP m (mmHg)	PVR (dyne x sec x cm ⁻⁵)	RAP m (mmHg)	CI (l/min/m ²)	Cardiac output (l/min)	SvO ₂ (%)
eigene Patienten	17	50	884	8,4	2,3		62
Humbert 2006 (HIV)	41	49		9	2,7		60
Nunes 2003 (HIV)	82	51		9	2,6		
Aguilar 2000 (HIV)	6	52	661	10,5	3,47		
Humbert 2006 (Anorex.)	63	56		9	2,5		63

Der Umstand der hohen PAPm- und PVR-Werte bei dennoch guter Pumpfunktion des Herzens von CHD-Patienten, im Vergleich zu den anderen drei untersuchten Gruppen (siehe Tabelle 55 bis Tabelle 58), ist folgendermaßen zu erklären: bei den Patienten liegt primär ein Rezirkulationsvitium vor, welches durch den Links-Rechts-Shunt zu einem gesteigerten pulmonalen Blutfluss und damit zur pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung führt. Dieser gesteigerte Blutfluss durch vorhandenes Mehrvolumen über den Druckgradienten des linken Herzens fällt bei den anderen Erkrankungsformen weg. Dazu kommt bei Patienten mit Herzvitien der hämodynamisch-wirksame und damit myokardial-entlastende systemisch-pulmonale Shunt (Eisenmenger-Syndrom), welcher als Überdruckventil für den rechten Ventrikel funktioniert und gleichzeitig die linksventrikuläre Füllung sichert. In Kauf nehmen muss der Patient dafür jedoch die verminderte Oxygenierung des arteriellen Blutes. Das wird in den Rechtsherzkatheterwerten für die Sauerstoffsättigung der Aorta erkenntlich. Während diese bei CHD-Patienten um 87% liegt, zeigen die anderen Gruppen Werte um die 93 - 94% (siehe Tabelle 11 bis Tabelle 14).

Das Herz von Patienten mit Kollagenosen, Leberzirrhose oder anderen Erkrankungen in Verbindung mit einer PHT kann auf die anfallende Mehrarbeit des rechten Ventrikels durch die Vasokonstriktion der Lungengefäße nur in Form einer Dilatation der Herzkammer und Hypertrophie der Myokardmuskulatur reagieren, was wiederum zu Klappeninsuffizienzen, verminderter Pumpleistung und fortschreitendem Rechtsherzversagen führt.

Wann und mit welcher Intensität eine Umwandlung der Lungenstrombahn im Sinne einer PHT bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom einsetzt, scheint neben Art und Größe des Vitiums auch von genetischen und anderen Triggerfaktoren (Brickner et al. 2000) abhängig zu sein, da auch Patienten mit einer vollständigen Korrektur ihres Vitiums eine manifeste PHT entwickelt haben.

Beurteilung der spiroergometrischen Daten

Neben dem 6-Minuten-Gehtest hat sich die Spiroergometrie zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungseinschränkung durchgesetzt. Beide Funktionsteste korrelieren gut mit dem Therapieerfolg und eignen sich zur Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung (Opitz 2004). Die Spiroergometrie ermöglicht neben der Bestimmung des Blutdruckverhaltens unter Belastung die Beurteilung der Atemeffizienz (Anstiegssteilheit der Regressionsgeraden aus CO_2 -Abgabe und -Ventilation, VE/VCO_2 -slope) sowie der maximalen Sauerstoffaufnahme, die mit dem HZV korreliert, und liefert damit prognostisch wichtige Werte.

Insgesamt liegen spiroergometrische Daten von 132 der 180 Patienten vor, die dieser Untersuchung bei Erstvorstellung unterzogen wurden.

Bei einigen der Patienten konnte eine schwere Einschränkung der Belastbarkeit mit einer $\text{VO}_2\text{max} < 40\%$ der Norm festgestellt werden. Davon betrafen 31% die CHD-Patienten, 22% fanden sich unter den CTD-Patienten und zu 8% bzw. 18% waren Patienten der PPHT-Gruppe und der gemischten vierten Gruppe betroffen. Die geringste maximale Sauerstoffaufnahme wiesen die Kollagenose-Patienten auf, gefolgt von den CHD-Patienten, den PPHT-Patienten und Patienten der vierten Gruppe.

Unter einer pulmonalen Limitierung der Belastbarkeit, definiert als $\text{VE}/\text{MVV} > 80\%$, litten 13% der Patienten mit CHD und jeweils 9% der Patienten mit Kollagenosen und PPHT. Es kommt zu einer weiteren Zunahme des Lungengefäßwiderstandes, verbunden mit einer Nachlasterrhöhung des rechten Herzens und somit zu einem verminderten Anstieg des Herzzeitvolumens.

Mehrere Studien wiesen auf die Korrelation zwischen der, bei PHT verminderten, Atemeffizienz (VE/VCO_2 -slope) und des Schweregrades der

Erkrankung hin (D'Alonzo et al. 1987; Wensel et al. 2002). Dies konnten wir in unserer Untersuchung bestätigen. Die Atemeffizienz (Normwert < 34) lag im Mittel bei 49 bzw. 48 für die Gruppe der CHD und CTD-Patienten, bei 46 für die PPHT-Patienten und bei 43 in der heterogenen vierten Gruppe und war damit bei allen Gruppen, besonders aber bei den Kollagenose- und Herzvitien-Patienten, vermindert. Die vermehrte Atemarbeit mit verminderter CO₂-Abatmung lässt sich durch das Ventilations-Perfusions-Mismatch erklären, durch die Gefäßrarifizierung bei PHT lässt sich die Perfusion nicht steigern und auch die Mehrventilation kann die Gasaustauschstörung nicht kompensieren.

Da der adäquate Blutdruckanstieg unter körperlicher Betätigung ebenso einen prognostisch günstigeren Verlaufparameter darstellt, eine ausbleibende Steigerung über 120 mmHg hinaus gilt als prognostisch ungünstig (Wensel et al. 2002), galt unser Interesse diesem ebenso. Auch hinsichtlich des systolischen Blutdrucks liegen die Kollagenose-Patienten mit einem gemittelten Wert von 137 mmHg auf dem letzten Platz. Des Weiteren waren sie die einzige Gruppe, in der dieser Wert signifikant für das Überleben war. Die CHD-Gruppe führte die Liste mit 146 mmHg an, gefolgt von den HIV-Patienten mit 140 mmHg und den PPHT-Patienten mit 138 mmHg.

Beurteilung der lungenfunktionellen Daten

Die Auswertung unserer lungenfunktionellen Untersuchungen ergab in der Gruppe des CHD-Patientenkollektivs, dass über die Hälfte der Patienten an restriktiven bzw. obstruktiven Ventilationsstörungen litten, während in den anderen Gruppen weniger als 50% davon betroffen waren. Das verwundert, da bei den Kollagenose-Patienten die Vermutung auf Ventilationsstörungen auf Grund einer Fibrose und des gestörten Kollagenaufbaus nahe liegt. Vielleicht liegt eine Erklärung in der langen Krankheitsdauer der PHT bei den Vitien-Patienten, welche durch den vermehrten Gefäßumbau auch zu Einbußen der Ventilation geführt hat.

Vergleicht man die Daten aller vier Gruppen, so zeigen sich die schlechtesten lungenfunktionellen Werte bei den CHD-Patienten (mit Ausnahme des TLCO und KCO, die tiefsten Werte erreichten die CTD-Patienten), mehr oder weniger

dicht gefolgt von den Daten des CTD-Kollektivs, vor denen der HIV-PAH-Patienten und den PPHT-Patienten.

Die meisten der Teilnehmer zeigten eine Diffusionsstörung mit einem TLCO von < 80%, darunter 92% der PPHT-Patienten und 95% der Kollagenose-Patienten, welche insgesamt mit 3,8 im Vergleich zu 5,4 (PPHT), 6,1 (HIV und andere) und 6,4 mmol/min/kPa (CHD) den tiefsten Absolutwert aufwiesen. Eine Erklärung dieser eingeschränkten Diffusionskapazität, welche ebenso mehrfach bei Patienten mit IPAH nachgewiesen wurde (D'Alonzo et al. 1991), kann in dem Ventilations-Perfusions-Mismatch liegen, durch das es zur Lumeneinengung und Rarefizierung der kleinen Gefäße kommt (Agusti et al. 1993). Dadurch, dass der Wert der Diffusion durch den verminderten Blutfluss und nicht durch eine zwanghaft vorhandene Alveolenmembranveränderung gemindert ist, stellt dieses Ventilations-Perfusions-Mismatch streng genommen eine Fehlerquelle dar. Die weitaus schlechteren Diffusions-Kapazitäts-Werte der CTD-Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen könnten sich jedoch mit zusätzlich bestehenden fibrotischen Veränderungen an der alveolo-kapillären Membran erklären lassen.

Eine interstitielle Lungenerkrankung kann die Ausbildung einer PHT begünstigen, damit ist allerdings erst zu rechnen, wenn die TLC um etwa die Hälfte des Normwertes reduziert ist. Das war lediglich bei einem unserer Kollagenose-Patienten der Fall und untermauert die These, dass auch andere Faktoren zur Ausbildung einer PHT bei Bindegewebserkrankten beitragen.

Beurteilung der echokardiographischen Daten

In keiner der vier Gruppen konnten signifikante Hinweise für das Überleben aus den ermittelten Daten der Echokardiographie gewonnen werden, es fällt aber auf, wie schon zu Beginn in der Beurteilung der Hämodynamik beschrieben, dass die Patienten mit einem angeborenen Herzfehler im Durchmesser des linken Ventrikels die anderen Gruppen um 3 – 4 mm übertreffen. Zusammen mit dem höchsten echokardiographisch gemessenen rechtsventrikulären Druckgradienten (syst. ΔP_{max}) von 78 mmHg lassen sich die Messgrößen mit dem angeborenen Shuntvitium, welches zu einer vermehrten Druck- und Volumenbelastung des rechten und frühe Adaptation des gesamten Herzens

führt, begründen. Auffällig dagegen ist die, bei knapp 15% der CHD-Patienten vorliegende, eingeschränkte Auswurfleistung des linken Herzens. Dieser Prozentsatz liegt höher als in den Gruppen der CTD-Patienten und der PPHT-Patienten und widerspricht damit den Ausführungen einer besseren Herzleistung des Shunts durch seine Überdruckventilfunktion für das rechte bzw. Füllungsfunktion für das linke Herz. Eine Begründung könnte darin liegen, dass nur bei 19 von 71 Patienten (27%) ein Eisenmenger-Syndrom, und damit eine Shunt-Umkehr, vorliegt oder, dass sich bei einigen Patienten die Reserve der myokardialen Belastbarkeit erschöpft hat.

Prognostisch relevante Parameter

Immer neue Untersuchungsmethoden und verbesserte Technik brachten in den letzten Jahren eine Reihe von diagnostischen Parametern hervor, welche neben der klinischen Momenteinschätzung auch als prognostisch relevant befunden werden. Die meisten der aufgestellten Werte beziehen sich allerdings auf das große Patientenkollektiv der IPAH. Die Ähnlichkeiten der pathophysiologischen Veränderungen und daraus folgenden Konsequenzen lassen jedoch eine Verallgemeinerung auf die anderen Gruppen der PAH zu.

Diese Arbeit vergleicht nun die in zahlreichen Studien belegten Prognoseparameter mit den Fakten, die wir in unserer Untersuchung ermittelten, und versucht Rückschlüsse hinsichtlich der Bedeutung dieser für die einzelnen Gruppen zu ziehen.

Es war uns nicht möglich, auf Grund der zu kleinen Fallzahlen der einzelnen Gruppen, neben der univariaten eine multivariate Analyse der Daten durchzuführen. Somit beziehen sich alle Aussagen über die von uns gefundenen Prognoseparameter der einzelnen Gruppen lediglich auf die univariate Analyse der Patientendaten.

Während sich bei den CHD-Patienten

- der pulmonal-kapilläre Wedge-Druck
- die Atemeffizienz
- und der end-expiratorische CO₂-Partialdruck in Ruhe
- sowie der VE/VCO₂-slope

als prognostisch aussagekräftig zeigten, gab es in der Gruppe der CTD-Patienten weitaus mehr Faktoren, die auf den Verlauf der Erkrankung hinweisen könnten:

- die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
- der Cardiac-Index bzw. das Herzzeitvolumen
- der pulmonal-vaskuläre Widerstand
- der diastolische und mittlere pulmonal-arterielle Druck
- die pulmonal-arterielle Sauerstoffsättigung
- die gemischt-venöse Sauerstoffkapazität
- der systolische Blutdruck bei Belastung
- der end-expiratorische CO₂-Partialdruck in Ruhe und bei Belastung
- die maximale Sauerstoffaufnahme.

Im Rahmen der Untersuchung des PPHT-Kollektivs kamen zu den prognostischen Parametern auch Werte aus der Lungenfunktionsuntersuchung hinzu. Es sind von Bedeutung:

- der mittlere arterielle Druck
- die Vitalkapazität der Lunge
- das totale Lungenvolumen
- das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen
- der maximal expiratorische Fluss
- der systolische Blutdruck in Ruhe
- der diastolische Blutdruck unter Belastung
- die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
- die maximal mögliche Ventilation.

Die heterogene Gruppe der PHT-Patienten mit HIV, Appetitzüglernmissbrauch und Erkrankungen des blutbildenden Systems und Gefäßsystems erbrachte folgende, den Verlauf bestimmende Werte:

- das Alter
- den mittleren arteriellen Druck
- die totale Lungenskapazität
- das Residualvolumen.

In vielen Studien zeigt sich ein hoher prognostischer Wert für die hämodynamischen Parameter bei Patienten mit PHT (Sandoval et al. 1994; Appelbaum et al. 2001; Mukerjee et al. 2003).

Sieht man sich zum Beispiel Studien über die Sterblichkeit von PHT-Patienten an, so fällt auf, dass schon sehr früh klar war, dass ein vermindertes HZV mit einem frühen Exitus in Verbindung gebracht wurde (Fuster et al. 1984; Rozkovec et al. 1986; Glanville et al. 1987); das konnten wir für die CTD-Patienten bestätigen.

Ebenso war der PAPm, welcher 1991 vom NIH-Register als unabhängiger prognostischer Faktor deklariert worden war (D'Alonzo et al. 1991), in unserer univariaten Analyse im CTD-Kollektiv relevant.

Der PCm und der PVR sind in der CHD- bzw. CTD-Gruppe als signifikant zu erachten.

Für weitere bereits etablierte hämodynamische Prognoseparameter, wie z.B. einen RAP > 15 mmHg, konnten wir in keiner Gruppe eine Signifikanz ausmachen, jedoch war der mittlere arterielle Druck bei den Patienten der vierten Gruppe und mit PPHT überlebensbeeinflussend.

Im spiroergometrischen Belastungstest gelten ein ausbleibender systolischer Blutdruckanstieg über 120 mmHg und eine $VO_2\text{max} < 12$ ml/min/kg als prognostisch ungünstig (Sitbon et al. 2002; Ewert et al. 2005). Beide Parameter korrelieren im CTD-Kollektiv mit dem Überleben. Neue mögliche Prognosefaktoren der Spiroergometrie fanden wir in dem $PETCO_2$ (in Ruhe – bei CHD, in Ruhe und Belastung – bei CTD), der Atemeffizienz (CHD) und der MVV (PPHT).

In der dritten und vierten Gruppe fanden sich signifikante Parameter in der Lungenfunktionsuntersuchung. In beiden Patientengruppen war die TLC, bei den PPHT-Patienten auch VC, FEV1 und PEF, relevant.

Kontrovers betrachten muss man die Relevanz des 6-MWT. Während die Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen zu der Gruppe gehören, die im Durchschnitt die prognostisch relevanten 380 m überschritten (392 m) und damit auch die längste Strecke im 6-MWT zurückgelegt hatten, hatten sie eine ähnlich schlechte Prognose wie die PPHT-Patienten, die lediglich 317 m schafften. Was man vielleicht für die CHD- und CTD-Patienten verallgemeinern kann (hier haben die CHD-Patienten mit 354 m eine bessere Prognose als die CTD-Gruppe mit 319 m), muss man für die Patienten mit lebenslimitierenden

Grunderkrankungen gesondert betrachten. Man sollte daher nicht nur die kardio-pulmonale Limitierung auf Grund der PHT in die Bewertung der 6-MWD einbeziehen, sondern auch den Gesamtzustand des Patienten unter Einfluss der Erkrankung. Gleiches gilt im übertragenen Sinne für die NYHA-Klassifikation, welche sich ja aus der kardio-pulmonalen Belastbarkeit ergibt.

Ebenso sollte man das Auftreten von Synkopen hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft in der Gruppe von CHD-Patienten, besonders bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom, hinterfragen (McLaughlin et al. 2006), da diese auf Grund der Desoxygenierung des arteriellen Blutes durch den Links-Rechts-Shunt häufiger vorhanden sein können (23% (CHD) zu 9% (CTD), 24% (PPHT) und 0% (HIV u. a.)), ohne dass eine Korrelation mit dem Überleben vorhanden sein muss.

Outcome

Die Erkenntnisse, die wir am Endpunkt der Studie im Februar 2008 über das Überleben der Patienten der verschiedenen Gruppen gewannen, sind in Tabelle 9 und Diagramm 1 dargestellt. Es zeigte sich, dass während der teilweise 18 Jahre dauernden Beobachtung mehr Patienten an einer PPHT oder einer PAH in Verbindung mit HIV, Appetitzüglerabusus, einem Mb. Osler oder anderen Erkrankungen des blutbildenden Systems starben als Patienten, die an angeborenen Herzvitien oder Kollagenosen litten. Das erscheint auf den ersten Blick überraschend, waren doch meist die CTD-Patienten diejenigen mit der schlechtesten Prognose. Diese Aussage relativiert sich jedoch beim Blick auf die Ein- bis Drei-Jahres-Prognosen der verschiedenen Gruppen. Dort schneiden die CTD-Patienten weniger gut ab (mit Ausnahme der PPHT-Patienten im dritten Jahr). In Studien fällt auf, dass die Gruppe der HIV-Patienten zwar schlechtere Voraussetzungen im Überleben ohne jegliche Therapie hat, jedoch viel besser darauf anspricht als die CTD-Patienten, wenn sie einer vasoaktiven Therapie zugeführt werden (Opravil et al. 1997; Nunes et al. 2003). In einigen Studien haben die PPHT-Patienten zwar mit und ohne Therapie statistisch gesehen die besseren Überlebenschancen im Vergleich zur CTD-Gruppe (Launay et al.; Herve et al. 1998), jedoch kommt es durch die Grunderkrankung an sich (ebenso wie bei den HIV-Patienten) zu einer

limitierten Überlebenszeit, während bei den CTD-Patienten die PHT oftmals den limitierenden Vitalitätsfaktor darstellt (Koh et al. 1996). Diese Limitierung des Überlebens auf Grund einer schweren Leber-, Knochenmarks- oder HIV-Erkrankung kommt in unserem Patientenkollektiv vor allem ca. 4 - 5 Jahre nach Diagnose der PHT zum Tragen, wie man an den Überlebenskurven in Diagramm 1 sehen kann.

Tabelle 59: Überlebenswahrscheinlichkeit der PHT-Gruppen ohne Therapie

Erkrankung	Überleben im 1. Jahr (%)	Überleben im 2. Jahr (%)	Überleben im 3. Jahr (%)
CTD (Stupi 1986; Koh 1996))	50	44-50	
CHD (Hopkins 1996)	97	89	77
PPHT (Herve 1998)	76	72	50*
HIV (Opravil 1997)	58	32	21
IPAH (Hopkins 1996)	77	69	35

*Überleben im 5. Jahr

Eine Erklärung für den früheren Tod von Patienten mit assoziierter Leberzirrhose, mit HIV oder Erkrankungen des blutbildenden Systems könnte also unter anderem in der konsumierenden Grunderkrankung gesehen werden. Diese könnte der PHT als limitierendem Faktor des Überlebens vorgreifen und deshalb ebenso die Prognoseparameter, welche sich auf das Fortschreiten der PHT konzentrieren, in Frage stellen.

Ersichtlich bleibt jedoch der wesentliche Überlebensvorteil gegenüber CTD-Patienten in den ersten Jahren nach Diagnose der PHT, der, wie schon beschrieben, auf die bessere Wirkung der Medikamente zurückzuführen wäre. Für die überdurchschnittlich gute Überlebenswahrscheinlichkeit der CHD-Patienten sorgt am ehesten der vorhandene Shunt auf Ventrikel- oder Vorhofebene, welcher in Form der atrialen Ballon-Septostomie als letzte Therapiemöglichkeit in der Behandlung der PHT ebenfalls zur Anwendung kommt.

Nicht zu bestreiten ist der positive Effekt der vasodilatativen Medikamente im Bereich der Lebensqualität, körperlichen Leistungsfähigkeit und Hämodynamik. Dass diese Substanzen, wie ERA, PDE-Hemmer und Prostazykline, sogar das Überleben der Patienten verlängern können, zeigen Studien wie die von Launay

mit einem Anstieg des Überlebens bei CTD-Patienten von bis zu 30% im ersten Jahr und um die 10% im zweiten Jahr (Launay et al.; Nunes et al. 2003). Unter vasodilatierender Therapie mit Epoprostenol konnte das Überleben von HIV-Patienten mit PAH im ersten, zweiten und dritten Jahr um 15%, 28% und 26% verlängert werden.

Tabelle 60: Überlebenswahrscheinlichkeit der PHT-Gruppen unter vasodilatativer Therapie

Studie	Überleben im 1. Jahr (%)	Überleben im 2. Jahr (%)	Überleben im 3. Jahr (%)
CTD - Bosentan-Studie (Launay 2010)	80	56	51
HIV - Epoprostenol-Studie (Nunes 2003)	73	60	47
IPAH - Bosentan-Studie (Launay 2010)	92	89	79

Für die Gruppen der CHD- und PPHT-Patienten gibt es im Moment noch keine Studie, die einen Überlebensvorteil durch eine Therapie mit Vasodilantien wie PDE-5-Hemmer, ERA oder Prostanoiden nachweisen kann.

Auch in unserer Auswertung zeigte sich eine Verbesserung in der Überlebenszeit nach Einführung der fortgeschrittenen Therapieansätze mit Vasodilantien ab Mai 2002 (siehe Diagramm 4). Auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen, kam es zu einem signifikanten Anstieg des Überlebens um 11,7% im ersten, 17,9% im zweiten und 14,4% im dritten Jahr nach Diagnosestellung.

Damit kann unsere Studie die oftmals erbrachte Feststellung, dass Patienten mit PAH von dieser Therapieform profitieren, unterstützen.

6 Zusammenfassung und Fazit

Trotz immer neuer Erkenntnisse und Entwicklung neuer Behandlungsmethoden bleibt die PHT eine unheilbare Krankheit, deren Verlauf durch Medikamente nur abgeschwächt bzw. verlangsamt werden kann. Doch geben diese neuen Arzneien den Patienten Hoffnung und ein Stück ihrer Lebensqualität zurück und deshalb ist es nötig, weitere Forschungen voranzutreiben.

In unserer Studie untersuchten wir Daten von 180 PHT-Patienten mit verschiedenen assoziierten Erkrankungen im Hinblick auf ihre Prognose und das Ansprechen auf vasoaktive Substanzen über z. T. 18 Jahre hinweg.

Über die Auswertung hämodynamischer und funktioneller Untersuchungen versuchten wir, Parameter für die einzelnen Gruppen herauszufiltern, welche Hinweise auf das Überleben der Patienten zuließen.

Wir kamen zu dem Ergebnis, dass für die einzelnen Kollektive jeweils verschiedene Parameter signifikant waren.

Für CHD-Patienten waren der PCm, der VE/VCO₂-slope und VE/VCO₂ über die Zeit sowie der PETCO₂ in Ruhe relevant.

In der Gruppe der CTD-Patienten waren folgende Parameter hinweisend auf den Verlauf der Erkrankung: avDO₂, CI, PVR, PAP d, PAPm, PA SO₂, SAPs bei Belastung, PETCO₂ in Ruhe und bei Belastung, VO₂max und die gemischt-venöse Sauerstoffkapazität.

Das Patienten-Kollektiv mit PPHT lieferte hinsichtlich des Überlebens signifikante Werte für PAPm, VC, TLC, FEV₁, PEF, SAPs in Ruhe und SAPd bei Belastung sowie VO₂AT und MVV.

PAH-Patienten mit HIV, Drogen-, Appetitzüglermissbrauch und Erkrankungen des blutbildenden- und Gefäßsystems zeigten prognostische Relevanz für das Alter, PAPm, TLC und RV.

Auf Grund der geringen Fallzahlen ist lediglich eine univariate Analyse der Parameter möglich gewesen, die Beständigkeit dieser sollte in einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.

In Zusammenschau mit zahlreichen Studien kamen wir zu der Erkenntnis, dass die Spiroergometrie im Vergleich zu den Untersuchungen wie Rechtsherzkatheter, Lungenfunktion oder Echokardiographie die signifikantesten Werte zur Prognose-Beurteilung liefert.

Im Hinblick auf die Einführung der oral-verfügbaren Medikamente zur Vasodilatation der Lungenstrombahn, welche ab Mai 2002 in Deutschland zur Behandlung der PHT zugelassen worden sind, konnten wir die positive Wirkung in unserem Patientenstamm bestätigen. So kam es im Vergleich von Patienten, die sich bis zum 01.05.2002 vorstellten, mit denen, deren Erstvorstellung nach besagtem Termin lag, zu folgenden Ergebnissen:

Verbesserung des Überlebens im ersten, zweiten und dritten Jahr nach Diagnosestellung von 11,7%, 17,9% und 14,4%.

Es wurden in den letzten Jahren viele Fortschritte im Hinblick auf das Verständnis der Pathomechanismen der PHT und deren gezielte Therapie gemacht. Es ist uns immer noch nicht möglich die Krankheit zu heilen, aber wir können deren Verlauf größtenteils günstig beeinflussen. Leider sprechen nicht alle Patienten gleich gut auf die neu entwickelten Medikamente an. Die Hoffnung dieser Patienten liegt somit in neuen Therapiestrategien und Forschungsfeldern, die sich u. a. in die Erforschung der Genetik und von Tyrosinkinase-Inhibitoren, Statinen und monoklonalen Antikörpern erstrecken.

7 Verzeichnisse

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation bei PHT.....	5
Tabelle 2: zeitliches Auftreten von Symptomen (Rich et al. 1987)	25
Tabelle 3: Übersicht über die Risikofaktoren des Überlebens von PHT-Patienten angelehnt an die ESC/ERS-Guidelines für PHT (Galie et al. 2009)	56
Tabelle 4: Daten Rechtsherzkatheter	60
Tabelle 5: Daten Spiroergometrie.....	63
Tabelle 6: Daten Lungenfunktionsuntersuchung	65
Tabelle 7: Daten Echokardiographie	67
Tabelle 8: demographische Daten aller Patientengruppen bei Erstvorstellung	72
Tabelle 9: Vitalparameter aller Patientengruppen am Endpunkt der Studie	72
Tabelle 10: medikamentöse Therapie aller Patienten (Mehrfachtherapie möglich).....	72
Tabelle 11: Hämodynamik CHD-Patienten.....	73
Tabelle 12: Hämodynamik CTD-Patienten	74
Tabelle 13: Hämodynamik PPHT-Patienten.....	75
Tabelle 14: Hämodynamik - Patienten mit anderen Erkrankungen	76
Tabelle 15: Hämodynamik Vergleichstabelle	77
Tabelle 16: Spiroergometrie CHD-Patienten	78
Tabelle 17: Spiroergometrie CTD-Patienten	79
Tabelle 18: Spiroergometrie PPHT-Patienten	80
Tabelle 19: Spiroergometrie - Patienten mit anderen Erkrankungen.....	81
Tabelle 20: Spiroergometrie Vergleichstabelle	82
Tabelle 21: Lungenfunktion CHD-Patienten	82
Tabelle 22: Lungenfunktion CTD-Patienten	83
Tabelle 23: Lungenfunktion PPHT-Patienten	84
Tabelle 24: Lungenfunktion Patienten mit anderen Erkrankungen.....	84
Tabelle 25: Lungenfunktion Vergleichstabelle	86
Tabelle 26: Echokardiographie CHD-Patienten.....	87
Tabelle 27: TI, Erguss, PFO bei CHD-Patienten	87
Tabelle 28: Echokardiographie CTD-Patienten	87
Tabelle 29: TI, Erguss, PFO bei CTD-Patienten.....	88
Tabelle 30: Echokardiographie PPHT-Patienten.....	88
Tabelle 31: TI, Erguss, PFO bei PPHT-Patienten	88
Tabelle 32: Echokardiographie - Patienten mit anderen Erkrankungen	89
Tabelle 33: TI, Erguss, PFO bei Patienten mit anderen Erkrankungen	89
Tabelle 34: Echokardiographie Vergleichstabelle.....	89
Tabelle 35: Univariate Analyse der hämodynamischen Untersuchung der CHD- Patienten	90
Tabelle 36: Univariate Analyse der Spiroergometrie der CHD-Patienten	91
Tabelle 37: Univariate Analyse der Lungenfunktion der CHD-Patienten	92
Tabelle 38: Univariate Analyse der Echokardiographie der CHD-Patienten.....	92

Tabelle 39: Univariate Analyse der hämodynamischen Untersuchung der CTD-Patienten	93
Tabelle 40: Univariate Analyse der Spiroergometrie der CTD-Patienten	94
Tabelle 41: Univariate Analyse der Lungenfunktion der CTD-Patienten	95
Tabelle 42: Univariate Analyse der Echokardiographie der CTD-Patienten	95
Tabelle 43: Univariate Analyse der hämodynamischen Untersuchung der PPHT-Patienten	96
Tabelle 44: Univariate Analyse der Spiroergometrie der PPHT-Patienten	97
Tabelle 45: Univariate Analyse der Lungenfunktion der PPHT-Patienten	98
Tabelle 46: Univariate Analyse der Echokardiographie der PPHT-Patienten	98
Tabelle 47: Univariate Analyse der Hämodynamik der PHT-Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen	99
Tabelle 48: Univariate Analyse der Spiroergometrie der PHT-Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen	100
Tabelle 49: Univariate Analyse der Lungenfunktion der PHT-Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen	101
Tabelle 50: Univariate Analyse der Echokardiographie der PHT-Patienten mit HIV und anderen Erkrankungen	101
Tabelle 51: Übersicht über ausgewählte Studien mit CHD-Patienten	109
Tabelle 52: Übersicht über ausgewählte Studien mit CTD-Patienten	109
Tabelle 53: Übersicht über ausgewählte Studien mit PPHT-Patienten	109
Tabelle 54: Übersicht über ausgewählte Studien von PAH-Patienten mit HIV oder Appetitzüglermissbrauch	110
Tabelle 55: ausgewählte Studien der Hämodynamik von CHD-Patienten	112
Tabelle 56: ausgewählte Studien der Hämodynamik von CTD-Patienten	112
Tabelle 57: ausgewählte Studien der Hämodynamik von PPHT-Patienten	112
Tabelle 58: ausgewählte Studien der Hämodynamik von PAH-Patienten mit HIV oder Appetitzüglermissbrauch	113
Tabelle 59: Überlebenswahrscheinlichkeit der PHT-Gruppen ohne Therapie	121
Tabelle 60: Überlebenswahrscheinlichkeit der PHT-Gruppen unter vasodilatativer Therapie	122

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mengenverhältnis von vasodilatativen und vasokonstriktorischem Faktoren	5
Abbildung 2: Muskularisation.....	9
Abbildung 3: Überblick der Lungengefäßveränderungen nach Heath und Edwards	10
Abbildung 4: Ursachen der Pulmonalen Hypertonie	11
Abbildung 5: Verteilung der PHT-Formen aus dem PAH-Register von Humbert 2006	13
Abbildung 6: Abfolge diagnostischer Maßnahmen bei V.a. PHT	28
Abbildung 7: Behandlungsalgorithmus nach Empfehlung der ESC/ERS-Guidelines Dez. 2009	50

7.3 Übersichtsverzeichnis

Übersicht 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Evian 2003).....	3
Übersicht 2: Klassifikation der PHT nach Dana Point 2008.....	4

7.4 Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des Herzzeitvolumens.....	59
Formel 2: Berechnung der Sauerstofftransportkapazität	59
Formel 3: Bernoulli-Gleichung nach Halte und Angelson	66
Formel 4: Berechnung des pulmonal systolischen Drucks	66

7.5 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Überleben abhängig von der Diagnose.....	103
Diagramm 2: Überleben in den ersten drei Jahren in Abhängigkeit von der Diagnose	103
Diagramm 3: Überleben vor und nach der Einführung oraler Vasodilantien	104
Diagramm 4: allgemeine Überlebensprognose aller PAH-Patienten vor und nach der Einführung oraler Vasodilantien	105

7.6 Literaturverzeichnis

- Abenhaim, L., Y. Moride, et al. (1996). Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med. **335**: 609-16.
- Adriaenssens, T., M. Delcroix, et al. (2006). "Advanced therapy may delay the need for transplantation in patients with the Eisenmenger syndrome." Eur Heart J **27**(12): 1472-7.
- Aguilar, R. V. and H. W. Farber (2000). "Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension." Am J Respir Crit Care Med **162**(5): 1846-50.
- Agusti, A. G. and R. Rodriguez-Roisin (1993). "Effect of pulmonary hypertension on gas exchange." Eur Respir J **6**(9): 1371-7.
- Ahearn, G. S., V. F. Tapson, et al. (2002). "Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease." Chest **122**(2): 524-7.
- Ahmadi-Simab, K., B. Hellmich, et al. (2006). "Bosentan for severe pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis with interstitial lung disease." Eur J Clin Invest **36 Suppl 3**: 44-8.
- Aizawa, K., T. Hanaoka, et al. (2006). "Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension." Hypertens Res **29**(2): 123-8.
- Alibay, Y., A. Beauchet, et al. (2004). "Analytical correlation between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients presenting with dyspnea." Clin Biochem **37**(10): 933-6.
- Alpert, M. A., M. D. Concannon, et al. (1994). "Pharmacotherapy of chronic pulmonary arterial hypertension: value and limitations. Part II: Secondary pulmonary hypertension." Angiology **45**(9): 755-61.
- Apostolopoulou, S. C., A. Manginas, et al. (2007). "Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study." Heart **93**(3): 350-4.
- Appelbaum, L., M. Yigla, et al. (2001). "Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey." Chest **119**(6): 1801-6.
- Archer, S. L., X. C. Wu, et al. (2004). "Preferential expression and function of voltage-gated, O₂-sensitive K⁺ channels in resistance pulmonary arteries explains regional heterogeneity in hypoxic pulmonary vasoconstriction: ionic diversity in smooth muscle cells." Circ Res **95**(3): 308-18.
- Asbert, M., A. Gines, et al. (1993). "Circulating levels of endothelin in cirrhosis." Gastroenterology **104**: 1485-91.
- Asherson, R., M. Khamashta, et al. (1989). "The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features." Medicine (Baltimore) **68**: 366-374.
- Avouac, J., J. Wipff, et al. (2008). "Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials." Ann Rheum Dis **67**(6): 808-14.
- Badesch, D. B., S. H. Abman, et al. (2007). "Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines." Chest **131**(6): 1917-28.

- Badesch, D. B., N. S. Hill, et al. (2007). "Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease." J Rheumatol **34**(12): 2417-22.
- Badesch, D. B., V. F. Tapson, et al. (2000). "Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial." Ann Intern Med **132**(6): 425-34.
- Barreto, A. C., N. Y. Maeda, et al. (2008). "Rosuvastatin and vascular dysfunction markers in pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled study." Braz J Med Biol Res **41**(8): 657-63.
- Barst, R., M. Mc Goon, et al. (2003). "Beraprost therapy for PAH." J Am Coll Cardiol **41**: 2119-2125.
- Barst, R. J., D. Ivy, et al. (2003). "Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension." Clin Pharmacol Ther **73**(4): 372-82.
- Barst, R. J., D. Langleben, et al. (2006). "Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan." J Am Coll Cardiol **47**(10): 2049-56.
- Barst, R. J., D. Langleben, et al. (2004). "Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension." Am J Respir Crit Care Med **169**(4): 441-7.
- Barst, R. J., M. McGoon, et al. (2004). Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. **43**: 40S-47S.
- Barst, R. J., S. Rich, et al. (2002). "Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study." Chest **121**(6): 1860-8.
- Barst, R. J., L. J. Rubin, et al. (1996). "A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group." N Engl J Med **334**(5): 296-302.
- Bartosik, I., J. Eskilsson, et al. (1996). "Intermittent iloprost infusion therapy of pulmonary hypertension in scleroderma--a pilot study." Br J Rheumatol **35**(11): 1187-8.
- Bax, W. A., Z. Aghai, et al. (1994). "Different endothelin receptors involved in endothelin-1- and sarafotoxin S6B-induced contractions of the human isolated coronary artery." Br J Pharmacol **113**(4): 1471-9.
- Belik, J. (2009). "Riociguat, an oral soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension." Curr Opin Investig Drugs **10**(9): 971-9.
- Benisty, J. I. and M. J. Landzberg (1999). "Eisenmenger's Syndrome." Curr Treat Options Cardiovasc Med **1**(4): 355-362.
- Benjaminov, F. S., M. Prentice, et al. (2003). "Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites." Gut **52**(9): 1355-62.
- Benza, R. L., B. K. Rayburn, et al. (2006). "Efficacy of Bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease." Chest **129**: 1009-1015.
- Bernhard, W. F., C. G. LaFarge, et al. (1969). "Chronic left ventricular bypass with an implantable ventricular-aortic assist pump." Circulation **39**(5 Suppl 1): I99-103.
- Black, C. (2005). "Pulmonary arterial hypertension: are we doing enough to identify systemic sclerosis patients at high risk of this rare condition?" Rheumatology (Oxford) **44**(2): 141-2.

- Boger, R. H., A. Mugge, et al. (1996). "Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension." Int J Clin Pharmacol Ther **34**(8): 323-8.
- Bonderman, D., R. Nowotny, et al. (2006). "Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension associated with hereditary haemorrhagic teleangiectasia." Eur J Clin Invest **36**: 71-72.
- Bowyer, J. J., C. M. Busst, et al. (1986). "Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease." Br Med J **55**: 385-390.
- Boyer-Neumann, C., F. Brenot, et al. (1995). "Continuous infusion of prostacyclin decreases plasma levels of t-PA and PAI-1 in primary pulmonary hypertension." Thromb Haemost **73**(4): 735-6.
- Brenot, F., P. Herve, et al. (1993). "Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use." Br Heart J **70**(6): 537-41.
- Brickner, M. E., L. D. Hillis, et al. (2000). "Congenital heart disease in adults. Second of two parts." N Engl J Med **342**(5): 334-42.
- Broberg, C. S., M. Ujita, et al. (2007). "Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity." J Am Coll Cardiol **50**(7): 634-42.
- Brown, J. W., D. Heath, et al. (1957). Idiopathic pulmonary hypertension. Br Heart J. **19**: 83-92.
- Brun, H., H. Holmstrom, et al. (2009). "Patients with pulmonary hypertension related to congenital systemic-to-pulmonary shunts are characterized by inflammation involving endothelial cell activation and platelet-mediated inflammation." Congenit Heart Dis **4**(3): 153-9.
- Budhiraja, R. and P. M. Hassoun (2003). "Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations." Chest **123**(2): 562-76.
- Castro, M., M. J. Krowka, et al. (1996). "Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients." Mayo Clin Proc **71**(6): 543-51.
- Cenedese, E., R. Speich, et al. (2006). "Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance." Eur Respir J **28**(4): 808-15.
- Channick, R. N., G. Simonneau, et al. (2001). "Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study." Lancet **358**(9288): 1119-23.
- Chen, S. J., Y. F. Chen, et al. (1997). "The orally active nonpeptide endothelin A-receptor antagonist A-127722 prevents and reverses hypoxia-induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in Sprague-Dawley rats." J Cardiovasc Pharmacol **29**(6): 713-25.
- Christman, B. W., C. D. McPherson, et al. (1992). "An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension." N Engl J Med **327**(2): 70-5.
- Ciurzynski, M., P. Bienias, et al. (2008). "Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis." Clin Rheumatol **27**(8): 991-7.
- Clift, P. F., J. N. Townend, et al. (2004). "Successful treatment of severe portopulmonary hypertension after liver transplantation by bosentan." Transplantation **77**(11): 1774-5.
- Clozel, M. (2000). "Endothelin receptor antagonists: current status and perspectives." J Cardiovasc Pharmacol **35**(4 Suppl 2): S65-68.

- Clozel, M. and G. A. Gray (1995). "Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation?" J Cardiovasc Pharmacol **26 Suppl 3**: S262-4.
- Cogan, J. D., M. W. Pauciulo, et al. (2006). High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. **174**: 590-8.
- Condliffe, R., D. G. Kiely, et al. (2009). "Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era." Am J Respir Crit Care Med **179**(2): 151-7.
- Cozzi, F., R. Montisci, et al. (2006). "Bosentan therapy of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases." Eur J Clin Invest **36 Suppl 3**: 49-53.
- Cremona, G. and T. Higenbottam (1995). "Role of prostacyclin in the treatment of primary pulmonary hypertension." Am J Cardiol **75**(3): 67A-71A.
- Cristman BW, Mc Pershon CD, et al. (1992). "An imbalance between excretion of thromboxan and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension." N Engl J Med.
- D'Alonzo, G. E., R. J. Barst, et al. (1991). "Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry." Ann Intern Med **115**(5): 343-9.
- D'Alonzo, G. E., L. A. Gianotti, et al. (1987). "Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension." Chest **92**(1): 57-62.
- Dambauskaite, V., M. Delcroix, et al. (2007). "Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension." J Am Soc Echocardiogr **20**(10): 1172-80.
- De Backer, T. L., J. P. Smedema, et al. (2001). "Current management of primary pulmonary hypertension." BioDrugs **15**(12): 801-17.
- De, B. K., A. Pal, et al. (1997). "Primary pulmonary hypertension in non-cirrhotic portal fibrosis." Indian J Gastroenterol **16**(3): 85-7.
- De La Mata, J., J. Gomez-Reino, et al. (1994). "Long-term Iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases." Arthritis Rheum **37**: 1528-1533.
- Delcroix, M., X. Kurz, et al. (1998). "High incidence of primary pulmonary hypertension associated with appetite suppressants in Belgium." Eur Respir J **12**(2): 271-6.
- Denton, C. P. and C. M. Black (2003). "Pulmonary hypertension in systemic sclerosis." Rheum Dis Clin North Am **29**(2): 335-49, vii.
- Denton, C. P., J. B. Cailles, et al. (1997). "Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis." Br J Rheumatol **36**(2): 239-43.
- Denton, C. P., M. Humbert, et al. (2005). "Dual endothelin receptorantagonism in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis." Eur J Clin Invest **35**: 172.
- Dickey and Myers (1988). Pulmonary manifestation of collagen-vaskular diseases; Pulmonary diseases and disorders. New York.
- Dimitroulas, T., G. Giannakoulas, et al. (2008). "N-terminal probrain natriuretic peptide as a biochemical marker in the evaluation of bosentan treatment in systemic-sclerosis-related pulmonary arterial hypertension." Clin Rheumatol **27**(5): 655-8.
- Dingli, D., J. P. Utz, et al. (2001). "Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders." Chest **120**(3): 801-8.

- Dresdale, D., M. Schulz, et al. (1951). "Primary Pulmonary Hypertension, clinical and hemodynamic study." Am J Med.
- Eddahibi, S., B. Raffestin, et al. (1995). "Protection from pulmonary hypertension with an orally active endothelin receptor antagonist in hypoxic rats." Am J Physiol **268**(2 Pt 2): H828-35.
- Edwards, B. S., E. K. Weir, et al. (1987). "Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features." J Am Coll Cardiol **10**(6): 1233-8.
- Euler, U. and G. Lilljestr nd (1946). "observation on the pulmonary arterial blood pressure in the cat." Acta Physiol Scand **12**: 301-320.
- Evers, H., F. Liehs, et al. (1992). "Screening of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and silicosis by discriminant functions." Eur Respir J **5**(4): 444-51.
- Ewert, R. (1999). "Graduierung der Gef   ver nderungen bei pulmonaler Hypertonie." Hypertonie **2**.
- Ewert, R. (2005). "Das Endothelinsystem: Endothelin-Rezeptor-Antagonismus als neues Therapieprinzip bei kardiovaskulären Erkrankungen." Science.
- Ewert, R., C. F. Opitz, et al. (2004). "Alternative zur Transplantation - Langzeittherapie mit Iloprost." Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung **2**.
- Ewert, R., C. F. Opitz, et al. (2005). "Pulmonale Hypertonie - gibt es Grenzen der konservativen Therapie?" Intensiv- und Notfallbehandlung **30**: 53-69.
- Ewert, R., C. F. Opitz, et al. (2005). "[Assessment of Cardiopulmonary Function at Rest and during Exercise in Patients with Pulmonary Hypertension.]." Herz **30**(4): 318-25.
- Ewert, R. H., A. ; Opitz, FC. (2006). "Diagnostik der rechtsventrikulären Funktionsstörung." Intensivmed. up2date **2**: 41-55.
- Ewert, R. H., A. ; Opitz, FC. (2006). Diagnostik der rechtsventrikulären Funktionsstörung. Intensivmed. up2date. **2**: 41-55.
- Fantozzi, I., W. Huang, et al. (2005). Divergent effects of BMP-2 on gene expression in pulmonary artery smooth muscle cells from normal subjects and patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Exp Lung Res. **31**: 783-806.
- Fattinger, K., C. Funk, et al. (2001). "The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions." Clin Pharmacol Ther **69**(4): 223-31.
- Fernandes, S. M., J. W. Newburger, et al. (2003). "Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology." Am J Cardiol **91**(5): 632-5.
- Fijalkowska, A., M. Kurzyna, et al. (2006). "Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension." Chest **129**(5): 1313-21.
- Findlay, J. Y., D. J. Plevak, et al. (1999). "Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension." Liver Transpl Surg **5**(5): 362-5.
- Fine, N., B. Dias, et al. (2009). "Endothelin receptor antagonist therapy in congenital heart disease with shunt-associated pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review." Can J Cardiol **25**(3): e63-8.
- Fix, O. K., N. M. Bass, et al. (2007). "Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol." Liver Transpl **13**(6): 875-85.

- Fleming, R. M. and L. B. Boyd (2007). "The longitudinal effects of fenfluramine-phentermine use." Angiology **58**(3): 353-9.
- Frank, H., H. P. Gurtner, et al. (1993). "[Aminorex-induced, plexogenic pulmonary arteriopathy: 25 years later!]." Z Kardiol **82**(9): 568-72.
- Freyhaus, H., A. Bäumer, et al. (2005). "Aktuelle Diagnostik und Therapie der Pulmonalen Hypertonie." Atemw.-Lungenkrankh. **3**.
- Fukuroda, T., S. Ozaki, et al. (1996). "Necessity of dual blockade of endothelin ETA and ETB receptor subtypes for antagonism of endothelin-1-induced contraction in human bronchi." Br J Pharmacol **117**(6): 995-9.
- Fukuroda, T., S. Ozaki, et al. (1994). "Synergistic inhibition by BQ-123 and BQ-788 of endothelin-1-induced contractions of the rabbit pulmonary artery." Br J Pharmacol **113**(2): 336-8.
- Fuster, V., P. M. Steele, et al. (1984). "Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis." Circulation **70**(4): 580-7.
- Gaine, S. (2000). Pulmonary hypertension. Jama. **284**: 3160-8.
- Gaine, S. P. and L. J. Rubin (1998). "Primary pulmonary hypertension." Lancet **352**(9129): 719-25.
- Galie, N., M. Beghetti, et al. (2006). "Bosentan Therapy in Patients with Eisenmenger Syndrome." Circulation **114**: 48-54.
- Galie, N., H. Ghofrani, et al. (2005). "Sildenafil citrat therapy for pulmonary arterial hypertension." N Engl J Med **353**: 2148-57.
- Galie, N., M. M. Hoeper, et al. (2009). "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 (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)." Eur Heart J **30**(20): 2493-537.
- Galie, N., H. Olschewski, et al. (2008). "Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2." Circulation **117**(23): 3010-9.
- Garcia-Manero, G., S. J. Schuster, et al. (1999). "Pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis secondary to myeloproliferative diseases." Am J Hematol **60**(2): 130-5.
- Garg, N., M. K. Sharma, et al. (2007). "Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship." Int J Cardiol **120**(3): 306-13.
- Ghofrani, H. A., G. Friese, et al. (2004). "Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension." Eur Respir J **23**(2): 321-6.
- Ghofrani, H. A., F. Rose, et al. (2003). "Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension." J Am Coll Cardiol **42**(1): 158-64.
- Ghofrani, H. A., R. Voswinckel, et al. (2004). "Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study." J Am Coll Cardiol **44**(7): 1488-96.
- Ghofrani, H. A., R. Wiedemann, et al. (2002). "Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial." Lancet **360**(9337): 895-900.

- Giaid, A., M. Yanagisawa, et al. (1993). "Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension." N Engl J Med **328**(24): 1732-9.
- Gilmore, J. and W. Evans (1946). "Primary Pulmonary Hypertension." J Path Bact **58**: 687-697.
- Girgis, R., H. C. Champion, et al. (2005). "Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy." Am J Respir Crit Care Med **172**: 352-7.
- Girgis, R., S. C. Mathai, et al. (2005). "Long term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial Hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases." J Heart Lung Transplant **24**: 1626-31.
- Girgis, R. E., A. E. Frost, et al. (2007). "Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease." Ann Rheum Dis **66**(11): 1467-72.
- Glanville, A. R., C. M. Burke, et al. (1987). "Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation." Chest **91**(5): 675-81.
- Gomberg-Maitland, M., V. McLaughlin, et al. (2005). "Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension." Am J Cardiol **96**(9): 1334-6.
- Grander, W., P. Ellere, et al. (2006). "Rapid improvement of portopulmonary hypertension during Bosentan therapy in chronic hepatitis C virus infection with cirrhotic hepatitis." Eur J Clin Invest **36**: 67-70.
- Grant, S. M. and K. L. Goa (1992). "Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures." Drugs **43**(6): 889-924.
- Grimminger, F., G. Weimann, et al. (2009). "First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension." Eur Respir J **33**(4): 785-92.
- Gülberg, V. and A. L. Gerbes (2005). "Endothelin and systemic, renal and hepatic disturbances in cirrhosis." Blackwell 2nd edition Oxford: 115-24.
- Gupta, A. and P. Kerkar (2007). "Sildenafil for pulmonary hypertension secondary to congenital heart diseases." Indian Heart J **59**(4): 342-5.
- Gurtner, H. P. (1985). "Aminorex and pulmonary hypertension. A review." Cor Vasa **27**(2-3): 160-71.
- Gurtner, H. P., P. Walser, et al. (1975). "Normal values for pulmonary hemodynamics at rest and during exercises in men." Progr Resp Res **9**.
- Guyatt, G. H. and M. F. Drummond (1985). "The ethics and feasibility of randomized trials of diagnostic technology: a reply." Int J Technol Assess Health Care **1**(4): 901-3.
- Hachulla, E., V. Gressin, et al. (2005). "Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study." Arthritis Rheum **52**(12): 3792-800.
- Hadengue, A., M. K. Benhayoun, et al. (1991). "Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics." Gastroenterology **100**(2): 520-8.
- Halank, M., S. Miehlke, et al. (2004). "Use of oral endothelin-receptor antagonist bosentan in the treatment of portopulmonary hypertension." Transplantation **77**(11): 1775-6.

- Hanato, S. and R. Strasser (1998). Primary Pulmonary Hypertension. Geneva, World Health Organization.
- Harrison, V. J., T. Ziegler, et al. (1998). "Endothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1 gene regulation by shear stress and flow-induced pressure." J Cardiovasc Pharmacol **31 Suppl 1**: S38-41.
- Heath, D. and J. E. Edwards (1958). "The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects." Circulation **18**(4 Part 1): 533-47.
- Herve, P., J. M. Launay, et al. (1995). "Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension." Am J Med **99**(3): 249-54.
- Herve, P., D. Lebrec, et al. (1998). "Pulmonary vascular disorders in portal hypertension." Eur Respir J **11**(5): 1153-66.
- Hesselstrand, R., R. Ekman, et al. (2005). "Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001." Rheumatology (Oxford) **44**(3): 366-71.
- Higenbottam, T. W., D. Spiegelhalter, et al. (1993). "Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension." Br Heart J **70**(4): 366-70.
- Hinderliter, A. L., P. W. t. Willis, et al. (1997). "Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group." Circulation **95**(6): 1479-86.
- Hinterhuber, L., I. W. Graziadei, et al. (2004). "Endothelin-receptor antagonist treatment of portopulmonary hypertension." Clin Gastroenterol Hepatol **2**(11): 1039-42.
- Hoepfer, M. (2005). Endothelin-Rezeptor-Antagonisten als neues Therapieprinzip bei kardiovaskulären Erkrankungen.
- Hoepfer, M., N. Taha, et al. (2003). "Bosentan treatment in patients with PPH receiving non-parenteral prostanoids." Eur Respir J **22**: 330-334.
- Hoepfer, M. M. (2002). "Pulmonary hypertension in collagen vascular disease." Eur Respir J **19**(3): 571-6.
- Hoepfer, M. M., Ed. (2002). Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. Eur Respir J.
- Hoepfer, M. M., C. Faulenbach, et al. (2004). "Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension." Eur Respir J **24**(6): 1007-10.
- Hoepfer, M. M., M. Halank, et al. (2005). "Bosentan therapy for portopulmonary hypertension." Eur Respir J **25**(3): 502-8.
- Hoepfer, M. M., J. M. Hohlfeld, et al. (1999). "Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure." Eur Respir J **13**(3): 682-5.
- Hoepfer, M. M., H. Leuchte, et al. (2006). "Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension." Eur Respir J **28**(4): 691-4.
- Hoepfer, M. M., J. Niedermeyer, et al. (1999). "Pulmonary hypertension after splenectomy?" Ann Intern Med **130**(6): 506-9.
- Hoepfer, M. M., H. Olschewski, et al. (2000). "A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group." J Am Coll Cardiol **35**(1): 176-82.

- Hoeper, M. M. and L. J. Rubin (2006). "Update in pulmonary hypertension 2005." Am J Respir Crit Care Med **173**(5): 499-505.
- Hoeper, M. M., M. Schwarze, et al. (2000). "Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue." N Engl J Med **342**(25): 1866-70.
- Hoeper, M. M., M. Sosada, et al. (1998). "Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension." Eur Respir J **12**(6): 1446-9.
- Hopkins, W. E., L. L. Ochoa, et al. (1996). "Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome." J Heart Lung Transplant **15**(1 Pt 1): 100-5.
- Housset, C., D. C. Rockey, et al. (1993). "Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(20): 9266-70.
- Hsue, P. Y., S. G. Deeks, et al. (2008). "Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension." Aids **22**(7): 825-33.
- Humbert, M., R. J. Barst, et al. (2004). "Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2." Eur Respir J **24**(3): 353-9.
- Humbert, M. and J. Cabane (2003). "Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan." Rheumatology (Oxford) **42**(1): 191-3.
- Humbert, M., O. Sanchez, et al. (1999). "Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: results of a pilot study." Eur Respir J **13**(6): 1351-6.
- Humbert, M., O. Sitbon, et al. (2006). "Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry." Am J Respir Crit Care Med **173**: 1023-1030.
- Jison, M. L. and M. T. Gladwin (2003). "Hemolytic anemia-associated pulmonary hypertension of sickle cell disease and the nitric oxide/arginine pathway." Am J Respir Crit Care Med **168**(1): 3-4.
- Joglekar, A., F. S. Tsai, et al. (2006). "Bosentan in pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma." J Rheumatol **33**(1): 61-8.
- Julkunen, H., O. Saijonmaa, et al. (1991). "Raised plasma concentrations of endothelin-1 in systemic lupus erythematosus." Ann Rheum Dis **50**(7): 526-7.
- Kamata, Y., H. Nara, et al. (2005). "Effect of steroid pulse therapy on mixed connective tissue disease with pulmonary arterial hypertension." Ann Rheum Dis **64**(8): 1236-7.
- Kanemoto, N. and H. Sasamoto (1979). "Pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension." Jpn Heart J **20**(4): 395-405.
- Kawaguchi, Y., K. Suzuki, et al. (1994). "Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis." Ann Rheum Dis **53**(8): 506-10.
- Kawut, S. M., D. B. Taichman, et al. (2003). "Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis." Chest **123**(2): 344-50.
- Kerstein, D., P. S. Levy, et al. (1995). "Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension." Circulation **91**(7): 2028-35.
- Kim, W. R., M. J. Krowka, et al. (2000). "Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates." Liver Transpl **6**(4): 453-8.

- Kim, W. R., M. J. Krowka, et al. (2000). Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transpl. **6**: 453-8.
- Klings, E. S., N. S. Hill, et al. (1999). "Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin)." Arthritis Rheum **42**(12): 2638-45.
- Klob, J. (1865). "Endarteriitis pulmonalis deformans." Wochenblatt der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien **21**: 357-361.
- Koch, A., S. Zink, et al. (2006). "B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease." Eur Heart J **27**(7): 861-6.
- Koh, E. T., P. Lee, et al. (1996). "Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients." Br J Rheumatol **35**(10): 989-93.
- Kong, K. O., H. Badsha, et al. (2003). "Intermittent epoprostenol infusions in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension--a series of three cases." Ann Acad Med Singapore **32**(1): 118-21.
- Korn, J. H., M. Mayes, et al. (2004). "Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist." Arthritis Rheum **50**(12): 3985-93.
- Kovacs, G., A. Berghold, et al. (2009). "Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review." Eur Respir J **34**(4): 888-94.
- Kowal-Bielecka, O., M. Delcroix, et al. (2008). "Outcome measures in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis." Rheumatology (Oxford) **47 Suppl 5**: v39-41.
- Krowka, M. J. and W. D. Edwards (2000). "A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension." Liver Transpl **6**(2): 241-2.
- Krowka, M. J., R. P. Frantz, et al. (1999). "Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension." Hepatology **30**: 641-8.
- Krowka, M. J., M. S. Mandell, et al. (2004). "Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database." Liver Transpl **10**(2): 174-82.
- Krowka, M. J., D. J. Plevak, et al. (2000). "Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation." Liver Transpl **6**(4): 443-50.
- Kuhn, K., D. Byrne, et al. (2003). "Outcome in 91 consecutive patients with PAH receiving epoprostenol." J Am Respir Crit Care Med **167**: 580-586.
- Kuntzen, C., V. Gulberg, et al. (2005). "Use of a mixed endothelin receptor antagonist in portopulmonary hypertension: a safe and effective therapy?" Gastroenterology **128**(1): 164-8.
- Lang, I., D. Bonderman, et al. (2003). "Pulmonare Hypertension bei rheumatischen Erkrankungen." Z. Rheumatol.
- Lang, I. M., D. Bonderman, et al. (2003). Pulmonale Hypertension bei rheumatischen Erkrankungen. Z. Rheumatol. **62**: 2-9.
- Langleben, D., A. M. Hirsch, et al. (2004). Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. Chest. **126**: 1377-81.
- Launay, D., E. Hachulla, et al. (2001). "Aerosolized iloprost in CREST syndrome related pulmonary hypertension." J Rheumatol **28**(10): 2252-6.

- Launay, D., O. Sitbon, et al. "Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil." Rheumatology (Oxford) **49**(3): 490-500.
- Launay, J. M., P. Herve, et al. (2002). "Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension." Nat Med **8**(10): 1129-35.
- Lee, P., P. Langevitz, et al. (1992). "Mortality in systemic sclerosis (scleroderma)." Q J Med **82**(298): 139-48.
- Lee, S. D. and e. al. (1998). "Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not in secondary pulmonary hypertension." J Clin Invest **101**: 927-34.
- Leivas, A., W. Jimenez, et al. (1995). "Endothelin 1 does not play a major role in the homeostasis of arterial pressure in cirrhotic rats with ascites." Gastroenterology **108**(6): 1842-8.
- Leuchte, H. H., M. El Nounou, et al. (2007). "N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension." Chest **131**(2): 402-9.
- Lim, Z. S., A. P. Salmon, et al. (2007). "Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defects." Int J Cardiol **118**(2): 178-82.
- Liu, B., X. Q. Wang, et al. (2009). "Simvastatin restores down-regulated GATA-6 expression in pulmonary hypertensive rats." Exp Lung Res **35**(5): 411-26.
- Lopes, A. A. and N. Y. Maeda (1998). "Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension." Chest **114**(5): 1276-82.
- Lopez-Candales, A., B. Gulyasy, et al. (2009). "Delayed tricuspid valve ascent and descent components in pulmonary hypertension." Int J Cardiol **131**(3): 399-402.
- Love, M. P., C. J. Ferro, et al. (2000). "Endothelin receptor antagonism in patients with chronic heart failure." Cardiovasc Res **47**(1): 166-72.
- Lunze, K., N. Gilbert, et al. (2006). "First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension." Eur J Clin Invest **36 Suppl 3**: 32-8.
- Mallat, A., L. Fouassier, et al. (1995). "Growth inhibitory properties of endothelin-1 in human hepatic myofibroblastic Ito cells. An endothelin B receptor-mediated pathway." J Clin Invest **96**(1): 42-9.
- Mandell, M. S. and B. M. Groves (1996). "Pulmonary hypertension in chronic liver disease." Clin Chest Med **17**(1): 17-33.
- Mantz, F. A., Jr. and E. Craig (1951). "Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale." AMA Arch Pathol **52**(1): 91-7.
- Marecki, J. C., C. D. Cool, et al. (2006). "HIV-1 Nef is associated with complex pulmonary vascular lesions in SHIV-nef-infected macaques." Am J Respir Crit Care Med **174**(4): 437-45.
- Marvin, K. S. and R. D. Spellberg (1993). "Pulmonary hypertension secondary to thrombocytosis in a patient with myeloid metaplasia." Chest **103**(2): 642-4.
- Mathai, S. C., R. E. Girgis, et al. (2007). "Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension." Eur Respir J **29**(3): 469-75.
- Matsuwaka, Y., O. Saito, et al. (2002). "Long term administration of beraprost, an oral prostacyclin analogue, improves pulmonary diffusion capacity in patients with systemic sclerosis." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **67**: 45-49.

- Maurer, J. R., A. E. Frost, et al. (1998). "International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society." Transplantation **66**(7): 951-6.
- McDonnell, Toye, et al. (1983). "Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related?" Am Rev Respir Dis **127**: 437-441.
- McGregor, A. J., R. Canavan, et al. (2001). "Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival." Rheumatology (Oxford) **40**: 453-459.
- McLaughlin, V. V., D. E. Genthner, et al. (1998). "Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension." N Engl J Med **338**(5): 273-7.
- McLaughlin, V. V. and M. D. McGoon (2006). "Pulmonary arterial hypertension." Circulation **114**(13): 1417-31.
- McLaughlin, V. V., R. J. Oudiz, et al. (2006). "Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension." Am J Respir Crit Care Med **174**(11): 1257-63.
- McLaughlin, V. V., A. Shillington, et al. (2002). "Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy." Circulation **106**(12): 1477-82.
- Mehta, S., D. J. Stewart, et al. (1995). "Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension." Circulation **92**(6): 1539-45.
- Mereles, D., N. Ehlken, et al. (2006). Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation. **114**: 1482-9.
- Mesa, R. A., E. S. Edell, et al. (1998). "Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases." Mayo Clin Proc **73**(1): 37-45.
- Mette, S. A., H. I. Palevsky, et al. (1992). "Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy." Am Rev Respir Dis **145**(5): 1196-200.
- Minter, K. R. and M. T. Gladwin (2001). "Pulmonary complications of sickle cell anemia. A need for increased recognition, treatment, and research." Am J Respir Crit Care Med **164**(11): 2016-9.
- Miwa, K., T. Matsubara, et al. (2007). "Combination therapy with oral sildenafil and beraprost for pulmonary arterial hypertension associated with CREST syndrome." Int Heart J **48**(3): 417-22.
- Miyamoto, S., N. Nagaya, et al. (2000). "Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing." Am J Respir Crit Care Med **161**(2 Pt 1): 487-92.
- Miyazawa, T., M. Hiramoto, et al. (1982). "Reversal of oleic acid-induced respiratory distress by prostacyclin (PGI₂)." Respir Physiol **47**(3): 351-64.
- Mok, M. Y., H. F. Tse, et al. (1999). Pulmonary Hypertension secondary to systemic lupus erythematosus: prolonged survival following treatment with intermittent low dose iloprost. Lupus. **8**: 328-331.

- Morelli, S., C. Ferri, et al. (1995). "Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis." Am J Med **99**(3): 255-60.
- Morrell, N. W. (2006). Pulmonary hypertension due to BMPR2 mutation: a new paradigm for tissue remodeling? Proc Am Thorac Soc. **3**: 680-6.
- Morrell, N. W., X. Yang, et al. (2001). Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. Circulation. **104**: 790-5.
- Moscucci, M., I. T. Dairywala, et al. (2001). "Balloon atrial septostomy in end-stage pulmonary hypertension guided by a novel intracardiac echocardiographic transducer." Catheter Cardiovasc Interv **52**(4): 530-4.
- Mukerjee, D., D. S. George, et al. (2003). "Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach." Ann Rheum Dis **62**: 1088-1093.
- Mukhopadhyay, S., M. Sharma, et al. (2006). "Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study." Circulation **114**(17): 1807-10.
- Myers, A. R., D. C. Briggs, et al. (1989). "Class II major histocompatibility complex antigens and pulmonary fibrosis in systemic sclerosis." Arthritis Rheum **32**: 77.
- Nagaya, N., T. Nishikimi, et al. (2000). "Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension." Circulation **102**(8): 865-70.
- Nagaya, N., M. Uematsu, et al. (1999). "Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension." Am J Respir Crit Care Med **160**(2): 487-92.
- Navasa, M., J. Bosch, et al. (1988). "Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension." Hepatology **8**(4): 850-4.
- Newman, J. H., R. C. Trembath, et al. (2004). Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. J Am Coll Cardiol. **43**: 33S-39S.
- Nikkho, S., W. Seeger, et al. (2001). "One-year observation of iloprost therapy in patients with pulmonary hypertension." Eur Respir J **18**.
- Nootens, M. T., L. A. Berarducci, et al. (1993). "The prevalence and significance of a patent foramen ovale in pulmonary hypertension." Chest **104**(6): 1673-5.
- Nootens, M. T., L. A. Berarducci, et al. (1993). The prevalence and significance of a patent foramen ovale in pulmonary hypertension. Chest. **104**: 1673-5.
- Nunes, H., M. Humbert, et al. (2003). "Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension." Am J Respir Crit Care Med **167**(10): 1433-9.
- O'Callaghan, D. and S. P. Gaine (2007). "Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension." Clin Chest Med **28**(1): 169-85, ix.
- Okubo, S., M. Naito, et al. (1988). "[Prognosis of primary pulmonary hypertension and its determinants]." J Cardiol **18**(4): 1097-107.
- Olschewski, H., M. Höper, et al. (2005). Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Kardiologie und Pädiatrischen kardiologie.
- Olschewski, H. and W. Seeger (2000). Pulmonale Hypertonie - Pathophysiologie, allgem. Maßnahmen und Entwicklung einer pulmonal selektiven Therapie.

- Olschewski, H., G. Simonneau, et al. (2002). "Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension." N Engl J Med **347**(5): 322-9.
- Olschewski, O. and W. Seeger (2002). Pulmonary Hypertension, Uni-Med-Verlag.
- Opitz, C. F. (2004). Die Bedeutung neuer Prognosefaktoren für die Stufentherapie der PAH.
- Opitz, C. F. and R. Ewert (2006). "Dual ET(A)/ET(B) vs. selective ET(A) endothelin receptor antagonism in patients with pulmonary hypertension." Eur J Clin Invest **36 Suppl 3**: 1-9.
- Opravil, M., M. Pechere, et al. (1997). "HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study." Am J Respir Crit Care Med **155**(3): 990-5.
- Ota, K., H. Shijo, et al. (1995). "Effects of nifedipine on hepatic venous pressure gradient and portal vein blood flow in patients with cirrhosis." J Gastroenterol Hepatol **10**(2): 198-204.
- Oudiz, R. J., R. J. Schilz, et al. (2004). "Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease." Chest **126**(2): 420-7.
- Overbeek, M. J., J. W. Lankhaar, et al. (2008). "Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension." Eur Respir J **31**(6): 1160-6.
- Paciocco, G., F. J. Martinez, et al. (2001). "Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension." Eur Respir J **17**(4): 647-52.
- Papaioannou, A. I., E. Zakyntinos, et al. (2009). "Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis." BMC Pulm Med **9**: 18.
- Parameswaran, K., I. Purcell, et al. (1999). "Acute effects of nebulized epoprostenol in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis." Respir Med **93**: 75-78.
- Peacock, A. J., K. E. Dawes, et al. (1992). "Endothelin-1 and endothelin-3 induce chemotaxis and replication of pulmonary artery fibroblasts." Am J Respir Cell Mol Biol **7**(5): 492-9.
- Pepke-Zaba, J., A. Beardsworth, et al. (2009). "Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension." Curr Med Res Opin **25**(10): 2479-85.
- Pepke-Zaba, J., T. W. Higenbottam, et al. (1991). "Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension." Lancet **338**(8776): 1173-4.
- Petitpretz, P., F. Brenot, et al. (1994). "Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension." Circulation **89**(6): 2722-7.
- Pinzani, M., S. Milani, et al. (1996). "Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells." Gastroenterology **110**(2): 534-48.
- Plastiras, S. C., S. P. Karadimitrakakis, et al. (2007). "Determinants of pulmonary arterial hypertension in scleroderma." Semin Arthritis Rheum **36**(6): 392-6.
- Poo, J. L., W. Jimenez, et al. (1999). "Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects." Gastroenterology **116**(1): 161-7.

- Preston, I. R., G. Tang, et al. (2005). "Retinoids and pulmonary hypertension." Circulation **111**(6): 782-90.
- Proudman, S. M., W. M. Stevens, et al. (2007). "Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment." Intern Med J **37**(7): 485-94.
- Rabinovitch, M. (1998). "Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension." Chest **114**(3 Suppl): 213S-224S.
- Raeside, D. A., A. Smith, et al. (2000). "Pulmonary artery pressure measurement during exercise testing in patients with suspected pulmonary hypertension." Eur Respir J **16**(2): 282-7.
- Ramsay, M. A. (2000). "Perioperative Mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation." Liver Transpl **6**: 451-452.
- Raymond, R. J., A. L. Hinderliter, et al. (2002). "Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension." J Am Coll Cardiol **39**(7): 1214-9.
- Reichen, J., A. L. Gerbes, et al. (1998). "The effect of endothelin and its antagonist Bosentan on hemodynamics and microvascular exchange in cirrhotic rat liver." J Hepatol **28**: 1020-30.
- Reichenberger, F., A. Mainwood, et al. (2007). "Effects of nebulised iloprost on pulmonary function and gas exchange in severe pulmonary hypertension." Respir Med **101**(2): 217-22.
- Reinsch, N., C. Buhr, et al. (2008). "Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study." HIV Med **9**(7): 550-6.
- Rich, S. and e. al. (1998). "Primary pulmonary hypertension - executive summary from the world symposium." WHO.
- Rich, S., D. R. Dantzker, et al. (1987). "Primary pulmonary hypertension. A national prospective study." Ann Intern Med **107**(2): 216-23.
- Rich, S., E. Kaufmann, et al. (1992). "The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension." N Engl J Med **327**(2): 76-81.
- Rich, S., M. Seidlitz, et al. (1998). "The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension." Chest **114**(3): 787-92.
- Rosenkranz, S. (2008). "[Novel concepts in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension]." Dtsch Med Wochenschr **133 Suppl 6**: S167-9.
- Rosenkranz, S., F. Diet, et al. (2003). "Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the raynaud phenomenon." Ann Intern Med **139**(10): 871-3.
- Rosenzweig, E. B., D. D. Ivy, et al. (2005). "Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension." J Am Coll Cardiol **46**(4): 697-704.
- Rosenzweig, E. B., D. Kerstein, et al. (1999). "Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects." Circulation **99**(14): 1858-65.
- Rostagno, C., D. Prisco, et al. (1991). "Pulmonary hypertension associated with long-standing thrombocytosis." Chest **99**(5): 1303-5.
- Rothman, A., D. Beltran, et al. (1993). "Graded balloon dilation atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in pulmonary hypertension." Am Heart J **125**(6): 1763-6.

- Rozkovec, A., P. Montanes, et al. (1986). "Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension." Br Heart J **55**(5): 449-58.
- Rubens, C., R. Ewert, et al. (2001). "Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension." Chest **120**(5): 1562-9.
- Rubin, L. J. (1995). "Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension." Am J Cardiol **75**(3): 51A-54A.
- Rubin, L. J. (1997). "Primary pulmonary hypertension." N Engl J Med **336**(2): 111-7.
- Rubin, L. J., D. Badesch, et al. (2002). "Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension." N Engl J Med **346**: 896-903.
- Rubin, L. J. and S. Ronx (2002). "Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist." Expert Opin Investig Drug.
- Ruiz-Cano, M. J., P. Escribano, et al. (2009). "Comparison of baseline characteristics and survival between patients with idiopathic and connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension." J Heart Lung Transplant **28**(6): 621-7.
- Saadjan, A. Y., F. Paganelli, et al. (2000). Plasma beta-endorphin and adenosine concentration in pulmonary hypertension. Am J Cardiol. **85**: 858-63.
- Salerni, R., G. P. Rodnan, et al. (1977). "Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma)." Ann Intern Med **86**(4): 394-9.
- Sanchez, O., O. Sitbon, et al. (2006). "Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension." Chest **130**(1): 182-9.
- Sandoval, J., J. S. Aguirre, et al. (2001). "Nocturnal Oxygen Therapy in Patients with the Eisenmenger Syndrome." Am J Respir Crit Care Med **164**: 1682-1687.
- Sandoval, J., O. Bauerle, et al. (1994). "Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation." Circulation **89**(4): 1733-44.
- Sandoval, J., J. Gaspar, et al. (1998). "Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment." J Am Coll Cardiol **32**(2): 297-304.
- Santos, S., V. I. Peinado, et al. (2002). "Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD." Eur Respir J **19**(4): 632-8.
- Sato, K., M. Oka, et al. (1995). "Effects of separate and combined ETA and ETB blockade on ET-1-induced constriction in perfused rat lungs." Am J Physiol **269**(5 Pt 1): L668-72.
- Schachna, L., F. M. Wigley, et al. (2003). "Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma." Chest **124**(6): 2098-104.
- Schamroth, C. L., P. Sareli, et al. (1987). "Pulmonary arterial thrombosis in secundum atrial septal defect." Am J Cardiol **60**(14): 1152-6.
- Schermuly, R. T., A. Roehl, et al. (2000). "Subthreshold doses of specific phosphodiesterase type 3 and 4 inhibitors enhance the pulmonary vasodilatory response to nebulized prostacyclin with improvement in gas exchange." J Pharmacol Exp Ther **292**(2): 512-20.
- Schrier, R. W., V. Arroyo, et al. (1988). "Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis." Hepatology **8**(5): 1151-7.
- Schroeder, R. A., A. A. Rafii, et al. (2000). "Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension." Transplantation **70**(3): 548-50.

- Schulze-Koops, H. (2005). "[Recommendations of the German Society of Rheumatology on therapy of pulmonary hypertension in patients with autoimmune diseases]." Z Rheumatol **64**(2): 93-5.
- Schulze-Neick, I. (2006). "Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertension (PAH) bei ERwachsenen mit angeborenem Herzfehler (EMAH)." Med Welt **4**: 164-70.
- Schulze-Neick, I., N. Gilbert, et al. (2005). "Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy." Am Heart J **150**(4): 716.
- Scott, J. P. and Highbottom (1990). "The acute effect of synthetic PGI-Analogen Iloprost." BJCP **44**.
- Seibold, J. R., C. P. Denton, et al. (2005). Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with Systemic Sclerosis (SSc). Annual meeting of the American College of Rheumatology, San Diego CA, USA.
- Seibold, J. R. and M. C. Trontell (1982). Anticentromere antibody and primary pulmonary hypertension. J Rheumatol. **9**: 607-609.
- Sfikakis, P. P., M. Kyriakidis, et al. (1990). "Diffusing capacity of the lung and nifedipine in systemic sclerosis." Arthritis Rheum **33**(11): 1634-9.
- Shapiro, S. M., R. J. Oudiz, et al. (1997). Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. J Am Coll Cardiol. **30**: 343-9.
- Shi-Wen, X., C. P. Denton, et al. (2001). "Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1." J Invest Dermatol **116**(3): 417-25.
- Simeoni, S., G. Lippi, et al. (2008). "N-terminal pro-BNP in sclerodermic patients on bosentan therapy for PAH." Rheumatol Int **28**(7): 657-60.
- Simonneau, G., R. J. Barst, et al. (2002). "Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." Am J Respir Crit Care Med **165**(6): 800-4.
- Simonson, J. S., N. B. Schiller, et al. (1989). "Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus." J Rheumatol **16**(7): 918-25.
- Sitbon, O., D. B. Badesch, et al. (2003). "Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study." Chest **124**(1): 247-54.
- Sitbon, O., M. Beghetti, et al. (2006). "Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects." Eur J Clin Invest **36 Suppl 3**: 25-31.
- Sitbon, O., M. Humbert, et al. (2003). "Who does benefit from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension." Am J Respir Crit Care Med **167**.
- Sitbon, O., M. Humbert, et al. (2005). "Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension." Circulation **111**(23): 3105-11.
- Sitbon, O., M. Humbert, et al. (2002). "Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival." J Am Coll Cardiol **40**(4): 780-8.
- Smith, F. B., J. H. Arias, et al. (1998). "Microvascular cytomegalovirus endothelialitis of the lung: a possible cause of secondary pulmonary hypertension in a patient with AIDS." Chest **114**(1): 337-40.

- Snyder, M. J., M. R. Jacobs, et al. (2005). "Resolution of severe digital ulceration during a course of Bosentan therapy." Ann Intern Med **142**(9): 802-3.
- Souza, R., M. Humbert, et al. (2008). "Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases." Eur Respir J **31**(2): 343-8.
- Speich, R., R. Jenni, et al. (1991). "Primary pulmonary hypertension in HIV infection." Chest **100**(5): 1268-71.
- Spencer, H. (1977). "Pathology of the lung." Pergamon Press.
- Stähler, G. and P. von Hunnius (2006). "Successful treatment of portopulmonary hypertension with bosentan: case report." Eur J Clin Invest **36**: 62-66.
- Steen, V. and T. A. Medsger, Jr. (2003). "Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement." Arthritis Rheum **48**(2): 516-22.
- Steffen and J. De La Mata (1991). "Effects of 15AU8I." PGI Leukot fatty acids.
- Stewart, D. J. (1994). "Endothelial dysfunction in pulmonary vascular disorders." Arzneimittelforschung **44**(3A): 451-4.
- Stratton, R., X. Shiwen, et al. (2001). "Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients." J Clin Invest **108**(2): 241-50.
- Stuard, I. D., R. S. Heusinkveld, et al. (1972). "Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in primary pulmonary hypertension." N Engl J Med **287**(17): 869-70.
- Stupi, A. M., V. D. Steen, et al. (1986). Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. Arthritis Rheum. **29**: 515-24.
- Stupi, A. M., V. D. Steen, et al. (1986). "Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis." Arthritis Rheum **29**(4): 515-24.
- Sun, X. and D. D. Ku (2008). "Rosuvastatin provides pleiotropic protection against pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, and coronary endothelial dysfunction in rats." Am J Physiol Heart Circ Physiol **294**(2): H801-9.
- Sun, X. G., J. E. Hansen, et al. (2001). "Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension." Circulation **104**(4): 429-35.
- Sun, X. G., J. E. Hansen, et al. (2002). "Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension." Circulation **105**(1): 54-60.
- Tanaseanu, C., S. Tudor, et al. (2007). "Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus." Eur J Med Res **12**(4): 145-51.
- Tapson, V. F., M. Gomberg-Maitland, et al. (2006). "Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial." Chest **129**(3): 683-8.
- Tashkin, D. P., R. Elashoff, et al. (2006). "Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease." N Engl J Med **354**(25): 2655-66.
- Taylor, H. L., E. Buskirk, et al. (1955). "Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance." J Appl Physiol **8**(1): 73-80.
- Tei, C., K. S. Dujardin, et al. (1996). "Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function." J Am Soc Echocardiogr **9**(6): 838-47.
- Tillman, O. and R. Speich (1997). "[Primary pulmonary hypertension. Clinical aspects, follow-up and prognostic factors]." Schweiz Med Wochenschr **127**(22): 923-34.

- Tilton, R. G., C. L. Munsch, et al. (2000). "Attenuation of pulmonary vascular hypertension and cardiac hypertrophy with sitaxsentan sodium, an orally active ET(A) receptor antagonist." Pulm Pharmacol Ther **13**(2): 87-97.
- Toganel, R., I. Benedek, et al. (2007). "Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease." Rom J Intern Med **45**(3): 229-34.
- Tokiwa, K., N. Iwai, et al. (1993). "Pulmonary hypertension as a fatal complication of extrahepatic portal hypertension." Eur J Pediatr Surg **3**(6): 373-5.
- Torbicki, A., M. Kurzyna, et al. (2003). "Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension." Circulation **108**(7): 844-8.
- Trad, S., Z. Amoura, et al. (2006). "Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease." Arthritis Rheum **54**(1): 184-91.
- Trulock, E. P., L. B. Edwards, et al. (2006). "Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report--2006." J Heart Lung Transplant **25**(8): 880-92.
- Tsai, B. M., M. W. Turrentine, et al. (2006). "Differential effects of Phosphodiesterase-5-Inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary artery cytokine expression." Ann Thorac Surg **81**: 272-278.
- Tuder, R. M., C. D. Cool, et al. (1999). "Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension." Am J Respir Crit Care Med **159**(6): 1925-32.
- Tuder, R. M., C. D. Cool, et al. (2001). "The pathobiology of pulmonary hypertension. Endothelium." Clin Chest Med **22**(3): 405-18.
- van Loon, R. L., E. S. Hoendermis, et al. (2007). "Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist?" Am Heart J **154**(4): 776-82.
- Verhaar, M. C., F. E. Strachan, et al. (1998). "Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade." Circulation **97**(8): 752-6.
- Voelkel, N. F., W. R. Clarke, et al. (1997). "Obesity, dexfenfluramine, and pulmonary hypertension. A lesson not learned?" Am J Respir Crit Care Med **155**(3): 786-8.
- Voelkel, N. F., C. Cool, et al. (2002). "Janus face of vascular endothelial growth factor: the obligatory survival factor for lung vascular endothelium controls precapillary artery remodeling in severe pulmonary hypertension." Crit Care Med **30**(5 Suppl): S251-6.
- Voelkel, N. F., M. Hoeper, et al. (1996). "Vascular endothelial growth factor in pulmonary hypertension." Ann N Y Acad Sci **796**: 186-93.
- Vonk Noordegraaf, A. and R. Naeije (2008). "Right ventricular function in scleroderma-related pulmonary hypertension." Rheumatology (Oxford) **47 Suppl 5**: v42-3.
- Voswinckel, R., H. A. Ghofrani, et al. (2006). "Inhaled treprostinil [corrected] for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension." Ann Intern Med **144**(2): 149-50.
- Wagenvoort, C. A. (1970). "The pathology of primary pulmonary hypertension." J Pathol **101**(4): Pi.
- Wasserman, K., J. E. Hansen, et al. (1994). Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger.

- Wassermann, K. and e. al. (1994). "Determination of the anaerobic threshold by gas exchange. biochemical considerations, methology and physiological effects." Z Kardiol **83**: Suppl. 3: 1-12.
- Weir, E. K., C. A. Chidsay, et al. (1976). "Minoxidil reduces pulmonary vascular resistance in dogs and cattle." J Lab Clin Med **88**: 885-894.
- Wensel, R., C. F. Opitz, et al. (2002). "Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing." Circulation **106**(3): 319-24.
- Wettstein, M., M. Halle, et al. (1996). "[Pulmonary disorders in portal hypertension. Pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome]." Dtsch Med Wochenschr **121**(15): 487-91.
- Wiedemann, R. and e. al. (1999). "Regulation of ANP in response to acute iloprost-induced pulmonary vasodilatation in severe pulmonary hypertension." Am J Respir Crit Care Med **159**.
- Wigley, F. M., J. A. C. Lima, et al. (2005). "The Prevalence of undiagnosed pulmonary arterial Hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER Study)." Arthritis Rheum **52**: 2125-2132.
- Wilkins, H., A. Guth, et al. (2001). "Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension." Circulation **104**(11): 1218-22.
- Wilkins, M. R., G. M. Moller, et al. (2002). Developments in therapeutics for pulmonary arterial hypertension. Minerva Cardioangiol. **50**: 175-87.
- Williams, M. H., C. Das, et al. (2006). "Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era." Heart **92**(7): 926-32.
- Williams, M. H., C. E. Handler, et al. (2006). "Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension." Eur Heart J **27**(12): 1485-94.
- Wood, P. (1952). "Pulmonary Hypertension." Br Med Bull **8**: 348-353.
- Woolf, D., M. D. Voigt, et al. (1994). "Pulmonary hypertension associated with non-cirrhotic portal hypertension in systemic lupus erythematosus." Postgrad Med J **70**(819): 41-3.
- Yamane, K., H. Kashiwagi, et al. (1991). "Elevated plasma levels of endothelin-1 in systemic scleroris." Arthritis Rheum **34**: 243-4.
- Yanagisawa, M. (1998). "A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells." Nature.
- Yeo, T. C., K. S. Dujardin, 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**(9): 1157-61.
- Yock, P. G., D. T. Linker, et al. (1989). "Clinical applications of intravascular ultrasound imaging in atherectomy." Int J Card Imaging **4**(2-4): 117-25.
- Yoshizumi, M., H. Kurihara, et al. (1989). "Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells." Biochem Biophys Res Commun **161**(2): 859-64.
- Young, D. and H. Mark (1971). "Fate of the patient with the Eisenmenger syndrome." Am J Cardiol **28**(6): 658-69.
- Young, R. H. and G. J. Mark (1978). "Pulmonary vascular changes in scleroderma." Am J Med **64**(6): 998-1004.

- Zhang, S., I. Fantozzi, et al. (2003). Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. **285**: L740-54.
- Zhao, L., A. Sebkhi, et al. (2009). "Simvastatin and sildenafil combine to attenuate pulmonary hypertension." Eur Respir J **34**(4): 948-57.
- Ziesche, R., V. Petkov, et al. (2000). "Treatment with epoprostenol reverts nitric oxide non-responsiveness in patients with primary pulmonary hypertension." Heart **83**(4): 406-9.

Eidesstaatliche Erklärung

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

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

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

Datum

Alexandra Günther

Curriculum vitae

Persönliche Angaben

Geburtsdatum: 20.11.1983 in Eisenhüttenstadt
Geburtsort: Eisenhüttenstadt
Staatsbürgerschaft: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung

1990 - 1996 Grundschule Fünfeichen
1996 - 2003 Albert-Schweitzer-Gymnasium Eisenhüttenstadt
2003 - 2009 Medizinstudium an der Ernst-Moritz-Arndt Universität
Greifswald

Praktische Erfahrungen

1 Monat Famulatur in der Allgemeinmedizinischen Praxis - Fünfeichen
1 Monat Famulatur Hämato-Onkologie / Gastroenterologie - Greifswald
1 Monat Famulatur in der Notaufnahme für Innere Medizin - Unfallklinikum
Berlin Marzahn
1 Monat Famulatur in der Allgemeinen Pädiatrie - Virchow Klinikum der
Charité Berlin
1 Monat Famulatur in der Chirurgie - University Malaya Medical Centre
Kuala Lumpur

Im Rahmen des Praktischen Jahres

1.Tertial Chirurgische Ausbildung im Städtischen Krankenhaus Dresden
Friedrichstadt
2.Tertial Internistische Ausbildung im Spital Heiden (Schweiz)
3.Tertial Allgemeinmedizinische Ausbildung in Rubkow (Mecklenburg
Vorpommern)

Berufliche Tätigkeit

Seit 04/2010 Ärztin in Weiterbildung für Allgemeinmedizin im Städtischen
Krankenhaus Eisenhüttenstadt.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Ralf Ewert für die Unterstützung, unermüdliche Mühe und Geduld bedanken, welche die Qualität und den zügigen Abschluss dieser Arbeit ermöglichten.

Des Weiteren danke ich meinen „Ex“-Kommilitoninnen Susan Schröder und Anita Grieger für die gemeinsame Datenerhebung und die Zeit, die wir zusammen im Office verbrachten.

Dank gilt ebenso Franziska Krüger und Sebastian Krabbe für die Korrektur und technische Umsetzung der Arbeit.