

**Nichtinvasive Frühdiagnostik der pulmonal arteriellen
Hypertonie bei Patienten mit den Risikoerkrankungen
systemische Sklerodermie und
hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus – Liebig – Universität Gießen

vorgelegt von Oliver Heiko Mensch

aus Korbach

Gießen 2011

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Zentrums für Innere Medizin

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Claus Franz Vogelmeier

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Tag der Disputation: 25.05.2012

"Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten."

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1. Pulmonale Hypertonie	6
1.1 Klassifikation.....	6
1.2 Diagnostik.....	11
1.2.1 Basisuntersuchungen	12
1.2.2 Weiterführende Diagnostik.....	15
1.2.2.1 Lungenfunktion, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse	16
1.2.2.2 Spezielle bildgebende Verfahren	16
1.2.2.3 Spiroergometrie	17
1.2.2.4 Rechtsherzkatheter.....	17
1.3 Belastungsinduzierte PAH und Stressechokardiographie (Stress-Echo).....	18
1.3.1 Stress-Echo mit Hilfe der Fahrradergometrie und Hypoxie	19
1.4 Zusammenfassung Diagnosefindung PH.....	19
2. PAH bei systemischer Sklerodermie und HHT	20
2.1 Sklerodermie.....	20
2.1.1 Problemstellung PAH bei Sklerodermie.....	23
2.2 Krankheitsbild HHT	24
2.2.1 Problemstellung PAH bei HHT	29
3. Patienten und Methoden	30
3.1 Patienten	30
3.2 Methodisches Vorgehen	30
3.3 Untersuchungen	31
3.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	31
3.3.2 Untersuchungen des Blutes.....	31
3.3.3 Lungenfunktion, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse	32
3.3.4 Shuntdiagnostik	32
3.3.5 Echokardiographie.....	33
3.3.6 Echokardiographie unter Spiroergometrie (Spiroecho).....	34
3.3.7 Echokardiographie unter Hypoxiestress (Hypoxieecho)	35
3.3.8 Diagnosealgorithmus des Screening auf belastungsinduzierte PAH	36
3.3.9 Invasive Diagnostik belastungsinduzierter PAH - RHK	36
3.3.10 Datenverarbeitung.....	37

4. Ergebnisse Sklerodermiestudie.....	38
4.1 Ergebnisse des Screening auf belastungsinduzierte PAH.....	38
4.2 Strukturelle- und funktionelle Unterschiede der Gruppen.....	39
4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	43
4.4 Invasive Diagnostik - Rechtsherzkatheter	45
5. Ergebnisse HHT Studie	47
5.1 Ergebnisse des Screening auf bPAH	48
5.2 Strukturelle- und funktionelle Unterschiede der Gruppen.....	48
5.2.1 Gruppe „Normal“:	48
5.2.2 Gruppe „bPAH“	50
5.2.3 Gruppe „manifeste PAH“	52
5.3 Invasive Diagnostik - Rechtsherzkatheter	54
5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	55
6. Diskussion Sklerodermiestudie	56
7. Diskussion HHT Studie	60
8. Schlussfolgerung.....	65
8.1 Zusammenfassung	66
8.2 Abstract.....	68
9. Anhang.....	71
9.1 Tabellen und Abbildungen	71
9.2 Abkürzungsverzeichnis.....	73
9.3 Literaturverzeichnis	75
9.4 Danksagung	85

1. Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist ein Überbegriff für Erkrankungen, die mit chronisch erhöhtem Blutdruck und Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf einhergehen, sekundär verbunden mit Rechtsherzinsuffizienz bis hin zum Rechtsherzversagen. Die Patienten leiden unter abnehmender körperlicher Leistungsfähigkeit, Kreislaufproblemen und Müdigkeit. Unbehandelt ist die Prognose schlecht [1], bei der idiopathischen Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) liegt die Lebenserwartung unter 3 Jahren [2].

1.1 Klassifikation

Nach der jüngsten Weltkonferenz für PH 2008 in Dana Point (Kalifornien) wird die chronische PH nach pathogenetischen, klinischen und therapeutischen Kriterien in fünf Gruppen unterteilt [3]:

Neben der PAH gibt es PH bei Linksherzerkrankungen, PH bei Lungenerkrankungen mit chronischer Hypoxie, PH bei chronischen Thromboembolien der Lunge (CTEPH) und in einer fünften Gruppe werden seltene Krankheiten mit direktem Befall der Lungengefäße zusammengefasst [4] [5] (vgl. Tab.1).

Tabelle 1: Abbildung modifiziert nach Klassifikation PAH (Dana Point, 2008) [5]

Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

1. Pulmonale arterielle Hypertension (PAH)

1.1 Idiopathisch

1.2 Vererbbar

1.2.1 BMPR2 (= bone morphogenetic protein receptor 2)

1.2.2 **ALK** (aktivin receptor-like kinase) - **1, Endoglin**

(mit oder ohne **HHT**)

1.2.3 Unbekannte Ursache

1.3 Drogen und Toxin bedingt

1.4 Assoziiert mit (APAH)

1.4.1 Bindegewebserkrankungen: z. B. **Sklerodermie**

1.4.2 HIV (= humanes Immundefizienz Virus) Infektion

1.4.3 Portaler Hochdruck

1.4.4 Angeborene Herzfehler

1.4.5 Schistosomiasis

1.4.6 Chronisch hämolytische Anämie

1.5 Persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen

1 Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und / oder pulmonale kapilläre Hämangiomatosis

2. Pulmonale Hypertension aufgrund Linksherzerkrankung

2.1 Systolische Dysfunktionen

2.2 Diastolische Dysfunktionen

2.3 Linksherzklappenerkrankungen

3. Pulmonale Hypertonien bei Lungenerkrankungen und / oder Hypoxie

3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen

3.3 Andere Lungenerkrankungen mit restriktiven/obstruktiven Anteilen

3.4 Schlafapnoe

3.5 Alveoläre Hypoventilationserkrankungen

3.6 Chronische Expositionen großer Höhen

3.7 Entwicklungsstörungen

4. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus

5.1 Hämatologische Störungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Milzentfernung

5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, Pulmonale Langerhanszell Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis

5.3 Metabolische Erkrankungen, Glykogenspeicherkrankheit Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen

5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen bei Dialyse

Die PAH (1. Gruppe) umfasst die Erkrankungen bzw. Auslöser, die direkte Veränderungen der präkapillären Lungenstrombahn im Sinne von Druck und Widerstandserhöhung zur Folge haben.

Physiologischer Weise werden Compliance und Volumenregulation der Lungenstrombahn wesentlich durch Regulationsmechanismen des Lungenkapillargebiets reguliert. Der Widerstand der pulmonalen Strombahn wird durch nur schwach muskularisierte Arteriolen niedrig gehalten. Bei Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV), z. B. bei körperlicher Belastung, dehnen sich die Lungengefäße druckpassiv aus, dabei kommt es zur Rekrutierung weniger perfundierter Lungenareale, vor allem der Lungenspitzen und Mittelfelder (Zone 1 und 2 nach West), die ansonsten in Ruhe, beim aufrecht stehenden Menschen, aufgrund hoher hydrostatischer Drücke nicht oder nur unvollständig durchblutet werden. Somit wird der Blutdruck in den Lungengefäßen auch unter Belastung nahezu konstant gehalten [6].

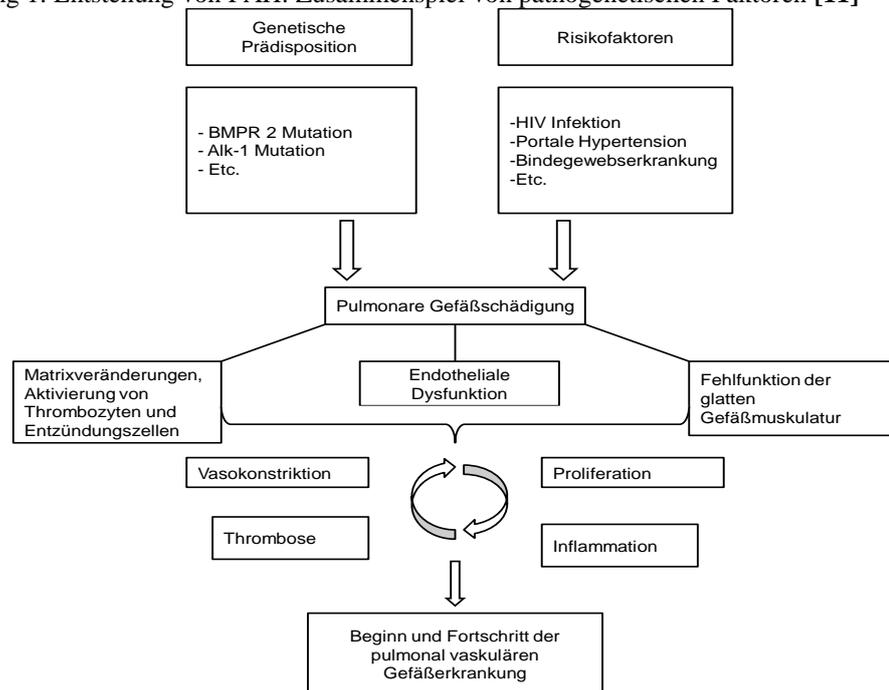
Tabelle 2: Normwerte der rechtsventrikulären Hämodynamik [7]

Systolischer pulmonal arterieller Druck (sPAP)	18 - 25 mmHg
Diastolischer pulmonal arterieller Druck (dPAP)	6 - 10 mmHg
Mittlerer pulmonal arterieller Druck (mPAP)	14 ± 3 mmHg [5]
Pulmonal arterieller Verschluss Druck (PCWP)	6 - 10 mmHg
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)	3-12 mmHg
Transpulmonaler Gradient (TPG)	< 12 mmHg
Rechtsatrialer Druck	2 - 7 mmHg
Lungengefäßwiderstand	60 - 120 dyn*s*cm ⁻⁵

Pathophysiologisch kennzeichnend für die PAH sind Veränderungen im Gefäßsystem des kleinen Kreislaufs in Form von chronischer Gefäßverengung (Vasokonstriktion) und Verringerung des pulmonal vaskulären Gesamtquerschnitts (Gefäßrarefizierung) durch Umbauvorgänge in den inneren und mittleren Gefäßschichten (Intima- und Medieveränderungen, so genanntes (sog.) Remodeling) und durch pathologische Gerinnungsvorgänge mit „In - situ - Thrombose“ [8] des Gefäßlumens [9, 10]. Jeder dieser Vorgänge verursacht eine Widerstandserhöhung im pulmonalen Stromgebiet. Betroffen sind vor

allein die distalen Pulmonalarterien ($< 500 \mu\text{m}$) [5]. Um die Durchblutung der Lunge aufrechtzuerhalten, muss das rechte Herz höhere Drücke im rechten Ventrikel und somit auch in den präkapillären Lungengefäßen erzeugen. Diese erhöhten hämodynamischen Druck- und Widerstandsparameter im kleinen Kreislauf sind Kennzeichen der PAH. Die genaue Entstehung von PAH ist bislang nicht vollständig geklärt, es kann jedoch von einem Zusammenspiel von genetischer Prädisposition mit weiteren Auslösern ausgegangen werden.

Abbildung 1: Entstehung von PAH: Zusammenspiel von pathogenetischen Faktoren [11]



BMPR 2 = bone morphogenetic protein receptor 2, ALK 1 = aktiviert receptor-like kinase 1, HIV = humanes Immundefizienz Virus

Neben sporadischen Krankheitsfällen (Gruppe 1.1) und genetischen Ursachen (Gruppe 1.2) konnten auch andere Auslöser wie Drogen und Toxine (Gruppe 1.3) identifiziert werden. Zu nennen wäre vor allem die Einnahme der mittlerweile vom Markt genommenen Appetitzügler Aminorex und Fenfluramin, deren Einnahme als Ursache von PAH als gesichert gilt [12-14]. Einige systemische Erkrankungen führen häufig zu Veränderungen der präkapillären Lungenarterien und gelten als mit PAH assoziiert (Gruppe 1.4). Die sehr seltene idiopathische PAH trifft am häufigsten junge Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren. Insgesamt ist die PAH mit 15 Fällen pro eine Million Erwachsene eine an sich relativ seltene Erkrankung [1].

Innerhalb von folgenden Risikogruppen ist die PAH jedoch durchaus häufig zu finden:

Tritt mehr als ein Fall von idiopathischer PAH in einer Familie auf, spricht man von hereditärer PAH [2]. Für die familiäre Form der PAH konnten mittlerweile verschiedene Defekte auf Genen identifiziert werden, die für die Superfamilie der Transforming - Growth - β (TGF- β) Rezeptoren kodieren und mit der Entwicklung von PAH in Verbindung stehen. Veränderungen des Bone Morphogenetic Protein Receptor-Type 2 (BMPR 2) - Gen aus dieser Familie lässt sich bei 50 % der Patienten mit hereditärer PAH und bei 10 % der Patienten mit idiopathischer PAH nachweisen [9].

Eine Aktivin receptor-like - 1 (ALK-1) Genmutation und Endoglingenmutation wird ebenfalls mit PAH assoziiert und kann häufig (mit oder ohne begleitende PAH) bei Patienten mit Hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) festgestellt werden.

Kollagenosen: Die Prävalenz für PAH bei systemischer Sklerodermie ist besonders hoch und wird mit knapp 15 % bei der limitierten Form und 18,5 % bei der diffusen Form angegeben [15]

Strukturelle Lebererkrankungen, insbesondere bei portalem Hochdruck, führen in 2 - 10 % der Fälle zu einer so genannten portopulmonalen Hypertonie (PPH), bei Patienten vor Lebertransplantation sogar in bis zu 16 % [16].

Die Humane Immundefizienz Virus - (HIV) Infektion geht mit einer 600 - fachen Inzidenz von PAH einher [2]

Weitere mit PAH assoziierte Erkrankungen sind kardiale Shuntvitien, PAH bei chronisch hämolytischen Anämieformen, PAH bei der in Afrika und Südamerika endemisch vorkommenden Parasitose Schistosomiasis, sowie die persistierende PAH des Neugeborenen.

Der Zeitpunkt der Entstehung von PAH und die genauen Auslöser sind nicht vollständig geklärt. Die Pathophysiologie der PAH legt nahe, dass es sich um einen schleichenden Prozess handelt, bei dem sich die pulmonale Hämodynamik und Morphologie des Gefäßsystems verändern, der aber lange kompensiert werden kann. Folglich wird die PAH erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn sie sich durch Dyspnoe und Leistungseinschränkung klinisch manifestiert [17]. Zu diesem Zeitpunkt lassen

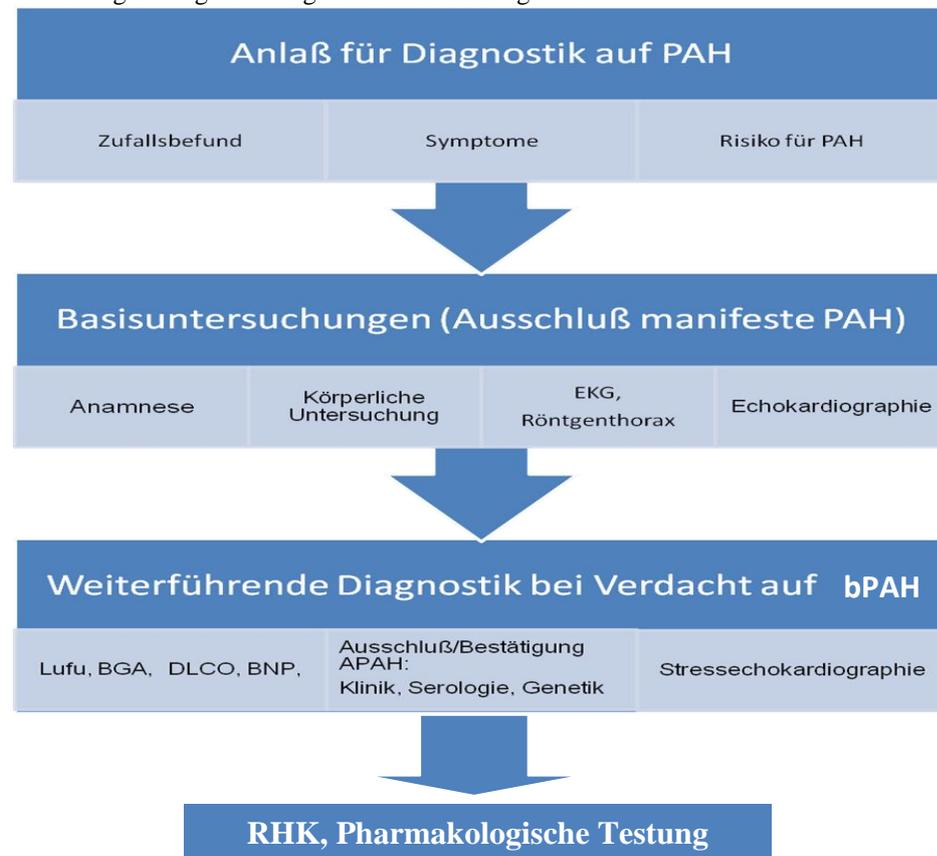
sich häufig bereits massiv erhöhte Druck- und Widerstandsverhältnisse, sowie zum Teil irreversible Gefäßveränderungen (Remodeling) in der Lunge nachweisen. Die Prognose lässt sich nachgewiesenermaßen durch Therapie im frühen Krankheitsstadium (milde Symptomatik) deutlich verbessern [18], dies erfordert jedoch eine frühe Diagnose.

1.2 Diagnostik

Das führende klinische Symptom der PH ist die fortschreitend abnehmende kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, bedingt durch Rechtsherzinsuffizienz.

Elektrokardiogramm (EKG), Lungenfunktionstest (Lufu), Röntgen Thorax (RöTh) und vor allem die (Doppler-) Echokardiographie (Echo) sind die vielerorts verfügbaren Untersuchungsmethoden um auf PAH aufmerksam zu werden. Die Bestätigung der Diagnose PH / PAH und endgültige Festlegung des hämodynamischen Schweregrades ist durch die invasive Messung der pulmonalen Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung zu stellen (vgl. 1.2.2.4) [19].

Abbildung 2: möglicher Algorithmus PAH Diagnostik



PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, EKG = Elektrokardiogramm, bPAH = belastungsinduzierte PAH, Lufu = Lungenfunktionsuntersuchung, DLCO = Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, BNP = brain natriuretic peptide, APAH = assoziierte PAH, RHK = Rechtsherzkatheter

1.2.1 Basisuntersuchungen

Die Anamnese steht auch hier am Anfang der Diagnostik, jedoch sind die geschilderten Symptome wie Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, thorakale Schmerzen, Schwächeanfälle und Beinödeme wenig spezifisch, so dass zwischen Symptomatik und Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum Monate bis Jahre vergehen können. Körperliche Anzeichen einer Rechtsherzbelastung- oder Dekompensation erscheinen spät und sind Anzeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsverlaufes.

Die körperliche Untersuchung liefert auch wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer mit PAH assoziierter Grunderkrankung (APAH) (vgl. Tabelle 1, Gruppe 1.4). Beispielsweise geben Sklerodermie oder HHT anhand verdächtiger Hautveränderungen (Hautsklerose bzw. Petechien) Hinweise auf das Vorliegen einer APAH.

1.2.1.1 EKG und Röntgen Thorax Aufnahme

Das Elektrokardiogramm (EKG) als technische Basismaßnahme ist bei milder PAH zumeist unauffällig, bei signifikant manifester PAH jedoch in ca. 83 % der Fälle positiv: Rechts- oder überdrehter Rechtstyp, inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock, schneeschaufelartige ST-Streckenveränderungen meist in V2 - V4 und horizontale ST - Senkungen in den Hinterwandableitungen sind typisch [4]. Geringe Sensitivität (55 %) und Spezifität (79 %) machen das EKG als Screeninguntersuchung ungeeignet [11], ebenso sind keine Aussagen über Schweregrad und Prognose der Erkrankung möglich [20, 21].

Die Röntgen Thorax (RöTh) Aufnahme ist in 90 % bei Diagnosestellung manifester PAH (aufgrund des häufig fortgeschrittenen Krankheitsstadiums) pathologisch verändert [11]. Typische Befunde dabei sind zentral dilatierte Pulmonalarterien, Kalibersprünge von zentralen Lappenarterien zu Segmentarterien und ein verbreiteter Transversaldurchmesser des Herzens [22]. In der Seitenaufnahme ist der retrosternale Raum bei Rechtsherzvergrößerung vermindert. Eine PAH erzeugt keine sichtbaren Veränderungen des Lungenparenchyms.

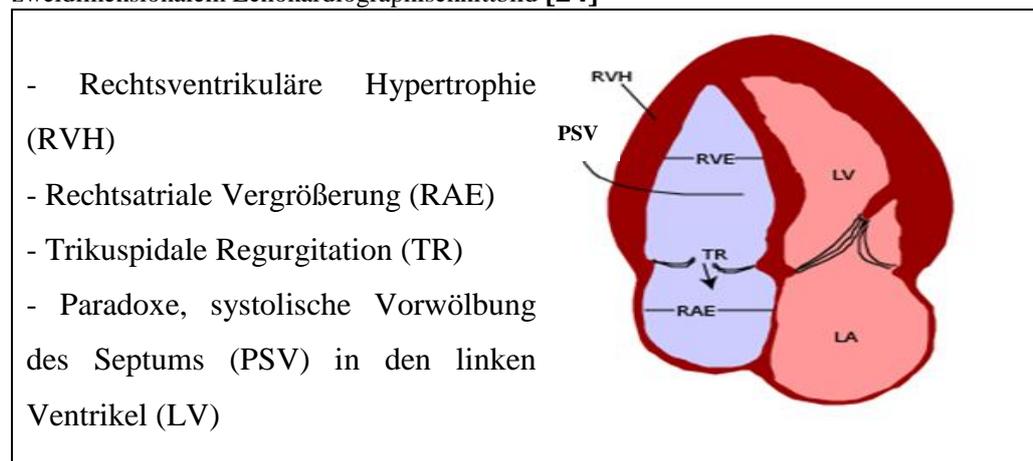
Die Röntgen Aufnahme kann zusätzlich Hinweise auf eine mit PAH assoziierte Herz- oder Lungenerkrankung geben: Eine interstitielle Lungenerkrankung kann durch vermehrte streifige Zeichnung auffallen. Narbiger Umbau der Pleura kann Hinweis auf eine CTEPH oder Pneumokoniose sein, Emphysemzeichen lassen eine obstruktive Lungenerkrankung vermuten [4].

1.2.1.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie (Echo) ermöglicht die Untersuchung der Morphologie des rechten und linken Herzens, der intrakardialen Druckverhältnisse, sowie der systolischen und diastolischen Funktion, der Klappenfunktion und mit Hilfe von Kontrastmittel auch die Untersuchung von intrakardialen- und pulmonalen Shunts.

Die morphologische Beurteilung des Herzens wie Herzhöhlengröße und Myokarddicke können Hinweise auf das Vorliegen einer chronischen Rechtsherzbelastung geben. Die Untersuchung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT), bestehend aus Pulmonalklappe und subvalvulärem Konus, ermöglicht das Erkennen von mechanischen, intrakardialen Pumphindernissen. Das Vorliegen eines Perikardergusses ist prognostisch ungünstig [23].

Abbildung 3: Schematische Darstellung von diagnostizierbaren Veränderungen im zweidimensionalen Echokardiographischmittbild [24]



Aufgrund der Geometrie des rechten Ventrikels ist die Pumpfunktion echokardiographisch nicht direkt messbar. Deshalb wird seine systolische Funktion u. a. mit Hilfe der longitudinalen Verkürzung als „tricuspid anular plane systolic excursion“ (TAPSE) beurteilt, die bei PH Patienten mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) korreliert und bei

Herzinsuffizienz prognostische Relevanz besitzt. Auch die mit Gewebedoppler registrierte maximale systolische Geschwindigkeit der freien basalen Wand des rechten Ventrikels macht bei diesen Patienten Angaben über RV-Funktion und Prognose [4].

Des Weiteren ist die Messung von rechtskardialen und pulmonal arteriellen Drücken möglich. Der systolische pulmonal arterielle Druck (sPAP) kann über die Messung der Geschwindigkeit des trikuspidalen Insuffizienzjets und unter Berücksichtigung des geschätzten Drucks im rechten Vorhof (RAP) mit Hilfe der Bernoulli Gleichung bestimmt werden.

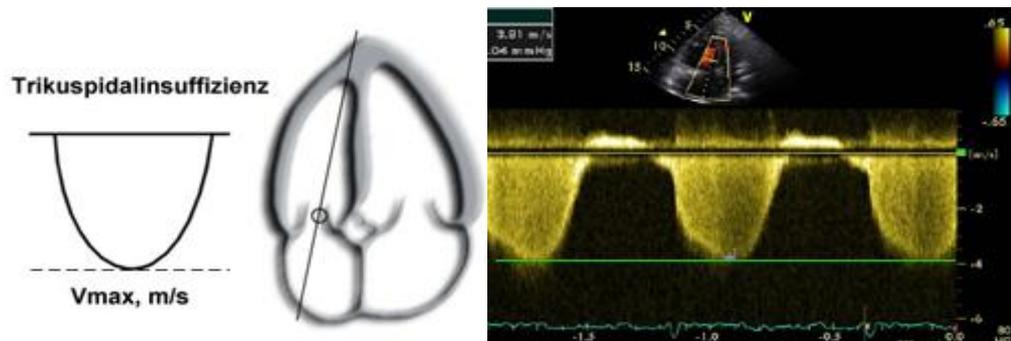
Modifizierte Bernoulli Gleichung: $sPAP = (V_{max}^2 \times 4) + RAP$

Abbildung 4 Echokardiographie

Links: Dopplersonographische Abschätzung des trikuspidalen Refluxjets (tricuspid regurgitation velocity) TRV im Schema

Rechts: Echokardiographische Beispielaufnahme der TRV Anlotung [25]

Vmax = maximale Geschwindigkeit, m/s = Meter pro Sekunde



Die Messung von erhöhten pulmonal arteriellen Drücken, bei gleichzeitigem Ausschluss einer linkskardialen Ursache, gibt Hinweise auf PAH und wird als Screeningmethode bei Risikogruppen wie z. B. Sklerodermie verwendet [26].

Tabelle 3: Echokardiographische Werte bei PAH [5]

	PAH wahrscheinlich	PAH möglich	PAH unwahrscheinlich
sPAP (mmHg)	> 50	37 - 50	≤ 36
TRV (m/s)	> 3,4	2,9 - 3,4	≤ 2,8

PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, sPAP systolischer pulmonal arterieller Druck, TRV = trikuspidaler Refluxjet

Die Echokardiographie ist die entscheidende Untersuchung bei Verdacht bzw. zum Ausschluss von PH. Sie ermöglicht die Evaluation von PH bedingten- (z. B. rechtsventrikuläre Hypertrophie) oder verursachenden (z. B. Pulmonalklappenstenose) morphologischen Veränderungen, funktionellen Veränderungen der Herzhöhlen (z. B. Wandbewegungsstörungen) und -klappen (z. B. Trikuspidalinsuffizienz) und Messung der pulmonal arteriellen Druckverhältnisse (vor allem des sPAP). Zusätzlich kann die begleitende Echokardiographie des linken Herzens Aussagen über eine Linksherzinsuffizienz (Gruppe 2 PH) als mögliche Ursache der PH liefern. Echokardiographie kann zusätzlich unter Stresssituationen (körperliche Belastung, Katecholamingabe, Hypoxie) durchgeführt werden und liefert dann Aussagen über die kardiale Belastbarkeit und ein pathologisch verändertes Gefäßsystem (vgl. 1.3).

1.2.2 Weiterführende Diagnostik

Gibt es in der Basisdiagnostik Hinweise auf PH, sollte weiterführende Diagnostik zur Bestätigung bzw. zum sicheren Ausschluss von PH durchgeführt werden.

Für die Diagnose einer mit PAH assoziierten Erkrankung sind serologische Untersuchungen nützlich u. a.:

- ist neben der laborchemischen Routinediagnostik ein Screening auf APAH, wie vor allem den Kollagenosen, mittels Autoantikörpern (AAK) sinnvoll [27].
- bei bestehendem Verdacht auf HHT ist ein genetischer Test auf das Vorliegen einer Endoglin- oder ALK-1 Genmutation angezeigt [28].
- Bei allen Patienten mit Verdacht auf PH sollte eine Diagnostik auf Herzfehler erfolgen, sowie eine HIV- oder Hepatitisinfektion serologisch ausgeschlossen werden [11].

Eine besondere Bedeutung unter den Laborparametern kommt den natriuretischen Peptiden zu:

Das Prohormon pro-BNP (pBNP) kann in das biologisch aktive BNP und das biologisch inaktive N-terminale pro-BNP (NT-pBNP) umgewandelt werden. Gebildet werden sie in den Herzventrikeln, wo sie durch Dehnung der

Herzmuskulatur, wie sie bei (Rechts-) Herzinsuffizienz auftritt, vermehrt freigesetzt werden. In einer Studie an Sklerodermiepatienten zeigten erhöhte NT-pro BNP Werte mit einer Sensitivität und Spezifität von 90 % das Vorliegen einer PAH an [29, 30]. Weitere Studien bestätigten diesen Zusammenhang und zeigten außerdem eine Abhängigkeit von NT- pBNP und mPAP, PVR und Überleben [31-33].

Trotz dieses vielversprechenden Ansatzes, sind die natriuretischen Peptide wegen mangelnder Datenlage und Ungenauigkeit z. B. bei Niereninsuffizienz [34], bisher nicht als Routinediagnostik- oder Screeningparameter empfohlen [35].

1.2.2.1 Lungenfunktion, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse

Mit der Lungenfunktion (Lufu) lassen sich Erkrankungen der Atemwege und des Lungenparenchyms erkennen. Typisch für PAH Patienten sind eine leicht verminderte Vitalkapazität (VC) und eine leichte periphere Obstruktion. Diese scheint jedoch nicht direkt mit dem Schweregrad der PAH zu korrelieren [36].

Die Kohlendioxidiffusionskapazität (DLCO) ist im Mittel auf 40 - 80% reduziert, noch tiefere Werte sollten an das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung denken lassen [4], [5].

Der arterielle Sauerstoffdruck (PaO₂) ist in der Blutgasanalyse (BGA) individuell unterschiedlich während der arterielle Kohlendioxiddruck (PaCO₂) als Folge von Hyperventilation häufig erniedrigt ist.

1.2.2.2 Spezielle bildgebende Verfahren

Eine Lungenszintigraphie ermöglicht die Detektion von pulmonalen Thromben oder auch intrapulmonalen Shunts z. B. bei HHT, wird jedoch aufgrund der Strahlenbelastung oft zugunsten anderer Verfahren unterlassen (z. B. Kontrastmittelechokardiographie, Computertomographie s. u.).

Eine thorakale Computertomographie (CT) sollte in Spiraltechnik mit hochauflösenden Schnitten erfolgen und macht Aussagen über das Vorliegen PAH typischer Veränderungen (Dilatation rechter Ventrikel, Lungenarterien) möglich, des weiteren können interstitielle- oder emphysematöse Lungenerkrankungen erkannt werden. Die Kontrastmittel - CT ermöglicht die Diagnose von Thromboembolien.

Die Kernspintomographie ist in der quantitativen Analyse der rechtsventrikulären Funktion der Echokardiographie überlegen und dafür Goldstandard [4], sie kommt zunehmend in der PAH Diagnostik zum Einsatz.

1.2.2.3 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine komplexe Untersuchung zur Erfassung der kardiopulmonalen und muskulären Leistungsfähigkeit. Dabei wird der Patient z. B. auf einem Fahrradergometer nach Protokoll stufenweise bis zur individuellen, maximalen körperlichen Leistung ausbelastet und die Vitalparameter, Blutgase, sowie Atemgase analysiert. Erniedrigte maximale VO_2 , VCO_2 , $PetCO_2$ und Totraumvolumen sind unspezifische Hinweise auf PAH [2].

1.2.2.4 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter (RHK) wird als Goldstandard zur Verifizierung der pulmonalen Druck und Widerstandsverhältnisse sowie des Herzzeitvolumens angewandt und üblicherweise mit dem Balloneinschwemmkatheter nach Swan und Ganz durchgeführt.

Pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als ein mittlerer pulmonal arterieller Druck (mPAP) über 25 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) gemessen durch einen Rechtsherzkatheter unter Ruhebedingungen [37]. Ein mittlerer Druck bis 20 mmHg gilt als normal, Werte von 21 - 24 mmHg sind von unklarer klinischer Relevanz und müssen gegebenenfalls nachkontrolliert werden [1].

Unter Pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) versteht man eine Erhöhung des Blutdrucks in den präkapillären Lungenarterien über 25 mmHg bei ausgeschlossener linkskardialer Ursache (normwertiger pulmonal kapillärer Verschlussdruck bzw. linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)) [1]. Das HZV kann z. B. mit der Thermodilutionsmethode bestimmt- oder nach dem Fickschen Prinzip berechnet werden. Der pulmonal arterielle Verschlussdruck (PAWP) kann bei geblocktem Ballon an der Katheterspitze gemessen werden. Anhand dieses Parameters lässt sich die pulmonal arterielle Hypertonie ($PAWP < 15$ mmHg) von einer PH aufgrund Linksherzerkrankung [5] ($PAWP > 15$ mmHg) unterscheiden. Da Fehlmessungen des PAWP möglich sind [38], sollte für die Sicherung der Diagnose einer „Gruppe 2 PH“, die sich im Therapiealgorithmus wesentlich von den anderen Gruppen unterscheidet, gegebenenfalls eine Messung des linksventrikulären

enddiastolischen Drucks (LVEDP), z. B. durch Linksherzkatheter, angeschlossen werden [39]. Für die Prognose der PH sind u.a. RAP und HZV entscheidende Parameter [40].

1.3 Belastungsinduzierte PAH und Stressechokardiographie (Stress-Echo)

Die transthorakale Echokardiographie bietet als einfach durchführbare, und vielerorts verfügbare Untersuchung als einzige Möglichkeit der nichtinvasiven pulmonal arteriellen Druckmessung und hat spielt daher eine entscheidende Rolle in jedem Diagnosealgorithmus für PAH [39]. Sie kann in Ruhe oder unter körperlicher Belastung durchgeführt werden.

Normalerweise werden sPAP Werte bis 40 mmHg auch bei Belastung nicht überschritten [41-43], da das Schlagvolumen unter Belastung ansteigt, während der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) sinkt.

Patienten mit einem veränderten pulmonal arteriellen Gefäßsystem im Sinne einer PAH reagieren auf Belastung mit einem überschießenden Anstieg des PVR bei normalem (oder sogar reduziertem) Anstieg des Herzzeitvolumens [44].

In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass belastungsinduzierte PAH die frühe oder milde Form einer PAH darstellt [45], jedoch kann der normale sPAP auch bei Gesunden, z. B. Sportlern, überschritten werden, ohne dass eine PAH vorliegt [5, 46]. Der Grund für den supranormalen Anstieg des sPAP bei diesen Patienten wird einem supranormalen Anstieg des Herzzeitvolumens zugeschrieben.

Ein aktueller Expertenkonsens empfiehlt bei sPAP Werten > 36 mmHg und begleitender Luftnot dringend weitere Untersuchungen im Hinblick auf eine mögliche PH [47]. Es konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass durch die Kombination von Echokardiographie, EKG und NT-proBNP eine deutliche Verbesserung der Spezifität bei 100 prozentiger Sensitivität zu erreichen ist [47].

Bislang gibt es kein etabliertes noninvasives Verfahren um bei supranormalen Anstiegen des sPAP unter Belastung zwischen physiologisch (supranormales

HZV) und pathologisch (erhöhter pulmonal arterieller Widerstand) zu differenzieren, das die Möglichkeit jedoch dazu besteht, konnte in anderen Studien bereits erfolgreich demonstriert werden [48]. Als verwendbarer Ersatzparameter für das HZV kann z. B. die maximale Sauerstoffaufnahme unter körperlicher Belastung genutzt werden [49] (vgl. 3.3.8).

1.3.1 Stress-Echo mit Hilfe der Fahrradergometrie und Hypoxie

Bei der Stressechokardiographie (Stress-Echo) findet im klinischen Alltag die Fahrradergometrie als körperliche Belastungsprobe Anwendung. Sie ermöglicht eine Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit in sitzender oder halb liegender Position. Der regulierbare Pedalwiderstand zur Steigerung der Belastungsstufe ermöglicht eine sukzessive Steigerung des Belastungslevel bis zur körperlichen Ausbelastung..

Anstatt der Fahrradergometrie kann auch künstlich herbeigeführte Hypoxie als Belastungstest (Hypoxie-Echo) herangezogen werden. Dabei wird dem Patienten über eine Gesichtsmaske für eine Dauer von 120 Minuten ein normobares Luftgemisch mit ständig abnehmendem inspiratorischen Sauerstoffanteil (FiO_2) zugeführt. Die Echokardiographie unter Hypoxie ist bislang noch nicht im klinischen Alltag etabliert, die pulmonale Hämodynamik im Hypoxie-Echo zeigte jedoch in klinischen Studien eine gute Vergleichbarkeit zur Echokardiographie unter Fahrradbelastung [50].

1.4 Zusammenfassung Diagnosefindung PH

Bei Verdacht oder Risiko auf PAH erfolgen die Basisuntersuchungen (vgl. Abb. 2), mit deren Hilfe eine manifeste PAH weitgehend ausgeschlossen werden kann. Besteht danach hochgradiger Verdacht oder ist die Diagnose einer manifesten oder belastungsinduzierten PAH gesichert, so muss eine der PAH zugrunde liegende Erkrankung (vgl. Tabelle 1, Gruppe 1.4) ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Ist keine Grunderkrankung zu ermitteln (z. B. erblich bedingte PAH) bzw. die Grunderkrankung bereits maximal therapiert, so ist die aktuell vorliegende Hämodynamik möglichst genau noninvasiv (Echo und Belastungsecho) und ggf. invasiv (RHK) zu untersuchen und auf therapeutische Behandlungsmöglichkeiten der PAH zu überprüfen [4].

2. PAH bei systemischer Sklerodermie und HHT

2.1 Sklerodermie

Die Sklerodermie gehört zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und zu den Autoimmunerkrankungen. Da sich die pathologischen Veränderungen hauptsächlich am Bindegewebe abspielen, wird sie den Kollagenosen zugeordnet [51].

Es erkranken etwa 0,6 - 19 Personen pro 1 Millionen Einwohner jährlich neu, wobei die geschlechtliche Verteilung von weiblich zu männlich bei 3:1 bis 6:1 liegt [15]. Sklerodermiepatienten haben eine eingeschränkte Lebenserwartung, die jedoch aufgrund der unterschiedlichen Formen und somit unterschiedlicher Organmanifestation sehr variabel ist. Die 5-Jahresüberlebensrate wird mit 50 - 80 % angegeben [15].

Man unterscheidet zunächst die lokal begrenzte (zirkumskripte) Sklerodermie mit lokaler auf die Haut begrenzter Bindegewebsfibrose und ohne Organbefall von der systemischen Sklerodermie (SSc) mit möglichem generalisiertem Hautbefall und eventueller Beteiligung innerer Organe.

Die internationale Klassifikation unterscheidet bei SSc aktuell [52]:

- Limitierte kutane Sklerodermie; englisch „limited cutaneous scleroderma“ (lcSSc)
- Diffuse kutane Sklerodermie; englisch „diffuse cutaneous scleroderma“ (dcSSc)
- Sklerodermie ohne Sklerodermie
- Umweltinduzierte Sklerodermie
- Overlap Syndrom
- Prä- Sklerodermie

Ursache der Fibrose an Haut und inneren Organen ist eine Regulationsstörung der Fibroblasten, die übermäßig Kollagen produzieren und eine obliterierende Angiopathie an den kleinen Gefäßen erzeugen [51]. Die frühesten Veränderungen lassen sich an den Gefäßen von Haut, Gastrointestinaltrakt, Niere und Lunge beobachten [22]. Zytokine wie z. B. TGF- β regen Fibroblasten zu Proliferation und gesteigerter Kollagensynthese an und

schädigen Endothelzellen, was die obliterierende Vaskulopathie durch Intimaproliferation einleitet [22].

Organmanifestationen bei SSc sind vor allem gastrointestinale- (80-90%), Nieren- (10-80%), Herz- (ca. 15%) und Lungenbeteiligung (50-70 %) [15, 53]. Bei Lungenbeteiligung der SSc unterscheidet man die pulmonale vaskuläre Erkrankung (ca. 35 %), die zu manifester PAH führen kann, von der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) im Sinne von Lungenfibrose (ca. 35%) [15] und PH aufgrund von Herzbeteiligung.

- Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
- Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
- Pulmonale Hypertonie aufgrund von ILD (Gruppe 3 PH) oder diastolischer Dysfunktion (Gruppe 2 PH)
- Eine Kombination von PAH und ILD

Serologisch findet man Antinukleäre (ANA) Antikörper (AK) bei über 90 % der Patienten. Sie machen sowohl eine Aussage über die Pathogenese, als auch über die Form der Sklerodermie.

Antizentromere Antikörper (ACA) ordnet man der lcSSc, vor allem der Unterform CREST (Calcinosis cutis, Raynaudsyndrom, Ösophagusbeteiligung (engl. Esophagus), Sklerodermie, Teleangiektasien), zu. ACA gehen häufiger mit normalen FVC und DLCO Werten in der Lungenfunktion einher und gelten als unabhängiger Schutzfaktor für restriktive Lungenerkrankungen (ILD), jedoch als Risikofaktor für PAH.

Die Anti-Topoisomerase 1 (Scl-70) ist typisch für eine dlSSc. Anti-PM-Scl ist assoziiert mit Myositis, Anti-U1-RNP mit Alveolitis, Arthritis und Neuropathie. Von besonderer Bedeutung sind die U3-RNP-AK, die bei beiden Formen zu finden ist und mit Myositis, Herzbeteiligung und pulmonaler Hypertonie in Verbindung gebracht wird [22, 54].

Tabelle 4 Serologische Autoantikörper bei Sklerodermie [55]

Anti-körper	Antigen	Häufigkeit In Prozent	Assoziierte SSc-Form	Organbeteiligung
Sc1-70 AK	DNA-Topoisomerase-1	15-20 (bis zu 70 % bei PSS)	dcSSc	Interstitielle Lungenfibrose
Zentromer	(u .a. CENP-B)	25-30 (bis zu 80 % bei CREST)	lcSSc	PAH, Ösophagusbeteiligung
RNA I, II, und III	RNA I, II, und III Untereinheiten	20	dcSSc	Niere, Haut
Fibrillarin	U3 - RNP	< 5	dcSSc	PAH, Muskulatur
PM-Sc1	Nukleolärer Proteinkomplex	3-5	Overlap, mixed	Muskulatur
	U1 RNP	10	lcSSc, Polymyositis Overlap	Muskulatur

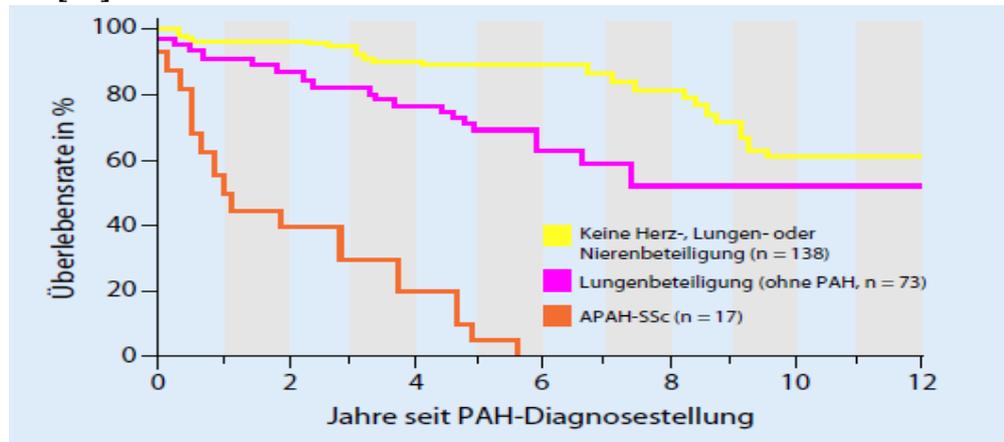
AK = Antikörper, RNA = Ribonukleinsäure, CREST = Syndrom bestehend aus Calcinosis cutis, Raynaudsyndrom, Ösophagusbeteiligung (engl. Esophagus) Sklerodermie, Teleangiectasien), PSS = progressive systemische Sklerodermie, dcSSc = diffuse kutane Sklerodermie, lcSSc = limitierte kutane Sklerodermie

An Risikofaktoren für PAH bei SSc sind bekannt:

- lange bestehende lcSSc mit Antizentromeren (ACA) Antikörpern [56]
- Patienten mit dcSSc und Antinukleären (ANA) Antikörpern [56]
- Fortschreitend abnehmende DLCO in der Lungenfunktion [57]
- Belastungsinduzierte PH in der RHK Untersuchung (fast 20 %) [58]

Systemische Sklerodermie gehört zu den mit PAH assoziierten Erkrankungen (PH Gruppe 1.4). Systemische Veränderungen der kleinen Arterien und Kapillaren, auch pulmonal, sind Kennzeichen dieser Erkrankung. Diese pulmonal vaskulären Veränderungen können PAH verursachen, jedoch lange unerkant bleiben. Die geschätzte Prävalenz für PAH liegt mit 8 – 37 % [59] extrem hoch. Die Mortalität hängt vom Schweregrad der PAH ab (22 % bei mPAP > 32 mmHg, 61 % bei mPAP > 45 mmHg [56]. Eine koexistierende ILD ist prognostisch erheblich ungünstiger (46 % versus 79 %), schlechtestes prognostische Zeichen ist ein erhöhter RAP als Hinweis auf Rechtsherzversagen [56]. Die hohe Mortalität [17] der PAH bei Sklerodermie (vgl. Abbildung 5), bei gleichzeitig bestehender Möglichkeit der lebensverlängernder Therapie, ist die Begründung Patienten mit SSc jährlich auf PAH zu screenen.

Abbildung 5: Überlebensraten bei Patienten mit PAH mit bzw. ohne Lungenbeteiligung bei SSc [60]



PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, APAH = (mit Sklerodermie) assoziierte PAH, SSc = systemische Sklerodermie

2.1.1 Problemstellung PAH bei Sklerodermie

Aktuelle Leitlinien verlangen für Sklerodermiepatienten ein jährliches Screening mit Hilfe der Echokardiographie in Ruhe auf eine deutlich veränderte, pulmonal vaskuläre Hämodynamik, im Sinne eines erhöhten sPAP in Ruhe, wie er sich bei der manifesten PAH findet [61]. Der Nachweis von manifester PAH bei Sklerodermie, mit hämodynamischen Veränderungen in Ruhe, verschlechtert jedoch deutlich die Prognose der Patienten [60] (vgl. Abb. 5). Somit wäre eine neue, sensitivere Methode zur PAH Früherkennung wünschenswert [62].

Der echokardiographische Nachweis veränderter pulmonal arterieller Hämodynamik (erhöhte sPAP Werte) unter Belastung (bei noch unveränderter Hämodynamik in Ruhe) als Frühzeichen einer sich entwickelnden PAH, bietet einen möglichen Ansatz der PAH Früherkennung [41, 63-65].

Die frühen hämodynamischen Veränderungen im Sinne einer beginnenden PAH mit Belastungsuntersuchungen echokardiographisch nachzuweisen, ist Kernstück dieser Arbeit. Dafür wurden die Patienten mit der Grunderkrankung systemische Sklerodermie sowohl unter körperlicher Belastung als auch unter Hypoxiestress mit der transthorakalen Echokardiographie (TTE) unter folgender Fragestellung untersucht:

- Welche hämodynamischen Veränderungen lassen sich echokardiographisch unter Belastung beobachten und lassen sich daraus zusätzliche Informationen zum Krankheitsverlauf ableiten?
- Wie häufig lassen sich frühe hämodynamische Veränderungen im Lungenkreislauf im Sinne (i. S.) einer beginnenden PAH bei Sklerodermie- und HHT Patienten mit Hilfe nicht invasiver Untersuchungsmethoden nachweisen?
- Bringen unterschiedliche Belastungen (Fahrradergometrie gegenüber Hypoxie) vergleichbare Ergebnisse?
- Wie lassen sich die physiologischen- von pathologischen, supranormalen Druckerhöhungen im kleinen Kreislauf unter Belastung unterscheiden?
- Sind gewisse patientenspezifische Parameter als besondere Risikofaktoren für die Komplikation PAH zu erschließen?

2.2 Krankheitsbild HHT

Auch bestimmte Mutationen des Erbgutes wie des „bone morphogenetic protein receptor type 2“ (BMPRII 2), des Endoglin- und des ALK-1 Gens gelten als mögliche Ursache für die Entwicklung einer PAH (Gruppe 1.2). Die Ursache der hereditären hämorrhagischen Teleangiectasie (HHT, auch als M. Rendu-Osler-Weber bekannt) ist in vielen Fällen eine Mutation des Endoglings (HHT 1) oder des ALK-1 Gens (HHT 2). Phänotypisch unterscheiden sich die beiden Typen der HHT unter anderem bezüglich des Risikos für PAVM und PAH.

Die Diagnose wird nach den Curacao-Kriterien gestellt, die vier Punkte beinhalten, die sich schon aus dem wissenschaftlichen Namen der Krankheit „*Hereditäre Hämorrhagische Teleangiectasie*“ ableiten.

Tabelle 5: Diagnose der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie(HHT):
Curacao Kriterien [66]

<p>Hereditär: Die Vererbbarkeit, die bei positiver Familienanamnese mit einem Verwandten ersten Grades mit HHT -typischer Symptomatik erfüllt ist.</p> <p>Hämorrhagisch: Die Blutung, die in 90% der Fälle als Epistaxis vorhanden ist und / oder sich zerebral oder viszeral manifestiert, sowie als weiteren Punkt</p> <p>Teleangiektasien: die Gefäßveränderungen, die als Teleangiektasien typischerweise multipel im Gesicht und/oder, viszeral als gastrointestinale Teleangiektasien, pulmonale-, hepatische-, oder zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM) vorliegen.</p>	<p>Epistaxis Spontan und rezidivierend</p> <p>Teleangiektasien Multipel und charakteristisch lokalisiert: Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase</p> <p>Viszerale Manifestation Gastrointestinale Teleangiektasien (evtl. blutend) Pulmonale arteriovenöse Malformationen Hepatische AV-Malformationen Zerebrale AV-Malformationen</p> <p>Positive Familienanamnese Ein Verwandter ersten Grades mit HHT nach diesen Kriterien</p> <p>In Zweifelsfällen sollten insbesondere Gerinnungsstörungen ausgeschlossen, nach viszeralen Manifestationen gefahndet und gegebenenfalls Verwandte zur Untersuchung einbestellt werden</p>
---	---

Sind 3 oder 4 Kriterien erfüllt, gilt die Diagnose HHT als gesichert. Sind 2 Punkte erfüllt, ist die Diagnose möglich oder verdächtig, bei weniger 2 Punkten als unwahrscheinlich anzusehen.

Die HHT hat eine geringe Prävalenz von vermutlich nur 1:10.000 und ist eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung, bei der es in Folge von Gefäßanomalien (arteriovenöse Shuntbildungen) zu rezidivierenden Blutungen und Embolien kommt. Klinisch stehen Gefäßveränderungen im Vordergrund, die an Haut- und Schleimhäuten als Teleangiektasien imponieren und in verschiedenen Organen als arteriovenöse Malformationen (AVM) erhebliche klinische Bedeutung erlangen können. Die Entstehung der Teleangiektasien beginnt mit einer Dilatation von postkapillären Venolen, (die später auch Kapillaren und Arteriolen betreffen kann) gefolgt von Elongation und

Konvolutbildung. Das Kapillarbett wird rarefiziert und es kommt zu arteriovenösen Shunts [67]. Vermutlich entstehen die AVM in inneren Organen nach demselben Prinzip [66].

Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, wobei die Penetranz etwa 97 % beträgt und sich in den ersten Lebensjahren (Lj.), aber auch noch nach dem 60. Lj. erstmals manifestieren kann. Versuche mit transgenen Mäusen deuten darauf hin, dass homozygote Träger nicht lebensfähig sind [66].

Es konnten vor allem 2 Genmutationen identifiziert werden, die HHT verursachen können. Das Endoglinen (HHT Typ 1) auf dem Chromosom 9q33–q34 und das activin receptor-like 1 (ALK-1) - Gen auf dem Chromosom 12q13 (bezeichnet man als HHT Typ 2), die beide an der Signaltransduktion vom TGF- β beteiligt sind. TGF- β ist an wichtigen Funktionen der Endothelzellen wie Migration, Adhäsion, Wachstum und Organisation von extrazellulärer Matrix verantwortlich. Beeinträchtigungen dieser Funktionen könnten für die vaskulären Dysplasien im Sinne der Ausbildung von Teleangiektasien und arteriovenösen Malformationen (AVM) verantwortlich sein. Für die Endoglin Mutation existieren Überlegungen, dass durch die Mutation entweder weniger des normalen Proteins produziert wird („loss of function“ mutations), oder ein funktionsloses Protein gebildet wird, das mit dem normalen Protein in Wechselwirkung tritt („dominant negative mutation“) [68]. Für beide Mutationen wurde eine Vielzahl verschiedener Loci nachgewiesen, weswegen es bislang keine Routinediagnostik gibt [66]. Mittlerweile sind zwei weitere Mutationen bekannt, die wahrscheinlich mit HHT assoziiert sind [69]. Bei manchen Patienten mit HHT kann keine Mutation nachgewiesen werden.

Tabelle 6 HHT Geno- und Phänotypen im Vergleich

	Gen- mutation	Häufigkeit PAVM	Häufigkeit AVM	Vorkommen PAH und portopulmonale Hypertonie
HHT 1	Endoglin	ca. 30 - 40 %	CAVM, PAVM häufiger	Selten
HHT 2	Alk-1	ca. 0 - 14 %	HAVM häufiger	Häufiger

HHT = hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie, AVM = arteriovenöse Malformation, PAVM = pulmonale AVM, HAVM = hepatische AVM, CAVM= cerebrale AVM, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie

Arteriovenöse Malformationen als Beteiligung innerer Organe sind möglich, z. B. hepatisch (HAVM), pulmonal (PAVM), cerebral (CAVM) oder intestinal. Gastrointestinale Blutungen aufgrund von Gefäßmissbildungen kommen bei 15 - 44 % der HHT-Patienten vor. CVM treten bei HHT in etwa 1 - 15 % auf und werden durch Anfallsleiden, intrakranielle Blutungen und Kopfschmerzen symptomatisch [66]. Differentialdiagnostisch muss immer an eine PAVM als Quelle der Beschwerden durch paradoxe Embolie gedacht werden. AVM können prinzipiell überall auftreten, statistisch ließ sich keine eindeutige Assoziation mit der HHT feststellen [66].

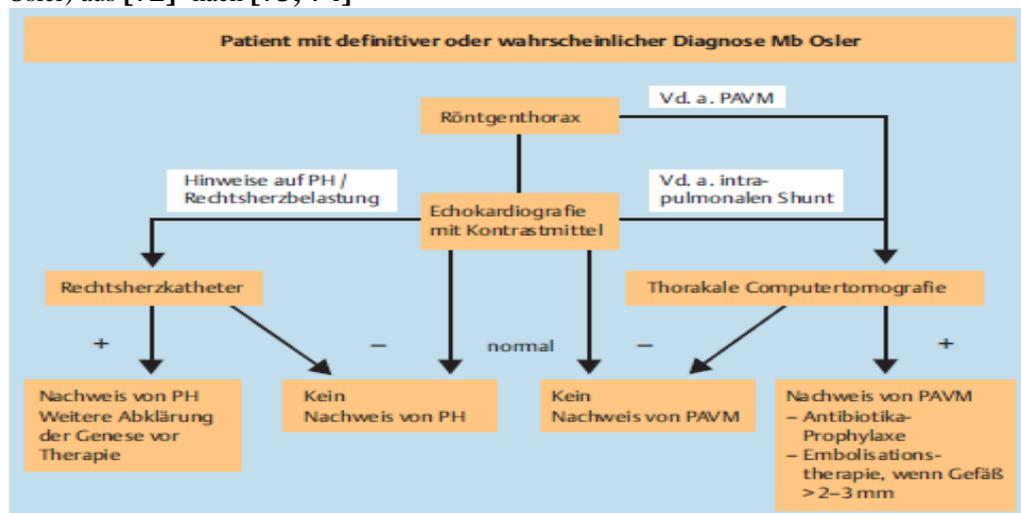
PAVM sind in 70 % mit einer HHT assoziiert. Kontrastmittel verstärktes Thorax CT und Angiographie gelten als gleichwertig hochsensitiv und somit als Goldstandard, wobei die Angiographie wegen der Invasivität nur vor Therapie durch Katheterembolisation indiziert ist [70]. Noninvasive diagnostische Untersuchungsmethoden und Symptome sind nach absteigender Sensitivität: Echokardiographie mit Kontrastmittel (93 %), Radionuklidzintigraphie (71 %), Thoraxröntgen (70 %), Messung der Arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂) unter 100 % Sauerstoffmethode (62 %) und die Anamnese von Dyspnoe (59 %). Eine hundertprozentige Sensitivität und ein ebenso hoher negativer Voraussagewert konnte durch Kombination von RÖTh und Echokardiographie erreicht werden [70].

Beteiligungen der pulmonalen Zirkulation in Form von pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM) sind mit 15 - 30 % der HHT Patienten häufig anzutreffen.

Durch PAVM ist in erster Linie die Filterfunktion der Lunge gegen Embolien und Bakterien beeinträchtigt, nur bei ausgedehntem oder multiplem Befund kommt es zu Einschränkungen des Gasaustausches mit Symptomen wie Zyanose und Dyspnoe. Als Komplikation besteht eine erhöhte Gefahr von zerebralen und viszeralen Embolien und Abszessen [70].

Ein Zusammenhang zwischen Endoglinmangel, wie er bei der HHT 1 im pulmonalen Gefäßsystem besteht und der Entstehung von PAVM konnte nachgewiesen werden [71]. Während bei der HHT Typ 1 PAVM mit einer geschätzten Häufigkeit von 30 - 41% auftritt, sind sie beim HHT Typ 2 nur in 0 - 14 % der Fälle zu beobachten. HHT 1 Patienten entwickeln zwar häufiger PAVM, jedoch seltener PAH. Ein direkter Zusammenhang zwischen PAVM und PAH scheint nicht zu bestehen.

Abbildung 6: möglicher Algorithmus zur Abklärung pulmonaler Beteiligung bei HHT (Morbus Osler) aus [72] nach [73, 74]



PH = pulmonale Hypertonie, PAVM = pulmonale arteriovenöse Malformation

Die Häufigkeit von Leberbeteiligungen im Sinne von HAVM bei HHT Patienten ist nicht abschließend geklärt. Während eine Studie HAVM bei HHT 2 Patienten (n = 38) in 17 % nachweisen konnte [75], zeigte ein radiologisches Screening (n = 153) HAVM in 74 % der Probanden (HHT 1 und HHT 2 Patienten) [76]. Eine weitere Studie wies HAVM nur bei HHT 2 Patienten nach (93 HHT 1 Patienten, 250 HHT 2 Patienten) [77]. Es ist anzunehmen, dass eine Vielzahl von asymptomatischen HAVM nicht diagnostiziert wird.

Shuntbildungen sind zwischen Leberarterie und Lebervenen, zwischen Leberarterie und Pfortader und zwischen Pfortader und Lebervenen möglich. High-Output-Herzinsuffizienz, portale Hypertension und Cholestase können einzeln, nacheinander oder in Kombination auftreten. Es wird diskutiert, ob hämodynamisch relevante Shunts in der Leber durch kompensatorische Erhöhung des Herzzeitvolumens eine PAH verursachen können [78]. Bei HHT Patienten mit anstehender Lebertransplantation konnten bei über 80 % eine PAH nachgewiesen werden [73].

HHT 2 Patienten haben möglicherweise häufiger HAVM und sind auch statistisch häufiger von PAH betroffen. Ein genetischer Zusammenhang von HHT und PAH konnte nachgewiesen werden [79], dabei könnte ein Mangel an Alk-1 für PAH prädisponieren [71].

PAH bei HHT gilt jedoch insgesamt als selten [74, 80, 81]. Trotz häufig erhöhter sPAP Werte bei HHT Patienten, vor allem mit Alk-1 Mutation (HHT 2) ist ein Screening auf PAH bei HHT Patienten bislang nicht etabliert [74, 80, 82]. Eine generelle Inzidenz von PH bei HHT ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht bekannt [81].

2.2.1 Problemstellung PAH bei HHT

Genetische Veränderungen und Organveränderungen an Lunge und Leber wie man sie bei HHT finden kann sind möglicherweise mit PAH assoziiert, jedoch ist die Häufigkeit von PAH bei HHT weitgehend unbekannt. Folgende Fragestellungen sollen mit der Studie HHT beleuchtet werden.

- Wie häufig lassen sich PAH, PAVM, HAVM bei den HHT Patienten nachweisen
- Wie häufig gehen Lungen und Leberbeteiligung mit der Entwicklung einer PAH einher?
- Welche hämodynamischen Veränderungen lassen sich echokardiographisch unter Belastung beobachten und lassen sich daraus zusätzliche Informationen zum Krankheitsverlauf ableiten?
- Bei welchen HHT Patienten könnte ein Screening auf PAH sinnvoll sein?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Die Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie (Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen Marburg, Standort Gießen) führt täglich Vorsorge- bzw. Verlaufsuntersuchungen von PH Patienten durch. Im Rahmen des „Patientenregister des Deutschen Netzwerkes für Systemische Sklerodermie“ (DNSS) wurden Sklerodermiepatienten auf pulmonale Beteiligung untersucht [15].

Einschlusskriterium für die dieser Arbeit zugrunde liegenden Studien [72, 83] war das Vorliegen einer gemäß aktueller Kriterien diagnostizierten systemischen Sklerodermie (SSc) [84] bzw. HHT [85] und die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten.

Ausschlusskriterium für die Studie und das Screening auf belastungsinduzierte PAH (s.u.) war das Vorliegen von Gründen, wie dekompensierter Herzinsuffizienz, hochgradiger koronarer Herzerkrankung bzw. einer manifesten PAH oder behandlungsbedürftiger Gefäßshunts (bei HHT Patienten), die das Durchführen von Belastungsuntersuchungen verbietet oder unmöglich macht.

3.2 Methodisches Vorgehen

Nach ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung wurden alle Patienten einer Lungenfunktionsuntersuchung mit zusätzlicher Messung der Diffusionskapazität (DLCO) und arterialisierter Blutgasanalyse unterzogen.

Des Weiteren wurden den Patienten Blutproben entnommen und analysiert bezüglich:

BNP Spiegel

bei SSc Patienten auf sklerodermiespezifische Autoantikörper (AAK)

bei HHT Patienten auf eine der HHT zugrunde liegenden Mutation im Alk-1 oder Endoglingen

Bei allen HHT Patienten erfolgte ein Screening auf hämodynamisch relevante Gefäßshunts mit Ultraschall und Computertomographie.

Bei allen Patienten beider Studien wurde eine Echokardiographie in Ruhe durchgeführt. sPAP Werte über 50 mmHg im Sinne einer vorliegenden manifesten PAH [5] führten zum Ausschluss aus der Studie. Alle anderen Patienten wurden dem Screening auf belastungsinduzierte PAH, bestehend aus Echokardiographie unter Fahrradspiroergometrie und 120 minütiger progressiver Hypoxie, unterzogen.

Bei einigen Patienten wurde aufgrund pathologischen Ergebnisses in der Stressechokardiographie und / oder klinischer Auffälligkeit eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (z. T. unter körperlicher Belastung) zur endgültigen Diagnosefindung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden gespeichert und vom Studienleiter sowie zwei weiteren unabhängigen Untersuchern ausgewertet.

3.3 Untersuchungen

3.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Alle Patienten wurden ausführlich anamnestiziert, unter anderem wurden Familienanamnese, Geschlecht, Alter des Patienten, Alter bei Erkrankungsbeginn und -dauer, Organmanifestationen der Sklerodermie bzw. HHT, chronische Lungenerkrankungen, weitere Nebenerkrankungen und Medikamenteneinnahme festgestellt.

Eine ausführliche allgemeine körperliche Untersuchung wurde bei jedem Patienten durchgeführt, es erfolgte zudem eine spezielle Untersuchung auf spezifische Symptome der Grunderkrankung.

3.3.2 Untersuchungen des Blutes

Allen Patienten wurden venöse Blutproben entnommen. Daraus erfolgte unter anderem die Bestimmung des „brain natriuretic peptid“ und (bei SSc Patienten) für Kollagenosen spezifischer Autoantikörper (AAK). Zusätzlich wurden serologisch HIV- und Hepatitisinfektionen ausgeschlossen.

Die zusätzlichen genetischen Analysen aus venösen Blutproben der HHT Patienten erfolgten im Humangenetischen Institut der Universität Göttingen. Untersucht wurde das Blut auf Vorliegen einer „Activin like Kinase-1“ (Alk-1) Rezeptor- und Endoglingenmutation. Die Ergebnisse der Genetik waren dem

Untersucher zum Zeitpunkt der Durchführung nachfolgender Untersuchungen nicht bekannt.

3.3.3 Lungenfunktion, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse

Die Lungenfunktion wurde mit dem „MasterLab Body Pro“ der Firma Jaeger Erich Jaeger GmbH (Leibnizstrasse 7, 97204 Höchberg) durchgeführt. Dieser Lungenfunktionsmessplatz ist neben der Messung von Spirometrie, Fluss-Volumen Kurve, CO - Diffusionskapazität und Atemwegswiderständen zur bodyplethysmographischen Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens befähigt. Die Anlage wurde durch geschultes Personal gewartet und bedient und täglich gegen den aktuellen Atmosphärendruck geeicht.

Blutgase wurden aus hyperämisiertem Kapillarblut des Ohrläppchens bestimmt. Dazu wurde das Ohrläppchen des Patienten einige Minuten zuvor mit Finalgon® Salbe (Boehringer Ingelheim Pharma KG) bestrichen, um die lokale Durchblutung zu verstärken. Die Abnahme erfolgte durch geübtes Personal mit Hilfe einer Mikrolanzette in eine heparinisierte Mikrokapillare (Hämacont®). Die Probe wurde umgehend dem Blutgasanalysator (ABL 510 der Firma Radiometer Copenhagen, Radiometer A/S, Emdrupvej 72, DK- 2400 Kopenhagen NV, Dänemark) zugeführt und die ermittelten Daten durch den integrierten Drucker dokumentiert.

3.3.4 Shuntdiagnostik

Die Diagnostik auf Gefäßshunts in Lunge, Herz, Leber und Milz erfolgte nur bei HHT Patienten.

Um intrapulmonale- bzw. kardiale Shunts festzustellen, wurde bei HHT Patienten eine Kontrastmittelechokardiographie durchgeführt. Dabei wurde den Patienten 10 ml Kontrastmittel Echovist® (Schering, Germany) in die rechte Vena cubitalis injiziert. Bei intrapulmonalen Shunts lassen sich nach einer Verzögerung von 3 - 8 Herzschlägen (etwa 2 - 5 Sekunden) KM Signale im linken Vorhof darstellen [86].

Bei allen Patienten erfolgte eine Oberbauchsonographie mit zusätzlicher Farbdoppleruntersuchung von Leber und Milz, um große Gefäßshunts an diesen Organen auszuschließen.

Neuerkannte Shunts wurden weiter radiologisch (Computertomographie) evaluiert. Behandlungsbedürftige Shunts führten zum Ausschluss aus der Studie.

3.3.5 Echokardiographie

Als Standarduntersuchung erhielt jeder Patient eine transthorakale Echokardiographie (TTE) in Ruhe mit Bestimmung der rechtsventrikulären Hämodynamik. Der Patient wurde im Untersuchungsraum üblicherweise in halblinker Seitenlage untersucht.

Das dafür verwendete Echokardiographiegerät war ein SSD 4000, Aloka, Vivid I, GE Medical, Germany. Zweidimensionale und dopplersonographische Untersuchungen ließen sich damit einzeln oder in Kombination vornehmen und ermöglichten die Bestimmung der nach aktuellen Leitlinien empfohlenen morphologischen und funktionellen Parameter [44].

Die Echokardiographie des Herzens lässt sich grob in die Untersuchung der Morphologie, hämodynamischer Parameter und funktioneller Indizes der systolischen und diastolischen Pumpfunktion unterteilen.

Bei allen Patienten erfolgte eine morphologische Beurteilung der Herzhöhlen. PH verdächtige Veränderungen wie vergrößerte rechte Herzkammer bzw. rechter Vorhof, rechtsventrikuläre Hypertrophie sowie systolische Vorwölbung des Ventrikelseptums in die linke Herzkammer wurden gemessen und dokumentiert. Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) setzt sich aus subpulmonalen Infundibulum des rechten Ventrikels und der Pulmonalklappe zusammen. Eine Obstruktion des RVOT als Ursache einer Rechtsherzbelastung konnte bei allen Patienten ausgeschlossen werden. Dies erlaubt auch eine Gleichsetzung von sPAP und rechtsventrikulärem systolischem Druck (RVSP) [44].

Als hämodynamischer Parameter wurde bei allen Patienten der systolische Druck in der Pulmonalarterie (sPAP) bestimmt, Grundlage der Messung ist die nachgewiesene Korrelation von trikuspidalem Rückflussjet mit dem transtrikuspidalem Druckgradienten [44]. Ein trikuspidaler Blutrückfluss von rechter Herzkammer zu rechtem Vorhof während der Kammerystole, Voraussetzung für die Messung des sPAP, war bei jedem Patienten nachweisbar.

Entsprechend der vereinfachten Bernoulli Gleichung kann der maximale trikuspidale Druckgradient über die im Farbdoppler messbare maximale Geschwindigkeit des trikuspidalen Refluxjets (tricuspid regurgitation velocity = TRV) berechnet werden. Auf dieser Grundlage basiert die Umrechnung von

gemessenen Flussgeschwindigkeiten in Druckwerte durch die integrierte Software des Echokardiographiegerätes.

$$\text{Maximaler trikuspidaler Druckgradient} = V_{\max}^2 * 4$$

Da die Geschwindigkeitsmessung des Refluxjets winkelabhängig ist, wurde die Messung aus verschiedenen Schallkopfpositionen durchgeführt. Der höchste Messwert wurde zur Berechnung des sPAP hergenommen, wie in aktuellen Leitlinien empfohlen [44].

Modifizierte Bernoulli Gleichung: $sPAP = (V_{\max}^2 \times 4) + RAP$

Für die Berechnung des sPAP ist der im rechten Vorhof herrschende Druck (RAP), der dem zentralen Venendruck (ZVD) entspricht, notwendig. Dieser wurde anhand des in- und expiratorischen Durchmessers der Vena cava inferior geschätzt [44, 87]. Grundlage der Schätzung war das Verhalten des Durchmessers unter Spontanatmung: Kollabierte die Vena cava während der Inspiration vollständig wurde ein RAP von 5 mmHg angenommen, bei unvollständigem Kollaps ein RAP von 10 mmHg.

3.3.6 Echokardiographie unter Spiroergometrie (Spiroecho)

Diese Untersuchung setzt sich aus Spiroergometrie und gleichzeitiger Echokardiographie zusammen (Spiroecho). Als Fahrradergometer wurde ein ergo-metrics 900 der Firma ergo-line GmbH (72475 Bitz, Germany) verwendet. Der Patient befindet sich auf dem Ergometer in halbsitzender Position. Der Spiroergometer ist ein „Vmax 2130 V6200“ der Firma Sensor-Medics BV (Rembrandtlaan 1b, 3723 BG Bilthoven, Netherlands). Die Wartung erfolgte durch die Firma Sensor-Medics BV und autorisiertes Personal des Lungenfunktionslabors. Das Gerät hat eine Selbstkalibrierungsfunktion. Die erfassten Daten wurden auf Festplatte abgespeichert und konnten während der Untersuchung kontinuierlich auf einem Monitor verfolgt werden.

Die Analyse der Atemgase ermöglicht Rückschlüsse auf den Stoffwechsel in Ruhe und unter Belastung. Das Gerät verfügt über Messmöglichkeiten für die expiratorische O₂- (FEO₂) und CO₂- (FECO₂) Konzentrationen, das Ausatemvolumen (VE) und die Atemfrequenz (BF). Des Weiteren werden

Atemzugvolumen (VT), Sauerstoffaufnahme (VO₂), CO₂-Abgabe (VCO₂), sowie endexpiratorischer O₂- und CO₂ Partialdruck (PetO₂ bzw. PetCO₂) errechnet [88].

Die Patienten sollten ihr persönliches Belastungslimit auf dem Fahrradergometer erreichen. Die Messungen beginnen im Ruhezustand, nach 2 Minuten startet die körperliche Belastung auf dem Ergometer mit einem Widerstand von 30 Watt. Der Patient muss dabei zwischen 50 und 60 Pedalumdrehungen pro Minute leisten. Alle 2 Minuten erhöht sich der Widerstand. Bis 150 W erhöht sich der Widerstand in 30 W Stufen, danach in 50 W Stufen.

Während der Untersuchung erfolgte eine kontinuierliche Aufzeichnung des 12-Kanal Elektrokardiogramms durch ein Cardioscript Universal CU 12-N der Firma Madaeus (Schwarzer Medizintechnik GmbH & CO. KG, 81207 München), um Rhythmusstörungen oder ST - Streckenveränderungen erkennen zu können. Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich-, der Blutdruck oszillometrisch am Oberarm des Patienten in 2 minütigen Abständen gemessen.

Echokardiographie und kapilläre Blutgase aus dem Ohrläppchen wurden in Ruhe, bei maximaler Leistung und während der Erholungsphase (3 und 8 min. nach Maximum) bestimmt (Vmax Sormedics, Viasys Healthcare, Höchberg, Germany). Dadurch wird eine Beurteilung der pulmonalen Hämodynamik unter körperlicher Anstrengung mit maximaler Ausbelastung möglich.

3.3.7 Echokardiographie unter Hypoxiestress (Hypoxieecho)

Wurden in der Spiroergometrie signifikante kardiale Risiken ausgeschlossen, erfolgte eine Echokardiographieuntersuchung unter Hypoxie (Hypoxieecho). Diese beginnt mit einer normalen Ruheeckokardiographie. Anschließend tragen die Patienten über 2 Stunden eine Gesichtsmaske, über die ein Gasgemisch mit ständig sinkendem Sauerstoffanteil, bis hin zu 12,5 % (entspricht einer Höhe von 4.500 m über Normal Null), zugeleitet wird. Unter ständiger Überwachung von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung durch Pulsoxymetrie, wurde nach einer Basismessung in Ruhe zu festgelegten Zeitpunkten (10-; 30-; 60-; 90-; 120 Minuten eine Echokardiographiemessreihe (SSD 4000, Aloka, Vivid I, GE Medical, Germany) durchgeführt.

3.3.8 Diagnosealgorithmus des Screening auf belastungsinduzierte PAH (bPAH)

Stieg in Spiroecho und Hypoxieecho der maximale sPAP über 40 mmHg galt dies als gesicherte Diagnose einer pulmonal vaskulär veränderten Hämodynamik im Sinne eines Frühzeichens belastungsinduzierter PAH (vgl. 1.3).

Bei überschießendem Anstieg des sPAP in nur einer der beiden Untersuchungen wurde zur definitiven Diagnose ein weiteres Kriterium hinzugezogen, um falsch positive Resultate möglichst zu vermeiden:

Dafür wurde der maximale sPAP im Spiroecho nicht absolut, sondern unter Berücksichtigung des Herzzeitvolumens beurteilt, welches jedoch noninvasiv nicht messbar ist. Als verwendbarer Ersatzparameter für das HZV findet die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung Anwendung [49]. Es wurde der Quotient von maximalem sPAP zu maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_2 max) gebildet. Bei Werten $> 0,6$ wurde die Diagnose „belastungsinduzierte PAH“ (bPAH) gestellt.

$$\text{Index sPAP/VO}_2 = \text{sPAPmax} / \text{VO}_2 \text{ max}$$

Tabelle 7: Algorithmus zur Diagnose „bPAH“: pathologische Messwerte sind rot markiert

sPAP Hypoxieecho	sPAP Spiroecho	Entscheidungshilfe Index	Beurteilung Gruppe
normal	normal	-> Index irrelevant	-> „Normal“
erhöht	erhöht	-> Index irrelevant	-> „bPAH“
erhöht	normal	-> Index normal	-> „Normal“
normal	erhöht	-> Index normal	-> „Normal“
erhöht	normal	-> Index erhöht	-> „bPAH“
normal	erhöht	-> Index erhöht	-> „bPAH“

bPAH = belastungsinduzierte PAH, sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck

3.3.9 Invasive Diagnostik belastungsinduzierter PAH - RHK

Bei einigen wenigen Patienten mit asynchronen Ergebnissen im Screening- und klinischen Verdacht auf bPAH wurde Klarheit mit Hilfe einer RHK Untersuchung geschaffen.

Die Patienten wurden mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung über Ablauf und Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Die Installation des Rechtsherzkatheters erfolgte über eine Punktion der Vena jugularis interna rechts unter Lokalanästhesie mit Hilfe der Seldinger Technik. Nach Anlage des Katheters wurde nach einigen Minuten Erholungszeit für den Patienten eine Basismessung durchgeführt.

Die Belastungsuntersuchung erfolgte in Form von Fahrradergometrie (vgl. 3.3.6) unter Verwendung des gleichen Protokolls (Steigerung um 30 Watt alle 2 Minuten).

Gemessen wurden mittlerer pulmonal arterieller Druck (mPAP), pulmonal arterieller Verschlussdruck (PAWP) sowie Sauerstoffsättigung in der zentralen Pulmonalarterie. Das Herz- Zeit- Volumen (HZV) wurde mittels Fickschem Prinzip bestimmt. Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) wurde anhand der Formel $(mPAP - PAWP) \times 80 / HZV$ berechnet.

Eine manifeste PH liegt definitionsgemäß vor, wenn der mPAP > 25 mm Hg beträgt [5], eine weitere hämodynamische Differenzierung erfolgt anhand der erwähnten Parameter.

3.3.10 Datenverarbeitung

Die in den oben genannten Untersuchungen erhobenen Daten wurden mit Microsoft® Excel® verarbeitet.

Die Daten im Ergebnisteil sind als Mittelwert angegeben, in Klammern dahinter steht die Standardabweichung. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem 2 Stichproben t - Test und Pearson Chi Quadrat Test festgestellt. Korrelationen wurden mit Pearsons Korrelationskoeffizienten (p) ermittelt. Betrag $p < 0,05$ wurde dies als statistische Signifikanz angesehen.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Gießen (Deutschland) geprüft und genehmigt, die Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

4. Ergebnisse Sklerodermiestudie

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte angegeben, in Klammern dahinter die Standardabweichung.

Wir untersuchten insgesamt 68 Sklerodermiepatienten, darunter zeigten 35 das Bild manifester pulmonaler Hypertonie (im Ruheecho sPAP 74 (24) mmHg, im RHK mPAP 42 (14) mmHg) und schieden somit für ein Screening auf bPAH aus.

Die 33 restlichen Patienten (2 männlich (m.), 31 weiblich (w.)) befanden sich bei Untersuchung im Alter von durchschnittlich 54 (11) Jahren (J.). Die Diagnose Sklerodermie war im Mittel seit 9 (8) bekannt. Keiner dieser Patienten litt an Dyspnoe.

Von den insgesamt 33 Patienten litten 27 Patienten an der diffusen Sonderform CREST, 5 an der systemischen Variante PSS, 1 Patient an der Mischform Overlap. Bei 29 Patienten konnten Autoantikörper nachgewiesen werden. Raynaud- und Sicca Syndrom lag bei der Mehrheit der Patienten vor. 3 Patienten litten an Lungenfibrose.

In der Ruheechokardiographie lag der durchschnittliche sPAP bei 23 (8) mmHg, der Lungenfunktionstest zeigte als Mittelwert FEV1 91 (15) % des Soll, VC 92 (15) % des Soll und eine Diffusionskapazität für CO₂ von 85 (17) % des Soll. Der BNP lag im Durchschnitt bei 147 (205) % des Soll.

4.1 Ergebnisse des Screening auf belastungsinduzierte PAH

Während der Spiroechokardiographie erreichten die Patienten im Durchschnitt eine maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) von 15,4 (7,5) ml/kg/min, dies entspricht 67 (17) % des erwarteten Wertes bei einer maximal (max) erreichten Leistung von im Mittel 97 (33) Watt (W). Der sPAP stieg von 23 (8) mmHg auf maximal 40 (11) mmHg. Der Puls stieg auf 139 (20) Schläge/min. Der Index aus sPAP/VO₂ ergibt im Mittel 0,62 (0,2).

Die Patienten begannen die Hypoxieuntersuchung mit einem durchschnittlichen sPAP von 41 (14) mmHg. Nach 2 Stunden Hypoxie stieg der sPAP im Mittel auf 54 (17) mmHg, die Herzfrequenz) auf 89 (14) Schläge/min auf, die Sättigung fiel auf minimal 74 (10) %.

Bei 28 Patienten (85 %) verhielt sich der Anstieg des sPAP von Hypoxie und Spiroergometrie synchron, das bedeutet die maximalen sPAP beider Untersuchungen lagen entweder beide unter- oder beide oberhalb des Grenzwertes (40 mmHg).

Bei 5 Patienten (15 %) fielen die Ergebnisse asynchron aus (in einer Untersuchung normaler sPAP Anstieg (≤ 40 mmHg) in der anderen überschießender Druckanstieg (> 40 mmHg)). Um diese Patienten eindeutig einer Gruppe zuordnen zu können, fand der oben genannte Index von sPAP zu VO_{2max} Anwendung.

Tabelle 8: Entscheidungshilfe Index sPAP/ VO_2

	sPAP Ruhe	sPAP Hypoxie	sPAP Spiro	VO_2 max	Index sPAP/ VO_2	Klassifikation
75 J., w.	26	36	50	97	0,52	Normal
46 J., w.	12	51	37	53	0,7	bPAH
77 J., w.	28	46	34	55	0,62	bPAH
66 J., w.	25	47	36	37	0,97	bPAH
70 J., w.	29	58	37	57	0,65	bPAH

sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, VO_{2max} = maximale Sauerstoffaufnahme, bPAH = belastungsinduzierte PAH

Von den insgesamt 33 Patienten stellten sich nach Spiroecho und Hypoxieecho und unter Berücksichtigung dieses Indexes 16 (48 %) als pulmonal vaskulär abnorm reagierend - im Sinne einer **belastungsinduzierten PAH** (bPAH, blau markiert) - heraus.

4.2 Strukturelle- und funktionelle Unterschiede der Gruppen

Mit Hilfe des Screenings konnte die Diagnose „bPAH“ gestellt oder ausgeschlossen werden. Die Gruppen lassen sich anhand weiterer Parameter nach strukturellen Unterschieden untersuchen. Es ist zu klären, ob Konstellationen feststellbar sind, die typisch für die Entwicklung einer „bPAH“ sein könnten.

Tabelle 9: Übersicht strukturelle und funktionelle Gruppen

	Alle Patienten	Normal	bPAH	P
N	33	17	16	
Alter (Jahre)	54 (11)	52 (11)	57 (11)	0,1
Geschlecht (m./ w.)	2/31	1/16	1/15	
Sklerodermiesubtypen Limitiert / Diffus / Overlap	27/5/1	14/2/1	13/3/0	χ^2 0,3
AAK Scl 70, ACA, andere/keine	8/18/3/4	4/9/1/3	7/9/2/1	
Lungenfibrose ja/nein	3/30	1/16	2/14	χ^2 0,6
Dauer der Erkrankung (Jahre)	9 (8)	9 (9)	9 (7)	0,9
BNP (% des Soll)	147 (205)	107 (102)	182 (262)	0,3
FEV1 (% des Soll)	91 (15)	97 (14)	83 (14)	0,01
VC (% des Soll)	92 (15)	99 (13)	84 (14)	0,01
TLC (% des Soll)	105 (1)	112 (14)	97 (15)	0,01
DLCO (% des Soll)	85 (17)	86 (14)	84 (20)	0,76
pO₂ (mmHg)	85 (8)	87 (5)	82 (10)	0,1
sPAP Ruhe (mmHg)	23 (8)	19 (4)	26 (9)	0,01

AAK = Autoantikörper, BNP = brain natriuretic peptide, FEV1 = Einsekundenkapazität, VC = Vitalkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, DLCO = Diffusionskapazität, pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, bPAH = belastungsinduzierte PAH, p = Signifikanzwert

Eine normale vaskuläre Belastungsreaktion zeigten 17 Patienten (52 %) (1 männlich, 16 weiblich, mittlere Dauer der Erkrankung 9 (9) Jahre. Von ihnen litten 14 an CREST, 2 an PSS, einer am Overlap Syndrom. Ein Patient litt an Lungenfibrose.

Unter Belastung stieg der sPAP im Mittel auf 34 (8) mmHg mit einer mittleren Sauerstoffaufnahme von 70 (17) % pred. Der $\text{Index}_{\text{sPAP}/\text{VO}_2}$ betrug im Mittel 0,49 (0,12). Nach 2 Stunden Hypoxie stieg der sPAP auf 30 (6) mmHg.

Eine abnorme pulmonal vaskuläre Belastungsreaktion im Sinne einer „bPAH“ zeigten 16 Patienten (48 %) (1 männlich, 15 weiblich, mittleres Dauer der Erkrankung 9 (7) Jahre, davon 13 Patienten mit CREST Syndrom und 3 mit PSS). 2 Patienten litten an basaler Lungenfibrose. Unter Belastung stieg der sPAP im Mittel auf 47 (9) mmHg mit einer mittleren Sauerstoffaufnahme von 64 (15) % des Soll. Der $\text{Index}_{\text{sPAP}/\text{VO}_2}$ betrug 0,76 (0,17). Nach 2 Stunden Hypoxie stieg der sPAP auf 54 (7) mmHg.

Tabelle 10: Ergebnisse Sklerodermie AAK

AAK	Antigen	Mit AAK assoziierte SSc-Form	Mit AAK assoziierte Organbeteiligung	Gruppe Normal (n=17)	Gruppe bPAH (n=16)
Zentromer	CENP-B	CREST	PAH, selten Fibrose und Niere	9	9
Sc1-70	Topoisomerase 1	PSS	Lungenfibrose, keine PAH	4	4
Andere: PM-Scl bzw. Fibrillarin	Nukleolärer Proteinkomplex bzw. U3-RNP	-	Muskel bzw. PAH , Fibrose	1	2
AAK negativ		-		3	1

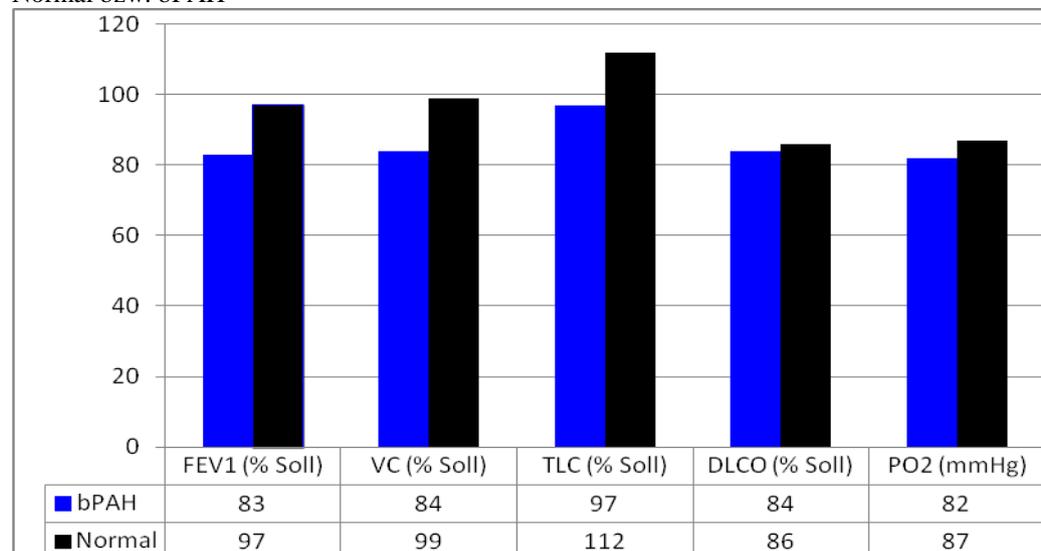
AAK = Autoantikörper, SSc = systemische Sklerodermie, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PSS = progressive systemische Sklerodermie

Die Verteilung der AAK, die als mit PAH assoziiert- (CENP-B, Nukleoärer Proteinkomplex) bzw. als nicht mit PAH assoziiert gelten sind in Tabelle 10 dargestellt.

Das BNP lag im Mittel mit 182 (262) bei der Gruppe „bPAH“ deutlich erhöht verglichen mit Gruppe „Normal“ 107 (102) (vgl. Tabelle 9).

In der Lungenfunktion (vgl. Abbildung 7, Tabelle 9) weist die Gruppe „bPAH“ eine mit 99 (13) % des erwarteten Volumens eine leicht reduzierte Vitalkapazität auf. TLC und Blutgase liegen im Normbereich. Die Kohlendioxiddiffusionskapazität (DLCO % Soll.) ist mit 84 % bei „bPAH“ und 86 % (14) in der Gruppe „Normal“ praktisch gleich.

Abbildung 7: Vergleich Mittelwerte der Lungenfunktion aufgeschlüsselt nach den Gruppen Normal bzw. bPAH



FEV1 = Einsekundenkapazität, VC = Vitalkapazität, TLC = totale Lungenkapazität, DLCO = Diffusionskapazität, pO2 = Sauerstoffpartialdruck, bPAH = belastungsinduzierte PAH

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Abhängigkeit des sPAP von progressiver kardiopulmonaler Belastung auf. Je mehr die Untersuchung den Patienten kardiopulmonal ausbelastet, desto deutlicher divergieren die Drücke im kleinen Kreislauf.

Abbildung 8: sPAP (Mittelwerte des systolischen pulmonal arteriellen Drucks der jeweiligen Gruppe in mmHg auf der y-Achse); Verlauf im Spiro-Echo in Abhängigkeit von der Belastungsstufe in Watt (W) auf der x-Achse; abnormal = belastungsinduzierte PAH

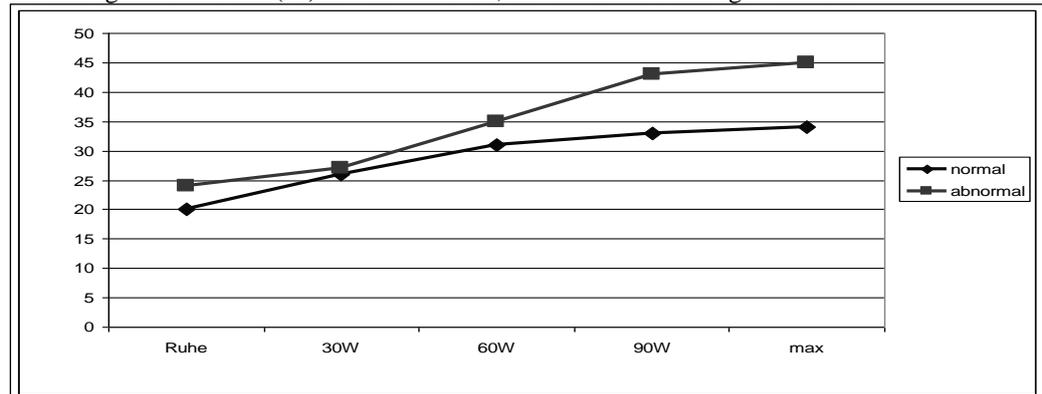
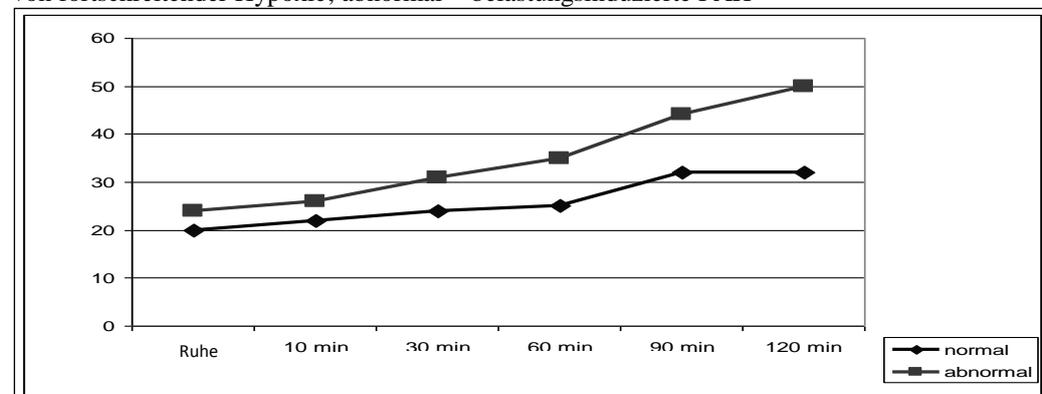
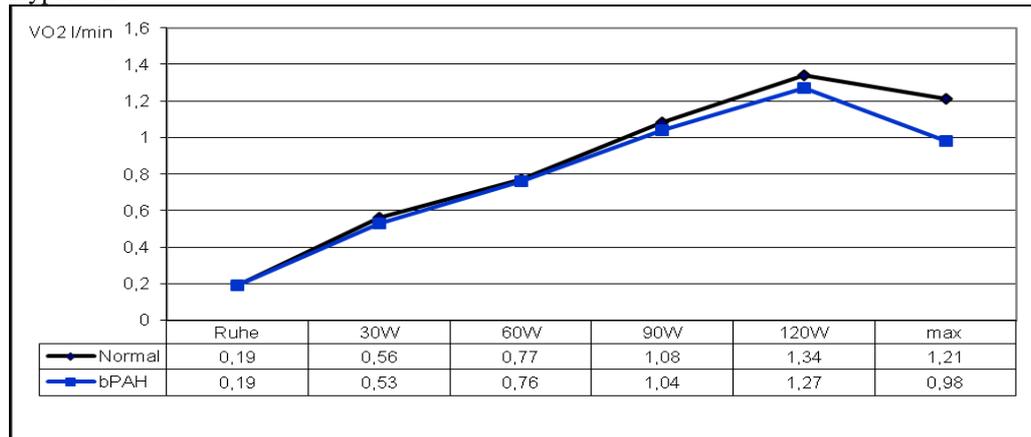


Abbildung 9: : sPAP (Mittelwerte des systolischen pulmonal arteriellen Drucks der jeweiligen Gruppe in mmHg auf der y-Achse); Verlauf im Hypoxie-Echo in Abhängigkeit des Andauerns von fortschreitender Hypoxie; abnormal = belastungsinduzierte PAH



Im Gegensatz dazu verläuft die Sauerstoffaufnahme (VO_2) unter Belastung bei beiden Gruppen fast synchron. Selbst unter maximaler Belastung zeigte sich bei der VO_{2max} mit 64 (15) % in der Gruppe bPAH bzw. 70 (17) % des Solls eine nur geringe Differenz.

Abbildung 10: Mittelwerte der Sauerstoffaufnahme (VO_2 in Liter pro Minute) bei Patienten mit und ohne bPAH in der Echokardiographieuntersuchung unter Fahrradspiroergometrie; bPAH = belastungsinduzierte pulmonal arterielle Hypertonie



4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit Hilfe von Spiro- und Hypoxieecho wurde bei 16 Patienten bPAH festgestellt. Patienten mit bPAH haben signifikant höhere sPAP Werte in Ruhe, während körperlicher Belastung und Hypoxie und ein geringeres expiratorisches Reservevolumen (FEV₁), Vitalkapazität (VC) und totale Lungkapazität (TLC) verglichen mit den Patienten mit normaler pulmonalvaskulärer Reaktion. Zwischen beiden Gruppen bestanden keine Unterschiede bezüglich maximaler Herzfrequenz, Belastungsstufe, maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), Ventilationsäquivalenten (EqO_2 , $EqCO_2$) und alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) während körperlicher Belastung. Ebenfalls keine Unterschiede bestanden zwischen Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung (SPO_2) während Hypoxie und Normoxämie. Des Weiteren bestanden keine Unterschiede bei BNP Level, Dauer der Erkrankung, Alter oder Geschlecht.

Es bestand eine gute Korrelation zwischen sPAP bei Spiroecho und sPAP bei Hypoxieecho ($r = 0.67$, $p < 0.01$), aber eine bessere Korrelation bestand zwischen $Index_{sPAP/VO_2}$ und sPAP bei Hypoxieecho ($r = 0.72$, $p < 0.01$).

Es bestand keine Korrelation zwischen VO_2 % des Solls und sPAP Spiroecho ($r = 0.33$) und sPAP Hypoxieecho ($r = 0.1$).

Tabelle 11: Vergleich und Korrelation funktioneller Parameter

	Alle Patienten	Normal	bPAH	p
Spiro-Echo				
VO ₂ max (ml/kg/min)	15,4 (7,5)	17,5 (6,9)	13,1 (7,7)	0,1
VO ₂ max % des Soll	67 (17)	70 (17)	64 (15)	0,34
Max. Wattzahl	97 (33)	103 (33)	89 (37)	0,27
Max. Herzfrequenz (Schläge/min)	139 (20)	141 (23)	136 (17)	0,53
EqO ₂	35 (11)	32 (11)	38 (14)	0,18
EqCO ₂	38 (10)	37 (7)	39 (13)	0,66
AaDO ₂	21 (11)	19 (7)	23 (15)	0,4
sPAP max. (mmHg)	40 (11)	34 (8)	47 (9)	<0,0001
sPAPmax/VO ₂ % des Soll	0,62 (0,2)	0,49 (0,12)	0,76 (0,17)	<0,0001
Hypoxie-Echo				
sPAP max. (mmHg)	41 (14)	30 (6)	54 (7)	<0,00001
SpO ₂	74 (10)	77 (11)	71 (9)	0,11
Herzfrequenz (Schläge/min)	89 (14)	86 (16)	92 (12)	0,34

VO₂max = maximale Sauerstoffaufnahme, EqO₂ = ventilatorisches Sauerstoffäquivalent, EqCO₂ = ventilatorisches Kohlendioxidäquivalent, AaDO₂ = alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz, sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, SpO₂ = Sauerstoffsättigung im Blut, Spiro-Echo und Hypoxie-Echo = Echokardiographie unter Spiroergometrie und Hypoxie, bPAH = belastungsinduzierte pulmonal arterielle Hypertonie, p = Signifikanzwert

4.4 Invasive Diagnostik - Rechtsherzkatheter

Bei 3 Patienten wurde ein Einschwemmkatheter unter Spiroergometrie aufgrund divergierender Testergebnisse durchgeführt. Die Messungen wurden jedoch nicht zeitgleich mit den noninvasiven Untersuchungen durchgeführt. Alle Patienten litten an der limitierten Form der systemischen Sklerodermie CREST. Die Differenz im sPAP bei Patient 2 zwischen Echokardiographie- und Rechtsherzkatheteruntersuchung ist möglicherweise durch den erhöhten Belastungslevel bei der Katheteruntersuchung bedingt.

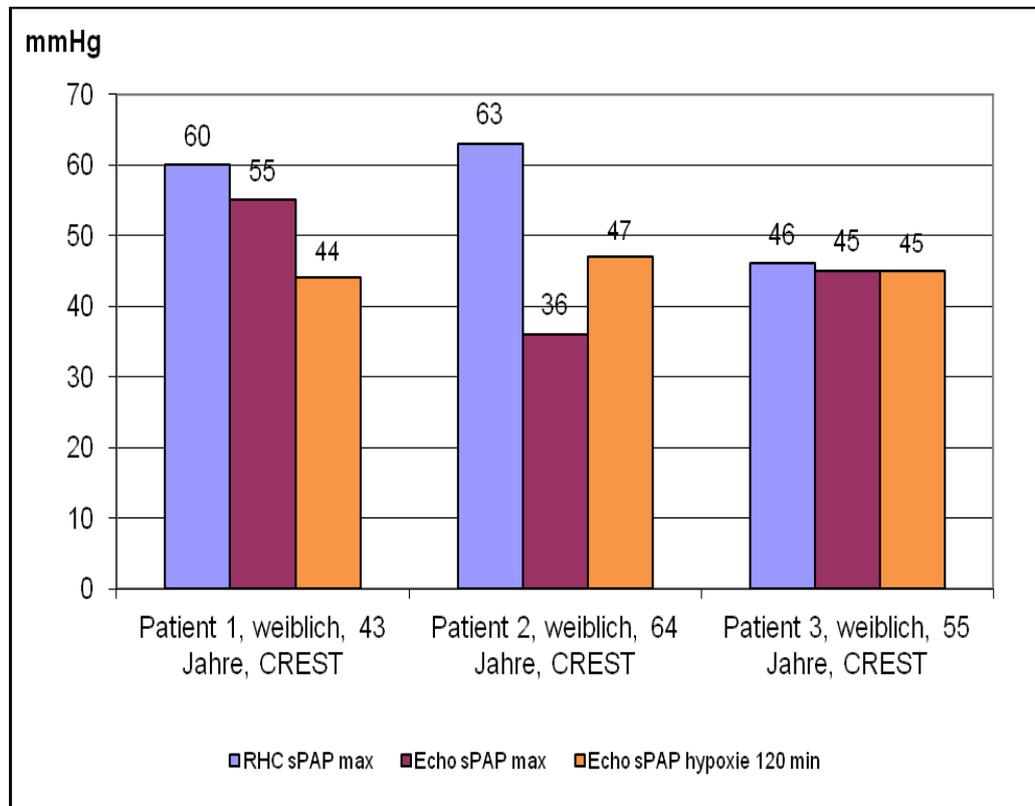
Tabelle 12: Messwerte von noninvasiver (Echo) und invasiver (RHK) Untersuchung

	Patient 1, weiblich, bPAH 43 Jahre, CREST	Patient 2, weiblich, bPAH 64 Jahre, CREST	Patient 3, weiblich, bPAH 58 Jahre, CREST
RHK HZV Ruhe (l/min)	4,1	4,6	3,4
RHK HZV max. (l/min)	11,3	10,2	9,6
RHK mPAP Ruhe (mmHg)	17	18	13
RHK mPAP max (mmHg)	45	40	31
RHK PAWP Ruhe (mmHg)	5	9	5
RHK PAWP max (mmHg)	10	13	8
RHK sPAP Ruhe (mmHg)	24	20	19
RHK sPAP max (mmHg)	60	63	46
Echo sPAP Ruhe (mmHg)	22	25	20
Echo sPAP max (mmHg)	55	36	45
Echo sPAP Hypoxie (mmHg)	44	47	45
sPAP/VO₂ Index	0,8	0,97	0,67

RHK = Rechtsherzkatheter, Echo = Echokardiographie, sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, VO₂ = Sauerstoffaufnahme, bPAH = belastungsinduzierte PAH, max = maximal, HZV = Herzzeitvolumen, l/min = Liter pro Minute

Abbildung 11:

Gegenüberstellung der noninvasiven Druckwerte (sPAP) des Screening auf bPAH und der invasiv gemessenen pulmonal arteriellen Druckwerte (sPAP) nach nicht eindeutigem Ergebnis im noninvasiven Screening auf belastungsinduzierten PAH bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer belastungsinduzierte PAH



RHC = Rechtsherzkatheter, Echo = Echokardiographie, Echo sPAPmax = maximaler systolischer pulmonal arterieller Druck unter Fahrradspiroergometrie, Echo sPAP max Hypoxie 120 min = maximaler systolischer pulmonal arterieller Druck unter 120 minütiger Hypoxie

5. Ergebnisse HHT Studie

Wir untersuchten noninvasiv 20 Patienten mit klinisch manifester HHT (8 männlich, 12 weiblich, mittleres Alter 46 Jahre (20 - 71 Jahre). Die Patienten befanden sich bei Untersuchung im Alter von durchschnittlich 46 (15) Jahren (20 - 71 Jahre). Die Diagnose HHT war im Mittel seit 9 (7) Jahren bekannt.

Epistaxis, sowie Teleangiektasien an Haut und oropharyngealer Schleimhaut waren bei der Mehrheit der Patienten vorhanden. Teleangiektasien (TAE) der gastrointestinalen Schleimhaut wurden bei 5 Patienten entdeckt, davon einer (weiblich, 66 Jahre, Endoglingen - Mutation bekannt) mit ischämischer Kolitis, die eine Darmresektion erforderlich machte.

Eine genetische Veränderung wurde bei allen 20 Patienten festgestellt, bei 14 Patienten im Endoglingen, bei 6 weiteren Patienten im Alk-1 Gen.

4 Patienten litten an einer hepatischen arteriovenösen Malformation (HAVM), zwei davon mit Endoglin Mutation, wobei einer von ihnen einen großen einfachen AV-Shunt der A. hepatica communis aufwies. Zwei Patienten litten an multiplen HAVM und Leberzirrhose bei zugrundeliegendem Alk-1 Gen Mutation. Einer von ihnen hatte zusätzlich noch eine zerebrale arteriovenöse Malformation (CAVM).

Alle Patienten wurden mit der Echokardiographie unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel auf das Vorliegen von intrapulmonalen Shunts im Sinne von pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM) untersucht (n = 20). Dabei waren 12 (60 %) ohne detektierbaren Shunt, bei 5 Patienten (25 %) fiel ein geringer- und bei 3 Patienten (15 %) ein signifikanter Kontrastmittelübertritt, passend zu PAVM, auf.

In der Computertomographie (CT) Untersuchung ließen sich bei 5 Patienten kleine-, und bei 3 Patienten signifikante PAVM nachweisen. 4 dieser insgesamt 8 Patienten waren schon zuvor wegen großer PAVM interventionell behandelt worden.

5.1 Ergebnisse des Screening auf bPAH

Bei 16 Patienten war die Ruheeckokardiographie normal (sPAP 25 (9) mmHg) – es fanden sich keine Anzeichen einer manifesten PAH, diese Patienten wurden zur Abklärung auf Vorliegen einer bPAH einem Spiro-Echo zugeführt. Der sPAP stieg von 21 (8) mmHg auf 39 (10) mmHg während der Spiroergometrie mit einer Sauerstoffaufnahme von 71 (19) % Soll. Der Quotient von maximal erreichtem sPAP unter Spiroergometrie und maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_2 % Soll) war im Mittel 0,57 (0,2).

Hypoxie über 2 Stunden konnte bei nur 10 Patienten durchgeführt werden, weil 6 Patienten die Gesichtsmaske aufgrund von Epistaxis oder Klaustrophobie nicht tolerierten, der sPAP stieg bei 120 minütiger Hypoxie im Mittel auf 36 (14) mmHg an.

Die Patienten wurden anhand der Screeningergebnisse entweder als gesund („Normal“) oder als pulmonal vaskulär auffällig („bPAH“) eingestuft (vgl. Kapitel 3.3.8).

5.2 Strukturelle- und funktionelle Unterschiede der Gruppen

5.2.1 Gruppe „Normal“:

Durch die Untersuchungen konnte bei 11 Patienten (6 weiblich, 5 männlich) jegliche Form einer PAH weitgehend ausgeschlossen werden. Bei diesen Patienten stieg während des Belastungsechos der sPAP durchschnittlich von 17 (1) auf 38 (11) mmHg mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 78 (19) % des Soll. Der Quotient von maximalem sPAP bei Belastung zu der maximalen Sauerstoffaufnahme betrug im Mittel 0,48 (0,1). Sechs dieser Patienten nahmen an einem Hypoxieecho teil, der sPAP stieg im Mittel von 18 (8) auf 36 (15) mmHg.

Neun der Patienten wiesen eine Mutation des Endoglings auf, zwei des Alk-1 Gens. Das durchschnittliche Alter bei Vorstellung lag bei 37 (10) Jahren, die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 7 (5) Jahre. 8 Patienten wiesen Komplikationen der HHT an inneren Organen auf, bei 3 Patienten lag ein Zustand nach Coiling ausgedehnter PAVM vor, bei einem bestehen weiterhin geringe PAVM. Des Weiteren litten 2 Patienten unter HAVM.

Bei 2 Patienten lagen Gerinnungsstörungen vor, bei einem eine Thrombozytopathie, bei einem anderen ein Faktor V Leiden und eine APC (Aktiviertes Protein C) Resistenz, jedoch hatte keiner der Patienten eine Thrombose oder Lungenembolie erlitten. Bei einem Patienten lag ein saisonales Asthma vor. Bei allen Patienten bis auf einen sind anamnestisch weitere Familienmitglieder von HHT betroffen. 5 Patienten gaben aktuellen oder früheren Nikotinabusus an.

Tabelle 13: Übersichtstabelle HHT Patienten; Gruppe „Normal“ schwarz, pathologische Messwerte des Screening rot markiert

Pa-tient.	Gene-tik	Mani-festation	Neben-erkrank-ungen	sPAP in Ruhe	sPAP Spiro-Echo	VO2 max in % Soll	Index	sPAP Hypoxie-Echo	PAH
42, w.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, 1 HAVM	Adipositas	17	20	52	0,39	18	Keine
45, m.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Magen	Adipositas	11	24	50	0,48	22	Keine
46, m.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut	Chronische Bronchitis	27	60	101	0,59	40	Keine
26, m.	Alk-1	Epistaxis, TAE Haut	Keine	16	33	94	0,35	30	Keine
29, m.	Endo-glin	Epistaxis, multiple PAVM mit Z.n. Embolisation, HAVM	System-ische HT	14	42	75	0,56	n.d.	Keine
47, w.	Alk-1	Epistaxis	System-ische HT	19	38	77	0,49	n.d.	Keine
39, m.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, minimale PAVM	Keine	19	47	105	0,45	33	Keine
37, w.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut	Adipositas	23	30	60	0,5	31	Keine
47, w.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut	Keine	22	35	93	0,38	n.d.	Keine
24, w.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut, multiple PAVM mit Z.n. Embolisation	Keine	19	35	73	0,48	n.d.	Keine
20, w.	Endo-glin	Epistaxis, multiple PAVM mit Z.n. Embolisation	Keine	17	29	74	0,39	n.d.	Keine

w. = weiblich, m. = männlich, TAE = Teleangiectasien, AVM = arteriovenöse Malformation, PAVM = pulmonale AVM, HAVM = hepatische AVM, Z.n. = Zustand nach, Alk-1 = activin receptor like kinase 1, HT = Hypertonie, sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, Spiro-Echo bzw. Hypoxie-Echo = Echokardiographie unter Fahrradspiroergometrie beziehungsweise unter Hypoxie, VO2max= maximale Sauerstoffaufnahme, PAH = pulmonale arterielle Hypertonie

5.2.2 Gruppe „bPAH“

Bei 5 Patienten (23 %) wurde anhand der Untersuchungsergebnisse eine bPAH diagnostiziert. Bei 2 Patienten konnte eine Alk-1-Gen-, bei den 3 anderen eine Endoglingenmutation nachgewiesen werden. Das mittlere Alter lag bei 59 (14) Jahren, die mittlere Erkrankungsdauer bei 13 (10) Jahren.

Bei diesen Patienten stieg der sPAP durchschnittlich von 28 (9) auf 42 (9) mmHg während des Belastungsechos mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 56 (9) % Soll. Der Quotient von maximalem sPAP bei Belastung zu der maximalen Sauerstoffaufnahme betrug im Mittel 0,79 (0,1). Vier dieser Patienten nahmen an einem Hypoxieecho teil, der sPAP stieg im Mittel von 24 (7) auf 49 (4) mmHg.

Tabelle 14: Übersichtstabelle HHT Patienten; Gruppe „bPAH“ blau, pathologische Messwerte des Screening rot markiert

				Ruhe	Spiro-Echo	Spiro		Hy-poxie	
Pa-tient	Gene-tik	Manifes-tation	Neben-erkrankun-gen	sPAP	sPAP	VO2 max in %	Index	sPAP	PAH
52, m	Alk-1	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut	systemische HT	24	39	57	0,68	47	bPAH
38, f	Alk-1	TAE Haut	keine	19	45	63	0,71	45	bPAH
66, f	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut, Magen, AVM Milz, PAVM	COPD, ischämische Colitis	23	29	42	0,69	54	bPAH
68, f	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut, Magen, PAVM	COPD, chronische Thromboembolie	33	50	48	1,04	52	bPAH
71, f	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut	COPD	41	48	58	0,83	n.d.	bPAH

w. = weiblich, m. = männlich, TAE = Teleangiectasien, AVM = arteriovenöse Malformation, PAVM = pulmonale AVM, HAVM = hepatische AVM, Z.n. = Zustand nach, Alk-1 = activin receptor like kinase 1, HT = Hypertonie, sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, Spiro-Echo bzw. Hypoxie-Echo = Echokardiographie unter Fahrradspiroergometrie beziehungsweise unter Hypoxie, VO2max= maximale Sauerstoffaufnahme, PAH = pulmonale arterielle Hypertonie

Abbildung 12: sPAP Verlauf HHT-Spiroechokardiographie: (Mittelwerte des systolischen pulmonal arteriellen Drucks der jeweiligen Gruppe in mmHg auf der y-Achse); Verlauf im Spiro-Echo in Abhängigkeit von der Belastungsstufe in Watt (W) auf der x-Achse; bPAH = belastungsinduzierte PAH

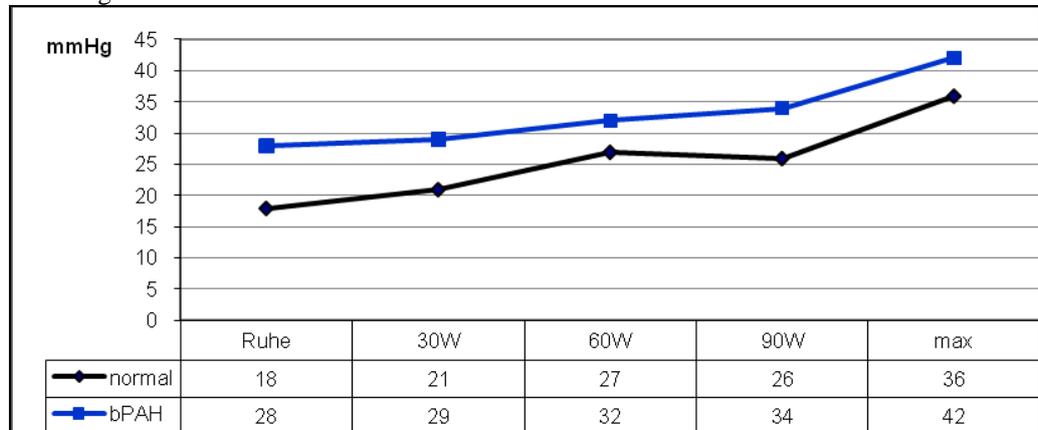
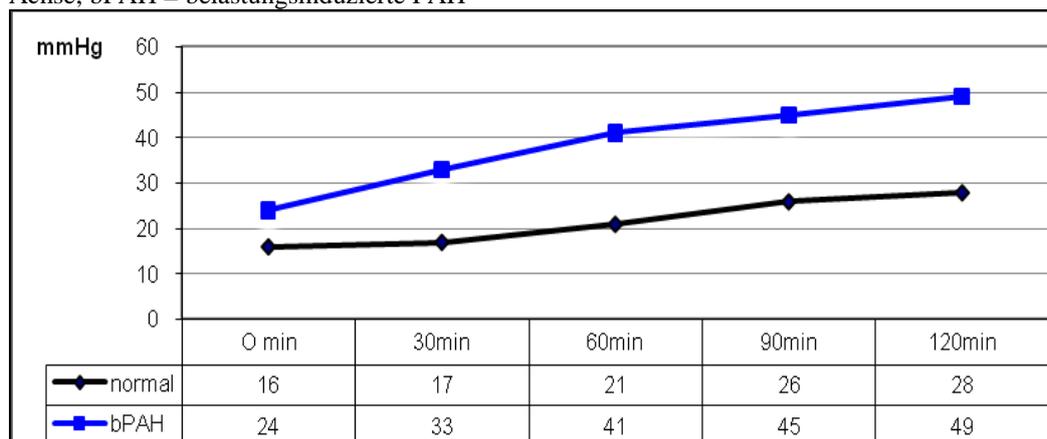


Abbildung 13: sPAP Verlauf HHT-Hypoxieechokardiographie: (Mittelwerte des systolischen pulmonal arteriellen Drucks der jeweiligen Gruppe in mmHg auf der y-Achse); Verlauf im Hypoxie-Echo in Abhängigkeit von der Dauer der Hypoxie in Minuten (min) auf der x-Achse; bPAH = belastungsinduzierte PAH



In den Abbildungen 12 und 13 kann die Abhängigkeit des sPAP von Hypoxie und körperlicher Belastung aufgezeigt werden. Der sPAP bei bPAH verläuft durchgehend auf höherem Level als bei Gesunden.

Bei einem Patienten lagen PAVM vor, die durch Unterlappenresektion links und Coiling OP therapiert waren. Derselbe Patient war wegen Mesenterialvenenthrombose hemikolektomiert und ileumresiziert worden, zudem lag eine Gefäßanomalie an der Milz vor. Ein weiterer Patient wies ebenfalls einen vaskulären Befall im GIT auf. Drei Patienten (60 %) wiesen eine chronische Lungenerkrankung auf (2 Patienten litten an schwerer COPD

GOLD 3, ein weiterer an COPD GOLD 2 und chronischer Lungenembolie). Die 2 anderen Patienten ohne signifikante Nebenerkrankungen ist die bPAH vermutlich direkt mit der HHT assoziiert. Ein Patient litt an einer Alk-1 Mutation, der andere Patient wies keinen Gendefekt auf. Vier der fünf Patienten (80 %) hatten eine positive Raucheranamnese. Alle Patienten gaben eine positive Familienanamnese für HHT an.

5.2.3 Gruppe „manifeste PAH“

Das mittlere Alter der 4 HHT Patienten mit manifester PAH (25 %) lag bei 54 (11) Jahren, die mittlere Erkrankungsdauer bei 13 (13) Jahren, bei allen bestand eine positive Familien- und Raucheranamnese. 3 Patienten litten unter chronischen Lungenerkrankungen (zweimal COPD, einmal Rhinitis allergica).

Durch die Ruheeckokardiographie konnte eine manifeste PAH vermutet werden (sPAP 51 - 82 mmHg), die bei 3 Patienten durch Rechtsherzkatheter (mPAP 36 - 48 mmHg) bestätigt werden konnte. Alle 4 Patienten wurden weiter auf die Möglichkeit einer spezifischen pulmonal vasodilatativen Therapie untersucht und zumindest zeitweilig darauf eingestellt.

2 Patienten wiesen signifikante PAVM auf, die bei einem Patienten (62 Jahre, männlich, Endoglingenmutation) durch Coiling bereits therapiert worden war. Bei der anderen Patientin (37 Jahre, weiblich, ALk-1 Genmutation bestanden multiple, kleine PAVM.

Bei 2 Patienten wurde eine Alk-1-Genmutation festgestellt, beide litten an Leberbeteiligung (HAVM) und portopulmonaler Hypertension. Bei der einen Patientin (37 Jahre, weiblich) bestand eine portopulmonale Hypertonie durch multiple HAVM und Leberzirrhose. Diese Patientin wurde daraufhin auf Sildenafil eingestellt und eine Lebertransplantation erwogen.

Bei der anderen Patientin (61 Jahre, weiblich) konnte die PAH auf die signifikant erhöhte pulmonale Zirkulation, verursacht durch eine einzelne, hämodynamisch wirksame HAVM zurückgeführt werden. Diese konnte durch eine Embolisierungstherapie behandelt werden.

Die anderen 2 Patienten mit Endoglingenmutation litten unter Gerinnungserkrankungen, ein Patient sogar gleich unter 4 Defekten (62 Jahre, männlich) Faktor V -Leiden, APC Resistenz, Protein S-Mangel, Willebrand-Jürgens Syndrom). Bei beiden Patienten hatten Lungenembolien stattgefunden. Aufgrund der in der CT nachweisbaren zentralen Embolien besteht Verdacht auf chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Einer der beiden wurde bei nur minimal erhöhtem PVR mit vorsichtiger Antikoagulation therapiert (55 Jahre; männlich), der andere (62 Jahre, männlich) wurde auf Bosentan eingestellt, nachdem Sildenafil wegen häufigen Nasenblutens nicht vertragen wurde.

Tabelle 15: Übersichtstabelle HHT Patienten; Gruppe „Manifeste PAH“ rot markiert

				Ruhe	Spiro-Echo	Spiro		Hypoxie	
Pa-tient	Gene-tik	Manifest-ation	Neben-Erkrank-ungen	sPAP	sPAP	VO2 max in %	In-dex	sPAP	PAH
37, w.	Alk-1	multiple HAVM; kleine PAVM, CAVM 1	Leberzirrhose	82	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Mani-feste PAH Sildenafil
62, m.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut, intestinale Beteiligung, einfache PAVM	Chronische Thromboembolie, CTEPH	66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Mani-feste PAH Bosentan
55, m.	Endo-glin	Epistaxis, TAE Haut, Schleimhaut, gastrointestinal	Chronische Thromboembolie CTEPH	51	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Mani-feste PAH, Mar-cumar
61, w.	Alk-1	Epistaxis, minima eTAE Haut, HAVM (embolisiert)	Systemische HT, Z.n. Dexfenfluramin-ingestion	58	75	39	1,93	n.d.	Mani-feste PAH

w. = weiblich, m. = männlich, TAE = Teleangiectasien, AVM = arteriovenöse Malformation, PAVM = pulmonale AVM, HAVM = hepatische AVM, Z.n. = Zustand nach, Alk-1 = activin receptor like kinase 1, HT = Hypertonie, sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, Spiro-Echo bzw. Hypoxie-Echo = Echokardiographie unter Fahrradspiroergometrie beziehungsweise unter Hypoxie, VO2max= maximale Sauerstoffaufnahme, PAH = pulmonale arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

5.3 Invasive Diagnostik - Rechtsherzkatheter

Bei 3 Patienten wurde eine fortgeschrittene pulmonal vaskuläre Erkrankung mit signifikant erhöhtem PVR festgestellt. Ein Patient wies multiple HAVM mit stark eingeschränkter Leberfunktion auf. Bei diesem wurde eine Sildenafiltherapie gestartet und die Möglichkeiten einer Lebertransplantation evaluiert (37 Jahre; w.; Alk-1 Genmutation). Der andere Patient (62 Jahre; m.; Endoglingen - Mutation) mit chronischer Thromboembolie wurde antikoaguliert und mit Bosentan behandelt, nachdem ein Therapieversuch mit Sildenafil wegen massivem Nasenbluten nicht fortgeführt werden konnte. Der dritte Patient (55 Jahre, m., Endoglingen - Mutation) wurde bei Verdacht auf CTEPH mit Marcumar antikoaguliert.

Tabelle 16: Hämodynamische Parameter von 4 Patienten mit manifester PAH bei HHT im Rechtsherzkatheter

Patient, Genetik, Komplikation	mPAP mmHg	PAWP mmHg	PVR dynes*s* cm ⁻⁵	ZVD mmHg	HZV l/min	Therapie
55 J.; m., Endoglin, chron. Thromboembolie	36	11	273	8	7,3	Antikoagulation
61 J.; w., Alk-1, Lokalisierte HAVM	38	10	233	7	9,6	HAVM - Embolisation
37 J. ; w., Alk-1, Multiple HAVM mit Leberzirrhose	46	8	515	14	5,9	Sildenafil
62 J.; m., Endoglin, chron. Thromboembolie	48	10	453	22	6,7	Antikoagulation, Bosentan

w. = weiblich, m. = männlich, AVM = arteriovenöse Malformation, PAVM = pulmonale AVM, HAVM = hepatische AVM, Alk-1 = activin receptor like kinase 1, mPAP = mittlerer pulmonal arterieller Druck, PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand, ZVD = zentralvenöser Druck, HZV = Herzzeitvolumen, PAH = pulmonale arterielle Hypertonie

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir stellten bei 9 Patienten Anzeichen einer PAH fest, 4 davon mit manifester PAH, davon 2 mit chronischer Thromboembolie und Endoglingenmutation und 2 Patienten mit Leberbeteiligung (eine davon Leberzirrhose) und Alk-1 Mutation. Bei 2 Patienten (einmal Endoglingen- einmal Alk-1 Genmutation) waren arteriovenöse Shunts in der Lunge nachweisbar.

Bei 5 Patienten der 9 Patienten konnte in der Ruheeckokardiographie eine manifeste PAH ausgeschlossen werden ($sPAP < 50$ mmHg), jedoch zeigten diese im Spiroecho und dem Hypoxieecho Anzeichen einer belastungsinduzierten PAH (bPAH), 3 davon mit schwerer COPD, einer litt zusätzlich an chronische Thromboembolien. Bei 2 Patienten mit Alk-1 Mutation ohne relevante Nebenerkrankungen, sind keine der bekannten Ursachen für eine bPAH nachweisbar.

8 Patienten hatten pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVM) (7 Endoglin, 1 Alk-1;), davon 2 mit manifester PAH, 2 mit bPAH und 4 mit normaler Hämodynamik.

4 Patienten litten an hepatischen arteriovenösen Malformation (HAVM), 2 davon mit normaler Hämodynamik (beide mit Endoglin Mutation), 2 mit manifester PAH (beide mit ALK-1 Genmutation) (vgl. Tabelle 17).

6. Diskussion Sklerodermiestudie

Pulmonale Hypertonie ist eine ernste und häufige Komplikation der systemischen Sklerodermie. Daher ist die Entwicklung eines individuelleren Risikoprofils indiziert.

Wir untersuchten 68 Patienten mit manifester SSc auf pulmonale Komplikationen, speziell auf PAH. 35 Patienten (51 %) der untersuchten Patienten litten an manifester PAH, die durch Ruheeckardiographie auffiel (sPAP 74 (24)), und durch weitere Untersuchungen inklusive RHK bestätigt wurde (mPAP 42 (14)). Diese Patienten kamen dementsprechend für ein Screening auf belastungsinduzierte PAH (bPAH) nicht in Frage.

33 Sklerodermiepatienten ohne manifeste PAH wurden auf bPAH untersucht. Bei 16 Patienten (48 %) wurde durch Messung eines erhöhten sPAP (> 40 mmHg) unter Hypoxie und Belastung eine bPAH nachgewiesen. Bereits vorangegangene Studien definierten eine Erhöhung des sPAP über 40 mmHg oder einen transtrikuspidalen Gradienten über 35 mmHg bei einem körperlichem Belastungstest, wie z. B. Fahrradergometrie als Diagnosekriterium für bPAH. Unter Anwendung dieser Kriterien wurde bei Sklerodermie und anderen Autoimmunerkrankungen bei 45 – 59 % der Patienten eine bPAH diagnostiziert [42, 63, 89].

Es gibt jedoch Patienten, die aufgrund einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit den sPAP nicht über ein gewisses Maß steigern können, bei denen trotzdem aber eine pathologische Veränderung der Lungenstrombahn vorliegt. Um diese, falsch negativen Ergebnisse zu minimieren, wurde die sPAP Messung nach zweistündiger Hypoxie durchgeführt, der eine überschießende Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße unabhängig von der kardialen Leistungsfähigkeit nachweisen kann [42, 43]. Dieser Test ist jedoch zeitaufwendig und für den Patienten durch häufige Nebeneffekte, wie Kopfschmerzen und Müdigkeit, belastend.

Umgekehrt kann man, bei zumeist jungen, sportlichen Probanden, eine scheinbar pathologische Erhöhung des sPAP über 40 mmHg feststellen, ohne das eine krankhafte Veränderung im Sinne einer bPAH anzunehmen ist [17,

46], weswegen wir den sPAP in Beziehung zur maximalen Sauerstoffaufnahme setzten.

Eine simultane Reaktion des sPAP unter Belastung und Hypoxie (n = 28) fand sich in 85 %, mit einer signifikanten Korrelation des sPAP in beiden Tests. Folglich divergierten in 5 Fällen (15 %) der Fälle die Testergebnisse. Um bei diesen asymmetrischen Ergebnissen zu einer Diagnose zu kommen, setzten wir einen Index aus maximal erreichtem sPAP zu maximal erreichter Sauerstoffaufnahme (als Ersatzparameter für das Herzzeitvolumen) ein **[90]**. Patienten mit divergierendem Ergebnis wurden im Falle eines erhöhten ($>$ als 0,61) sPAPmax/VO₂max Index als „bPAH“ klassifiziert.

Die Gruppe „bPAH“ hatte einen signifikant höheren sPAP in Ruhe, wobei die Werte innerhalb der normalen Grenzen lagen und echokardiographisch gemessene trikuspidale Jets einer gewissen Variabilität unterliegen **[91]**.

Bei Patienten mit bPAH lagen die sPAP während Hypoxie und Belastung kontinuierlich höher als bei Gesunden. Die Unterscheidung war umso besser, je höher die erreichten Belastungslevel bzw. die Hypoxie waren (vgl. Abbildung 8 und 9).

Rechtsventrikuläre Dysfunktion, wie sie im Zusammenhang mit bPAH bei Sklerodermie beschrieben wurde **[92]**, können wir nicht bestätigen, da sich die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max als Ersatzparameter für Herzzeitvolumen) beider Gruppen nicht wesentlich unterschied.

Die VC und TLC war bei Patienten mit bPAH signifikant vermindert, lag jedoch innerhalb der Normalverteilung. Da Diffusionskapazität in Ruhe und Gasaustausch unter Belastung normal waren, ist das Vorliegen einer höhergradigen, interstitiellen Lungenerkrankung (ILE) unwahrscheinlich. Jedoch wurde nicht bei jedem Studienpatienten eine Lungenfibrose mittels hochauflösender CT ausgeschlossen, so dass eine beginnende ILE als Ursache der Lungenfunktionsveränderungen möglich ist.

3 Patienten mit bekannter Lungenfibrose nahmen an der Studie teil, 2 davon hatten eine bPAH. Es ist bekannt, dass die Diffusionskapazität bei manifester PH eingeschränkt ist, sie eignet sich jedoch nicht als Screeningparameter für bPAH **[17, 93, 94]**. Unabhängige Faktoren, die mit signifikant verminderten

DLCO Werten einhergehen, sind z. B. auch eine Anamnese von Hypothyreose, Herzbeteiligung oder erhöhtem Serumkreatininlevel [95].

Im Widerspruch zu anderen Studien [63] war die Belastungskapazität beider Gruppen, gemessen anhand des $VO_2\text{max}$, gleich. Das spricht dafür, dass der kardiale Auswurf bei bPAH, im Gegensatz zur manifesten PAH, noch nicht eingeschränkt ist. Dies wird unterstrichen durch annähernd gleiche BNP Level in beiden Gruppen [32]. Möglicherweise ist die Belastungskapazität nur dann reduziert, wenn zusätzlich ein gestörter Gasaustausch vorliegt [96].

Es konnten keine Unterschiede in Geschlecht, Alter, Dauer der Erkrankung oder betroffener Organsysteme festgestellt werden. Dies geht konform mit den Ergebnissen der groß angelegten französischen Studie „Pulmonary arterial hypertension in France“ [17] und legt nahe, dass diese Faktoren nicht mit der Ausbildung einer pulmonal vaskulären Erkrankung im Zusammenhang stehen. Der erhöhte Anteil von PSS als Sklerodermiesubtyp unter den Erkrankten könnte aufgrund der kleinen Stichprobe täuschend sein. Die serologisch nachgewiesenen AAK stimmten in allen Fällen mit dem für sie typischen Sklerodermiesubtyp überein.

Mehrere Faktoren limitieren die Aussagekraft dieser Studienergebnisse: Die kleine Anzahl von Probanden ist zu gering für eine Generalisierung der Aussagen auf die Grundgesamtheit. Jedoch sind die Ergebnisse homogen genug um Trends daraus abzulesen.

Des Weiteren haben wir den noninvasiv gemessenen sPAP nicht bei jedem Patienten durch invasive Messung kontrolliert. Diese Vergleichswerte lagen nur bei 3 Personen (9 %) vor. Bei diesen zeigten sie jedoch eine gute Vergleichbarkeit, wobei festzuhalten ist, dass die invasiven und noninvasiven Messungen nicht zeitgleich durchgeführt worden sind. Vorangegangene Studien zeigten ebenfalls eine gute Korrelation zwischen von invasiv und noninvasiv gemessenen sPAP unter Belastung und Hypoxie [97, 98].

Als dritter Punkt wäre zu nennen, dass diese Studie nicht belegt, dass Patienten mit bPAH eine manifeste PAH mit bekanntermaßen schlechter Prognose entwickeln.

Bei einem Patienten mit bPAH konnte jedoch in der 3 Jahres Nachuntersuchung eine manifeste PAH nachgewiesen werden.

Wir sehen jedoch bei ihnen Veränderungen in der Lungenstrombahn, die wir als Frühzeichen einer sich manifestierenden pulmonal vaskulären Dysfunktion betrachten. Es bleibt die Frage, welche Sklerodermiepatienten ein besonders hohes Risiko besitzen an PAH zu erkranken. Wir vermuten, dass eine Feststellung von erhöhten sPAP Werten im Belastungs- und Hypoxietest eine Risikokonstellation im Sinne einer frühen pathologischen Veränderung der pulmonalen Hämodynamik darstellt, die als Vorstufe einer sich entwickelnden manifesten PAH anzusehen ist [45]. Weitere Studien sind notwendig um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Es lässt sich festhalten, dass nichtinvasive Messungen der pulmonalen Hämodynamik bei Sklerodermiepatienten unter körperlicher Belastung und Hypoxie den Nachweis pulmonal vaskulärer Dysfunktionen als wahrscheinliches Frühzeichen beginnender PAH, ermöglichen.

7. Diskussion HHT Studie

Ein Zusammenhang von PAH mit Mutationen im Bereich der Rezeptoren der TGF- β Superfamilie [99], die vor allem von Endothelzellen exprimiert werden, ist bekannt. Der Nachweis der Mutationen ist teilweise schwierig, da für beide Mutationen verschiedene, z. T. einzigartige Loci des Defekts vorliegen können [66]. In etwa 65 % der HHT Patienten kann eine Mutation im Endoglin Gen (HHT-1) oder Alk-1 Gen (HHT-2) nachgewiesen werden [100, 101]. In etwa 25 % können Mutationen im Endoglingen (HHT-2) nachgewiesen werden [85]. Diese Gruppe ist phänotypisch durch die häufigere Entwicklung von PAVM auffällig. Dagegen wird bei der zweiten Gruppe der ALK-1 Genmutationen häufiger die Entwicklung einer PAH beobachtet [79].

Während es bereits einen etablierten Algorithmus zur Diagnose der PAVM gibt [70, 102], fehlt ein solcher für die frühe Diagnose der PAH. Obwohl bei HHT Patienten oft ein erhöhter sPAP festgestellt wird, existiert kein etabliertes Screening auf PAH in HHT [70, 82, 102, 103]. Deshalb wird die PAH oft erst in einem späten Stadium erkannt, wenn der pulmonal-arterielle Druck massiv erhöht ist und eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion mit deutlicher Leistungseinschränkung vorliegt. Ein geeignetes Screening Verfahren für HHT Patienten mit erhöhtem Risiko für die Ausbildung einer PAH wäre somit wünschenswert [103]. Echokardiographische Belastungsuntersuchungen werden empfohlen um noninvasiv eine bPAH als Frühstadium der obstruktiven pulmonalen Gefäßerkrankungen zu entdecken [65].

In dieser Studie bedienten wir uns der echokardiographischen Messung des sPAP in Ruhe, unter körperlicher Belastung und Hypoxie und interpretierten sie unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und des Organbefalls.

Wir untersuchten 20 Patienten mit verschiedenen genetischen Varianten der HHT und unterschiedlicher klinischer Ausprägung hinsichtlich Anzeichen pulmonaler Hypertonie. Überraschenderweise fanden sich bei 9 Patienten (45 %) Anzeichen für eine pathologisch veränderte pulmonale Hämodynamik im Sinne einer bPAH oder manifesten PAH. Allerdings bestanden bei den meisten

Patienten auch von der HHT unabhängige Risikofaktoren für die Ausbildung einer PAH.

Die PAVM ist die typische pulmonale Komplikation der HHT, vor allem bei Endoglingenmutation, während PAH als seltene HHT Komplikation angesehen wird, die sich vor allem bei ALK-1 Genmutation findet.

Mit Hilfe einer Screening Strategie auf PAVM, bestehend aus Kontrastechokardiographie und radiologischer Bildgebung [70], fanden sich bei 8 Patienten PAVM, jedoch war die PAVM nur bei 3 Patienten von signifikantem Ausmaß, eine Häufigkeit, die mit vorherigen Berichten übereinstimmt [70, 99]. Allerdings waren 4 dieser Patienten zuvor schon wegen signifikanter PAVM interventionell behandelt worden.

Bei 4 Patienten bestanden sowohl Anzeichen einer PAH (2 manifeste, 2 bPAH) als auch auf PAVM. Ein direkter Zusammenhang zwischen PAVM und PAH ist bisher nicht bekannt. Da sich die verschiedenen Mutationen klinisch nicht sicher unterscheiden lassen, muss bei Patienten mit HHT sowohl auf PAH als auch auf PAVM untersucht werden. Diese Ergebnisse bestätigen das HHT Typen klinisch nicht streng zu trennen sind. Es unterstreicht die Notwendigkeit HHT Patienten unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation auf beide pulmonale Komplikation zu screenen – sowohl auf PAVM, als auch auf bPAH bzw. PAH [75, 77, 99].

4 Patienten litten an hepatischen arteriovenösen Malformation (HAVM), 2 davon mit normaler Hämodynamik (beide mit Endoglin Mutation), 2 mit manifester PAH (beide mit ALK-1 Genmutation). Kompensatorisch erhöhte Herzzeitvolumen bei großen Shunts sind als Ursache für PAH möglich [78]. Dies lässt sich jedoch nur invasiv nachweisen.

Tabelle 17: HAVM und PAVM bei HHT

Patientennummer	Genetik	Hepatische Manifestation	Pulmonale AVM	Kontrastmittelecho (KM Übertritt)	Neben-erkrankungen
42, w.	Endoglin	HAVM (großer Shunt aus Arteria hepatica communis)	keine	Kein	Adipositas
29, m.	Endoglin	HAVM	PAVM (multiple mit Z.n. Embolisation)	Deutlich	systemische HT
20, w.	Endoglin	keine	PAVM (multiple mit Z.n. Embolisation)	Deutlich	Keine
24, w.	Endoglin	keine	PAVM (multipel mit Z.n. Embolisation)	Gering	Keine
39, m.	Endoglin	keine	PAVM (minimal)	Gering	Keine
66, w.	Endoglin	keine	PAVM	Gering	COPD, ischämische Colitis
68, w.	Endoglin	keine	PAVM	Gering	COPD, chronische Thromboembolie
37, w.	ALK-1	HAVM (multiple)	PAVM (geringe)	Kein	Leberzirrhose, CAVM
62, m.	Endoglin	keine	PAVM (einfache, Z.n. Embolisation)	Deutlich	Chronische Thrombo-embolie
61, w.	Alk-1	HAVM	keine	Kein	systemische HT, Z.n. Dexfenfluramingestion

Übersicht über vorliegende Mutation, sowie bestehende HAVM und PAVM: Gruppe „Normal“ schwarz, Gruppe „bPAH“ blau, Gruppe „Manifeste PAH“ rot markiert

w. = weiblich, m. = männlich, TAE = Teleangiectasien, AVM = arteriovenöse Malformation, PAVM = pulmonale AVM, HAVM = hepatische AVM, CAVM = cerebrale AVM, Z.n. = Zustand nach, Alk-1 = activin receptor like kinase 1, HT = Hypertonie, sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, PAH = pulmonale arterielle Hypertonie, HHT = hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KM = Kontrastmittel

Die noninvasive Entdeckung von bPAH mit Hilfe der Echokardiographie basiert auf dem überschießenden Anstieg des sPAP während körperlicher Belastung. Alternativ oder ergänzend kann ein anormaler Anstieg des sPAP unter hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion mit dem Hypoxieecho ermittelt werden [42, 43]. Der Test erfordert jedoch das Tragen einer engen Gesichtsmaske über 2 Stunden, was in dieser Studie bei 6 Patienten aufgrund von Epistaxis und Klaustrophobie nicht durchgeführt werden konnte.

Ein supranormaler Anstieg wurde jedoch auch schon bei gesunden Probanden beobachtet [46, 65]. Andererseits haben Patienten mit bPAH und eingeschränktem Herzzeitvolumen zum Teil nicht die Möglichkeit über einen bestimmten sPAP Level hinauszukommen. Wir untersuchten den sPAP

während körperlicher Belastung und Hypoxie unter Berücksichtigung der individuellen Belastbarkeit, die wir anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme definierten. Diese Strategie ist bereits bei anderen Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für die Ausbildung einer PAH angewandt worden [83].

Bei 5 Patienten wurde eine bPAH nachgewiesen. 3 Patienten (zweimal mit Endoglingenmutation) hatten eine COPD, bei einem Patienten bestand zusätzlich CTEPH. Bei den verbleibenden 2 Patienten ohne COPD (beide mit Alk-1 Genmutation) ergaben sich außer der HHT keine Erklärungen für die Entwicklung der bPAH.

Bei 2 Patienten (Endoglingenmutation) bestand sowohl eine bPAH als auch PAVM und COPD.

Bei 4 Patienten wurde eine manifeste PAH diagnostiziert, davon 2 mit Endoglingenmutation und 2 mit Alk-1 Genmutation. Zwei Patienten mit Endoglingenmutation litten zusätzlich an CTEPH, eine häufige Ursache für PH [103]. Bei chronischer Thromboembolie ist die Antikoagulation der wichtigste Therapiebaustein. Dies ist jedoch bei HHT Patienten aufgrund der Blutungsneigung bei Gefäßmissbildungen eine Herausforderung. Auch bei Patienten mit CTEPH ist die medikamentöse Therapie mit pulmonal vasodilatativen Substanzen sehr effektiv [104, 105]. Desweiteren sollten diese Patienten auf die Möglichkeit einer pulmonalen Thrombendarterioektomie untersucht werden, jedoch ist für die Operation extrakorporale Zirkulation nötig, sowie eine anschließende lebenslange Antikoagulation. Dafür gibt es im Zusammenhang mit HHT bislang noch keine ausreichenden Erfahrungen [106]. Bei einem der beiden Patienten mit Endoglingenmutation zeigte sich im CT eine PAVM und im Kontrastecho deutlicher Shuntfluß (62 Jahre; männlich; Endoglin).

Zwei weitere wiesen eine Alk-1 Genmutation auf, beide mit Gefäßbeteiligung der Leber, einer mit zusätzlicher Lungenbeteiligung und klinisch asymptomatischer Hirnbeteiligung. Diese HAVMs können zur pulmonalen Hyperzirkulation und damit zu portopulmonaler Hypertension und Herzversagen führen, wenn sie unbehandelt bleiben. Lebermanifestationen sind mit der Alk-1 Mutation der HHT assoziiert und als Risikofaktor für die

Entwicklung einer PAH bekannt [81]. Da ein sehr hoher Prozentsatz der Leberzirrhosepatienten an einer PAH erkrankt, sollte bei HHT Patienten mit Anzeichen einer PAH an eine mögliche hepatische Beteiligung gedacht werden [107], auch wenn in aktuell veröffentlichten Fallberichten dies nicht getan wird [75, 79, 107, 108].

Bei einem der beiden Patienten bestand Zustand nach Appetitzüglereinnahme (61 Jahre, weiblich; Alk-1) – ein möglicher Auslösefaktor der PAH.

Ausführliche Untersuchungen sind notwendig für die richtige Therapie. Bei Patienten mit hepatischer Manifestation, ist die Embolisierungstherapie der HAVM bei manchen Patienten möglich [109]. Bei fortgeschrittener pulmonal-vaskulärer Erkrankung hat sich die medikamentöse Therapie bereits als effizient erwiesen [110, 111]. Manifeste PAH ist ein signifikantes Risiko für perioperative Mortalität bei einer Lebertransplantation [73, 107].

In der Literatur wurde PAH in HHT bei Patienten mit der Alk-1 Genmutation beobachtet [79]. Nur 2 Fälle von PAH in HHT mit einer Endoglin Mutation sind in der Literatur beschrieben, ein Patient mit chronischer Thromboembolie, der andere mit früherer Einnahme von Dexfenfluramin [28, 112], beides mögliche Ursachen für eine PAH. Unsere Studie unterstützt die Hypothese, dass die Entwicklung einer PAH davon abhängt, ob mehrere Störungen im pulmonalen Gefäßsystem vorliegen [113, 114].

Diese Studie findet ihre größte Limitierung durch die kleine Anzahl von Probanden. Generelle Rückschlüsse lassen sich deshalb nicht ableiten. Die Ergebnisse des noninvasiven Screenings in Form kardiopulmonaler Belastungstests und Hypoxie in Verbindung mit Echokardiographie waren jedoch einheitlich genug um daraus wertvolle Hinweise auf das Vorliegen einer PAH zu erlangen.

8. Schlussfolgerung

Entsprechend aktueller Empfehlungen [44] sollte bei Dyspnoe unklarer Ursache, Ausschluss einer Linksherzerkrankung bzw. koronarer Herzerkrankung und unauffälligem Ruheeckokardiographiebefund eine Belastungsechokardiographie durchgeführt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für PAH, z. B. bei Vorliegen einer mit PAH assoziierten Erkrankung, kann ein regelmäßiges Screening aufgrund des erhöhten Risikos sinnvoll sein.

Patienten mit Risikoerkrankungen wie Sklerodermie und HHT sollten sich einem Echokardiographie Screening auf PAH unterziehen, da sich auch in diesen (der Dissertation zugrunde liegenden) Studien [72, 83] pulmonalvaskuläre Veränderungen i. S. einer bPAH in 26 % (Sklerodermiepatienten) bzw. 25 % (HHT Patienten) nachweisen ließen. Bei 20 % der HHT Patienten stellte sich zudem eine manifeste PAH heraus.

Für Sklerodermiepatienten war abgesehen von der Grundkrankheit, kein weiterer determinierender Faktor für die Entwicklung von PAH nachweisbar.

Bei HHT Patienten sollte, aufgrund der Häufigkeit des Vorkommens, nach Komplikationen wie PAVM und HAVM und weiteren Nebenerkrankungen wie COPD, Lebererkrankungen und thromboembolischen Ereignissen gefahndet werden, ungeachtet einer Mutation im ALK-1- oder Endoglingen. PAVM, HAVM und PAH können bei HHT kombiniert vorliegen.

8.1 Zusammenfassung

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine chronisch progrediente pulmonalvaskuläre Erkrankung, die mit permanent erhöhten Blutdrücken und Widerstandswerten in der Lungenstrombahn einhergeht. PAH tritt allein-, jedoch häufiger als Komplikation von systemischen Erkrankungen auf.

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine Risikoerkrankung für die Entstehung einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), auch bei Patienten mit Hereditärer Hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) lässt sich empirisch gehäuft PAH feststellen. Unbehandelt ist die Prognose von PAH schlecht, so dass eine frühe Diagnose bzw. Therapie der PAH wichtig ist. Bei Sklerodermiepatienten wird bereits ein jährliches Screening auf PAH mit Hilfe der Ruheechokardiographie empfohlen, während bei HHT bislang routinemäßig nur auf intrapulmonale Shunts (PAVM) untersucht wird.

Untersuchungen des Patienten in Ruhe lassen nur permanent erhöhte Blutdrücke der Lungenstrombahn erkennen (manifeste PAH). Belastungsuntersuchungen bieten die Möglichkeit überhöhte pulmonale Blutdrücke unter Stress, im Sinne einer belastungsinduzierten Hypertonie (bPAH) erkennen. Diese stellt wahrscheinlich die frühe Form einer manifesten PAH dar.

Wir untersuchten 68 SSc- und 20 HHT Patienten mit Hilfe der echokardiographischen pulmonalen Blutdruckmessung auf manifeste PAH (systolischer pulmonal arterieller Druck = sPAP > 50 mmHg in Ruhe). Nach Ausschluss manifester PAH wurde der sPAP zusätzlich unter körperlicher Belastung (Fahrradergometrie) und zweistündiger progressiver Hypoxie gemessen, um das Vorliegen einer bPAH feststellen zu können.

Alle HHT Patienten wurden zusätzlich auf eine, der HHT zugrunde liegenden Mutation-, sowie mit Hilfe der Kontrastmittelechokardiographie auf die Existenz von PAVM untersucht.

Bei 35 SSc- und 4 HHT Patienten zeigte sich in der Ruheechokardiographie ein pathologisch erhöhter sPAP im Sinne einer manifesten PAH (durchschnittlich 74 (24)mmHg. Weitere Untersuchungen auf belastungsinduzierte PAH

(bPAH) entfielen bei diesen Patienten dementsprechend. Die übrigen wurden auf das Vorliegen einer bPAH gescreent.

Eine bPAH wurde diagnostiziert, wenn der systolische pulmonal arterielle Blutdruck (sPAP) in beiden Untersuchungen auf über 40 mmHg anstieg, oder, in nur einer Untersuchung 40 mmHg überschritt, jedoch dabei der maximale pulmonale Blutdruck im Vergleich zur maximalen Sauerstoffaufnahme unverhältnismäßig stark anstieg (sPAPmax/VO₂max Quotient > 0,6).

Bei 17 SSc Patienten und 11 HHT Patienten wurde ein normaler sPAP (< 40 mmHg unter Stress) sowohl in Ruhe, als auch im Screening auf bPAH unter körperlicher Belastung (sPAP 34 bzw. 38 mmHg) und unter Hypoxie (sPAP 30 bzw. 36 mmHg) gemessen. Das Verhältnis von maximalem sPAP bei Fahrradergometrie (sPAPmax) zu maximaler Sauerstoffaufnahme (VO₂max) blieb mit 0,49 bzw. 0,48 unterhalb des Grenzwertes von 0,6.

16 SSc- und 5 HHT Patienten zeigten einen normalen sPAP in Ruhe (sPAP 26 bzw. 28), jedoch eine hypertensive Reaktion unter Belastung (sPAP 47 mmHg bzw. 42) und unter Hypoxie (sPAP 54 bzw. 49 mmHg). Das Verhältnis sPAPmax/VO₂max war zudem mit 0,76 bzw. 0,79 pathologisch und es wurde damit die Diagnose bPAH gestellt.

Bei 14 der 20 HHT Patienten ließ sich eine Mutation im Endoglin-Gen-, bei den übrigen 6 Patienten eine Mutation im Alk-1-Gen nachweisen. Wir identifizierten 4 Patienten mit manifester PH, darunter 2 Patienten (beide mit Endoglin Mutation) mit rezidivierenden Thromboembolien und 2 Patienten (beide mit Alk-1- Mutation) mit hepatischer Manifestation der HHT. Zwei Patienten benötigten spezifische pulmonal vasoaktive Therapien mit Sildenafil bzw. Bosentan. Eine weitere Patientin wurde mit Embolisation einer hepatischen arteriovenösen Malformation (HAVM) bei hyperzirkulatorischer PH behandelt. PAVM wurden bei 8 Patienten (7 mit Endoglin und 1 mit Alk-1 Mutation) gefunden, darunter auch 2 Patienten mit manifester PH.

Die nicht invasive Untersuchung pulmonaler Hämodynamik unter körperlicher Belastung und Hypoxie bei SSc- und HHT Patienten ermöglicht die Diagnose belastungsinduzierter PAH.

Zwischen den Sklerodermiepatienten ohne PAH (Gruppe „Normal“) und mit bPAH (Gruppe „bPAH“) ließ sich kein Unterschiede bezüglich Sklerodermiesubtyp, Alter, Dauer der Erkrankung oder Geschlecht nachweisen. Patienten mit HHT sollten auf das Vorliegen von PAVM als auch PH mittels Echokardiographie untersucht werden. Beim Vorliegen einer manifesten PH sollten andere Erkrankungen, insbesondere Leberbeteiligung oder chronische Thromboembolien, unabhängig von der zugrunde liegenden Genmutation in Betracht gezogen werden.

8.2 Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic, progressive pulmonary vascular disease, characterised by a permanently elevated blood pressure and resistance in pulmonary circulation. PAH can present as idiopathic disorder, but more likely as a complication of systemic disease.

Among them systemic Sclerosis (SSc) is disease with the highest prevalence for PAH. But PAH is also frequently seen in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT).

As untreated PAH carries a very poor prognosis, early diagnosis and therapy is warranted. An annual screening for PAH in scleroderma patients is already implemented, using echocardiography at rest. In HHT only screening for intrapulmonary shunt (PAVM) is recommended so far.

Permanent elevated blood pressure in pulmonary circulation (manifest PAH) can be shown on examination of patients at rest. Examinations of patients during stress provide the opportunity to identify an abnormal increase of pulmonary blood pressure in terms of stress induced PAH (bPAH). bPAH is likely to identify an early form of manifest PAH.

We examined 68 SSc- und 20 HHT patients at rest using echocardiography to assess pulmonary blood pressure (sPAP = systolic pulmonary arterial pressure) and to detect manifest PAH (sPAP > 50 mmHg). After the exclusion of

manifest PAH, sPAP was measured during physical examination and hypoxia in order to discover bPAH.

In addition, all HHT patients were examined of underlying mutation and, using echocardiography with contrast agent, of the existence of PAVM.

Among 35 SSc patients and 4 HHT patients in the echocardiography at rest a pathologically increased sPAP of 74 (24) (or 63-81) mmHg in terms of manifest PAH was revealed. Further studies on bPAH among these patients were not carried out. The remainder was screened of the presence of a bPAH.

bPAH was diagnosed when the systolic pulmonary arterial blood pressure (sPAP) increased by more than 40 mmHg in both examinations or when 40 mmHg exceeded in one examination, although the maximum pulmonary blood pressure in comparison to the maximal oxygen uptake increased disproportionately ($sPAP_{max} / VO_{2max}$ ratio > 0.6).

Among 17 SSc patients and 11 HHT patients a normal sPAP (< 40 mm Hg under stress) at rest as well as in screening of bPAH under physical exercise (sPAP 34 and 38 mmHg) and under hypoxia (29 sPAP and 36 mmHg) was measured. At 0.49 or 0.48, the ratio between maximum sPAP using bicycle ergometry (sPAP_{max}) and the maximal oxygen uptake (VO_{2max}) remained below the limit of 0.6.

16 SSc patients and 5 HHT showed a normal sPAP at rest (sPAP 26 and 28), however, a hypertensive response during exercise (sPAP 47 mmHg and 42) and hypoxia (54 or 49 mmHg sPAP). Besides, the ratio of sPAP_{max}/ VO_{2max} within 0.76 or 0.75 was pathologic and as a result the diagnosis bPAH was confirmed.

14 of the 20 HHT patients had a mutation in the endoglin gene, detected in the remaining 6 patients, a mutation in the alk-1 gene. We identified 4 patients with manifest PH, including 2 patients (both with endoglin mutation) with recurrent thromboembolism, and 2 patients (both with alk-1 mutation) with hepatic manifestation of HHT. Two patients required specific pulmonary vasoactive

therapy with sildenafil or bosentan. Another patient was treated with embolization of hepatic arteriovenous malformation (HAVM) at hyperzirkulatorischer PH. PAVM were observed in 8 patients (7 with 1 and endoglin with alk-1 mutation) are found, including two patients with manifest PH.

The non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics during exercise and hypoxia in SSc and HHT patients allows the diagnosis of exercise-induced PAH.

Between SSc patients without PAH (group "Normal") and with bPAH (group "bPAH") no differences regarding Sklerodermiesubtyp, age, duration of disease detected or gender were found. Patients with HHT should be investigated for the presence of PAVM and PH by echocardiography. In the presence of manifest PH, other diseases, especially chronic liver involvement or thromboembolism, are drawn independently of the underlying genetic mutation into account.

9. Anhang

9.1 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Klassifikation PAH [5]	6
Tabelle 2: Normwerte der rechtsventrikulären Hämodynamik [7]	8
Tabelle 3: Echokardiographische Werte bei PAH [5]	14
Tabelle 4 Serologische Autoantikörper bei Sklerodermie [55]	22
Tabelle 5: Diagnose HHT: Curacao Kriterien [66]	25
Tabelle 6 HHT Geno- und Phänotypen im Vergleich	27
Tabelle 7: Algorithmus zur Diagnose „bPAH“	36
Tabelle 8: Entscheidungshilfe Index sPAP/VO2	39
Tabelle 9: Übersicht strukturelle und funktionelle Gruppen	40
Tabelle 10: Ergebnisse Sklerodermie AAK	41
Tabelle 11: Vergleich und Korrelation funktioneller Parameter	44
Tabelle 12: Messwerte von noninvasiver (Echo) und invasiver (RHK) Untersuchung	45
Tabelle 13: Übersichtstabelle HHT Patienten	49
Tabelle 14: Übersichtstabelle HHT Patienten	50
Tabelle 15: Übersichtstabelle HHT Patienten	53
Tabelle 16: Hämodynamische Parameter von 4 Patienten mit manifester PAH bei HHT	54
Tabelle 17: HAVM und PAVM bei HHT	62

Abbildung 1: Entstehung von PAH: Zusammenspiel von pathogenetischen Faktoren [11].....	9
Abbildung 2: möglicher Algorithmus PAH Diagnostik	11
Abbildung 3: Schematische Darstellung von diagnostizierbaren Veränderungen im zweidimensionalem Echokardiographischchnittbild [24]	13
Abbildung 4: Echokardiographie.....	14
Abbildung 5: Überlebensraten bei Patienten mit PAH mit bzw. ohne Lungenbeteiligung bei SSc [60]	23
Abbildung 6: möglicher Algorithmus zur Abklärung pulmonaler Beteiligung bei HHT	28
Abbildung 7: Vergleich Lungenfunktionswerte Normal zu bPAH	41
Abbildung 8: sPAP Verlauf im Spiro-Echo.....	42
Abbildung 9: sPAP Verlauf im Hypoxie-Echo.....	42
Abbildung 10: Vergleich Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit und ohne bPAH.....	43
Abbildung 11: Vergleich invasiver zu noninvasiver pulmonal-arterieller Druckbestimmung.....	46
Abbildung 12: sPAP Verlauf Spiroecho bei HHT	51
Abbildung 13: sPAP Verlauf HHT-Hypoxieecho	51

9.2 Abkürzungsverzeichnis

AAK	Autoantikörper
AaDO ₂	alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ACR	American College of Rheumatology
ALK 1	Aktivin receptor-like kinase 1
APAH	assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
AVM	Arteriovenöse Malformationen
BF	Atemfrequenz
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor 2
BNP	brain natriuretic peptid
bPAH	belastungsinduzierte PAH
CAVM	Zerebrale AVM
	Herzindex, HZV bezogen auf m ²
CI	Körperoberfläche
CREST	Syndrom bestehend aus Calcinosis cutis, R aynaudsyndrom, Ö sophagusbeteiligung (engl. E sophagus) S klerodermie, T eleangiektasien)
CT	Computertomographie
	chronische thromboembolische pulmonale
CTEPH	Hypertonie
dcSSc	Diffuse cutaneous systemic sclerosis
	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon
DLCO	Monoxide
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Ejektionszeit
FE	fraction expiratory
FECO ₂	expiratorische Kohlendioxidkonzentration
FEO ₂	expiratorische Sauerstoffkonzentration
	forciertes expiratorisches Volumen in 1
FEV ₁	Sekunde
HAVM	Hepatische AVM
HF	Herzfrequenz
HHT	hämorrhagische Hereditäre Teleangiektasien
HIV	humanes Immundefizienz Virus
Hypoxie-Echo	Echokardiographie unter Hypoxie
i. S.	im Sinne
ICT	isovolumetrische Relaxationszeit
IRT	isovolumetrische Kontraktionszeit
J.	Jahre
l	Liter
Lj.	Lebensjahr
lcSSc	Limited cutaneous systemic sclerosis
Lufu	Lungenfunktionstest
m.	männlich
m/s	Meter pro Sekunde
min	Minuten

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mSAP	systemischer arterieller Mitteldruck
NT- pBNP	N-terminales pro BNP
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAVM	Pulmonale AVM
PAVM	pulmonal arteriovenöse Malformation
PAWP	pulmonal arterieller Verschlussdruck
PETCO ₂	endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
PETO ₂	endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PH	Pulmonale Hypertonie
pred.	Vorhergesagt (predicted)
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease
PVR	pulmonaler vaskulärer Widerstand
RAP	rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
RLD	restriktive Lungenerkrankungen
RöTh	Röntgen Thorax
S.	Seite
s. Abb.	siehe Abbildung
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
SPECT	Single Photon Emission Computertomographie
Spiro-Echo	Echokardiographie unter Spiroergometrie
Stress-Echo	Echokardiographie unter Stressbelastung
SSc	systemische Sklerodermie
TLCO	Diffusionskapazität
TPG	transpulmonaler Druckgradient
TRV	tricuspid regurgitation velocity
TTE	transthorakale Echokardiographie
u. a.	unter anderem
VC	Vitalkapazität
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VE	Ausatemvolumen
vgl.	vergleiche
Vmax	maximale Geschwindigkeit
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
VT	Atemzugvolumen
W	Watt
w.	weiblich
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZVD	zentralvenöser Druck

9.3 Literaturverzeichnis

1. Rubin, L.J., *Overview of pulmonary hypertension*. 2010.
2. Reichenberger, F. and R. Voswinckel, [*Pulmonary arterial hypertension*]. *Internist (Berl)*. **52**(4): p. 405-14; quiz 415.
3. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S43-54.
4. Erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie, f.H.O., M.M.H. H. Olschewski, M. M. Borst R. Ewert, E. Grünig, F.-X. Kleber, B. Kopp, C. Opitz,, and A.S. F. Reichenberger, D. Schranz, I. Schulze-Neick, H. Wilkens, J. Winkler, H.Worth, *Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie Diagnosis and Therapy of Chronic Pulmonary Hypertension*. *Pneumologie*, 2006. **60**: p. 749-771.
5. Galie, N., et al., 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*, 2009. **30**(20): p. 2493-537.
6. Erdmann, E., ed. *Klinische Kardiologie*. Vol. Auflage: 06006 (13. September 2005). 2005, Springer, Berlin;.
7. S.D. Braun, M.S., H. Schrötter, A. Schmeißer, R.H. Strasser, *Stellenwert der pulmonal-venösen Hypertonie bei der chronischen Herzinsuffizienz*. *klinikarzt* 2004, 2004. **33** (3): p. 52–57.
8. Schermuly, R.S., Werner;. *Krebsmedikamente bei pulmonaler arterieller Hypertonie*. 2008; Available from: http://www.mpg.de/bilderBerichteDokumente/dokumentation/jahrbuch/2009/physi_o_klinisch_forschung/forschungsSchwerpunkt/index.html.
9. Eickelberg, O. and W. Seeger, [*Pulmonary hypertension: pathophysiology, genetics and functional genomics*]. *Internist (Berl)*, 2005. **46**(7): p. 759-68.
10. Ghofrani, H.A., et al., [*Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure*]. *Pneumologie*, 2002. **56**(11): p. 665-72.

11. Galie, N., et al., Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004. **25**(24): p. 2243-78.
12. Rich, S., et al., Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest*, 2000. **117**(3): p. 870-4.
13. Schaiberger, P.H., et al., Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of "crank" methamphetamine. *Chest*, 1993. **104**(2): p. 614-6.
14. Abenhaim, L., et al., Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*, 1996. **335**(9): p. 609-16.
15. Hunzelmann, N., et al., The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(8): p. 1185-92.
16. Rubin, L.J., *Portopulmonary hypertension*. 2011.
17. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(9): p. 1023-30.
18. Galie, N., et al., Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. **371**(9630): p. 2093-100.
19. Black, C., Pulmonary arterial hypertension: are we doing enough to identify systemic sclerosis patients at high risk of this rare condition? *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(2): p. 141-2.
20. Bossone, E., et al., The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2002. **121**(2): p. 513-8.
21. Ahearn, G.S., et al., Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest*, 2002. **122**(2): p. 524-7.
22. Classen, M.D., V.; Kochsiek, K.; Classen, Meinhard; Diehl, Volker; Kochsiek, Kurt; Berdel, Wolfgang E., *Innere Medizin: Mit 1246 Tabellen* ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de]. Vol. 5. 2004, München Jena: Urban&Fischer.

23. Raymond, R.J., et al., Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(7): p. 1214-9.
24. Otto, C., *Textbook of Clinical Echocardiography*. Cardiomyopathies, hypertensive and pulmonary heart disease, Philadelphia, 1995.
25. Mereles, D. *Echobasics*. 2004; Available from: <http://www.echobasics.de/>.
26. Sanchez-Roman, J., et al., Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47 Suppl 5**: p. v33-5.
27. Ho, K.T. and J.D. Reveille, *The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma*. *Arthritis Res Ther*, 2003. **5**(2): p. 80-93.
28. Harrison, R.E., et al., Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*, 2003. **40**(12): p. 865-71.
29. Allanore, Y., et al., N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(12): p. 3503-8.
30. Simeoni, S., et al., N-terminal pro-BNP in sclerodermic patients on bosentan therapy for PAH. *Rheumatol Int*, 2008. **28**(7): p. 657-60.
31. Hesselstrand, R., et al., Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(3): p. 366-71.
32. Mukerjee, D., et al., Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*, 2003. **97**(11): p. 1230-6.
33. Williams, M.H., et al., Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2006. **27**(12): p. 1485-94.
34. Leuchte, H.H., et al., N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*, 2007. **131**(2): p. 402-9.

35. Rubin, L.J., Diagnostic evaluation of pulmonary hypertension. UpToDate.com, 2011.
36. Meyer, F.J., et al., Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*, 2002. **57**(6): p. 473-6.
37. Badesch, D.B., et al., *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
38. Halpern, S.D. and D.B. Taichman, Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest*, 2009. **136**(1): p. 37-43.
39. Rubin, L.J., Diagnostic evaluation of pulmonary hypertension 2011.
40. D'Alonzo, G.E., et al., Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 1991. **115**(5): p. 343-9.
41. Dehnert, C., et al., Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude. *Eur Respir J*, 2005. **25**(3): p. 545-51.
42. Grunig, E., et al., Enhanced hypoxic pulmonary vasoconstriction in families of adults or children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2005. **128**(6 Suppl): p. 630S-633S.
43. Dorrington, K.L. and N.P. Talbot, *Human pulmonary vascular responses to hypoxia and hypercapnia*. *Pflugers Arch*, 2004. **449**(1): p. 1-15.
44. Rudski, L.G., et al., Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.
45. Tolle, J.J., et al., *Exercise-induced pulmonary arterial hypertension*. *Circulation*, 2008. **118**(21): p. 2183-9.
46. Bossone, E., et al., Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **33**(6): p. 1662-6.

47. Bonderman, D., et al., A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2011. **37**(5): p. 1096-103.
48. Bidart, C.M., et al., The noninvasive evaluation of exercise-induced changes in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007. **20**(3): p. 270-5.
49. Yanowitz, F.G. *Functional exercise testing: Ventilatory gas analysis*. 2009 November 24, 2009; Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hrt_fail/14669&selectedTitle=2~16&source=search_result.
50. Grunig, E., et al., Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*, 2009. **119**(13): p. 1747-57.
51. Herold, G., *Innere Medizin 2005 Eine vorlesungsorientierte Darstellung - mit ICD 10-Schlüssel*. 2005, Köln: Herold.
52. Denton, C.P., *Classification of scleroderma disorders* 2011.
53. Varga, J., *Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults* 2009.
54. Wollheim, F.A., *Classification of systemic sclerosis. Visions and reality*. *Rheumatology* 2005. **44**: p. 1212-1216.
55. Black, C.M., *The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: thick skin--thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture 1994*. *J R Coll Physicians Lond*, 1995. **29**(2): p. 119-30.
56. Varga, J., *Pulmonary vascular disease in systemic sclerosis (scleroderma): Definition, classification, risk factors, screening, and prognosis* 2010.
57. Steen, V. and T.A. Medsger, Jr., *Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(2): p. 516-22.
58. Condliffe, R., et al., *Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **179**(2): p. 151-7.

59. Steen, V., et al., Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest*, 2008. **134**(1): p. 146-51.
60. Gross, K.A.-S.W.L., Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kollagenosen: Klinik, Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Z Rheumatol*, 2006. **65**: p. 297–305.
61. Badesch, D.B., et al., Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004. **126**(1 Suppl): p. 35S-62S.
62. Hachulla, E., et al., Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(12): p. 3792-800.
63. Alkotob, M.L., et al., Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest*, 2006. **130**(1): p. 176-81.
64. Pignone, A., et al., Exercise Doppler echocardiography identifies preclinic asymptomatic pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. **1108**: p. 291-304.
65. Grunig, E., et al., Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation*, 2000. **102**(10): p. 1145-50.
66. Geisthoff, U.W., et al., [Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler's disease). An interdisciplinary challenge]. *Hno*, 2002. **50**(2): p. 114-28.
67. Braverman, I.M., A. Keh, and B.S. Jacobson, Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol*, 1990. **95**(4): p. 422-7.
68. Guttmacher, A.E., D.A. Marchuk, and R.I. White, Jr., *Hereditary hemorrhagic telangiectasia*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(14): p. 918-24.
69. Abdalla, S.A. and M. Letarte, Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*, 2006. **43**(2): p. 97-110.
70. Cottin, V., et al., Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **169**(9): p. 994-1000.

71. Mahmoud, M., et al., Endoglin and activin receptor-like-kinase 1 are co-expressed in the distal vessels of the lung: implications for two familial vascular dysplasias, HHT and PAH. *Lab Invest*, 2009. **89**(1): p. 15-25.
72. Reichenberger, F., et al., [*Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia*]. *Pneumologie*, 2009. **63**(11): p. 669-74.
73. Lerut, J., et al., Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*, 2006. **244**(6): p. 854-62; discussion 862-4.
74. Cottin, V., et al., Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration*, 2007. **74**(4): p. 361-78.
75. McDonald, J.E., et al., Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. *Am J Med Genet*, 2000. **93**(4): p. 320-7.
76. Buonamico, P., et al., Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol*, 2008. **48**(5): p. 811-20.
77. Lesca, G., et al., Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med*, 2007. **9**(1): p. 14-22.
78. Cottin, V., A.S. Blanchet, and J.F. Cordier, [*Pulmonary manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia*]. *Rev Mal Respir*, 2006. **23 Suppl 2**: p. 4S53-4S66.
79. Trembath, R.C., et al., Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*, 2001. **345**(5): p. 325-34.
80. Olschewski, H., et al., [*Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension*]. *Pneumologie*, 2006. **60**(12): p. 749-71.
81. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
82. Olivieri, C., et al., Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med*, 2006. **8**(3): p. 183-90.

83. Reichenberger, F., et al., Noninvasive detection of early pulmonary vascular dysfunction in scleroderma. *Respir Med*, 2009.
84. Johnson, S.R., B.M. Feldman, and G.A. Hawker, *Classification criteria for systemic sclerosis subsets*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(9): p. 1855-63.
85. Shovlin, C.L., et al., Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*, 2000. **91**(1): p. 66-7.
86. Gossage, J.R. *Pulmonary AVMs, including hereditary hemorrhagic telangiectasia: Diagnosis and treatment*. 2009 Mai 14, 2009 [cited 2009; Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=ven_pulm/9131&source=see_link#H4].
87. Bossone, E., et al., Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest*, 2005. **127**(5): p. 1836-43.
88. Englisch, C.E., Spiroergometrie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge einer Lungenfibrose, primärer pulmonaler Hypertonie, chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie und cystischer Fibrose. 2003, Justus Liebig Universität Gießen: Gießen.
89. Collins, N., et al., Abnormal pulmonary vascular responses in patients registered with a systemic autoimmunity database: Pulmonary Hypertension Assessment and Screening Evaluation using stress echocardiography (PHASE-I). *Eur J Echocardiogr*, 2006. **7**(6): p. 439-46.
90. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(2): p. 211-77.
91. MacGregor, A.J., et al., Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. **40**(4): p. 453-9.
92. Huez, S., et al., Isolated right ventricular dysfunction in systemic sclerosis: latent pulmonary hypertension? *Eur Respir J*, 2007. **30**(5): p. 928-36.
93. Mukerjee, D., et al., Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. **43**(4): p. 461-6.
94. Steen, V.D., et al., *Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 1992. **35**(7): p. 765-70.

95. McNearney, T.A., et al., Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(2): p. 318-26.
96. Ghofrani, H.A., et al., Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med*, 2004. **141**(3): p. 169-77.
97. Himelman, R.B., et al., Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. *Circulation*, 1989. **79**(4): p. 863-71.
98. Allemann, Y., et al., Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000. **279**(4): p. H2013-6.
99. Shovlin, C.L. and M. Letarte, Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax*, 1999. **54**(8): p. 714-29.
100. Argyriou, L., et al., Novel mutations in the ENG and ACVRL1 genes causing hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Int J Mol Med*, 2006. **17**(4): p. 655-9.
101. Wehner, L.E., et al., Mutation analysis in hereditary haemorrhagic telangiectasia in Germany reveals 11 novel ENG and 12 novel ACVRL1/ALK1 mutations. *Clin Genet*, 2006. **69**(3): p. 239-45.
102. Haitjema, T., et al., Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med*, 1995. **99**(5): p. 519-24.
103. Barst, R.J., et al., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 40S-47S.
104. Hughes, R.J., et al., The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*, 2006. **28**(1): p. 138-43.
105. Reichenberger, F., et al., Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007. **30**(5): p. 922-7.
106. Mayer, E. and W. Klepetko, Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, 2006. **3**(7): p. 589-93.

107. Krowka, M.J., Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med*, 2005. **26**(4): p. 587-97, vi.
108. Abdalla, S.A., et al., Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*, 2004. **23**(3): p. 373-7.
109. Chavan, A., et al., Hepatic artery embolization for treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and symptomatic hepatic vascular malformations. *Eur Radiol*, 2004. **14**(11): p. 2079-85.
110. Hoeper, M.M., et al., *Bosentan therapy for portopulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2005. **25**(3): p. 502-8.
111. Reichenberger, F., et al., *Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2006. **28**(3): p. 563-7.
112. Chaouat, A., et al., Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*, 2004. **59**(5): p. 446-8.
113. Voelkel, N.F., et al., *Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer*. *Chest*, 1998. **114**(3 Suppl): p. 225S-230S.
114. Chaouat, A., et al., *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **172**(2): p. 189-94.

9.4 Danksagung

Ich danke von Herzen meinen Eltern, die mich immer in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und bis heute unterstützen, meiner Freundin Sabrina, die immer für mich da ist und allen Freunden und Kommilitonen, die mir Kraft und Motivation gegeben haben.

Besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer dieser Arbeit, PD Dr. Frank Reichenberger, der die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht- und mich darüber hinaus klinisch und wissenschaftlich inspiriert hat.

Ich danke auch den Schwestern der Lungenambulanz für die Einarbeitung in den klinischen Ablauf und ihre allzeit freundliche und fachkundige Unterstützung.

Den Patienten, die sich zur Teilnahme an den wissenschaftlichen Studien bereit erklärt haben, gilt ebenfalls meine Anerkennung. Ich wünsche ihnen auf diesem Wege alles Gute.