

**Prävalenz von pulmonaler Hypertonie bei Patienten mit
chronischen Lungenerkrankungen und Effekt einer pulmonal
vasoaktiven Therapie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Heinig-Menhard, Katharina aus München

Gießen 2023

**Prävalenz von pulmonaler Hypertonie bei Patienten mit
chronischen Lungenerkrankungen und Effekt einer pulmonal
vasoaktiven Therapie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Heinig-Menhard, Katharina aus München

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinische Klinik II

Betreuer:

Professor Dr. med. Frank Reichenberger, Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Frank Reichenberger

2. Gutachter: Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani

3. Vorsitzender der Prüfungskommission: Prof. Dr. Martin A. Schneider

4. Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Bernd Alexander Ishaque

Tag der Disputation: 06.05.2024

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

Inhalt

1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Pulmonale Hypertonie (PH)	1
1.2 Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie (Gruppe 1-5 nach WHO)	1
1.3 Hämodynamische Definitionen	8
1.4 Klinische Einteilung und Risikobewertung	10
1.5 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen	12
1.5.1 Prävalenz und prognostische Bedeutung	12
1.5.2 Pathogenese der PH bei Lungenerkrankungen und chronischer Hypoxie	13
1.5.3 Diagnostik bei Verdacht auf PH bei Lungenerkrankungen	18
1.5.4 PH bei COPD	23
1.5.5 PH bei IPF	24
1.6 Therapie der pulmonalen Hypertonie	25
1.6.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen	25
1.6.2 Spezifisch vasoaktive Therapie	26
1.6.3 Monotherapie vs. Kombinationstherapie	30
1.6.4 Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen	32
1.7 Fragestellung	36
2. <u>Methodik</u>	37
2.1 Studiendesign und Durchführung	37
2.2 Einschlusskriterien	37
2.3 Rechtsherzkatheter	38
2.3.1 Technische Durchführung	38
2.3.2 Messwerte des Rechtsherzkatheters	39
2.4 Lungenfunktionsuntersuchung / EKG	41
2.5 Belastungsuntersuchungen	42
2.6 Echokardiographie	42
2.7 Bildgebende Diagnostik	42
2.8 Laboranalysen	43
2.9 Statistische Analyse	43

3. <u>Ergebnisse</u>	44
3.1 Diagnose Pulmonale Hypertonie in der Studienpopulation	44
3.2 Hämodynamische Einteilung	45
3.3 Einteilung der PH in WHO Gruppe 1-5	47
3.4 WHO Gruppe 1 – Pulmonal arterielle Hypertonie	49
3.5 WHO Gruppe 2 – PH bei Linksherzerkrankungen	50
3.6 WHO Gruppe 3 – PH bei Lungenerkrankungen	51
3.6.1 Therapieeinleitung mit pulmonal vasoaktiven Medikamenten bei PH Gruppe 3	52
3.7 PH bei COPD	54
3.7.1 Echokardiografie, funktionelle und bildgebende Diagnostik bei PH-COPD	54
3.7.2 Hämodynamische und funktionelle Charakteristika der Patienten mit PH-COPD	55
3.7.3 Einteilung in „moderate“ PH (mPAP \leq 35 mmHg) und „schwere“ PH (mPAP \geq 35 mmHg) bei COPD	56
3.7.4 Einleitung einer pulmonal-vasoaktiven Therapie bei PH-COPD	58
3.8 PH bei ILD	59
3.8.1 Echokardiografie, funktionelle und bildgebende Diagnostik bei PH-ILD	60
3.8.2 Hämodynamische und funktionelle Charakteristika der Patienten mit PH-ILD	60
3.8.3 Einteilung in „moderate“ PH (mPAP \leq 35 mmHg) und „schwere“ PH (mPAP \geq 35 mmHg) bei COPD	62
3.8.4 Einleitung einer pulmonal-vasoaktiven Therapie bei PH-ILD	64
3.9 PH bei CPFE	65
3.10 PH bei OSAS/OHS	66
3.11 PH bei Bronchiektasen	66
3.12 WHO Gruppe 4 – CTEPH	67
3.13 WHO Gruppe 5 – PH aufgrund anderer oder ungeklärter Ursache	68
3.14 Langzeitbeobachtungen bei Patienten mit PH Klasse 3	68
3.15 Veränderungen der Lungenfunktion unter vasoaktiver Therapie	75
4. <u>Diskussion</u>	77
4.1 Diagnoseverteilung PH in einem pneumologischen Patientenkollektiv	78
4.2 Vergleich der Häufigkeit von PH nach alter und neuer Klassifikation	81

4.3 PH bei COPD	82
4.4 PH bei ILD	84
4.5 PH bei CPFE	85
4.6 PH bei OSAS	86
4.7 Effektivität von Screening-Untersuchungen bei PH	87
4.8 Neue Untersuchungstechnik zum Screening auf PH	91
4.9 Therapie der pulmonalen Hypertonie	92
4.9.1 Therapie bei PAH	92
4.9.2 Therapie bei WHO Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen)	93
4.9.3 Therapie bei WHO Gruppe 4 (CTEPH)	93
4.9.4 Pulmonal vasoaktive Therapie bei LD-PH	94
4.9.5 Therapieeinleitung bei COPD-PH	94
4.9.6 Langzeitbeobachtungen / Mortalität bei COPD-PH	96
4.9.7 Therapieeinleitung bei ILD-PH	97
4.9.8 Langzeitbeobachtungen / Mortalität bei ILD-PH	98
4.9.9 Therapieeinleitung bei CPFE-PH	99
4.9.10 Therapieeinleitung bei OSAS-PH	99
4.10 Zusammenfassung	100
4.11 Summary	102
5. <u>Anhang</u>	104
5.1 Literaturverzeichnis	104
5.2 Abbildungen, Diagramme und Tabellen	115
5.3 Abkürzungsverzeichnis	117
5.4 Publikationsverzeichnis	120
5.5 Danksagung	121

1. Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie (PH)

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronische Lungenerkrankung, die mit einer Erhöhung des Druckes im Lungenkreislauf einhergeht. Die Inzidenz liegt bei ca 3-10/Million pro Jahr (Humbert et al, 2022). Die Ursachen dieser komplexen Erkrankung sind verschieden und oft multifaktoriell. Insbesondere die Bestimmung der Genese sowie die Differentialdiagnostik ist jedoch essentiell für die korrekte Therapieentscheidung und den Verlauf der Erkrankung.

Die Erkrankung ist von einem chronischen Verlauf und teils schwerer klinischer Symptomatik geprägt. Die Symptome sind insbesondere zu Beginn häufig unspezifisch, in den meisten Fällen besteht eine schleichende Belastungsdyspnoe sowie allgemeine körperliche Schwäche und Husten. Im späteren Krankheitsverlauf können spezifischere Symptome wie Bendopnoe und Schwindel oder Synkope bis hin zu Krampfanfällen, insbesondere bei Belastung, auftreten. Bei häufig progredientem Verlauf über meist nur wenige Jahre ist die häufigste Todesursache ein akut-auf-chronisch dekompensiertes Rechtsherzversagen.

Nach der WHO Klassifikation werden fünf Subgruppen der PH unterschieden, die von einem ähnlichen klinischen Verlauf geprägt sind, sich morphologisch und pathophysiologisch jedoch teils erheblich unterscheiden. Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der verschiedenen Gruppen ist die hämodynamische Einteilung in prä- und postkapilläre Formen der pulmonalen Hypertonie. Dies ist insofern entscheidend, als dass der prä- und postkapillären Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks unterschiedliche pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen können.

1.2 Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie (Gruppe 1-5 nach WHO)

Bei der pulmonal-arteriellen pulmonalen Hypertonie (PAH, WHO Gruppe 1) handelt es sich um eine primäre Erhöhung des Gefäßwiderstandes in der Lungenstrombahn, also um eine präkapilläre PH. Diese kann idiopathisch oder hereditär auftreten, mit bestimmten Medikamenten (z.B. Appetitzüglern) oder mit Bindegewebserkrankungen

assoziiert sein. Durch verschiedene Einflüsse (z.B. genetische Faktoren, Veränderungen von Faktoren der extrazellulären Matrix oder entzündliche Prozesse) kommt es zu einem Gefäßumbau von kleinen Lungenarterien im präkapillären Gefäßbett mit konsekutiver Verringerung des Lumens und letztendlich Okklusion (Dodson et al, 2018).

Sowohl bei der idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH) als auch bei der familiären pulmonal arteriellen Hypertonie (FPAH) liegt eine familiäre Häufung bzw genetische Prädisposition vor. Die häufigste Mutation finden sich auf dem BMPR2-Gen, wobei von dieser Mutation ca 80% der Patienten mit FPAH und nur 25% der Patienten mit IPAH betroffen sind. Seltener sind auch andere Gene verändert (z.B. ALK-1, Endoglin). Die FPAH wird autosomal dominant mit inkompletter Penetranz vererbt (Prins et al, 2016).

Eine weitere wichtige Subgruppe der PAH sind die Patienten mit Kollagenosen, wobei vor allem die systemische Sklerose hervorzuheben ist. Im Rahmen von Kollagenosen kann die pulmonale Hypertonie entweder primär, also als pulmonal arterielle Hypertonie, also auch sekundär in Folge von fibrosierenden Lungenveränderungen (WHO Klasse 3) oder bei myokardialer Beteiligung mit Herzinsuffizienz (WHO Klasse 2) auftreten. Die Prävalenz der Kollagenose-assoziierten pulmonalen Hypertonie wird bei Patienten mit systemischer Sklerose auf 10-15% geschätzt, wobei das höchste Risiko beim so genannten CREST-Syndrom besteht (Wigley et al, 2005 / Hesselstrand et al, 2005). Daher wird bei allen Patienten mit systemischer Sklerose ein regelmäßiges Screening auf pulmonale Hypertonie empfohlen.

Bei kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien kommt es durch den Links-Rechts-Shunt zu einem dauerhaft erhöhten Blutfluss in der Lunge, so dass der Druck in den Pulmonalgefäßen chronisch erhöht ist. Dies führt sowie zur Verdickung der Media als auch zur Intimaproliferation, welches ein Remodeling des pulmonal-arteriellen Gefäßbetts mit letztendlich fixierter pulmonaler Hypertonie zur Folge hat (Haworth, 1993).

Kommt es zu einer Erhöhung des Drucks in der Vena portae, wie bei chronischen Lebererkrankungen, kann in der Folge eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks auftreten. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind nicht geklärt. Zum Einen wird ein Ungleichgewicht von vasoaktiven Mediatoren (z.B. Serotonin, Interleukin-1, Endothelin-1, Glukagon, und andere) vermutet, die aufgrund der Leberfunktionsstörung nicht metabolisiert werden können und daher in erhöhter

Konzentration vorliegen (Panos et al, 1996). Andere Mechanismen, die zur Entstehung der pulmonal arteriellen Hypertonie beitragen können, sind inflammatorische Prozesse und möglicherweise thrombembolische Ereignisse in der portalen Strombahn (Krowka, 2012). Eine Sonderstellung nimmt hierbei die Schistosomiasis ein. Diese Erkrankung ist im Sub-Sahara-Afrika endemisch (90% der weltweit Infizierten) und kann im chronischen Stadium zu periportal Fibrose und portalen Hypertension führen (Butrous, 2021). Hierdurch bilden sich portosystemische Kollateralen aus, so dass die Eier der Schistosomen in die pulmonale Strombahn gelangen und zu einer Obliteration der Pulmonalgefäße führen (Andrade et al, 1970).

Bei Patienten mit HIV-Infektion wird die Prävalenz einer begleitenden pulmonalen Hypertonie auf ca. 0,5% geschätzt. Es handelt sich also um eine eher seltene Komplikation der Immundefizienz (Morse et al, 1996). Die Pathogenese beruht vor allem auf bestimmten HIV-assoziierten Proteinen. Diese stimulieren die Ausschüttung des vasokonstriktiven Mediators Endothelin-1 (gp120), downregulieren die Expression von BMPR-2 (Tat) und führen zur Bildung von plexiformen Läsionen im Endothel (Nef). Auch bestimmte HLA-Antigene tragen zur Prädisposition von HIV-Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei (Morse et al, 1996). Zudem leiden viele HIV-infizierte Patienten an Komorbiditäten wie Lebererkrankungen oder Drogenabusus, die ihrerseits zusätzlich zu pulmonaler Hypertonie prädisponieren (Mehta et al, 2000).

Die medikamenten-induzierte pulmonal arterielle Hypertonie kann im Zusammenhang mit verschiedenen Substanzen bzw Wirkstoffen auftreten. Am häufigsten kommt sie bei Appetitzügler-Abusus (Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin, Metamphetamine), hochdosiertem Rapsöl oder Benfluorex vor (Abenhaim et al, 1996). Auch Assoziationen zu Kokainabusus und Amphetaminabusus sowie Johanniskrauteinnahme und Dasatinib, einem Tyrosinkinaseinhibitor, sind beschrieben (Garcia-Dorado et al, 1983 / Montani et al, 2012 / Chin et al, 2006). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind nicht abschließend geklärt.

Bei der PVOD (pulmonal venoocclusive disease) handelt es sich um eine seltene Entität, bei der es zu Remodelling der pulmonal-venösen Gefäße kommt. Besonders findet dieser Vorgang im Bereich der kleinen Venolen statt mit Verdickung der Intima und Kapillarproliferation (Pietra et al, 2004). Histologisch finden sich Ähnlichkeiten mit der ebenfalls sehr seltenen Erkrankung pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH), und auch klinisch und radiologisch ähneln sich die beiden Entitäten sehr (Resten

et al, 2004). Die Ursache dieser Subgruppe der PAH ist nicht vollständig erforscht, es scheint jedoch genetische Assoziationen mit Mutationen im EIF2AK4 Gen zu geben (Montani et al, 2016). Weitere Risikofaktoren, eine PVOD zu entwickeln, sind Chemotherapeutika und organische Lösungsmittel (Montani et al, 2016). Auch bei Sklerodermie-Patienten wird sie häufiger beobachtet (Gupta et al, 2019).

WHO Gruppe 1: Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

1.1 Idiopathisch (IPAH)

1.2 Familiär (FPAH)

1.2.1 BMPR2

1.2.2 ALK-1, Endoglin

1.2.3 Unbekannt

1.3 Assoziiert mit (APAH):

1.3.1 Kollagenosen

1.3.2 Kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien

1.3.3 Portaler Hypertension

1.3.4 HIV-Infektion

1.3.5 Drogen/Medikamente

1.3.6 Anderen (Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, hereditäre Teleangiectasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie)

1.4 Assoziiert mit signifikanter venöser/kapillärer Beteiligung

1.4.1 Pulmonal venookklusive Erkrankung (PVOD)

1.4.2 Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen

Tab. 1: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH).
Aus Humbert et al, 2022.

Bei der WHO Gruppe 2 (Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen) handelt es sich um eine postkapilläre Form der PH, wobei diese sowohl isoliert postkapillär als auch kombiniert prä-/ postkapillär auftreten kann. Dies ist die häufigste Form der pulmonalen Hypertonie. Im Gegensatz zu der primären Erhöhung des Druckes in den pulmonalen Gefäßen liegt der postkapillären PH ein Rückstau des Blutes aus dem großen Kreislauf zugrunde. Dies beruht auf einer Linksherzinsuffizienz aufgrund unterschiedlicher Ursachen. Studien zufolge entwickeln zwischen 25% und 100% der Patienten mit Linksherzerkrankungen eine PH (Vachiéry et al, 2013). Es handelt sich bei der postkapillären PH also nicht um eine primäre Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks, sondern um ein sekundäres Phänomen. Dies spiegelt sich in der Erhöhung des PCWP (Wegde-Druck) wider. Per definitionem ist der PCWP bei der postkapillären PH immer erhöht, der Grenzwert wurde mit > 15 mmHg festgelegt. Innerhalb der Gruppe der postkapillären PH kann man ferner die isolierte postkapilläre PH und die kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH unterscheiden. Bei Ersterer ist alleinig der Druck im linken Vorhof erhöht, hierbei kommt es zu keiner Erhöhung des Gefäßwiderstandes (PVR) im Lungenkreislauf. Bei der kombiniert postkapillär und präkapillären PH kommt es durch Gefäßremodeling und Vasokonstriktion sekundär zu einem erhöhten Gefäßwiderstand (Humbert et al, 2022).

WHO Gruppe 2: Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

2.1 Linksatriale oder linksventrikuläre Erkrankungen

2.2 Linksseitige Vitien

Tab. 2: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankungen. Aus Humbert et al, 2022.

Im Rahmen von Lungenerkrankungen und/oder bei chronischer Hypoxie kann es ebenfalls durch hypoxische Vasokonstriktion und Remodelingvorgänge in der pulmonal-arteriellen Strombahn zu einer pulmonalen Hypertonie kommen. Es handelt sich hierbei um eine präkapilläre Form der PH, da die Gefäßregulation im präkapillären Gefäßbett auftritt. Diese Patienten bilden die WHO Gruppe 3. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen in der Entstehung dieser Subgruppe der PH sowie

diagnostische Kriterien und mögliche Therapieansätze werden ausführlich in den Abschnitten 1.5 und 1.6.4 erläutert.

WHO Gruppe 3: Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie

3.1 COPD

3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)

3.3 Gemischt obstruktiv-restriktive Lungenerkrankungen

3.4 Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation

3.5 Aufenthalt in großer Höhe

3.6 Pulmonale Dysplasien

Tab. 3: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen. Aus Humbert et al, 2022.

Eine Sonderform der pulmonalen Hypertonie ist die chronisch thrombembolische PH (CTEPH). Diese Gruppe wird als WHO Gruppe 4 bezeichnet. Auch hierbei handelt es sich um eine präkapilläre PH mit primärer Erhöhung des Widerstandes im präkapillären Gefäßbett. Nach akuten Lungenarterienembolien sind ca. 3% der Patienten von einer Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks betroffen (Martinez et al, 2018). Hier kommt es durch eine Verlegung von Arterien der Lungenstrombahn im Rahmen von thrombembolischen Ereignissen zu einem Anstieg des Gefäßwiderstandes. Durch unvollständige Auflösung von Thromben bzw ineffektive Fibrinolyse entstehen vaskuläre Umbauprozesse und fibrinöse Obstruktionen (Kim et al, 2019). Zusätzliche Risikofaktoren, eine CTEPH zu erleiden, sind Thrombophilien, Z.n. Splenektomie, ventrikuloatriale Shunts oder myelodysplastische Syndrome. Auch chronisch-entzündliche Prozesse, wie im Rahmen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder chronischer Osteomyelitis scheinen in der Pathogenese eine Rolle zu spielen (Lang et al, 2013). Der Goldstandard in der Diagnostik der CTEPH ist derzeit noch die Ventilations-/Perfusionsszintigrafie (Tunariu et al, 2007). Moderne CT-

Verfahren (Dual Beam CT) sowie MRT-Diagnostik sind jedoch in ihrer Entwicklung weit fortgeschritten und ermöglichen die Beurteilung auch kleiner, peripher gelegener Thrombembolien.

WHO Gruppe 4: Chronisch-thrombembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)

4.1 Thrombembolien der proximalen Lungenarterien

4.2 Obstruktionen der distalen Lungenarterien

4.3 Lungenembolien anderer Genese (Tumoren, Parasiten, Fremdkörper)

Tab. 4: Nomenklatur und Klassifikation der chronisch-thrombembolischen pulmonalen Hypertonie. Aus Humbert et al, 2022.

In die WHO Gruppe 5 (PH aufgrund anderer oder ungeklärter Ursache) fallen sowohl prä- als auch postkapilläre Formen der PH.

Bei der Sarkoidose kann eine pulmonale Hypertonie in allen Stadien der Erkrankung auftreten, ist jedoch bei fortgeschrittener Erkrankung häufiger (Bourbonnais et al, 2008). So wurde in einem Kollektiv von Sarkoidosepatienten, die auf eine Lungentransplantation warteten, eine Prävalenz von über 70% gefunden (Shorr et al, 2005).

Pathophysiologisch ist die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks bei der Sarkoidose multifaktoriell, es können sowohl prä- als auch postkapilläre Formen auftreten. Bei der präkapillären Genese werden granulomatöse Veränderungen der Gefäße in der pulmonal-arteriellen Strombahn diskutiert, eine mögliche Ursache könnte aber auch die externe Kompression pulmonaler Gefäße durch ausgeprägte Lymphome im Mediastinum sein (Huiteima et al, 2016). Bei kardialer Beteiligung der Sarkoidose mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kann es zu einer postkapillären PH kommen (Huiteima et al, 2016).

Die Histiozytosis X oder Langerhanszell-Histiozytose ist eine sehr seltene Lungenparenchymerkrankung, die stark mit dem Inhalationsrauchen assoziiert ist. Durch Zytokinaktivierung kommt es zum Rekrutment und zur Aktivierung der

Langerhanszellen in den kleinen Atemwegen mit konsekutiver interstitieller und vaskulärer Schädigung (Suri et al, 2012). Histopathologische Untersuchungen haben einen Unterschied in der Vaskulopathie bei Histiozytosis X zu anderen chronischen Lungenerkrankungen ergeben (Farthouk et al, 2000). Daher wird diese seltene Form der PH der WHO Gruppe 5 und nicht der WHO Gruppe 3 zugeordnet.

Eine ebenso extrem seltene Erkrankung ist die Lymphangioliomyomatose (LAM), von der vorwiegend jüngere Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind. Bei der LAM kommt es zur Infiltration des Interstitiums durch glatte Muskulaturzellen und zur zystischen Destruktion des Lungenparenchyms (Juvet et al, 2006). Spontan- und Chylothoraces treten gehäuft auf. Die Pathogenese der PH ist multifaktoriell. Zum einen tragen die Hypoxie und die Rarefizierung des Gefäßbetts durch die zystischen Läsionen zur Entstehung der PH bei, andererseits kommt es auch zur direkten Proliferation von glatter Muskulatur in der Gefäßwand (Cottin et al, 2012). Daher fällt auch diese Erkrankung in die WHO Gruppe 5.

WHO Gruppe 5: PH aufgrund anderer oder ungeklärter Ursache (z.B. Sarkoidose, Histiozytosis X, Lymphangioliomyomatose)

Tab. 5: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie aufgrund anderer oder ungeklärter Ursache. Aus Humbert et al, 2022.

1.3 Hämodynamische Definitionen

Die Kriterien zur Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie wurden zuletzt 2018 in der Nizza-Konferenz überarbeitet (Simmoneau et al, 2019). Vorgeschlagen wurde eine Senkung des Schwellenwertes des invasiv mittels Rechtsherzkatheters gemessenen pulmonal arteriellen Drucks auf >20 mmHg. Von 1973 (1. PH-Konsensus Konferenz) bis 2018 galt ein pulmonal-arterieller Druck von ≥ 25 mmHg in Ruhe als Grenzwert für die Diagnose einer PH, der Bereich zwischen 21 und 24 mmHg wurde als Grenzbereich angesehen (auch „latente“ PH genannt). Jedoch wurde seit 2013 in mehreren Studien gezeigt, dass die Höhe des mPAP einerseits unabhängig von der Genese der PH mit der Mortalität korreliert und andererseits bereits Drücke von 21-24 mmHg mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert sind. Zudem wurde

vorgeschlagen, den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) in die Definition der präkapillären pulmonalen Hypertonie aufzunehmen. Die untersuchten Patientengruppen wiesen sowohl PH aufgrund von Lungenerkrankungen und CTEPH als auch PH bei Sklerodermie auf. Dies bildete die Rationale für die Änderung der hämodynamischen Definition (Simmoneau et al, 2019).

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung gilt nach wie vor als Goldstandard zur Diagnosestellung einer PH und um spezifische medikamentöse Therapieoptionen einleiten zu können. Insbesondere kann anhand der hämodynamischen Parameter mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP), postkapillärer Wegedruck (PCWP) und pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) die Einteilung in präkapilläre PH und postkapilläre PH vorgenommen werden.

Definition	6th World Symposium on Pulmonary Hypertension	ESC/ERS Leitlinien 2015	WHO Gruppe
Pulmonale Hypertonie (PH)	mPAP > 20 mmHg	mPAP ≥25 mmHg	1-5
Präkapilläre PH	mPAP > 20mmHg PAWP ≤ 15mmHg PVR ≥ 3 WU	mPAP ≥25 mmHg PAWP ≤ 15mmHg	1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH	mPAP >20 mmHg PAWP > 15 mmHg	mPAP ≥25 mmHg, PAWP > 15mmHg	
Isolierte postkapilläre PH	mPAP > 20mmHg PAWP > 15mmHg PVR < 3 WU	DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WU	2, 5
Kombinierte prä-und postkapilläre PH	mPAP > 20mmHg PAWP > 15mmHg PVR ≥ 3 WU	DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU	2, 5

Tab. 6: Hämodynamische Definitionen PH gemäß ESC/ERS-Leitlinien 2015 und Vorschlag des 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (mod. nach Rosenkranz et al, 2019)

1.4 Klinische Einteilung und Risikobewertung

Neben der hämodynamischen Einteilung nach den im Rechtsherzkatheter gemessenen Drücken gibt es eine klinisch-funktionelle Einteilung nach WHO (WHO-Funktionsklasse).

- o Klasse I
 - Asymptomatische pulmonale Hypertonie
 - Niedriges Risiko hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität
- o Klasse II
 - Beschwerdefreiheit in Ruhe
 - Dyspnoe, Leistungsminderung oder Synkopen bei stärkerer körperlicher Belastung
 - Niedriges Risiko hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität
- o Klasse III
 - Beschwerdefreiheit in Ruhe
 - Dyspnoe, Leistungsminderung oder Synkopen bei leichter körperlicher Belastung
 - Intermediäres Risiko hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität
- o Klasse IV
 - Dyspnoe und Synkopen bereits in Ruhe
 - Manifeste Rechtsherzinsuffizienz
 - Hohes Risiko hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität

(mod. nach Humbert et al, 2022)

Die Risikobewertung bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie sollte im Behandlungs- und Therapieverlauf in regelmäßigen Abständen überprüft werden (Humbert et al, 2022). Hierfür werden funktionelle, bildgebende und hämodynamische Parameter herangezogen. Das Risiko (niedrig, intermediär oder hoch) bezieht sich auf die Mortalität und die Morbidität. So liegt die 1-Jahres-Mortalität in der niedrigen

Risikogruppe bei <5%, in der mittleren Risikogruppe bei 5-10% und in der höchsten Risikogruppe bei >10% (Humbert et al, 2022). Ob sich diese Einschätzungen auf Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie, z.B. PH bei Lungenerkrankungen, übertragen lässt, ist nicht geklärt.

Prognosefaktoren	Niedriges Risiko (<5%)	Intermediäres Risiko (5-20%)	Hohes Risiko (>20%)
Klinische Zeichen der Rechtsherzdekompensation	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden	Vorhanden
Zunahme der Beschwerden	nein	langsam	schnell
Synkope	Nein	Gelegentlich	Häufig
WHO Funktionsklasse	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165-440 m	<165 m
Spiroergometrie	VO ₂ max >15 ml/min/kg (>65% des Soll) VE/VO ₂ slope < 36	VO ₂ max 11-15 ml/min/kg (35-65% des Soll) VE/VO ₂ slope 36-44,9	VO ₂ max <11 ml/min/kg (<35% des Soll) VE/VO ₂ slope ≥45
NT-pro-BNP	< 300 ng/l	300 – 1400 ng/l	> 1400 ng/l
Bildgebung (Echokardiographie, Kardio-MRT)	RA < 18 cm ² Kein Perikarderguss	RA 16- 18 cm ² Kein oder minimaler Perikarderguss	RA > 18 cm ² Perikarderguss
Hämodynamik	RAP < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	RAP 8-14 mmHg CI 2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60- 65%	RAP > 14 mmHg CI < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 %

Tab. 7a: 3-Stufen-Risikostufenmodell bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, mod. nach Galiè et al, 2015.

In der aktuellen Leitlinie der ERS von 2022 (Humbert et al, 2022) wird ein aktualisiertes, 4-stufiges Risikomodell vorgestellt. Hier wird die bisherige Kategorie „intermediär“ in „intermediär hoch“ und „intermediär niedrig“ aufgeteilt. Im Vergleich zu dem dreistufigen Modell zeigen sich klinische und hämodynamische Veränderungen in der intermediären Risikogruppe frühzeitiger, was eine differenziertere Abschätzung des Mortalitätsrisikos und möglicher Therapieentscheidungen ermöglicht (Humbert et al, 2022). Dieses 4-Stufen-Modell findet vor allem bei der Verlaufsbeobachtung der Erkrankung nach Einleitung der initialen Therapie Verwendung (s. Seite 31).

Prognosefaktoren	Niedriges Risiko	Intermediär-niedriges Risiko	Intermediär-hohes Risiko	Hohes Risiko
Punkte	1	2	3	4
WHO Funktionsklasse	I oder II	-	III	IV
6MWD	>440	320-440	165-319	<165
BNP oder	<50	50-199	200-800	>800
NT-proBNP (ng/l)	<300	300-649	650-1100	>1100

Tab. 7b: 4-Stufen-Risikostufenmodell bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, mod. nach Humbert et al, 2022.

1.5 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen

1.5.1 Prävalenz und prognostische Bedeutung

Innerhalb der Gesamtheit der Patienten mit PH ist die Gruppe 3 (PH assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie) nach der PH bei Linksherzerkrankungen die

zweithäufigste Entität. Am häufigsten tritt die Erkrankung bei Patienten mit den pulmonalen Grunderkrankungen COPD, IPF oder CPFE auf (Olschewski et al, 2016). Zudem gibt es weitere seltene Lungenkrankheiten, bei denen eine PH auftreten kann, wie z. B. die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose und Lymphangioliomyomatose. Das Vorliegen einer PH ist für chronisch lungenkranke Patienten mit einer Verschlechterung der Lebensqualität, erhöhten Rate an Hospitalisierungen sowie erhöhter Mortalität assoziiert (Nathan et al, 2019). Zudem zeichnen sich Patienten mit PH bei Lungenerkrankungen durch eine reduzierte Funktionalität und höheren Sauerstoffbedarf aus. Es konnte insbesondere gezeigt werden, dass bereits ein mittlerer pulmonalarterieller Druck von >19 mmHg mit signifikanter Einschränkung der Prognose sowohl bei COPD als auch bei IPF assoziiert ist. Zusätzlich zum mPAP sind als signifikante Prognoseparameter insbesondere die Diffusionskapazität (DLCO) und der pulmonal vaskuläre Widerstand (Pulmonal vascular resistance, PVR) zu nennen. Sowohl bei COPD als auch bei IPF war ein erhöhter PVR in verschiedenen Studien mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [Rose et al, 2019 / Nadrous et al, 2005].

1.5.2 Pathogenese der PH bei Lungenerkrankungen und chronischer Hypoxie

Obwohl dieser Form der PH verschiedene Entitäten zugrunde liegen können, stellt neben den Lungenparenchymveränderungen die chronische Hypoxie einen wesentlichen gemeinsamen pathogenetischen Faktor dar. Die Hypoxie führt zu einer reflektorischen Vasokonstriktion, die auf verschiedenen Mechanismen auf Molekularebene beruht (Young et al, 2019 / Weissmann et al, 2001). Dieser Vorgang wurde bereits 1946 durch Von Euler und Liljestrand beschrieben. Durch die Vasokonstriktion wird das Blut in besser oxygenierte Lungenabschnitte geleitet und somit das Ventilations-/Perfusionsverhältnis optimiert. Die Gefäßregulation findet hierbei am präkapillären Gefäßbett statt (Weissmann et al, 2001). Vermittelt wird die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion akut durch ein komplexes Zusammenspiel von mehreren Signalwegen, die eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration zur Folge haben (Sommer et al, 2008). Zudem trägt eine Reduktion der NO-Bioverfügbarkeit zum Erhalt der Vasokonstriktion bei (Ghofrani et al, 2006).

Eine Dysfunktion des Endothels in der Entstehung und Entwicklung der PH scheint auf Molekularebene eine zentrale Rolle zu spielen (Seeger et al, 2013). Hierbei kommt es

zu einem Ungleichgewicht von vasoaktiven Mediatoren, wie z.B. Stickstoffmonoxid (NO), Prostacyclin (PGI₂), Serotonin (5-HT) und Endothelin (ET). Die Ausschüttung von NO und PGI₂ wird downreguliert, was zu einer Vasokonstriktion führt. Wenn dieser Vorgang akut auftritt, ist er bei Verbesserung des Sauerstoffangebotes reversibel. Herrscht jedoch, wie bei chronischen Lungenerkrankungen mit kompromittiertem Gasaustausch, eine chronische Hypoxie vor, ist mit einer lang andauernden Vasokonstriktion in nahezu allen Lungenarealen zu rechnen.

Bei länger andauernder Hypoxämie kommt es zu einer Fixierung der Vasokonstriktion durch Gefäßumbauprozesse, dem sogenannten Remodeling. Das Remodeling ist der zweite wesentlicher Faktor in der Entstehung der pulmonalen Hypertonie bei chronischer Hypoxie. Hierbei entstehen Veränderungen in den drei Kompartimenten der Gefäßwand (Intima, Media und Adventitia) und deren zellulären Bestandteilen (Endothel, glatte Muskulatur und Fibroblasten) (Tuder, 2017). In den Endothelzellen kommt es im Rahmen des Remodelings zu Hypertrophie, Ödem und Fibrosierungen. Dies geschieht durch Zunahme der Permeabilität des Endothels mit Einstrom von vasoaktiven Mediatoren sowie Aktivierung von Proteasen (Schermuly et al, 2011). Durch welche Mechanismen genau die Endothelzellen auf ein hypoxisches Milieu reagieren, ist nicht völlig geklärt, es wird jedoch vermutet hierbei mehrere Arten von Ionenkanälen eine Rolle spielen (vorrangig Kalium- und Kalziumkanäle) (Mittal et al, 2012). Im Bereich der Media kommt es bei chronischer Hypoxie zu Hypertrophie und Proliferation von glatten Muskulaturzellen. Auch hierbei scheinen Kalziumionen eine wichtige Rolle zu spielen, sowohl beim Erhalt der Vasokonstriktion auch als Anreiz zur Proliferation. Der Kalziuminflux wird durch Upregulation von nichtselektiven Ionenkanälen verstärkt. Diese Upregulation wird durch die so genannten HIFs (Hypoxia inducible Factors) vermittelt (Pullamsetti et al, 2020). Hierbei handelt es sich um Transkriptionsfaktoren, deren Untereinheiten (HIF-1 α , HIF-2 α und HIF-3 α) sowohl in endothelialen Zellen als auch in glatten Muskulaturzellen vorkommen. Auf Zellebene tragen zudem vermutlich inflammatorische Prozesse zur Entwicklung der PH bei (Pugliese et al, 2015).

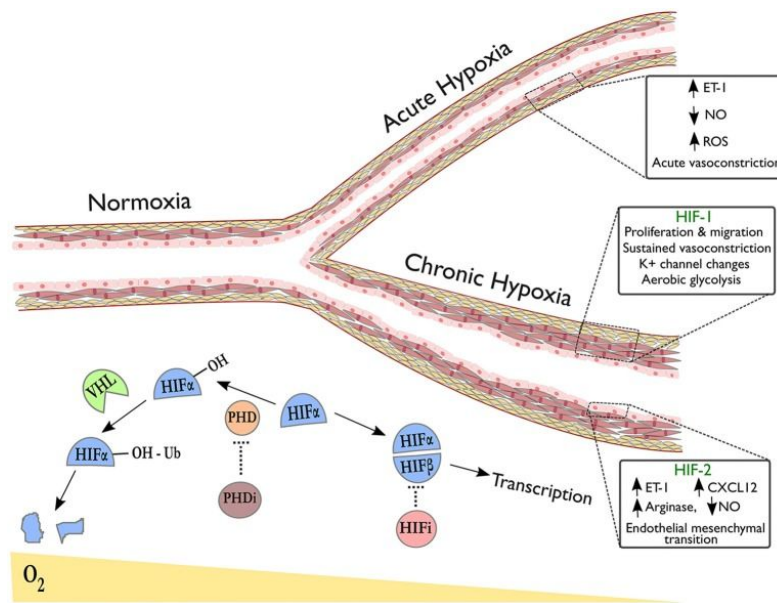


Abb 1: Reaktionen der pulmonal arteriellen Gefäße auf Hypoxie und der Einfluss auf HIF-Isoformen auf Remodeling-Vorgänge. Der rechte obere Abschnitt dieses Gefäßes stellt die Vasokonstriktion bei akuter Hypoxämie dar, als Folge von Redoxreaktionen und NO-Signalübertragung mit Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren. Der untere Abschnitt zeigt das Gefäß-Remodeling als Folge von chronischer Hypoxie, insbesondere HIF-vermittelte Prozesse (Deletion von HIF-Isoformen in Endothelzellen (HIF-2 α) und glatten Muskelzellen (HIF-1 α)). Das untere Schema zeigt den Abbau von HIF- α -Einheiten im von-Hippel-Lindau (VHL)-Pathway. Im hypoxischen Milieu oder nach Behandlung mit Prolyl-Hydroxylase-Inhibitoren (prolyl hydroxylase inhibitors (PHDi)) kommt es zu HIF- α -Stabilisierung sowie zur Dimerisierung von HIF- β , welches die Transkription der Zielgene bewirkt. HIF-Inhibitoren (HIFi) mit spezifischer Aktivität gegen HIF-2 α sind Gegenstand klinischer Forschungsstudien. Mod. nach Young et al, 2019.

Auch die Rechtsherzhypertrophie, die in der Folge der Vasokonstriktion bei chronischer Hypoxie entsteht, scheint teilweise durch HIFs vermittelt zu werden. Die HIFs bewirken in den Myozyten des rechten Herzens einen Remodelling-Effekt, wobei HIF-1 eher eine protektive Rolle zu spielen scheint. Zudem ergab sich im Tiermodell ein erniedrigtes Herzzeitvolumen unter chronischer Hypoxie, welches in HIF-1a-defizienten Mäuseherzen nicht auftrat. Daher wird vermutet, dass HIF-Signaltransduktion auch kardial- funktionell eine Rolle spielt (Smith et al, 2020).

Die Proliferation der Endothelzellen wird durch endotheliale Wachstumsfaktoren (Vascular endothelial growth factor (VEGF)) reguliert. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Hemmung dieser VEGF-Rezeptoren durch Tyrosinkinaseinhibitoren in Kombination mit chronischer Hypoxie zu pulmonal vaskulärem Remodelling mit Ausbildung einer schweren PAH führt (Taraseviciene- Stewart et al, 2001). Bei Ratten, die einen Tyrosinkinaseinhibitor (SU5416) erhielten und zudem für 21 Tage einem hypoxischen Milieu mit 10% Sauerstoff ausgesetzt wurden, kam es zur Ausbildung einer schweren PAH. Zusätzlich entwickelten diese Tiere bildgebend im *in vivo* high-resolution CT und histologisch ein Lungenemphysem (Kojonazarov et al, 2019).

Neben der Hypoxämie als Schlüsselfaktor in der Pathogenese der PH gibt es Daten, die einen zusätzlichen Effekt von Hyperkapnie postulieren [Zuoyou et al, 2019 / Ooi et al, 2000]. Bereits 1970 wurde im Tiermodell gezeigt, dass erhöhte pCO₂-Werte zu einer Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße führen und dass dieser Effekt möglicherweise additiv zur hypoxischen Vasokonstriktion wirkt (Barer et al, 1970). Diese Effekte scheinen an NO-vermittelte Signalwege geknüpft zu sein (Ketabchi et al, 2009). Neben dem akuten vasokonstriktiven Effekt bei akut aufgetretener Hyperkapnie, der eine Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses bewirken kann, gibt es auch Hinweise auf eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks bei chronischer Hyperkapnie (Zuoyou et al, 2019). Daher ist eine Behandlung des chronisch hyperkapnischen Lungenversagens ein wichtiger zusätzlicher Baustein in der Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen.

Zudem gibt es möglicherweise genetische Polymorphismen, die den Schweregrad der PH bei COPD Patienten beeinflussen (Humbert et al, 2022). Ein klarer Zusammenhang mit spezifischen genetischen Veränderungen, die zur Entstehung der PH bei Lungenerkrankungen beitragen (wie bei der IPAH), konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Einige Arbeitsgruppen haben sich zudem mit der Entstehung von PH auf zellulärer und molekularer Ebene speziell bei COPD-Patienten beschäftigt (Barberà et al, 2003 / Gredic et al, 2021). Es konnte gezeigt werden, dass inflammatorische Stimuli zur endothelialen Dysfunktion sowie Proliferation der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand und somit zum Remodeling beitragen. Hierbei scheint vor allem endothelial nitric oxide synthase (eNOS) eine Rolle zu spielen. Diese Veränderungen treten auch

bei Patienten mit geringer funktioneller Einschränkung oder gar normaler Lungenfunktion auf (Barberà et al, 2003). Bei COPD-Patienten scheint es überdies zu einer vermehrten Expression von Vascular endothelial growth factor (VEGF) in den Endothelzellen zu kommen (Santos et al, 2003). Dieser Wachstumsfaktor trägt zur Proliferation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen und somit zum Remodeling bei. Es konnte gezeigt werden, dass Zigarettenrauch sowie verminderte NO-Synthese eine Upregulation von VEGF bewirken (Wasada et al, 1998). Auch diese Mechanismen treten bereits im Anfangsstadium der COPD auf und betreffen vor allem die glatte Muskulatur in der Gefäßwand mit konsekutiver Verdickung der Gefäßwand.

Im Mausmodell traten die Effekte des Zigarettenrauchs auf die pulmonale Zirkulation vor der Entwicklung des Emphysems auf, wobei hier die Isoform iNOS (inducible nitric oxide synthase) als ausschlaggebendes Enzym angesehen wird (Seimetz et al, 2011). Die Inhibition von iNOS führte zu einer Rückbildung des Emphysems und der PH. Somit könnte eine selektive iNOS-Inhibition einen möglichen Therapieansatz in der Behandlung von PH und Lungenemphysem darstellen.

Aktuelle Forschungen haben sich mit der Rolle von HIF-2 in der Pathogenese der PH bei COPD befasst (Myronenko et al, 2023). Bei Überexpression von HIF-2 sind die vaskulären Veränderungen in der Lunge (Remodelling), die zur PH führen, prädominant. In den Endothelzellen von menschlichen Emphysemlungen hingegen wurde eine verminderte Expression von HIF-2 α gefunden. Im Mausmodell führte die Deletion von HIF-2 α ebenfalls zur Emphysementwicklung. Somit könnte die Up- oder Downregulation von HIF-2 einen molekularen „Switch“ in der Entwicklung von vaskulären bzw emphysematösen Veränderungen in der Pathogenese der COPD darstellen.

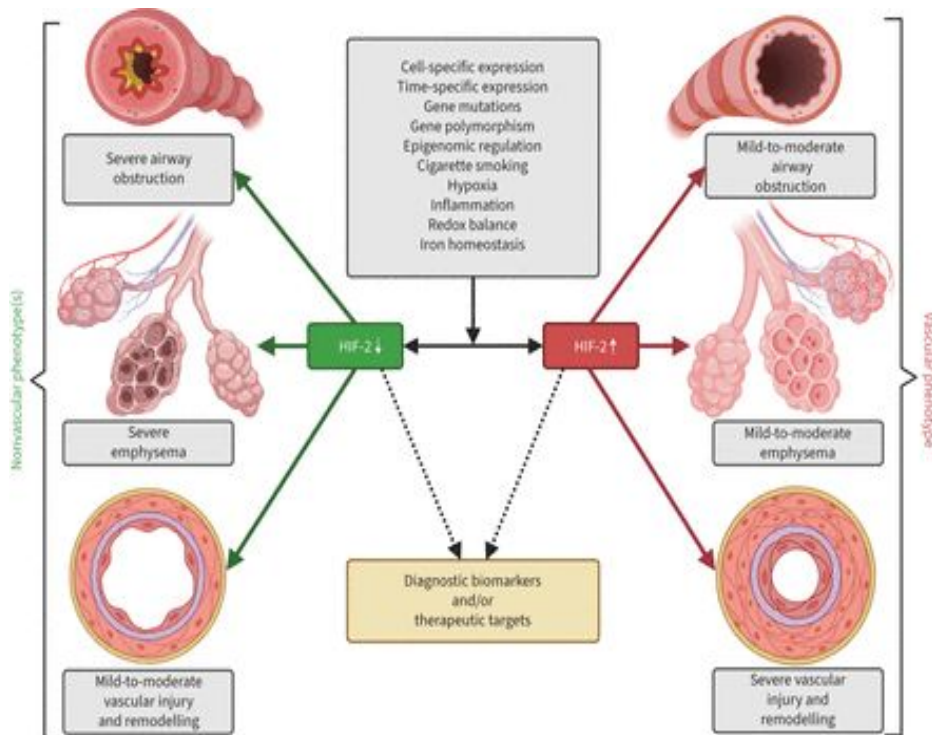


Abb. 2: Up- und Downregulation von HIF-2 als Schlüsselregulator der Pathogenese bei COPD. Aus Myronenko et al, 2023.

1.5.3 Diagnostik bei Verdacht auf PH bei Lungenerkrankungen

Die Diagnose einer PH bei chronisch lungenkranken Patienten erfordert eine multimodale Diagnostik mittels nichtinvasiver und invasiver Verfahren. Die Komplexität der Erkrankung macht eine fundierte, fachärztliche Diagnostik (inklusive Rechtsherzkatheter) und Therapie in ausgewiesenen Fachzentren notwendig. Die Diagnostik einer mit Lungenerkrankung assoziierter PH sollte nach den ERS-Guidelines von 2015 erfolgen. Angestrebt werden sollte eine diagnostische Abklärung in einer stabilen Phase der Grunderkrankung. Allerdings wird die Diagnosestellung einer PH bei Lungenerkrankungen oftmals verzögert, da sich die klinischen Symptome nicht wesentlich von denen der Grunderkrankung unterscheiden (z.B. Dyspnoe, Husten). Zudem wird die Indikation zum Rechtsherzkatheter oft erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf der zugrundeliegenden Lungenerkrankung gestellt. Es ist also zu befürchten, dass Patienten mit LD-PH unterdiagnostiziert und somit unterversorgt werden.

Bei den invasiven Untersuchungsmethoden steht, wie oben erwähnt, der Rechtsherzkatheter als Goldstandard an erster Stelle. Er sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer PH durchgeführt werden, bei denen sich aus der Untersuchung eine mögliche Konsequenz für die weitere Behandlung ergibt (Nathan et al, 2019). Neben der für die Therapie entscheidenden Kategorisierung in prä- und postkapilläre PH kann mittels Rechtsherzkatheter die Wirksamkeit der Therapie überprüft werden oder eine klinische Verschlechterung bestätigt werden.

In den ERS-Guidelines (2015) wird vorgeschlagen, pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen anhand der folgenden hämodynamischen Parameter zu definieren:

Nomenklatur	Hämodynamische Befunde im RHK
COPD/IPF/CPFE ohne PH	mPAP < 25 mmHg
COPD/IPF/CPFE mit PH	mPAP \geq 25 mmHg
COPD/IPF/CPFE mit schwerer PH	mPAP \geq 35 mmHg oder mPAP \geq 25 mmHg und CI < 2,5 l/min/m ²

Tab. 8: Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen, mod. nach Galiè et al, 2016.

Nach der Nizza-Konferenz 2018 ändern sich die Kategorien wie folgt:

- 1) Chronische LE ohne PH : mPAP < 21 mmHg **oder** mPAP 21-24 mmHg und PVR < 3 WU
- 1) Chronische LE mit PH: mPAP 21-24 mmHg und PVR \geq 3 WU **oder** mPAP 25-34 mmHg
- 2) Chronische LE mit schwerer PH: mPAP \geq 35 mmHg **oder** mPAP \geq 25 mmHg mit niedrigem CI (< 2,0 l/min/m²)

Der Schweregrad der PH korreliert jedoch nur schwach mit der Schwere der pulmonalen Grunderkrankung (Galiè et al, 2016). Bei Patienten mit schwerer PH bei nur leicht- bis mittelschwer ausgeprägter Lungenerkrankung ist die Unterscheidung zwischen einer PH als Folge der Lungenerkrankung und einer PAH zusätzlich zur Lungenerkrankung daher unter Umständen schwierig. Erschwerend kommt hinzu, dass sich die Symptome der pulmonalen Grunderkrankung und die durch die PH verursachten Symptome meist nicht wesentlich unterscheiden (e.g., Dyspnoe, Husten und verminderte körperliche Leistungsfähigkeit). In der Leitlinie wird daher ausdrücklich empfohlen, dass solche Patienten in einem Zentrum für PH evaluiert werden sollten, in denen gleichzeitig auch eine Expertise für Lungenerkrankungen besteht. Es sollten andere Ursachen der PH, wie z.B. eine CTEPH, ausgeschlossen werden. Zudem gibt es Hinweise, dass eine hochgradig eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO), reduzierte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) und Entsättigung unter Belastung hinweisend auf eine PH bei Lungenerkrankung sein können (King et al, 2020). Zusammen mit bildgebenden Verfahren und hämodynamischen Kriterien ist eine Zuordnung der Patienten zu WHO Gruppe 1 oder 3 möglich, wie sich in der nachfolgenden Tabelle zeigt.

Kriterien, die WHO Gruppe 1 wahrscheinlich machen	Diagnostik	Kriterien, die WHO Gruppe 3 wahrscheinlich machen
---	-------------------	---

Normal bis leicht eingeschränkt FEV1 > 60% bei COPD FVC > 70% bei IPF erniedrigte DLCO in Relation zum Ausmaß der obstruktiven/restriktiven Veränderungen	Lungenfunktion	Mittel- bis hochgradig eingeschränkt FEV1 < 60% bei COPD FVC < 70% bei IPF DLCO „passt“ zu obstruktiven/restriktiven Veränderungen
Keine oder geringe Veränderungen des Parenchyms oder der Luftwege	HR-CT	Charakteristische Veränderungen des Parenchyms oder der Luftwege
Mittelschwere bis schwere PH	Hämodynamik Rechtsherzkatheter Echokardiografie	Leichte bis mittelschwere PH
vorhanden Hinweise auf ausgeschöpfte kardiale Reserve	Nebenkriterien weitere PH-Risikofaktoren (HIV, Bindegewebserkrankung, BMPR-2-Mutation...) Belastungsuntersuchungen	nicht vorhanden Hinweise auf ausgeschöpfte ventilatorische Reserve

Tab. 9: Zuordnung von Patienten mit Lungenerkrankungen in PH Diagnosegruppe 1 und PH Diagnosegruppe 3. Mod. nach Nathan et al, 2019.

Neben der hämodynamischen Klassifikation ist daher die funktionelle und bildgebende Diagnostik in der Abklärung bei Verdacht auf LD-PH von entscheidender Bedeutung. Insbesondere die DLCO scheint hierbei eine maßgebliche Rolle in der nichtinvasiven

Diagnostik der PH zu spielen. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine erniedrigte DLCO vor allem in der Erkennung von Frühstadien der PH bei chronisch lungenkranken Patienten hilfreich sein kann. Zudem ist eine niedrige DLCO mit einer erhöhten Mortalität bei LD-PH assoziiert (Rose et al, 2019 / Chaouat et al, 2005). Eine erniedrigte DLCO wird jedoch von vielen Faktoren beeinflusst (z.B. interstitielle Veränderungen, Obstruktion, Herzinsuffizienz, Raucherstatus), so dass verschiedene Pathomechanismen die Prognose beeinflussen können (Stadler et al, 2019).

Pro BNP ist als Biomarker ein wichtiges zusätzliches diagnostisches Element, sowohl in der Primärdiagnostik als auch zur Verlaufsbeurteilung von PH. Das natriuretische Peptid wird bei Überdehnung des Ventrikels freigesetzt und ist daher ein Indikator für eine Rechtsherzbelastung (Nagaya et al, 1998).

Die transthorakale Echokardiografie als Screening-Methode bei Verdacht auf LD-PH findet in den ERS-Guidelines eine Klasse IC-Empfehlung. Allerdings ist die Methode durch die oft schlechte Schallbarkeit von chronisch lungenkranken Patienten häufig limitiert (Elia et al, 2019).

Bezüglich der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik der PH bei Lungenerkrankung kommt vor allem der Schnittbildgebung eine wichtige Rolle zu. Dieser kann eine Röntgen-Übersichtsaufnahme des Thorax vorangehen. Eine normale Röntgen-Thorax Aufnahme schließt das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie nicht aus, hinweisend für PH können jedoch eine Kardiomegalie und/oder eine vergrößerte Pulmonalarterie mit Kalibersprung zu den peripheren Gefäßen sein. Mittels Computertomografie können sowohl Parenchymveränderungen als auch Pathologien der Pulmonalgefäße (vor allem in Hinblick auf chronisch thrombembolische Ereignisse) beurteilt werden.

Emphysematöse Veränderungen oder fibrosierende interstitielle Prozesse machen eine PH Klasse 3 wahrscheinlich. Stauungsbedingte Phänomene, wie Milchglastrübungen oder Pleuraergüsse, können hingegen auf eine postkapilläre Komponente der PH hinweisen. Zudem kann die CT-Diagnostik zur Diagnosestellung seltener Entitäten, wie z.B. der pulmonal-venookklusiven Erkrankung (PVOD) oder der pulmonal kapillären Hämangiomatose, beitragen (Kiely et al, 2019).

Nuklearmedizinische Untersuchungen (Ventilations-/Perfusionsszintigraphie) sind vor allem zur Diagnostik der CTEPH richtungsweisend. Charakteristisch für die CTEPH

sind hierbei keilförmige periphere Defekte in der Perfusion mit Mismatch zur Ventilation (Kiely et al, 2019).

1.5.4 PH bei COPD

Die Auswirkungen von PH als Komorbidität und prognoserelevanten Faktor bei COPD-Patienten sind in den letzten Jahren in mehreren Studien untersucht worden. Bereits 2001 wurde in einer Arbeit der „natürliche Verlauf“ der PH in einer Kohorte von 131 COPD-Patienten untersucht (Kessler et al, 2001). Es konnte gezeigt werden, dass sich im Krankheitsverlauf bei zunehmender Hypoxie bei etwa 25% der Patienten (Beobachtungszeitraum 6 Jahre) eine milde bis mittelschwere pulmonale Hypertonie bei erhaltenem Herzzeitvolumen entwickelt. Bei ca. 1% der COPD-Patienten kann überdies eine schwere PH, definiert als $mPAP > 40$ mmHg, im Krankheitsverlauf auftreten (Chaouat et al, 2005 / Nathan et al, 2019). Bei fortgeschrittener COPD (Grad IV der Obstruktion) ist laut mehrerer Studien von einem mittleren pulmonalarteriellen Druck > 20 mmHg bei bis zu 90% der Patienten auszugehen (Nathan et al, 2019). Es haben sich überdies bereits mehrere Arbeitsgruppen mit dem Versuch einer Definition eines „Phänotyps“ von COPD-Patienten befasst, bei denen sich mit größerer Wahrscheinlichkeit eine PH im Krankheitsverlauf entwickelt. Dieser Phänotyp zeichnet sich insbesondere durch Hypoxämie und erniedrigte Diffusionskapazität aus, der Grad der Obstruktion scheint dagegen weniger ins Gewicht zu fallen (Nathan et al, 2019 / Hurdman et al, 2013).

2013 wurde in der britischen ASPIRE-Studie (Hurdman et al, 2013) eine größere Gruppe (n= 1737) von COPD-Patienten auf das Vorliegen einer PH untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer $FEV_1/VC < 70\%$ in einer stabilen Krankheitsphase. Von den etwa 100 Patienten, bei denen eine PH mittels Rechtsherzkatheter diagnostiziert wurde, litten ca die Hälfte an einer milden bis mittelschweren ($mPAP 25-39$ mmHg) PH und etwas über der Hälfte der Patienten an einer schweren ($mPAP > 40$ mmHg) PH. Die Patienten mit schwerer PH zeichneten sich durch ein erniedrigtes Herzzeitvolumen, schlechtere Funktionalität sowie kompromittierten Gasaustausch (Hypoxie und Hypokapnie, letztere mutmaßlich als Kompensationsversuch zur Verbesserung der Oxygenierung) aus, das Ausmaß des

Emphysems sowie der spirometrische Grad der Obstruktion korrelierten jedoch nicht linear mit der Schwere der PH. Die Mortalität in der Gruppe der Patienten mit schwerer PH war signifikant erhöht. Die verminderte körperliche Leistungsfähigkeit von lungenkranken Patienten mit PH bestätigte sich auch in anderen Studien (Blanco et al, 2020).

1.5.5 PH bei IPF

Auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen tritt eine PH als Komorbidität und prognosebestimmenden Faktor im Krankheitsverlauf auf. Die Häufigkeit der PH bei IPF wird vor allem in frühen Stadien der Lungenerkrankung bislang eher unterschätzt (Kimura et al, 2013). Demzufolge kann eine schwere PH bei bis zu einem Drittel der Patienten mit IPF nachgewiesen werden (Nadrous et al, 2005). Im Endstadium der fibrosierenden Lungenerkrankung geht man sogar von einer pulmonalen Hypertonie in bis zu 60% der Fälle aus (Nathan et al, 2019). Die Prävalenz der Erkrankung steigt mit zunehmender Schwere der Grunderkrankung, sowie bei einem kombinierten Krankheitsbild mit Emphysem, der CPFE („combined pulmonary fibrosis and emphysema“) (Lettieri et al, 2006 / Cottin et al, 2010). Wie bei den Patienten mit COPD ist auch bei IPF-Patienten das Auftreten einer PH mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Über genetische Faktoren, die eine Entwicklung der PH bei IPF begünstigen, ist bislang wenig bekannt (Collum et al, 2017).

Die PH bei Lungenfibrose beruht nicht allein auf der fibrosierenden Zerstörung des Lungenparenchyms und der hypoxischen Vasokonstriktion, wie einige Studien gezeigt haben (Ruffenach et al, 2020).

Auf der molekularen Ebene scheinen verschiedene Mediatoren (z.B. Endothelin 1 (ET-1), transforming growth factor- (TGF-) β , Prostaglandin (PG) E₂, bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMP2)) eine Rolle sowohl in der Pathogenese der Fibrose als auch in der Entwicklung der PH zu spielen (Collum et al, 2017). Durch die interstitiellen Veränderungen kommt es zu einer Zerstörung des alveolokapillären Gefäßbettes mit konsekutivem Ventilations-Perfusions-Mismatch sowie hypoxischer Vasokonstriktion (Zou et al, 2020). Durch den erhöhten Widerstand im pulmonalen Gefäßbett erhöht sich der rechtsventrikuläre Druck, welches schlußendlich ein Rechtsherzversagen zur Folge haben kann (Yogeswaran, 2020).

1.6 Therapie der pulmonalen Hypertonie

Bei der Therapie der pulmonalen Hypertonie unterscheidet man zwischen allgemeinen Therapiemaßnahme sowie spezifischer pulmonal vasoaktiver Therapie.

1.6.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen

Sauerstoff ist laut den aktuellen Leitlinien bei Patienten mit manifester Hypoxämie (pO_2 in Ruhe < 60 mmHg) sowie bei Desaturation unter Belastung indiziert.

Der Einsatz von **Diuretika** sollte bei Rechtsherzdekompensation mit Überwässerung erwogen werden. Hierbei sollte ein Volumenmangel vermieden werden, um eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie Elektrolyentgleisungen zu vermeiden (Humbert et al, 2022).

Der generelle Einsatz von **Antikoagulanzen** wird nicht mehr empfohlen, diese sollten nur bei entsprechender Indikation angewendet werden (Humbert et al, 2022). Eine sichere Indikation stellt die chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie dar. Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass auch bei Patienten mit IPAH gehäuft thrombembolische Ereignisse vorliegen (Fuster et al, 1984). Für hereditäre Formen der PH sowie die PAH assoziiert mit Appetitzüglern ist die Datenlage weniger homogen (Humbert et al, 2022), dennoch besteht auch für diese Patientengruppe eine Klasse IIb-Empfehlung zur oralen Antikoagulation.

Bezüglich der allgemeinen Therapiemaßnahmen spielen zudem **Physiotherapie** und **Rehabilitationsmaßnahmen** eine wichtige Rolle. Auch diese konservativen Therapieansätze werden in der Leitlinie ausdrücklich empfohlen. Allerdings sollten körperliche Trainingsmaßnahmen in Zentren durchgeführt werden, die sich mit der Symptomatik und Behandlung von PAH-Patienten auskennen und die Patienten sollten vor Beginn des Trainings bereits optimal medikamentös eingestellt sein (Humbert et al, 2022).

Eine **Lungentransplantation** oder **Herz-/Lungentransplantation** stellt für einige Patienten mit schwerer, therapierefraktärer PAH die Ultima ratio dar. Die Leitlinie empfiehlt eine Evaluation zur Transplantation für Patienten in der WHO-Funktionsklasse III und IV mit unzureichendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie (Klasse IC-Empfehlung, Humbert et al 2022). Hierbei sollten vor allem die

Patienten mit schlechter Prognose, wie z.B. bei der PVOD, frühzeitig PH bezüglich einer Transplantation evaluiert werden. Als bridge-to-transplant-Verfahren kann eine ECMO, ggf. auch als Wach-ECMO, in Erwägung gezogen werden (Fuehner et al, 2012).

1.6.2 Spezifisch vasoaktive Therapie

Zur spezifisch vasoaktiven Therapie stehen drei Wirkmechanismen („Pathways“) in verschiedenen Wirkstoffgruppen zur Verfügung:

Prostacyclin-Pathway

- Prostazyklin-Analoga (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil)
- Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)

Endothelin-Pathway

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA; Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)

cGMP-Pathway

- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i; Sildenafil, Tadalafil)
- sGC-Stimulator (Riociguat)

Endothelin-Rezeptorantagonisten wirken auf die Endothelinrezeptoren in den Gefäßmuskelzellen der Lunge. Es gibt 2 Arten von Endothelinrezeptoren, Endothelinrezeptor-A (ETA) und Endothelinrezeptor-B (ETB), die von den Rezeptorantagonisten entweder dual (Bosentan, Macitentan) oder selektiv (Ambrisentan, nur ETA) blockiert werden. Hierdurch wird die Wirkung des Endothelin-1 gehemmt, welches konstriktiv und proliferativ wirkt.

Bosentan und Macitentan sind für die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie bei Erwachsenen mit WHO-Funktionsklasse II bis III zugelassen. Die Empfehlung in der aktuellen Leitlinie (Klasse IB für Macitentan in Kombination mit Tadalafil) bezieht sich auf Patienten in der WHO-Gruppe 1 (Humbert et al, 2022). Unter Therapie mit

Bosentan zeigte sich in verschiedenen Studien eine Verbesserung der Belastungskapazität sowie der Hämodynamik (Channik et al, 2001). Eine wichtige potentielle Nebenwirkung ist eine Erhöhung der Transaminasen, die eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte unter Therapie mit Bosentan erforderlich macht. Auch die Wirksamkeit von Macicentan wurde in einer randomisierten Studie belegt mit signifikanter Reduktion der Mortalität und Morbidität sowie verbessertem funktionellem Outcome (Pulido et al, 2013).

Der selektive ETA-Blocker Ambrisentan erhielt laut Leitlinie ebenfalls eine Klasse IB-Empfehlung zur Kombinationstherapie von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklasse II und III. Unter Therapie mit Ambrisentan kann es zu Lebertoxizität und Auftreten von peripheren Ödemen kommen.

Die Gruppe der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i; Sildenafil, Tadalafil) wirkt vasodilatativ durch selektive Hemmung des Enzyms Phosphodiesterase-5, welches den second messenger zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) abbaut. Dies erhöht den cGMP-Spiegel, wodurch der Effekt von zirkulierendem NO erhöht wird. Dieser Effekt führt zu Vasodilatation im pulmonalen Gefäßbett (Ghofrani et al, 2006). Zudem ist eine antiproliferative Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen beschrieben (Tantini et al, 2005). In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von Sildenafil für Patienten mit PAH belegt (Galiè et al, 2005 / Michelakis et al, 2003). Auch für pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen sind teils positive Effekte von Sildenafil nachgewiesen; dies wird ausführlicher in Kapitel 1.6.4 erläutert. In der Leitlinie wird Sildenafil, wie auch Tadalafil, für Patienten mit PAH in WHO-Funktionsklasse II und III empfohlen. Als wichtige Nebenwirkung ist eine systemische Vasodilatation mit Kopfschmerzen und Flush-Symptomatik zu nennen.

Der lösliche Guanylatcyclase (sGC)-Stimulator Riociguat stimuliert die Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat. Dies geschieht einerseits durch direkte Stimulation der sGC, also unabhängig von NO. Zudem stabilisiert Riociguat die Bindung von NO an sGC, wodurch die intrazelluläre Konzentration von cGMP ebenfalls erhöht wird (Lian et al, 2017). Hieraus resultiert eine Vasodilatation. Riociguat wird in der Leitlinie für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (Humbert et al, 2017) sowie inoperabler CTEPH empfohlen (Humbert et al, 2022) und kann sowohl zur Erstlinientherapie als auch zur Kombinationstherapie (s.u.) eingesetzt werden.

Die Gruppe der Prostazyklin-Analoga (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil) wirken stark vasodilatativ und antiproliferativ, zudem bewirken sie eine Thrombozytenaggregationshemmung (Del Pozo et al, 2017). Epoprostenol wird aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit (ca 3-5 Minuten) kontinuierlich über eine Infusionspumpe i.v. verabreicht. Hierfür stehen mittlerweile voll implantierbare Infusionspumpen zur Verfügung (Ewert et al, 2011). Für Epoprostenol wurde in 3 RCT's eine signifikante Reduktion der Mortalität bei IPAH gezeigt (Sitbon et al, 2017).

Iloprost kann sowohl inhalativ als auch oral und intravenös verabreicht werden. Bei inhalativer Anwendung wurde in einer Studie die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, Reduktion der Symptomlast und Abnahme des PVR für Patienten mit PH Klasse 1 und 4 gefunden (Olschewski et al, 2002).

Das dritte Prostazyklin-Analogen, Treprostinil, kann intravenös, subkutan oral und inhalativ appliziert werden. Die inhalative Anwendung wurde in einer Studie als zusätzliche Behandlung zu Bosentan oder Sildenafil untersucht (Mc Laughlin et al, 2010). Hierbei zeigte sich eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität bei Patienten, die unter Bosentan oder Sildenafil eine unzureichende Symptomkontrolle hatten.

Wesentliche Nebenwirkungen der Prostazyklin-Analoga, die die Therapieadhärenz beeinflussen können, sind Flush-Symptomatik und Kopfschmerzen sowie lokale Schmerzen an der Injektionsstelle bei subkutaner Verabreichung.

Der Prostazyklin-Rezeptor-Agonist Selexipag ist seit 2016 in der EU für die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie zugelassen. Das Medikament wirkt selektiv am Prostazyklinrezeptor und wirkt sowohl vasodilatativ als auch antiproliferativ (Hardin et al, 2016). Das Medikament wird als Prodrug verabreicht und in der Leber zur aktiven Form metabolisiert, was eine lange Halbwertszeit bewirkt. In der GRIPHON-Studie zeigte sich für Patienten, die mit Selexipag behandelt wurden, eine signifikant verzögerte Krankheitsprogression. Der Einsatz von Selexipag wird für Patienten, die sich trotz ERA/PDE5-Hemmer Kombinationstherapie noch in der intermediären Risikoklasse befinden, empfohlen (Sitbon et al, 2015).

Forschungen zu neuen Therapieansätzen für die Behandlung von PAH beinhalten unter anderem den Einsatz von CDK (Zyklus abhängige Kinasen)- Inhibitoren (Weiss et al, 2019). CDK werden sowohl im Gewebe von Patientinnen mit Mammakarzinom als auch in den glatten Muskelzellen von Patienten mit idiopathischer PAH überexprimiert. Die spezifische Inhibition der CDK führt über eine Downregulation der

CDK-Rb (retinoblastoma protein)-E2F Signalkaskade zu einer verminderten Proliferation glatter Muskulaturzellen. Im Tiermodell konnte durch die Anwendung des CDK-Inhibitors Palbociclib eine Reduzierung des pulmonal-vaskulären Remodellings und eine Abnahme der Rechtsherzbelastung festgestellt werden.

Eine weitere Therapiemethode, die sich noch im experimentellen Stadium befindet, ist die ultraschallgesteuerte Denervierung der Pulmonalarterien (pulmonary artery denervation, PDN). In einer multizentrischen Studie (Rothman et al, 2020) wurde die PDN bei Patienten mit PAH, die unter dualer oder dreifacher Therapie standen und keine akute Vasoreagibilität aufwiesen, durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie waren behandlungsassoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse („serious adverse events“) innerhalb von 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Krankheitsprogression/Tod innerhalb von 12 Monaten, hämodynamische Änderungen, funktionelle Änderung im 6-Minuten-Gehtest und Änderung der Lebensqualität nach 4-6 Monaten. Es konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe der PDN-Patienten (n=27) keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse durch die Behandlung auftraten und sich die Hämodynamik (Abnahme des PVR) und die funktionelle Situation (6-Minuten-Gehstrecke) verbesserte.

Auch der immunmodulatorische Effekt von FK506 (Tacrolimus) wurde in der Therapie der PAH getestet. Hierbei wird der bone morphogenetic protein receptor 2 (BMP2) - Pathway genutzt. BMP2 ist bei Patienten mit PAH, wie weiter oben beschrieben, häufig downreguliert (Atkinson et al, 2002). Durch Tacrolimus kann der BMP2-Pathway aktiviert und so das endotheliale Remodelling vermindert werden (Spiekerkoetter et al, 2013). In einer randomisierten, doppelblinden Phase IIa-Studie konnte unter Behandlung mit Tacrolimus eine vermehrte Expression von BMP2 gezeigt werden (Spiekerkoetter et al, 2017).

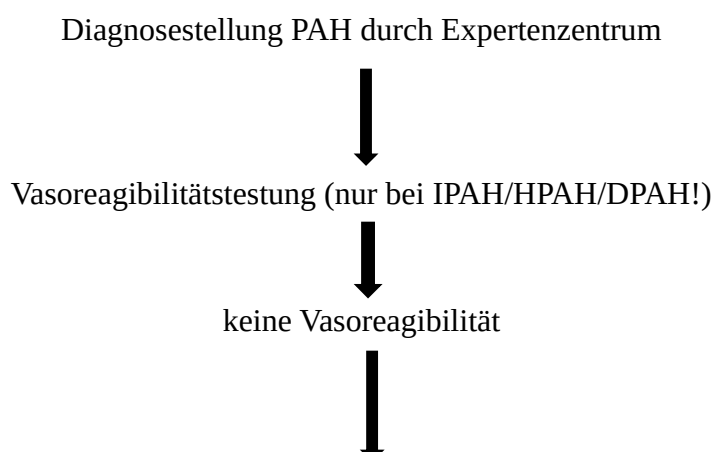
Der BMP2-Rezeptor zählt zur TGF-(transforming growth factor)- β -Familie. Somit wurden auch Studien zur TGF- β -Blockade in der Behandlung der PAH durchgeführt. Dies spielt vor allem in der Pathogenese der PH bei Schistosomiasis, einer weltweit häufigen Ursache der PH, eine Rolle (Graham et al, 2013). Die Pathogenese der PH bei Schistosomiasis ähnelt anderen Formen der PAH Gruppe 1 (Gefäßremodeling und entzündliche Prozesse). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung der TGF- β -Kaskade durch IL4- und IL-13 in der Pathogenese der PH bei

Schistosomiasis entscheidend ist. Hieraus ergeben sich mögliche Therapieansätze für die Behandlung der PH bei Schistosomiasis durch TNF- β - Blockade (Kosanovic et al, 2013).

In der PULSAR-Studie (Phase-II-Studie) wurden PAH-Patienten über 24 Wochen mit Sotatercept behandelt. Sotatercept ist ein Fusionsprotein des Aktivinrezeptor-Typs IIA-Fc und wirkt ebenfalls über den BMP-Pathway, indem es die proliferative Signalübertragung durch Aktivine hemmt (Humbert et al, 2023). In der PULSAR-Studie konnte gezeigt werden, dass der PVR unter Behandlung mit Sotatercept im Vergleich zur Placebo signifikant gebessert war.

1.6.3 Monotherapie vs Kombinationstherapie

Bei der Therapieeinleitung von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (WHO Klasse 1) stellt sich die Frage, ob primär eine Monotherapie oder Kombinationstherapie gewählt werden sollte. Die Leitlinie empfiehlt hierzu das Vorgehen nach einem Algorithmus, der sich im Wesentlichen evidenzbasiert nach der WHO-Funktionsklasse und dem Therapieansprechen richtet.



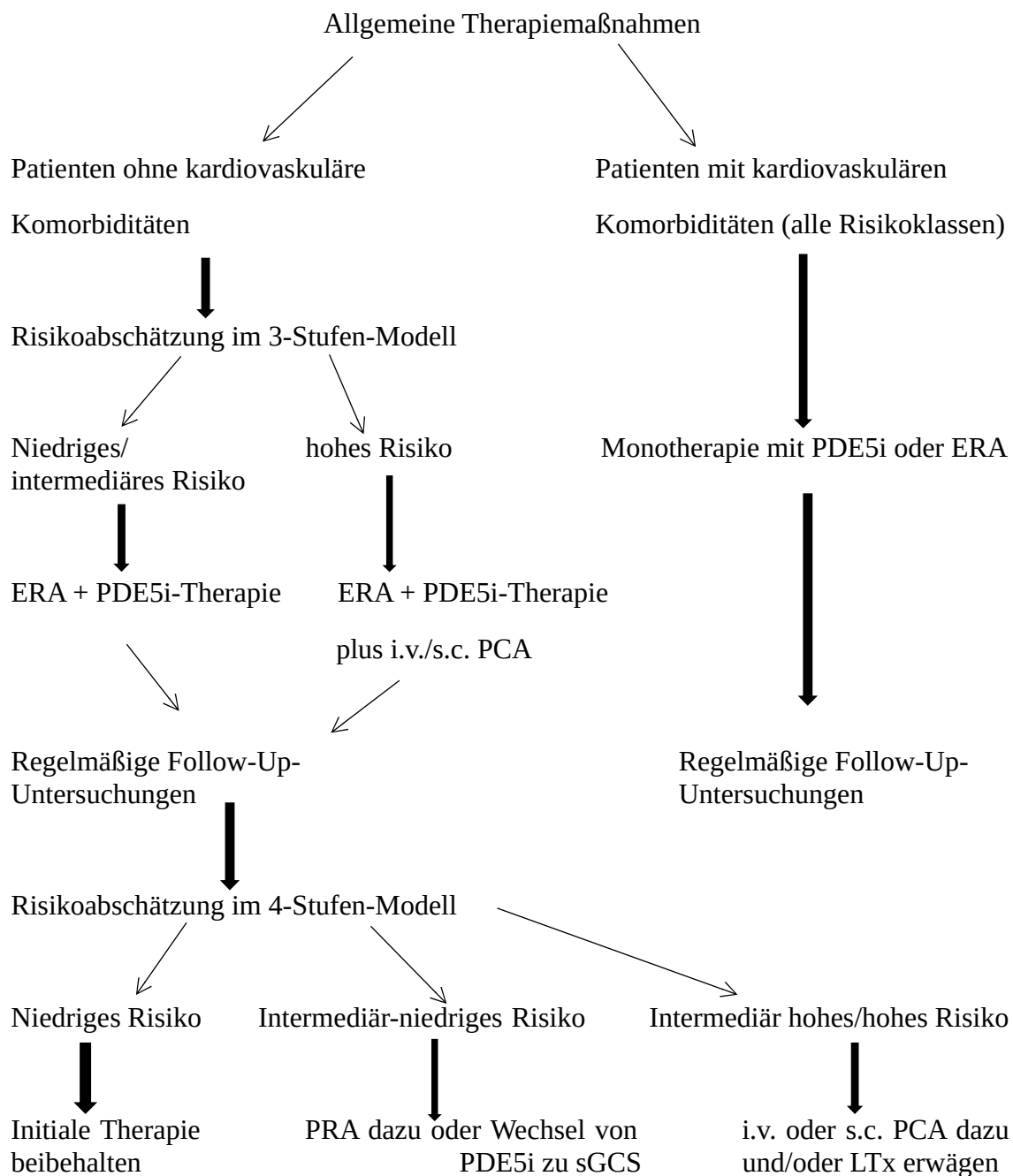


Abb. 3: Therapiealgorithmus bei PH. Modifiziert nach Humbert et al, 2022.

Bei Patienten ohne kardiovaskuläre Komorbiditäten besteht also bei der Therapieeinleitung aktuell klar die Empfehlung zur Kombinationstherapie, unabhängig von der Risikokategorie. Dies basiert auf der Überlegung, dass man sich bei Kombination von verschiedenen Wirkstoffen verschiedene Mechanismen zunutze macht, die zu einer Senkung des pulmonal-arteriellen Widerstandes führen. Für Patienten mit initial niedrigem oder intermediärem Risiko nach der 3-Stufen-Risikoabschätzung besteht eine Klasse-I-Empfehlung zur Kombinationstherapie mit

PDE-5-Hemmern plus Endothelinrezeptor-Antagonisten (Macitentan plus Tadalafil oder Ambrisentan plus Tadalafil). Bei hohem Risiko (WHO Funktionsklasse IV) wird eine primäre Kombinationstherapie inklusive i.v.-oder s.c. Prostazyklinanalogon empfohlen (Empfehlungsgrad IIa). In der AMBITION-Studie (Galiè et al, 2015) zeigte sich unter primärer Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil eine signifikante Verbesserung des 6-MWD und Abfall des BNP, zudem wurde der primäre Endpunkt der Studie (Zeit bis zu klinischer Verschlechterung / Hospitalisierung / Tod) erreicht.

Wenn es unter der initialen Therapie bei regelmäßigen Follow-Up-Untersuchungen zu einem unzureichenden klinischen Ansprechen kommt bzw sich die Risikoklasse im 4-Stufen-Modell ändert, sollte eine sequentielle Ausweitung der Therapie auf eine Doppel- bzw Dreifachkombination erwogen werden (Humbert et al, 2022). Als Ultima ratio kommt die Lungentransplantation in Betracht

Bei Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten hingegen besteht eine Klasse-IIa-Empfehlung zur Monotherapie mit PDE-5-Hemmern oder Endothelinrezeptor-Antagonisten. Auch diese Patienten sollten regelmäßigen Follow-Up-Untersuchungen zugeführt werden.

1.6.4 Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen

Zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen, also von Patienten der WHO Gruppe 3, existieren aktuell keine Leitlinienempfehlungen. Wichtig ist in jedem Fall die konsequente Behandlung der pulmonalen Grunderkrankung, eine adäquate Oxygenierung mit ggf Langzeitsauerstofftherapie sowie Behandlung einer chronisch ventilatorischen hyperkapnischen Insuffizienz mittels nichtinvasiver Beatmung.

Einige Studien haben sich in den letzten Jahren mit medikamentösen Therapieoptionen bei LD-PH befasst. Eine klare Therapieempfehlung lässt sich hieraus nicht ableiten. Einen guten Überblick über die Studienlage zur pulmonal-vasoaktiven Therapie bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen bietet die Arbeit von Nathan et al (2019). Darin findet sich eine Zusammenfassung von insgesamt 7 RCT's aus den Jahren 2003 - 2016, in denen die Wirksamkeit von PAH-Medikamenten bei COPD- Patienten mit PH untersucht wurde.

Erstautor/ Jahr	n (Pat.)	Einschluss-Kriterien	Studien- typ	PH Diagnose- kriterium	Therapie	Studien- dauer	Primärer Endpunkt, Ergebnis	Weitere Ergebnisse
VonBank (2003)	40	COPD mit LTOT, PH im RHK	RCT	MPAP \geq 25 mmHg (RHK)	NO mit O2 vs nur O2	3 Monate	PVR, Verbesserung	Verbesserung mPAP und CO, keine Verschlechterung der Oxygenierung
Stolz (2008)	30	COPD GOLD III-IV	RCT	UKG	Bosentan (2x125 mg tgl)	12 Wochen	6 MWT, keine Veränderung	Verschlechterung der Oxygenierung und Lebensqualität (Fragebogen)
Valerio (2009)	32	COPD, PH im RHK	RCT	RHK	Bosentan (2x125 mg tgl)	18 Monate	Nicht definiert	Verbesserung mPAP, PVR, 6MWT und Bode-Index
Rao (2011)	33	COPD GOLD III-IV	RCT	UKG: sPAP > 40mmHg	Sildenafil (3 x 20 mg tgl)	12 Wochen	6 MWD, Verbesserung um 190 m	Abnahme sPAP
Blanco (2013)	60	COPD, PH im RHK oder UKG	RCT	RHK: mPAP \geq 25 mmHg UKG: sPAP \geq 35 mmHg	Sildenafil (3 x 20 mg tgl) vs Placebo	3 Monate	Belastungsdauer, keine Änderung	Keine Veränderung 6MWT, Vo2max, QoL, Oxygenierung
Goudie (2014)	120	COPD, PH im UKG	RCT	UKG: sPAP > 30 mmHg	Tadalafil (10 mg 1x tgl)	12 Wochen	6 MWT, keine Veränderung	SPAP erniedrigt im Vgl zu Placebo keine Änderung QoL, BNP, SpO2
Vitulo (2016)	28	COPD, PH im RHK	RCT	RHK: mPAP > 35 mmHg (bei FEV1 < 30%), mPAP \geq 30 mmHg (bei FEV1 \geq 30%)	Sildenafil (3 x 20 mg tgl)	16 Wochen	PVR, Abnahme um 1,4 WU	Verbesserung CI, QoL, Bode-Index Keine Veränderung des Gasaustausches

Tab. 10: Randomisierte, kontrollierte Studien aus den Jahren 2003 - 2016, in denen die Wirksamkeit von PAH-Medikamenten bei COPD- Patienten mit PH untersucht wurde. Modifiziert nach Nathan et al, 2019.

Untersucht in Bezug auf die Wirksamkeit bei COPD-Patienten wurden sowohl ERA (Bosentan) als auch PDE5i (Sildenafil, Tadalafil). Für beide Wirkstoffgruppen konnte in verschiedenen Studien eine Verbesserung der Hämodynamik belegt werden (Vitulo et al, 2017/ Valerio et al, 2009) Bezüglich funktioneller Verbesserung und Verbesserung der Lebensqualität ist die Datenlage weniger einheitlich (Nathan et al, 2019). In einer neueren Studie von 2017 konnte jedoch ein positiver Einfluss von Sildenafil auf den BODE-Index (body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index) als Mortalitätsprediktor und den mMRC (modified Medical Research Council

scale) als Maß der Symptomlast gezeigt werden (Vitulo et al, 2017). Ebenfalls heterogen ist die Studienlage in Bezug auf die Oxygenierung bei COPD-Patienten unter pulmonal vasoaktiver Therapie. Während in einzelnen Studien eine Verschlechterung der Oxygenierung unter Therapie mit Bosentan gezeigt wurde (Stolz et al, 2008), ergab sich unter Behandlung mit Sildenafil und Tadalafil keine signifikante Änderung (Nathan et al, 2019). Zusammenfassend besteht für COPD-Patienten aktuell keine Empfehlung zur pulmonal-vasoaktiven Therapie; laut den aktuellen ESC-Guidelines von 2015 kommen spezifische PH-Medikamente allenfalls für einzelne Patienten mit schwerer PH an Expertenzentren in Betracht.

Bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen wurden ebenfalls Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von PH-Medikamenten durchgeführt. Eine Studie (ARTEMIS), in der IPF-Patienten mit Ambrisentan behandelt wurden, wurde vorzeitig aufgrund vermehrter Hospitalisationen abgebrochen (Raghu et al, 2013). In der Studie sollte untersucht werden, ob Ambrisentan in seiner Eigenschaft als Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist die Fibroblastenproliferation und somit die Progression der fibrosierenden Grunderkrankung hemmt. In anderen Studien wurde die Wirkung von Riociguat bei IPF-Patienten untersucht. In der RISE-II-P Studie (Nathan et al, 2017) wurde der Effekt von Riociguat auf pulmonale Hypertonie bei IPF-Patienten in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit evaluiert. Primärer Endpunkt war hierbei die funktionelle Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest. Nach etwa 4 Monaten wurde auch diese Studie frühzeitig terminiert, da sich unter der Behandlung mit Riociguat eine erhöhte Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate gezeigt hatte. Riociguat ist daher bei Patienten mit Lungenfibrose kontraindiziert.

Eine weitere Studie zur spezifisch vasoaktiven Therapie bei ILD-PH untersuchte die Wirkung von Sildenafil bei Patienten mit fortgeschrittener idiopatischer Lungenfibrose (Zisman et al, 2010). Es sollte die Hypothese überprüft werden, dass ein erhöhter pulmonaler Blutfluss unter Therapie mit Sildenafil den Gasaustausch in den ventilierten Anteilen der Lungen verbessert. Als primäres Outcome wurde eine Verbesserung im 6MWT definiert. Diese konnte nicht gezeigt werden. Auch bezüglich der anderen Endpunkte (Lebensqualität, Oxygenierung) zeigte sich keine signifikante Besserung unter der Therapie mit Sildenafil. In einer neueren Studie hingegen (Han et al, 2013)

waren die Belastungskapazität bei eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion und die Lebensqualität unter Sildenafil gebessert im Vergleich zur Placebothherapie.

Im Rahmen der INSTAGE-Studie wurde bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose eine Behandlung mit Sildenafil zusätzlich zur antifibrotischen Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Nintendanib untersucht (Kolb et al, 2018). Eingeschlossen wurden Patienten, die an einer idiopathischen Lungenfibrose litten und eine hochgradig eingeschränkte Diffusionskapazität hatten (DLCO < 35%). Die Patienten erhielten Sildenafil und Nintendanib vs Nintendanib Monotherapie. Die Kombinationstherapie erbrachte keinen signifikanten Benefit in Bezug auf die primären Endpunkte (Verlust der FVC, Dyspnoe und Lebensqualität).

Auch inhalative vasoaktive Medikamente wurden in Studien bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen getestet. Bereits 1999 wurde der Effekt von intravenösem Prostazyklin mit inhaliertem NO und aerosolisiertem Prostazyklin bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und PH verglichen (Olschewski et al, 1999). Die unterschiedlichen vasodilatatorischen Medikamente wurden in randomisierter Reihenfolge bei 8 Patienten angewendet und die Wirkung auf die Hämodynamik analysiert. Es zeigte sich, dass aerosolisiertes Prostazyklin und Iloprost eine pulmonal-arterielle Vasodilatation und einen Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes bewirkten, ohne den pulmonalen Rechts-links-Shuntfluss zu vergrößern. Intravenöses Prostacyclin hingegen führte zu einem signifikanten Abfall des systemischen Blutdrucks und Zunahme des Shuntflusses. Es wurde geschlussfolgert, dass eine Therapie mit inhalativem Iloprost sich bei dekompensiertem Rechtsherzversagen bei Lungenfibrose möglicherweise günstig auswirkt.

In der INCREASE-Studie (randomisierte, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie) wurde inhalatives Treprostinil vs Placebo bei Patienten mit ILD-PH untersucht (Nathan et al, 2021). Nach 16 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der FVC in der Gruppe, die mit inhalativem Treprostinil behandelt wurde. In einer weiteren Studie wurden Patienten, die ebenfalls an einer interstitiellen Lungenerkrankung mit begleitender PH litten, mit inhalativem Treprostinil vs Placebo behandelt (Waxman et al, 2021). Primärer Endpunkt war die funktionelle Kapazität im 6-Minuten-Gehtest nach 16 Wochen, als sekundäre Endpunkte wurden zudem der Verlauf von pro-BNP sowie die Zeitspanne bis zur klinischen Verschlechterung festgelegt. Es zeigte sich bei den mit inhalativem Treprostinil behandelten Patienten eine Verbesserung der

Belastungskapazität im 6-Minuten-Gehtest. Somit belegen beide Studien eine potentiell positive Auswirkung von inhalativem Treprostinil bei Patienten mit ILD-PH.

Zusammenfassend ist die Datenlage zur spezifisch vasoaktiven Therapie auch bei ILD-PH uneinheitlich und es gibt keine klaren Empfehlungen in der Leitlinie.

1.7 Fragestellung

Die Begründung für die durchzuführende Studie liegt in der Evaluation bzgl. der Häufigkeit und Genese von PH bei chronisch lungenkranken Patienten. Ziel ist unter anderem die Vermeidung von Fehldiagnosen bzw Nichterkennen dieser für den Patienten potentiell schwerwiegenden Erkrankung. Zudem soll der Effekt der pulmonal vasoaktiven Therapie auf die pneumologische Grundkerkrankung evaluiert werden.

2. Methodik

2.1 Studiendesign und Durchführung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patientendaten, die in den Jahren 2012 bis 2019 in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting erhoben wurden. Im Zeitraum von August 2012 bis Dezember 2019

wurden insgesamt 462 Rechtsherzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Diese bildeten die Basis der Analyse in der vorliegenden Arbeit. Es wurden 369 Patienten erstmalig untersucht, von 8 Patienten lagen Rechtsherzkatheter-Daten aus externen Kliniken vor. 61 Patienten wurden in den Asklepios Fachkliniken mehrfach untersucht, davon 47 zweimal, 4 dreimal, 7 viermal, 2 fünfmal und eine Patientin sechsmal.

2.2 Einschlusskriterien

Alle Patienten, deren Daten in die Studie aufgenommen wurden, waren volljährig und stationär in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting aufgenommen. Die Patienten wurden größtenteils zur Abklärung von Luftnot bzw einer Lungenerkrankung mit Abklärung für pulmonale Hypertonie inkl. Rechtsherzkatheter aufgenommen. Die Zustimmung zur Datenverarbeitung erfolgte im Rahmen der allgemeinen Krankenhausbehandlung.

Nach Indikationsstellung zur Rechtsherzkatheteruntersuchung sowie schriftlicher Aufklärung der Patienten wurde diese durchgeführt. Ergänzend wurde eine Lungenfunktion (Spirometrie und Bodyplethysmographie, wenn möglich Diffusionsmessung) und weitere funktionelle Diagnostik (z.B. 6-Minuten-Gehtest (6MWT), Spiroergometrie), bildgebende Diagnostik (CT, Ventilations/Perfusions-Szintigrafie) sowie Laboranalysen durchgeführt.

2.3 Rechtsherzkatheter

2.3.1 Technische Durchführung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde in der Abteilung für Lungenfunktion in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting durchgeführt. Bei der Untersuchung waren mindestens ein Arzt sowie geschultes Personal der Lungenfunktionsabteilung

anwesend. Die technische Durchführung erfolgte mit dem Gerät eco c rh der Firma Schwarzer. Am Vortag wurden die Patienten in einem Arztgespräch und mit einem standardisierten Formular aufgeklärt. Nach sterilem Abwaschen und Abdeckung wurde eine Punktion der Vena jugularis interna rechts und Einlage eines 8 French Schleusenkatheters in Seldingertechnik zentralvenös durchgeführt. Sodann erfolgte die Gabe von 5000 IE Heparin i.v., das Vorbereiten des Swan Ganz Katheters und die Eichung des Systems. Anschließend wurde der Katheter unter Monitorkontrolle vorgeschoben, bis eine Positionierung in der Pulmonalarterie und anschließend die Wedgeposition erreicht wurde. Die Messungen des Herzzeitvolumens wurden jeweils dreimal wiederholt und die Werte anschließend gemittelt. Danach erfolgte die Entfernung des Schleusenkatheters und es wurde ein lokaler Druckverband appliziert, der für 24 Stunden postinterventionell belassen wurde. Die postinterventionelle Überwachung erfolgte stationär bis zum Folgetag.

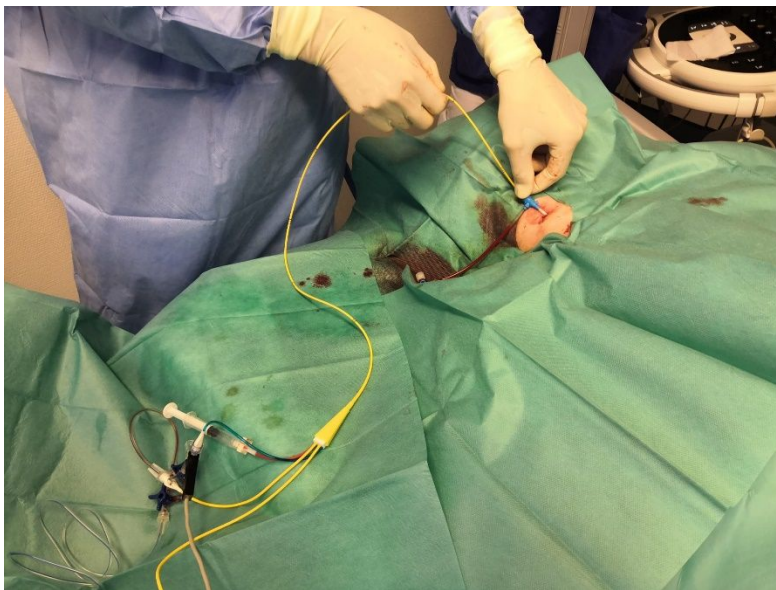


Abbildung 4: Vorschieben des Rechtsherzkatheters durch die venöse Schleuse.

2.3.2 Messwerte des Rechtsherzkatheters

Die Messwerte wurden in einem standardisierten Protokoll dokumentiert und als Microsoft-Excel-Tabelle gespeichert. Hierbei wurden aus den Messwerten weitere hämodynamische Parameter berechnet. Die gemessenen Parameter sind im Folgenden aufgeführt (gängige Abkürzungen und Einheiten in Klammer dahinter):

- Rechtsventrikulärer Druck systolisch und enddiastolisch (mmHg)

- Pulmonal-arterieller Druck systolisch, diastolisch und mittlerer (PA-Druck, mmHg)
- Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP, mmHg)
- Herzzeitvolumen nach Thermodilutionsmethode (CO, l/min)
- Zentral venöser Druck (ZVD/CVP, mmHg)
- Diastolischer Druckgradient (DPG, mmHg)
- Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (%)

Ergänzt wurden die Werte durch Kreislaufparameter, wie Herzfrequenz (HF), systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie durch die Werte der Blutgasanalyse (pO₂, pCO₂) und den Hämoglobinwert (Hb).

Aus den Messwerten wurden folgende Werte berechnet:

- Herzindex (CI, l/min/m²)
- Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR, dyn s cm⁻⁵)
- Systemischer Gefäßwiderstand (SVR, dyn s cm⁻⁵)
- Schlagvolumenindex (SVRI, dyn s cm⁻⁵/m²)
- Pulmonaler Gefäßwiderstandindex (PVRI, dyn s cm⁻⁵/m²)
- Sauerstoffaufnahme (l/min)
- Herzzeitvolumen nach Fick (l/min)
- Quotient PVR/SVR

Die folgende Tabelle zeigt beispielhaft die Erhebung der gemessenen und berechneten Werte eines untersuchten Patienten.

Nachname, Vorname		
Geburtsdatum	Tag.Mon.J	10.07.1943
Alter	Jahre	76
Größe	cm	180
Gewicht	kg	87
Körperoberfläche	m ² Dubois	2,07
Hb (g/100ml)	g/100ml	15,8
Arbeitsdiagnose:	ILD-PH	
Datum der Unters.	Tag.Mon.J	15.02.2019
Zeitpunkt		base1
O2-Gabe		-
Herzfrequenz	/min	62
mean SAP	mmHg	98
mean PAP	mmHg	18
PAWP	mmHg	8
CVP	mmHg	0
HMV =CO	l/min	4,39
SVR	dyn s cm ⁻⁵	1793
PVR	dyn s cm ⁻⁵ / WU	182 / 2,3
CI	l/min/m ²	2,12
SVRI	dyn s cm ⁻⁵ /m ²	3710
PVRI	dyn s cm ⁻⁵ /m ²	377
DPG	mmHg	6
Blutdruck systolisch	mmHg	135
Blutdruck diastolisch	mmHg	80
PA systolisch	mmHg	25
PA diastolisch	mmHg	14
RV systolisch	mm Hg	26
RV enddiast	mm Hg	3
art pO2	mmHg	58,5
art pCO ₂	mmHg	37,9
art SO2	%	91,4
gem.ven SO2	%	61,3
zv SO2	%	
art tO2	Vol%	19,35
ven tO2	Vol %	12,98
AVDO2	Vol %	6,37
O2-Aufnahme	l/min	0,249
CO Fick	l/min	3,90

Tab. 11: Beispielhafte Darstellung eines Rechtsherzkatheter-Messprotokolls aus den Asklepios Fachkliniken München-Gauting.

Bei 68 Patienten wurde nach der Basismessung eine Volumenbelastung mit 500 ml physiologischer Kochsalzlösung i.v. durchgeführt. Anschließend erfolgte eine erneute Messung der hämodynamischen Parameter.

2.4 Lungenfunktionsuntersuchung / EKG

Die Lungenfunktionsuntersuchung stellt einen wesentlichen Bestandteil der retrospektiven Datenanalyse dar. Alle funktionellen Untersuchungen wurden in der Abteilung für Lungenfunktion in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting durchgeführt. Es erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten sowohl eine Spirometrie als auch eine Ganzkörper-Plethysmografie. Bei 31 Patienten konnte die Lungenfunktionsprüfung nicht durchgeführt werden, weil ihr funktioneller Status zu reduziert war. In der Spirometrie wurden die statischen und dynamischen Lungenvolumina bestimmt, die Bodyplethysmografie ergab zusätzlich den Atemwegswiderstand und die Residualvolumina. Für die retrospektive Datenanalyse in der vorliegenden Arbeit wurden folgende pulmonale Funktionsgrößen ausgewertet (in Klammern dahinter die Einheit):

- VC: Vitalkapazität (Liter und % Sollwert)
- FEV1: Einsekundenkapazität (Liter und % Sollwert)
- FEV1/FVC: Tiffeneau-Index (%)
- RV: Residualvolumen (Liter und % Sollwert)
- TLC: Totale Lungenkapazität (Liter und % Sollwert)
- sRtot: Spezifischer Atemwegswiderstand (kPa*sec und % Sollwert)

Eine Messung der Diffusionskapazität nach der single-breath-Methode wurde bei 309 Patienten durchgeführt:

- DLCOcSB (mmol/(min*kPa) und % Sollwert)

Eine Blutgasanalyse (BGA) erfolgte nativ und / oder mit Gabe von Sauerstoff durch kapilläre Entnahme am Ohrläppchen nach vorangegangener Hyperämisierung mittels Finalgon®-Salbe. Hierbei wurden die Werte für Sauerstoffpartialdruck pO₂ (mmHg),

Kohlendioxidpartialdruck pCO₂ (mmHg), pH-Wert, Basenüberschuss BE (mmol/l) und Standard-Bikarbonat (mmol/l) bestimmt.

Ebenfalls in der Abteilung für Lungenfunktion wurde standardmäßig bei jedem Patienten ein 12-Kanal-EKG in Ruhe aufgezeichnet.

2.5 Belastungsuntersuchungen

Wenn der klinische und funktionelle Status es zuließ, wurden die Patienten zusätzlich Belastungsuntersuchungen unterzogen. Als standardisierter Belastungstest wurde ein 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) verwendet. Dieser fand bei 181 Patienten statt. Ermittelt wurde die Gehstrecke in Metern während der 6-minütigen Belastung, eine Blutgasanalyse wurde vor der Belastung sowie am Ende der Belastung durchgeführt. Zudem erfolgte eine klinische Einschätzung der subjektiv empfundenen Atemnot nach der Borg-Skala.

2.6 Echokardiografie

Eine transthorakale Echokardiografie wurde bei 171 Patienten durch erfahrene Untersucher durchgeführt. Hierbei wurde sowohl die links- als auch die rechtsventrikuläre Funktion untersucht. Wo möglich, wurde ein Doppler-Signal über der Trikuspidalklappe zur Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) abgeleitet. Wurde dieser mit > 50 mmHg gemessen, galt das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie gemäß der Leitlinienkriterien als wahrscheinlich. Als weiterer möglicher Hinweis auf das Vorliegen einer PH wurde eine Rechtsherzvergrößerung angenommen.

2.7 Bildgebende Diagnostik

Als bildgebendes Verfahren der Wahl erfolgte bei 303 Patienten eine Computertomographie des Thorax. Diese wurde, je nach spezifischer Fragestellung, als hochauflösende (HR-CT) oder kontrastmittelunterstützte (KM-CT) Computertomografie durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden in der

Radiologieabteilung der Asklepios Fachkliniken München-Gauting durchgeführt (Gerät: 2012-12/2014: GE Medical Systems - Bright Speed S; 01/2015 – 02/2021 GE Medical Systems – Optima CT 540; ab 03/2021 – Canon Medical Systems Aquilion Prime SP) und durch radiologische Fachärzte befundet. Zur Beurteilung des Parenchyms mit der Frage nach interstitiellen oder emphysematösen Veränderungen erfolgte bevorzugt die HR-CT, zur Detektion von Lungenarterienembolien oder Raumforderungen bzw. Lymphknotenvergrößerungen wurde eine KM-CT veranlasst.

Ergänzend zur Computertomografie erhielten 240 Patienten eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie. Diese wurde bevorzugt bei der Fragestellung Lungenarterienembolien bzw. CTEPH durchgeführt.

2.8 Laboranalysen

Die Laboruntersuchungen erfolgten im Rahmen der routinemäßigen Analysen im Rahmen des stationären Aufenthaltes. Bestimmt wurden bei allen Patienten folgende Parameter: Hämoglobin (Hb) in g/dl, Kreatinin in mg/dl und NT-pro-BNP in pg/ml.

2.9 Statistische Analyse

Die Datenerfassung und –verarbeitung erfolgte mit Microsoft-Excel 2016. Für die Messwerte aus Rechtsherzkatheter und Lungenfunktion sowie für die Laborwerte wurde der jeweilige Mittelwert, der Median und die Standardabweichung bestimmt. Die statistische Auswertung und die Graphiken wurden ebenfalls mit Microsoft-Excel 2016 erstellt. Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte mit dem T-Test. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit wurden im Zeitraum von August 2012 bis Dezember 2019 die Daten von insgesamt 369 Patienten ausgewertet (172 Frauen, 197 Männer). Alle Patienten waren zur Abklärung von pulmonalen Symptomen in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting stationär aufgenommen. Bei einem Patienten konnte die Rechtsherzkatheteruntersuchung aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden. Von den 369 Patienten wurden 67 Patienten mehrfach untersucht, davon 61 Patienten ausschließlich in den Fachkliniken München-Gauting. Von weiteren 6 Patienten lagen Rechtsherzkatheteruntersuchungen aus externen Kliniken vor.

3.1 Diagnose Pulmonale Hypertonie in der Studienpopulation

Eine manifeste pulmonale Hypertonie mit Therapierelevanz (Definition invasiv gemessener pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe) fand sich bei 273 Patienten. Bei 52 Patienten zeigte sich eine PH ohne spezifische Therapierelevanz (mPAP 20-25 mmHg), bei weiteren 44 Patienten wurde eine PH bei einem mPAP < 20 mmHg ausgeschlossen. Nach der neuen Definition gemäß des 6. Weltsymposiums für Pulmonale Hypertonie (WSPH) 2018 in Nizza, in dem eine Senkung des oberen Grenzwertes auf 20 mmHg vorgeschlagen wurden, erhöhte sich damit die Zahl der Patienten mit manifester therapierelevanter PH auf 325. Der Übersichtlichkeit halber sind die Zahlen nach alter und neuer Grenzwertdefinition im Folgenden noch einmal tabellarisch dargestellt:

	„Neuer“ Grenzwert (mPAP ≥ 20 mmHg)	„Alter“ Grenzwert (mPAP ≥ 25 mmHg)
Manifeste PH mit Therapierelevanz	325	273
Manifeste PH ohne spezifische Therapierelevanz (mPAP 20-25 mmHg)	52	
Ausschluss PH (mPAP < 20 mmHg)	44	44

Tab. 12: Anzahl der Patienten mit manifester PH nach alter (mPAP > 25 mmHg) und neuer (mPAP > 20 mmHg) Definition.

3.2 Hämodynamische Einteilung

Nach den hämodynamischen Definitionen für die Einteilung in präkapilläre PH, postkapilläre PH und kombiniert prä-/postkapilläre PH fand sich bei Verwendung des oberen Grenzwertes von mPAP>20 mmHg in 247 Fällen eine präkapilläre PH, in 59 Fällen eine isoliert postkapilläre PH und in 19 Fällen eine kombiniert prä-/postkapilläre PH. Wurde der obere Grenzwert mPAP>25 mmHg angenommen, so zeigte sich in 212 Fällen eine präkapilläre PH, in 45 Fällen eine isoliert postkapilläre PH und in 16 Fällen eine kombiniert prä-/postkapilläre PH.

Präkapilläre PH	mPAP > 25 mmHg PAWP < 15 mmHg	212	mPAP > 20 mmHg PAWP < 15 mmHg	247
Postkapilläre PH	mPAP > 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	61	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg	78
Isoliert postkapilläre PH	PVR < 3 WU	45		59
Kombiniert post- und präkapilläre PH	PVR > 3 WU	16		19

Tab. 13: Hämodynamische Klassifikation der Studienpopulation in prä- und postkapilläre PH.

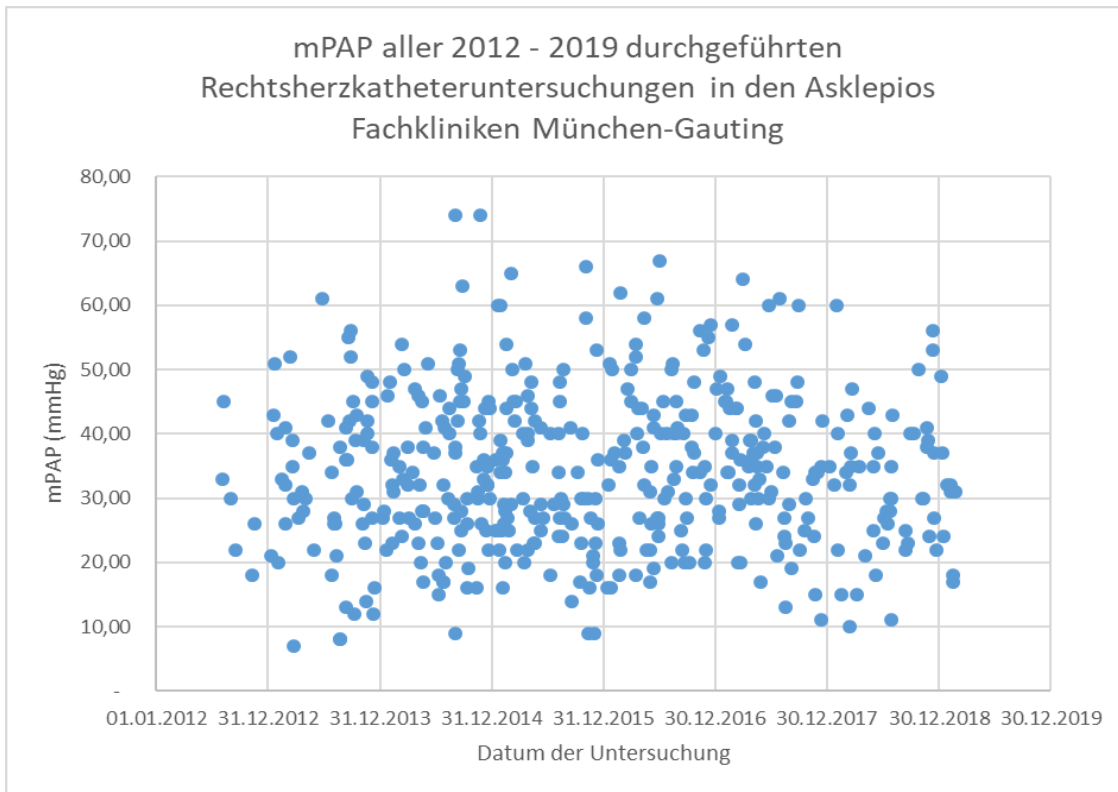


Diagramm 1: mPAP-Werte aller in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchungen 2012 – 2019.

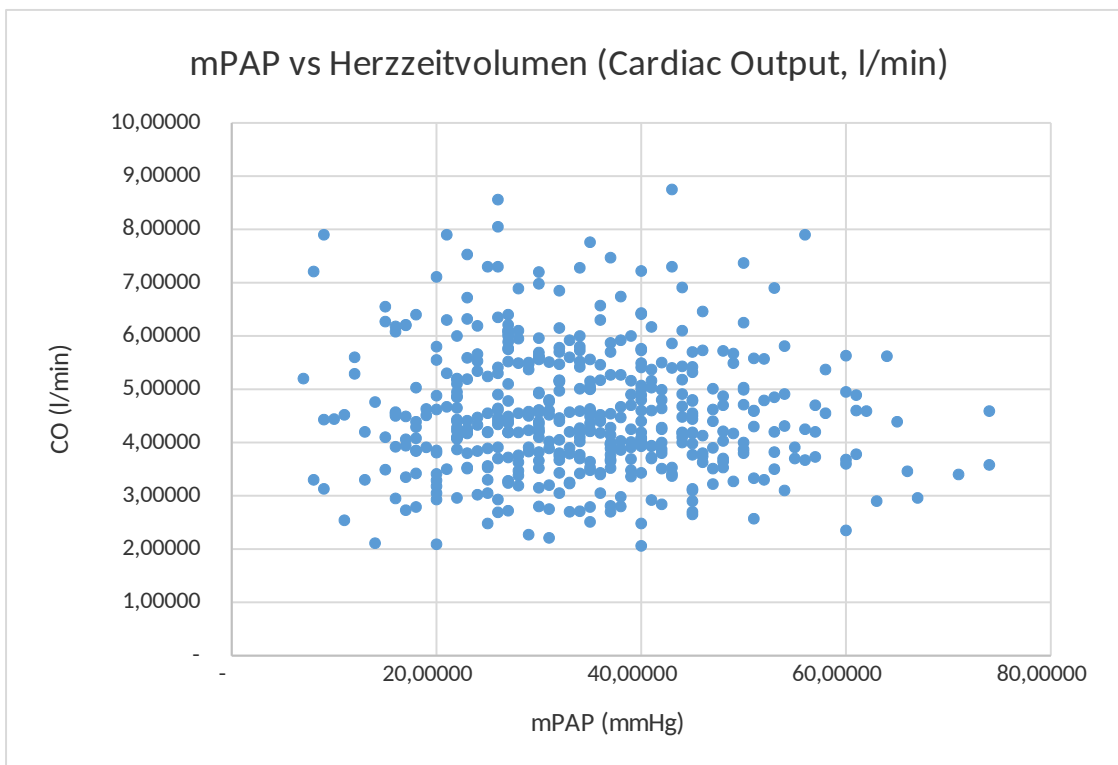


Diagramm 2: mPAP-Werte vs Herzzeitvolumen (Cardiac Output, l/min) aller in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchungen 2012 bis 2019.

3.3 Einteilung der PH in WHO Gruppe 1-5

In einem nächsten Schritt wurden die 325 Patienten, bei denen der mPAP ≥ 20 mmHg lag und die somit die Diagnose einer manifesten PH nach den neuen Konsensuskriterien erfüllten, nach WHO Gruppe 1-5 eingeteilt. Die Verteilung der Diagnosen ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

WHO Gruppe 1 (pulmonal arterielle Hypertonie)	WHO Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankun gen)	WHO Gruppe 3 (PH bei Lungenerkrankungen)	WHO Gruppe 4 (CTEPH)	WHO Gruppe 5 (andere oder ungeklärte Ätiologie)
41	65	172	35	12

Tab. 14.: Einteilung der Studienpopulation in WHO-Diagnosegruppen.

Die größte Gruppe in der vorliegenden Studienpopulation bildeten demnach Patienten mit PH bei Lungenerkrankungen (n= 172, 53%), gefolgt von der Gruppe der Patienten mit PH bei Linksherzerkrankungen (n= 65, 20%). Etwa gleich viele Patienten fielen in Gruppe I (n= 41, 12%) bzw IV (n= 35, 11%), die kleinste Gruppe waren die Patienten in Gruppe V (n= 12, 4%). Die demografische und funktionelle Verteilung dieser Gruppen ist in der nachstehenden Übersicht dargestellt.

WHO Gruppe	1 (n=41)	2 (n=65)	3 (n=172)	4 (n=35)	5 (n=12)
Alter bei Erstuntersuchung (Jahre, Monate)					
MW	67,9	73,9	69,9	68,4	61,3
StAbw	13,3	8,88	12,8	10,0	17,1
FEV₁ (l / %Soll)					
MW	1,9 / 73,1	1,6 / 67,4	1,5 / 56,9	2,0 / 73,1	1,6 / 68,3
StAbw	0,7 / 22,7	0,6 / 21,4	0,7 / 22,6	0,7 / 23,1	0,4 / 22,6
VC (l / %Soll)					
MW	2,6 / 73,7	2,2 / 72,2	2,1 / 61,6	2,7 / 77,4	2,1 / 68,7
StAbw	1,03 / 21,7	0,75 / 18,81	0,9 / 19,5	0,9 / 22,0	0,6 / 17,3
TLC (l / %Soll)					
MW	5,0 / 84,9	4,9 / 85,7	5,1 / 85,2	5,5 / 90,9	4,9 / 89,7
StAbw	1,33 / 18,4	1,3 / 20,5	2,1 / 33,6	1,1 / 16,1	1,5 / 22,1
mPAP (mmHg)					
MW	39,9	32,6	34,3	37,7	35,8
StAbw	10,2	9,2	9,9	10,9	11,9
CI (l/min/m²)					
MW	2,6	2,4	2,5	2,3	2,5
StAbw	0,8	0,5	0,7	0,4	0,6
DLCOc-SB (% Soll)					
MW	40,8	51,1	30,5	56,5	37,7
StAbw	16,7	18,7	16,3	18,8	17,5

Tab. 15: Demographische Verteilung der Studienpopulation. Die Gesamtpopulation wurde innerhalb der 5 WHO-Gruppen nach dem Alter bei Erstuntersuchung, der FEV1 (l / %Soll), der VK (l / %Soll), der TLC (l / %Soll), der DLCOc-SB (% Soll) sowie den hämodynamischen Kenngrößen mPAP (mmHg) und CI (l/min/m²) analysiert. Alle Werte sind Mittelwerte bei Erstuntersuchung (Standardabweichung in Klammern).

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass zwischen den einzelnen Gruppen signifikante funktionelle Unterschiede bestehen. Die Einsekundenkapazität sowie die Vitalkapazität sind in der Gruppe der Patienten mit PH bei Lungenerkrankungen signifikant niedriger. Auch die Diffusionskapazität ist in dieser Gruppe am niedrigsten.

Im Folgenden sollen die einzelnen Diagnosegruppen genauer analysiert werden.

3.4 WHO Gruppe 1 – Pulmonal arterielle Hypertonie

In diese Gruppe fielen insgesamt 41 Patienten (Durchschnittsalter 67,9 Jahre, 21 Frauen und 19 Männer). Die Klassifikation als WHO Gruppe 1 erfolgte aufgrund des Rechtsherzkatheterbefundes (präkapilläre PH, mPAP > 20 mmHg, PCWP < 15 mmHg) sowie der klinischen Diagnose. 13 Patienten litten an einer Sklerodermie bzw. an einem CREST-Syndrom, 2 Patienten an einer PVOD und ein Patient an einer portopulmonalen Hypertonie. Bei einem Patienten lag als Ursache der PAH eine Aplasie der rechten A. pulmonalis vor. Bei den übrigen 24 Patienten wurde eine idiopathische bzw. hereditäre Genese (bei einer Patientin bei positiver Familienanamnese) der PH festgestellt.

Bei 31 der Patienten mit PAH wurde eine pulmonal vasoaktive Therapie erstmalig eingeleitet (24 mit PDE-5-Hemmern, 2 mit ETRA, 3 mit Kalziumantagonisten, 2 mit primärer Kombinationstherapie PDE-5-Hemmer + ETRA). 4 der Patienten standen bereits unter Therapie und die Medikamente wurden modifiziert, bei weiteren 2 Patienten wurde die bestehende Therapie bei hämodynamischer Stabilität unverändert fortgeführt. Bei 2 Patienten wurde keine Indikation zur pulmonal vasoaktiven Therapie gesehen und stattdessen bei zusätzlicher postkapillärer Komponente mit Überwässerung eine Optimierung der Linksherzinsuffizienz bzw Diuretikatherapie empfohlen.

Insgesamt 15 Patienten der WHO Gruppe 1 stellten sich zur Verlaufskontrolle mittels Rechtsherzkatheter vor. 1 Patient wurden fünfmal untersucht, 3 Patienten viermal, 1 Patient dreimal und 10 Patienten zweimal. Die Intervalle zwischen den Untersuchungen schwankten zwischen 3 Monaten und 45 Monaten.

Die hämodynamischen und funktionellen Veränderungen unter pulmonal vasoaktiver Therapie sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

PH	mPAP	PVR	CI	pO ₂	BNP	FEV ₁	DLCO _{c-SB}	VC (l)/%	TLC (l)/	Gehstrecke
----	------	-----	----	-----------------	-----	------------------	----------------------	----------	----------	------------

Klasse 1 (n=15)	(mmHg)	(dyn/s/cm ²)/ WU	(l/min/m ²)	(mmHg)	(pg/ml)	(l)/%Soll	(mmol/min/kSoll Pa) / %Soll	%Soll	(m)	
Baseline										
MW	44,80	739,69 / 9,25	2,63	58,61	2084,6	2,00/74,95	3,10/38,84	2,79/80,11	5,35/88,47	323,75
StAbw	8,95	314,62	1,53	14,05	1953,6	0,91/22,19	0,83/12,64	1,13/20,06	1,42/15,31	91,02
Follow-up (3-15 Monate)										
MW	42,08	606,08 / 7,58	2,70	55,90	991,5	2,25/82,16	2,55/29,36	3,06/84,22	5,53/87,27	291,67
StAbw	12,18	267,04	1,47	9,14	1221,9	1,04/24,21	0,87/11,47	1,18/19,32	1,51/18,51	107,70
P(T<=t)	0,46	0,16	0,65	0,47	0,03	0,36	0,06	0,53	0,84	0,52

Tab. 16: Baseline- und Follow-Up Untersuchungen bei 15 Patienten der WHO Gruppe 1.

Das BNP besserte sich signifikant mit einem p-Wert von $\leq 0,05$. Es zeigte sich zudem ein Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Drucks und des pulmonalvaskulären Widerstandes unter vasoaktiver Therapie. Das Herzzeitvolumen besserte sich. In Bezug auf die Funktionalität kam es zu einer leichten Zunahme der FEV1, die Gehstrecke verbesserte sich hingegen nicht.

3.5 WHO Gruppe 2 – PH bei Linksherzerkrankungen

Bei 65 Patienten, die aufgrund spezifischer Symptome (e.g. Husten, Dyspnoe) einen Rechtsherzkatheter erhielten, wurde eine postkapilläre PH bei führender Linksherzinsuffizienz diagnostiziert. Definitionsgemäß war hierbei der PAWP über 15 mmHg erhöht. Bei 15 dieser Patienten demaskierte sich die postkapilläre Komponente der PH erst unter Volumenbelastung. Therapeutisch wurde bei der Mehrzahl der Patienten die leitliniengerechte Optimierung der Herzinsuffizienztherapie empfohlen. Eine pulmonal vasoaktive Therapie erhielt keiner der Patienten. Ebenso erfolgten keine Mehrfachuntersuchungen in dieser Patientengruppe.

3.6 WHO Gruppe 3 – PH bei Lungenerkrankungen

Bei insgesamt 172 Patienten wurde im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine PH bei Lungenerkrankungen festgestellt (Definition oberer Grenzwert mPAP \geq 20 mmHg).

Zur Differenzierung zwischen einer PH als Folge der Lungenerkrankung und einer PAH zusätzlich zur Lungenerkrankung wurden die in der Einleitung beschriebenen Kriterien nach Nathan et al herangezogen. Zusammenfassend wurde eine Zuordnung zur WHO Gruppe 3 als wahrscheinlich angesehen, wenn folgende Kriterien zutrafen:

- Mittel- bis hochgradig eingeschränkte Lungenfunktion
- DLCO mittel- bis hochgradig erniedrigt
- Für die Lungenerkrankung charakteristische Veränderungen des Parenchyms oder der Luftwege in der CT-Untersuchung
- Weitere PH-Risikofaktoren nicht vorhanden.

Die zugrundeliegenden Diagnosen zeigt das folgende Diagramm:

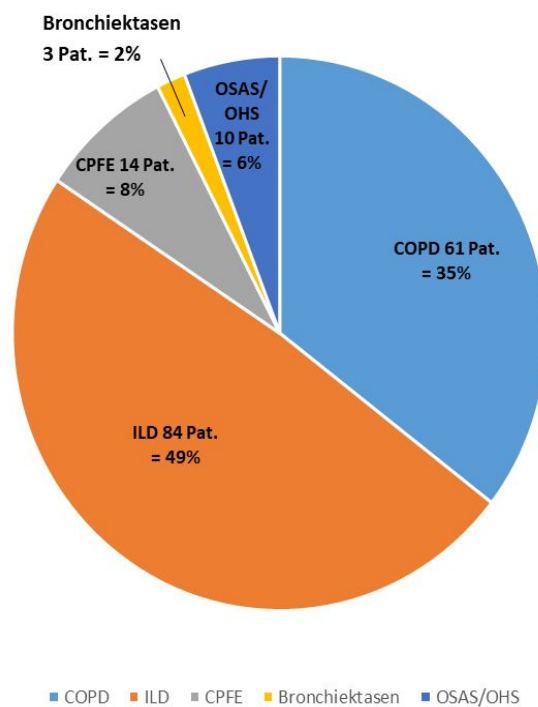


Diagramm 3: Diagnoseverteilung LD-PH nach zugrundeliegender pneumologischer Grunderkrankung.

3.6.1 Therapieeinleitung mit pulmonal vasoaktiven Medikamenten bei PH Gruppe

3

Von den 172 Patienten, bei denen eine PH Gruppe 3 diagnostiziert wurde, wurden 67 Patienten erstmalig auf eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet. Alle Patienten erhielten dabei eine Monotherapie mit einem PDE5-Inhibitor (Sildenafil). Bei 6 Patienten, die erstmalig in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting untersucht wurden, war eine pulmonal vasoaktive Therapie bereits aufgrund externer Untersuchungen vorbestehend. Bei 2 Patienten wurde die Medikation um einen Endothelinrezeptor-Antagonisten erweitert. Bei 2 Patienten wurde die Medikation mit einem PDE5-Inhibitor unverändert belassen, bei 2 Patienten erfolgte eine Dosissteigerung der Monotherapie mit dem PDE5-Inhibitor.

In der folgenden Tabelle sind die hämodynamischen und funktionellen Parameter der Patienten, bei denen eine Therapie erstmalig eingeleitet wurde, zusammengefasst:

mPAP (mmHg)	
MW	41,06
StAbw	7,82
PVR (dyn/s/cm²)	
MW	671,65
StAbw	202,44
WU	
MW	8,41
StAbw	2,53
PAWP (mmHg)	
MW	7,57
StAbw	3,33
CI (l/min/m²)	
MW	2,19
StAbw	0,45
FVC (l) / % Soll	
MW	2,08 / 61,28

StAbw	0,80 / 18,63
TLC (l) / % Soll	
MW	4,55 / 75,57
StAbw	1,89 / 30,70
FEV1 (l) / % Soll	
MW	1,52 / 59,85
StAbw	0,53/18,53
FEV1%FVC	
MW	103,11
StAbw	21,49
DLCOc-SB (mmol/min/kPa / %Soll)	
MW	2,00 / 24,76
StAbw	0,68 / 8,67
pO2 (mmHg)	
MW	56,84
StAbw	16,68
pCO2 (mmHg)	
MW	38,06
StAbw	7,17
6 MWT Gehstrecke (m)	
MW	219,62
StAbw	97,93
Sauerstoffflussrate (l)	
MW	2,57
StAbw	0,7

Tab. 17: Hämodynamische und funktionelle Parameter der PH Gruppe 3 Patienten, bei denen erstmalig eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet wurde. Aus der Gruppe waren insgesamt 37 Patienten sauerstoffpflichtig.

Demnach wiesen die Patienten, bei denen eine pulmonal vasoaktive Therapie begonnen wurde, im Mittelwert eine erniedrigte Einsekundenkapazität bei normalem Tiffeneau-Index auf. Die FVC war erniedrigt. Dies begründet sich in der Tatsache, dass die meisten Patienten, bei denen eine Therapieeinleitung erfolgte, unter einer restriktiven Ventilationsstörung bei interstitieller Lungenerkrankung litten (nähere Analyse der Subgruppen s.u.). Die Oxygenierung war deutlich eingeschränkt, eine signifikante

Hyperkapnie bestand dagegen im Mittel nicht. Ebenfalls hochgradig erniedrigt war in dieser Gruppe die Diffusionskapazität. Diese lag im Mittel unter 30% des Sollwertes.

In Hinblick auf die hämodynamischen Parameter lag der mPAP im Median und Mittelwert signifikant über dem Grenzwert von 20 mmHg und erfüllte die Definition einer „schweren“ PH (mPAP \geq 35 mmHg). Der pulmonalvaskuläre Widerstand war deutlich erhöht.

Im Folgenden sollen die Patienten nach den einzelnen Diagnosesubgruppen analysiert werden.

3.7 PH bei COPD

Bei 61 Patienten (37 Männer, 24 Frauen) mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wurde im Rechtsherzkatheter ein erhöhter mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP $>$ 20 mmHg) ermittelt und somit die Diagnose einer PH bei COPD gestellt.

3.7.1 Echokardiografie, funktionelle und bildgebende Diagnostik bei PH-COPD

Bei 24 der COPD Patienten, bei denen eine PH diagnostiziert wurde, erfolgte vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine transthorakale Echokardiografie. Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie, wie in der Leitlinie von 2015 definiert, fanden sich hierbei bei 17 Patienten.

53 Patienten in dieser Gruppe erhielten zudem eine bildgebende Diagnostik mittels Thorax-CT. Indirekte Zeichen einer pulmonalen Hypertonie (Ektasie des Truncus pulmonalis, Rechtsherzvergrößerung) wurden bei 33 dieser 53 Patienten beschrieben.

Bei nahezu allen Patienten mit PH-COPD wurde im Rahmen der funktionellen Diagnostik eine Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie und Bodyplethysmographie) durchgeführt (lediglich bei 3 Patienten war die Lungenfunktionsprüfung aufgrund von Platzangst und/oder zu schlechtem Allgemeinzustand nicht möglich). Ein 12-Kanal-EKG in Ruhe wurde bei allen Patienten aufgezeichnet, Zeichen der Rechtsherzbelastung fanden sich hierbei in der Mehrzahl der Fälle.

3.7.2 Hämodynamische und funktionelle Charakteristika der Patienten mit PH-COPD

Die folgende Tabelle zeigt die mittleren und medianen Werte der Hämodynamik und Lungenfunktion bzw Belastungsuntersuchung bei Patienten mit COPD, bei denen eine PH diagnostiziert wurde.

mPAP (mmHg)	
MW	32,7
StAbw	9,36
PVR (dyn/s/cm²)	
MW	451,4
StAbw	221,8
PVR (WU)	
MW	5,6
StAbw	2,1
PAWP (mmHg)	
MW	8,78
StAbw	3,37
CI (l/min/m²)	
MW	2,6
StAbw	0,76
FVC (l) / % Soll	
MW	2,21 / 62,96
StAbw	0,80 / 18,83
FEV1 (l) / % Soll	
MW	1,09 / 40,94
StAbw	0,51 / 17,31
FEV1%FVC	
MW	68,86
StAbw	16,89
RV (l) / %Soll	
MW	4,70 / 209,67
StAbw	1,65 / 87,79
TLC (l) / %Soll	
MW	6,91 / 114,81
StAbw	1,68 / 28,48
DLCOc-SB (mmol/min/kPa) / %Soll	
MW	2,42 / 29,93
StAbw	1,25 / 15,34
pO2 (mmHg)	
MW	57,44
StAbw	11,65
pCO2 (mmHg)	
MW	41,19
StAbw	7,36
6 MWT Gehstrecke (m)	
MW	258,52
StAbw	115,62
SpO2 nach 6MWT	
MW	83,04
StAbw	7,86
BNP (pg/ml)	
MW	1786,66
StAbw	2632,22

Tab. 18: Funktionelle und hämodynamische Parameter der Patienten mit PH bei COPD.

Die Patienten mit PH bei COPD wiesen im Mittel somit eine FEV1 < 50 % auf, entsprechend einer Obstruktion Grad III bei erniedrigter FEV1/FVC < 70%. Die in

Relation zur Vitalkapazität nicht hochgradig erniedrigte Einsekundenkapazität erklärt sich aus der Tatsache, dass die Vitalkapazität aufgrund des deutlich erhöhten Residualvolumens (im Mittel > 200% des Sollwertes) erniedrigt war. Der Sauerstoffpartialdruck in Ruhe war deutlich reduziert. Von den 61 Patienten wurden die Blutgase bei 34 Patienten unter Raumluft gemessen, 27 Patienten erhielten Sauerstoff in einer Flussrate von 1-6 l/min. Die Gehstrecke lag im Mittel bei knapp 260 Metern. Am Ende der Belastungsuntersuchung lag die periphere Sauerstoffsättigung im Mittel < 90%. Die Diffusionskapazität war auch in dieser Subgruppe hochgradig eingeschränkt (Mittelwert < 30% des Sollwertes).

Der mittlere pulmonalarterielle Druck lag im Mittel bei 32,70 mmHg, und somit über dem Grenzwert für PH sowohl nach alter als auch nach neuer Definition. Der pulmonalvaskuläre Widerstand war ebenfalls deutlich über die Norm erhöht. Der Herzindex lag bei 2,6 l/min/m². Auch das pro-BNP war in dieser Patientengruppe über den oberen Referenzwert erhöht.

3.7.3 Einteilung in „moderate“ PH (mPAP ≤ 35 mmHg) und „schwere“ PH (mPAP ≥ 35 mmHg) bei COPD

Das Gesamtkollektiv der Patienten mit PH-COPD wurde nach der Schwere der PH, gemessen am mittleren pulmonalarteriellen Druck, weiter unterteilt. Hierbei wurde der Grenzwert für eine „schwere PH“ bei mPAP ≥ 35 mmHg definiert. Diejenigen Patienten mit mPAP ≥ 25 mmHg aber ≤ 35 mmHg wurden als „moderate“ PH bei COPD bezeichnet. Die folgende Tabelle zeigt die funktionellen und hämodynamischen Unterschiede dieser 2 Patientengruppen.

	Moderate PH (mPAP ≥ 25 mmHg bis ≤ 35 mmHg)	Schwere PH (mPAP ≥ 35 mmHg)
--	---	--

	n=25	n= 23
FVC (l / %)		
MW	2,21 (63,78)	2,51 (68,14)
StAbw	1,01 (21,12)	0,75 (16,71)
FEV1 (l / %)		
MW	1,10 (40,97)	1,40 (50,51)
StAbw	0,63 (18,50)	0,56 (19,95)
FEV1%FVC		
MW	69,43	74,25
StAbw	19,64	13,55
RV (l / %)		
MW	4,51 (205,83)	4,12 (178,28)
StAbw	1,58 (89,67)	1,64 (77,52)
DLCO (mmol/min/kPa / %)		
MW	2,32 (28,82)	2,68 (32,68)
StAbw	0,74 (7,61)	1,51 (16,68)
pO2 (mmHg)		
MW	57,58	53,06
StAbw	13,66	10,32
pCO2 (mmHg)		
MW	42,40	38,79
StAbw	8,17	7,49
Gehstrecke (m)		
MW	250,00	234,44
StAbw	120,61	82,63
SpO2 nach 6MWT (%)		
MW	82,64	82,63
StAbw	8,50	5,07
BNP (pg/ml)		
MW	2243,75	1816,19
StAbw	3528,70	1959,42

Tab. 19: Funktionelle und laborchemische Parameter bei Patienten mit „schwerer“ vs „moderater“ COPD-PH.

Die Patienten mit schwerer PH wiesen demnach im Mittel eine schlechtere Oxygenierung auf. In dieser Gruppe waren 10 Patienten sauerstoffpflichtig mit einer

Flussrate von 1-6 l O₂/min (Mittelwert 3,1 l/min). In der Gruppe der Patienten mit moderater PH betrug die maximale Sauerstoffflussrate 3 l O₂/min (Mittelwert 1,92 l/min), es waren 12 Patienten sauerstoffpflichtig.

3.7.4 Einleitung einer pulmonal vasoaktiven Therapie bei PH-COPD

Bei 21 der 61 Patienten mit COPD-PH wurde nach der Rechtsherzkatheteruntersuchung die Indikation zur Einleitung einer pulmonal vasoaktiven Therapie gestellt. Bei 17 dieser 21 Patienten lag eine schwere PH mit mPAP \geq 35 mmHg vor. Die übrigen 4 Patienten wiesen einen mPAP zwischen 30 und 34 mmHg auf. Es erhielten alle Patienten eine Monotherapie mit einem PDE5-Hemmer. Bei einem Patienten war eine Therapie mit einem PDE5-Hemmer vorbestehend und es wurde zusätzlich ein ETRA empfohlen.

Eine oder mehrere Kontrolluntersuchungen erfolgte bei 8 der 21 Patienten, bei denen eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet wurde. 7 Patienten wurden 2mal untersucht. Ein Patient wurde 3mal untersucht. Die Zeitintervalle zwischen den Untersuchungen lagen zwischen 3 Monaten und 15 Monaten.

Die hämodynamischen und funktionellen Veränderungen unter pulmonal vasoaktiver Therapie sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

PH bei COPD (n=8)	mPAP (mmHg)	PVR (dyn/s/cm ²) / WU	CI (l/min/m ²)	pO ₂ (mmHg)	BNP (pg/ml)	FEV1 (l / % Soll)	RV (l / % Soll)	TLC (l / % Soll)	FVC (l / % Soll)	DLCO (mmol / min/kPa / % Soll)
Baseline										

MW	38,83	661,67/8,28	2,19	52,00	2985,00	1,17 (40,40)	3,98	6,50	2,25	2,28 (25,30)
StAbw	9,24	165,64/2,07	0,42	12,80	2907,36	0,36 (9,79)	(165,63) 1,23 (54,94)	(100,81) 1,62 (25,71)	(59,63) 2,84 (19,88)	0,38 (5,56)
Follow-up (3-15 Monate)										
MW	41,22	631,22/7,90	2,32	61,77	2548,38	1,31 (45,63)	4,36	6,47	2,37	2,04 (22,23)
StAbw	9,22	184,11/2,30	0,47	13,99	2433,33	0,62 (22,83)	(178,70) 1,30 (61,83)	(105,86) 2,14 (19,73)	(61,05) 1,02 (28,57)	0,56 (5,05)
P(T<=t)	0,83	0,58	0,45	0,19	0,76	0,62	0,63	0,80	0,77	0,48

Tab. 20: Hämodynamische und funktionelle Veränderungen der Patienten mit PH bei COPD unter pulmonal vasoaktiver Therapie. Die Gehstrecke wurde nicht gewertet, da aus dieser Gruppe nur 2 Patienten einen Gehstest unter laufender Therapie erhalten hatten.

Anhand der obenstehenden Tabelle wird ersichtlich, dass sich die Oxygenierung in dieser Patientengruppe unter pulmonal vasoaktiver Therapie deutlich verbesserte. Auch die Einsekundenkapazität nahm zu. Das BNP als diagnostischer Marker der Herzinsuffizienz nahm unter Therapie ab, wenn auch nicht statistisch signifikant. Der Herzindex verbesserte sich ebenfalls. Nicht signifikant abnehmend war der mPAP unter Therapie. Auch die Diffusionskapazität war nach wie vor hochgradig erniedrigt.

3.8 PH bei ILD

Die Hälfte aller Patienten (n=84, davon 52 Männer und 32 Frauen) in der WHO Gruppe 3 litten an interstitiellen bzw restriktiven Lungenerkrankungen. Hierbei war die Verteilung der zugrundeliegenden Diagnosen wie folgt:

- Idiopathische Lungenfibrose (IPF): 37 Patienten
- NSIP: 13 Patienten
- Amiodaron-Pneumopathie: 4 Patienten

- Durch Asbeststaub verursachte Lungenerkrankung (Asbestose): 3 Patienten
- Exogen-allergische Alveolitis: 9 Patienten
- Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen oder Kollagenosen: 7 Patienten
- Restriktive Ventilationsstörungen anderer Genese: 6 Patienten
- Fibrosen ungeklärter Ätiologie: 5 Patienten

3.8.1 Echokardiografie, funktionelle und bildgebende Diagnostik bei PH-ILD

In der Gruppe der Patienten mit PH-ILD wurde vor der invasiven Diagnostik eine transthorakale Echokardiografie bei 49 Patienten durchgeführt. Hierbei zeigten sich Hinweise auf einen erhöhten pulmonal-arteriellen Druck bei 37 Patienten. 72 Patienten erhielten zudem eine CT des Thorax, hierbei fanden sich radiologisch Zeichen der pulmonalen Hypertonie bei 50 Patienten.

Eine Lungenfunktionsprüfung wurde bei 73 der Patienten mit ILD-PH durchgeführt. Bei den übrigen 11 Patienten in dieser Gruppe war die Lungenfunktionsprüfung aufgrund von schlechtem Allgemeinzustand oder Platzangst nicht möglich.

Ein 12-Kanal-EKG in Ruhe erhielten auch in dieser Gruppe alle Patienten.

3.8.2 Hämodynamische und funktionelle Charakteristika der Patienten mit PH-ILD

Die funktionellen und hämodynamischen Parameter der Patienten mit PH bei ILD sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

mPAP (mmHg)	
MW	35,54
StAbw	10,29
PVR (dyn/s/cm²)	

MW	541,44
StAbw	265,05
PVR (WU)	
MW	6,77
StAbw	3,31
PAWP (mmHg)	
MW	7,48
StAbw	3,57
CI (l/min/m²)	
MW	2,38
StAbw	0,58
FVC (l) / % Soll	
MW	1,91 / 56,63
StAbw	0,77 / 17,46
FEV1 (l / % Soll)	
MW	1,59 / 63,64
StAbw	0,58 / 18,50
FEV1%FVC	
MW	114,69
StAbw	12,52
RV (l / %Soll)	
MW	1,69 / 71,12
StAbw	0,74 / 29,34
TLC (l / %Soll)	
MW	3,62 / 60,64
StAbw	1,17 / 15,90
DLCOcSB (mmol/min/kPa / %Soll)	
MW	2,31 / 27,36
StAbw	1,15 / 11,33
pO2 (mmHg)	
MW	60,66
StAbw	17,1
pCO2 (mmHg)	
MW	38,75
StAbw	6,86
6 MWT Gehstrecke (m)	
MW	253,85
StAbw	123,88
SpO2 nach 6MWT (%)	
MW	79,81
StAbw	6,46
BNP (pg/ml)	
MW	2779,08
StAbw	2755,48

Tab. 21: Funktionelle und hämodynamische Parameter der Patienten mit PH bei ILD.

Wie in obenstehender Tabelle dargestellt, lag auch in dieser Patientengruppe der mittlere pulmonalarterielle Druck deutlich über dem oberen Grenzwert von 20 bzw 25 mmHg. Der pulmonalvaskuläre Widerstand war ebenso signifikant erhöht. Der PAWP lag unter

15 mmHg bei rein präkapillärer Genese der PH. Wie auch bei den PH-COPD Patienten, lag der Herzindex knapp über dem oberen Normwert.

Erwartungsgemäß waren aufgrund der restriktiven Ventilationsstörungen in dieser Patientengruppe sowohl die TLC, als auch die FVC erniedrigt. Bei mittleren FVC-Werten von < 60% lag definitionsgemäß eine mittelschwere Restriktion vor (Criée et al, 2015). Die Diffusionskapazität war hingegen hochgradig erniedrigt mit < 30%.

3.8.3 Einteilung in „moderate“ PH (mPAP ≤ 35 mmHg) und „schwere“ PH (mPAP ≥ 35 mmHg) bei ILD

Analog zur Gruppe der PH-COPD wurde auch in diesem Kollektiv nochmals nach „moderater“ und „schwerer“ PH bei ILD unterteilt.

	Moderate PH (mPAP ≥25 mmHg bis ≤ 35 mmHg) n= 30	Schwere PH (mPAP ≥ 35 mmHg) n= 43
FVC (l / %) MW StAbw	1,93 / 57,37 0,68 / 14,15	1,89 / 57,62 0,72 / 18,83
FEV1 (l / %) MW StAbw	1,55 / 64,59 0,52 / 15,45	1,60 / 64,60 0,56 / 19,92
FEV1%FVC MW StAbw	112,84 14,98	114,90 11,07
RV (l / %) MW StAbw	1,66 / 66,93 0,53 / 18,39	1,67 / 71,47 0,62 / 27,24
TLC (l / %) MW StAbw	3,67 / 60,64 0,91 / 11,34	3,53 / 60,40 0,90 / 15,30
DLCO (mmol/min/kPa / %) MW StAbw	2,23 / 28,10 0,75 / 10,45	2,06 / 25,30 0,85 / 11,68
pO2 (mmHg) MW StAbw	62,67 21,45	58,80 13,41

pCO₂ (mmHg) MW StAbw	38,36 6,51	38,07 7,07
Gehstrecke (m) MW StAbw	325,71 132,18	207,67 101,43
SpO₂ nach 6MWT (%) MW StAbw	80,27 6,65	79,50 6,60
BNP (pg/ml) MW StAbw	2391,39 3150,53	3374,17 2570,79

Tab. 22: Funktionelle und laborchemische Parameter bei Patienten mit „schwerer“ vs „moderater“ ILD-PH.

Wie in der Gruppe der Patienten mit PH-COPD, bestanden in der Subgruppe der ILD-Patienten mit schwerer PH niedrigere Werte für den pO₂ in Ruhe. In dieser Gruppe waren 23 Patienten sauerstoffpflichtig mit einer Flussrate von 1,5 - 8 l O₂/min (Mittelwert 3,7 l/min). In der Gruppe der Patienten mit moderater PH betrug die Sauerstoffflussrate 1,5 - 6 l O₂/min (Mittelwert 3,3 l/min), es waren 16 Patienten sauerstoffpflichtig.

Auch die Gehstrecke war bei den Patienten mit schwerer PH deutlich kürzer. Die DLCO war in dieser Gruppe niedriger. Die Lungenvolumina hingegen (TLC, FVC) unterschieden sich nicht wesentlich.

3.8.4 Einleitung einer pulmonal-vasoaktiven Therapie bei PH-ILD

Bei 42 Patienten mit PH bei ILD wurde eine vasoaktive Therapie eingeleitet. Auch in dieser Gruppe erhielten nahezu alle Patienten eine Monotherapie mit PDE5-Hemmern. Nur eine Patientin wurde initial mit einem Calciumantagonisten behandelt.

In dieser Gruppe wurden insgesamt 21 Patienten mehrfach mittels Rechtsherzkatheter untersucht. Eine oder mehrere Kontrolluntersuchungen wurde bei 12 Patienten unter laufender vasoaktiver Therapie veranlasst. Von 2 Patienten lagen externe Rechtsherzkatheterdaten vor, ohne dass bereits eine vasoaktive Therapie etabliert worden war. Die Indikation zur Behandlung mit PDE5-Hemmern wurde aufgrund der intern erhobenen Daten gestellt. 2 Patienten wurden zweimal untersucht, eine Therapie wurde bei fehlender Indikation nicht eingeleitet. Bei weiteren 2 Patienten wurde die vasoaktive Therapie erst nach der zweiten Rechtsherzkatheteruntersuchung eingeleitet. Die Untersuchungsintervalle betragen 3 Monate bis 22 Monate nach Therapieeinleitung.

PH bei ILD (n=12)	mPAP (mmHg)	PVR (dyn/s/ cm ²)	CI (l/min/m ²)	pO ₂ (mmHg)	BNP (pg/ml)	FVC (l/% Soll)	TLC (l/ % Soll)	DLCOc-SB (mmol/min/kPa) / %Soll	RV (l / %Soll)	FEV1 (l / %Soll)	Gehstrecke (m)
Baseline											
MW	41,91	716,56	2,34	58,19	3535,00	2,02 (66,69)	3,66 (68,93)	2,26 (30,48)	1,68 (73,20)	1,73 (74,06)	249,67
StAbw	10,78	283,90	0,69	14,81	3512,74	0,73 (18,55)	0,65 (14,44)	1,03 (13,52)	0,54 (27,21)	0,55 (17,22)	111,29
Follow-up (3-15 Monate)											
MW	46,67	772,22	2,20	59,81	3674,52	2,24 (75,81)	3,98 (72,83)	2,05 (28,13)	1,63 (80,40)	1,80 (79,78)	217,86
StAbw	12,52	379,20	0,54	16,97	4490,36	0,71 (20,21)	0,94 (18,00)	0,56 (7,25)	0,50 (24,20)	0,53 (19,33)	116,11
P(T<=t)	0,24	0,39	0,35	0,84	0,95	0,32	0,59	0,46	0,86	0,66	0,33

Tab. 23: Hämodynamische und funktionelle Veränderungen der Patienten mit PH beiILD unter pulmonal vasoaktiver Therapie.

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass sich unter vasoaktiver Therapie in der Gruppe derILD-PH-Patienten im Beobachtungszeitraum die Hämodynamik nicht wesentlich verbesserte. Andererseits kam es zu keiner Verschlechterung der Oxygenierung und die

FVC und die TLC besserten sich. Statistisch signifikant war keine der Verlaufsbeobachtungsparameter.

3.9 PH bei CPFE

An einer PH bei CPFE litten 14 der Patienten in der WHO-Gruppe 3.

Eine pulmonal vasoaktive Therapie mit einem PDE5-Hemmer wurde bei 5 Patienten in der CPFE-Gruppe begonnen. Von den behandelten Patienten wurde nur ein Patient mehrmals im Rechtsherzkatheter untersucht. Die funktionellen und hämodynamischen Änderungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

PH bei CPFE (n=1)	mPAP (mmHg)	PVR (dyn/s/cm ²) WU	CI (l/min/m ²)	pO ₂ (mmHg)	BNP (pg/ml)	FVC (l/% Soll)	TLC (l/% Soll)	FEV1 (l/% Soll)	DLCOc-SB (mmol/min/kPa) / %Soll	RV (l/% Soll)
Baseline	45	686,0 8,58	2,47	58,2	1261	2,29 (64,60)	3,63 (59,50)	1,85 (69,40)	1,80 (22,80)	1,35 (56,00)
Follow-up (11 Monate)	30	478,0 5,98	2,36	79,4	1202	2,66 (76,00)	4,80 (79,00)	1,97 (75,00)	2,10 (27,00)	2,14 (88,01)

Tab. 24: Hämodynamische und funktionelle Veränderungen eines Patienten mit PH bei CPFE unter pulmonal vasoaktiver Therapie.

Auch wenn es sich bei der Verlaufsbeobachtung aufgrund der insgesamt sehr geringen Patientenanzahl mit der Diagnose CPFE-PH um einen Einzelfall handelt, ist doch ein deutlicher Effekt der vasoaktiven Therapie zu beobachten. Hämodynamisch kam es nach 11-monatiger Therapie mit Sildenafil zu einem Abfall des mPAP und des pulmonalvaskulären Widerstandes. Auch die Oxygenierung und die TLC und FVC besserten sich deutlich.

3.10 PH bei OSAS/OHS

Bei 10 Patienten mit einem therapie relevanten OSAS/OHS, die mittels CPAP-Therapie oder BiPAP-Beatmung behandelt wurden, wurde in der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine PH diagnostiziert. In dieser Gruppe waren 8 Patienten sauerstoffpflichtig, zudem wiesen 3 Patienten eine signifikante Tageshyperkapnie ($p\text{CO}_2 > 50 \text{ mmHg}$) auf. Die nichtinvasive Beatmung wurde in einem Fall nicht toleriert. Bei beiden Patienten, die auf eine nichtinvasive Beatmung eingestellt wurden, fand dies vor Beginn der vasoaktiven Therapie statt.

Bei 2 Patientinnen in dieser Gruppe wurde eine pulmonal vasoaktive Therapie mit einem PDE5-Hemmer eingeleitet. Keiner der beiden Patientinnen unter laufender Therapie wurde erneut mittels Rechtsherzkatheter untersucht. Jedoch stellte sich eine Patientin bis 01/2020 wiederholt stationär zur Kontrolle ihrer BiPAP-Therapie bei. Die PDE5-Hemmer-Therapie, die 2016 begonnen worden war, wurde auch im langfristigen Verlauf aufgrund funktioneller und klinischer Verbesserung beibehalten. Die andere Patientin wurde kurzfristig 3 Monate nach Beginn der pulmonal vasoaktiven Therapie klinisch und lungenfunktionell kontrolliert, auch in diesem Fall kam es zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des klinischen Befindens.

3.11 PH bei Bronchiektasen

2 Patienten mit schwerer Bronchiektasie litten ebenfalls an einer PH. Beide Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt eine ventilatorische und oxygenatorische Insuffizienz mit Indikation zur nichtinvasiven Beatmung auf. Bei einem Patienten war eine pulmonal vasoaktive Therapie bereits vorbestehend. Der andere Patient wurde nach der Erstuntersuchung auf eine pulmonal vasoaktive Therapie eingestellt. Keiner der Patienten erhielt eine Kontrolluntersuchung.

3.12 WHO Gruppe 4 – CTEPH

Bei insgesamt 35 Patienten wurde eine chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie diagnostiziert. Die Diagnose beruhte auf erhöhten mPAP-Werten (invasiv mittels Rechtsherzkatheter gemessen), sowie bildgebendem Nachweis von chronischen Lungenembolien in der Szintigraphie und/oder im Kontrastmittel-CT. Bei 14 Patienten

mit CTEPH wurde die Evaluation zur PEA mittels Pulmonalisangiografie empfohlen. Diese erfolgte bei 3 Patienten (Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim), bei 2 Patienten wurde die therapeutische Möglichkeit einer PEA in der Pulmonalisangiografie ausgeschlossen. Alle 35 Patienten mit CTEPH erhielten eine orale Antikoagulation. Zudem wurde bei 24 Patienten in dieser Gruppe eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet (16 mit einem sGC-Stimulator, 8 mit einem PDE-5-Inhibitor).

7 Patienten mit CTEPH erhielten eine invasive Kontrolluntersuchung mittels Rechtsherzkatheter. Dabei wurden 6 Patienten zweimal untersucht, ein Patient dreimal. Bei allen Kontrollpatienten war nach der ersten Rechtskatheteruntersuchung eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet worden. Die hämodynamischen und funktionellen Parameter der Ausgangs- und Kontrolluntersuchung sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Intervall zwischen den Untersuchungen 2-11 Monate). Keiner der mehrfach untersuchten Patienten hatte eine PEA erhalten.

CTEPH (n= 7)	mPAP (mmHg)	PVR (dyn/s/cm ²)/ WU	CI (l/min/m ²)	pO ₂ (mmHg)	BNP (pg/ml)	FEV1 (l/%Soll)	TLC (l / %Soll)	FVC (l/%Soll)	DLCOc-SB (mmol/min/kPa) / %Soll	RV (l/%Soll)
Baseline										
MW	44,0	579,5/ 7,2	2,3	49,61	2.974,0	1,7 / 59,7	5,6 / 89,8	2,4 / 65,6	3,8 / 49,3	3,1 / 133,4
StAbw	9,7	226,6 / 2,8	0,5	5,21	3078,2	0,8 / 22,6	0,9 / 14,8	1,0 / 20,9	1,2 / 19,6	0,7 / 44,9
Follow-up (2 -11 Monate)										
MW	38,1	473,7 / 5,9	2,71	55,6	1220,5	1,7 / 63,1	5,5 / 89,8	2,5 / 69,0	5,1 / 62,2	3,0 / 120,3
StAbw	8,9	185,5 / 2,3	0,44	8,5	1198,2	0,7 / 19,3	1,3 / 20,2	0,8 / 18,7	1,4 / 4,2	0,7 / 30,2
P(T<=t)	0,24	0,35	0,05	0,14	0,16	0,93	0,99	0,91	0,18	0,84

Tab. 25: Hämodynamische und funktionelle Veränderungen der Patienten mit CTEPH unter pulmonal vasoaktiver Therapie.

Bei den Patienten mit CTEPH besserte sich damit unter der vasoaktiven Therapie die Hämodynamik (mPAP, PVR, BNP). Die Oxygenierung verbesserte sich ebenfalls leicht. Die Verbesserung des Herzindex war statistisch signifikant (p-Wert <= 0,05). Die Diffusionskapazität zeigte sich leicht gebessert.

3.13 WHO Gruppe 5 – PH aufgrund anderer oder ungeklärter Ursache

In diese Gruppe fielen 12 Patienten. 5 Patienten litten an einer Sarkoidose, 2 Patienten an einer Langerhanszell-Histiozytose, und ein Patient an einer chronisch fibrosierenden Mediastinitis. Bei 4 Patienten wurde eine unklare Genese der pulmonalen Hypertonie festgestellt.

Drei der 5 Patienten mit Sarkoidose wurden mit Sildenafil behandelt, bei allen 3 Patienten lag eine schwere PH mit $mPAP > 35$ mmHg vor. Die beiden Patienten mit Langerhanszell-Histiozytose wurden ebenfalls auf eine pulmonal vasoaktive Therapie mit Sildenafil eingeleitet. Auch diese Patienten litten an einer schweren PH. Keiner der pulmonal vasoaktiv behandelten Patienten wurde mittels erneutem Rechtsherzkatheter kontrolliert.

3.14 Langzeitbeobachtungen bei Patienten mit PH Klasse 3

In der Gruppe der 66 Patienten mit PH Klasse 3, bei denen eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet wurde, überlebten nur einzelne Patienten den Beobachtungszeitraum (2012 bis 2021). In der Gruppe der COPD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie verstarben mit einer Ausnahme alle Patienten, die auf eine pulmonal vasoaktive Therapie eingestellt worden waren. Bei 11 der 16 Patienten aus dieser Gruppe konnte retrospektiv das Sterbedatum ermittelt werden, in 5 Fällen verweigerten die Angehörigen Auskunft hierüber bzw waren nicht kontaktierbar. Die Überlebensdauer nach Therapiebeginn lag zwischen 3 und 67 Monaten (Mittel 26 Monate). Die mediane Überlebenszeit betrug in dieser Gruppe 25 Monate nach Therapieeinleitung. Ein Patient lebte länger als 5 Jahre. Dieser Patient mit der Grunderkrankung COPD GOLD IV wurde im März 2015 auf Sildenafil eingestellt und verstarb im Juli 2020. Alle Patienten waren bereits zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung sauerstoffpflichtig.

Ein Patient aus der Gruppe der COPD-PH Patienten setzte Sildenafil bei unzureichender Verträglichkeit eigenmächtig ab. Ansonsten gab es in dieser Patientengruppe keine

berichteten Unverträglichkeiten bzw Nebenwirkungen, die zur Beendigung der vasoaktiven Therapie führten.

In der Gruppe der 41 Patienten mit fibrosierenden Lungengerüsterkrankungen und PH, bei denen eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet wurde, überlebten 4 Patienten den Beobachtungszeitraum. Ein Patient mit idiopathischer Lungenfibrose, bei dem im November 2016 die pulmonal vasoaktive Therapie mit einem PDE5-Hemmer eingeleitet wurde, stellte sich im Verlauf der folgenden 5 Jahre regelmäßig zur Kontrolle vor. Die Medikation wurde bei klinischem Benefit unverändert fortgeführt. Ein weiterer Patient, der unter der Grunderkrankung einer chronischen exogen allergischen Alveolitis mit fibrosierenden Lungengerüstveränderungen litt, befand sich seit Dezember 2017 unter Therapie mit einem PDE5-Hemmer und wurde ebenfalls bis Mitte 2021 regelmäßig pneumologisch untersucht.

Alle anderen Patienten verstarben, bei 21 Patienten konnte das Sterbedatum ermittelt werden. In dieser Gruppe lag die Überlebensdauer nach Therapiebeginn zwischen einem und 52 Monaten, im Mittel bei 21 Monaten. Die mediane Überlebenszeit betrug 11 Monate.

In der Gruppe der Patienten mit ILD-PH wurde die vasoaktive Therapie bei 4 Patienten aufgrund von schlechter Verträglichkeit wieder beendet.

In der Gruppe der Patienten mit CPFE-PH, die auf eine vasoaktive Therapie eingeleitet wurden, verstarben 4 von 5 Patienten. Die mittlere Überlebensdauer lag bei 18 Monaten (1-43 Monate), die mediane Überlebensdauer bei 14 Monaten.

1 Patient der 3 Patienten mit PH bei OSAS/OHS, bei denen eine pulmonal vasoaktive Therapie begonnen worden war, verstarb innerhalb des Beobachtungszeitraumes (nach 11 Monaten). Ein Patient setzte Sildenafil nach 5 Monaten bei schlechter Verträglichkeit ab. Eine weitere Patientin mit OSAS-PH stellte sich ab dem Zeitpunkt der Therapieeinleitung für weitere 4 Jahre regelmäßig stationär vor. Die Therapie mit Sildenafil wurde bei guter Verträglichkeit beibehalten.

Im Folgenden sind die Überlebensraten der einzelnen Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt.

1. COPD-PH

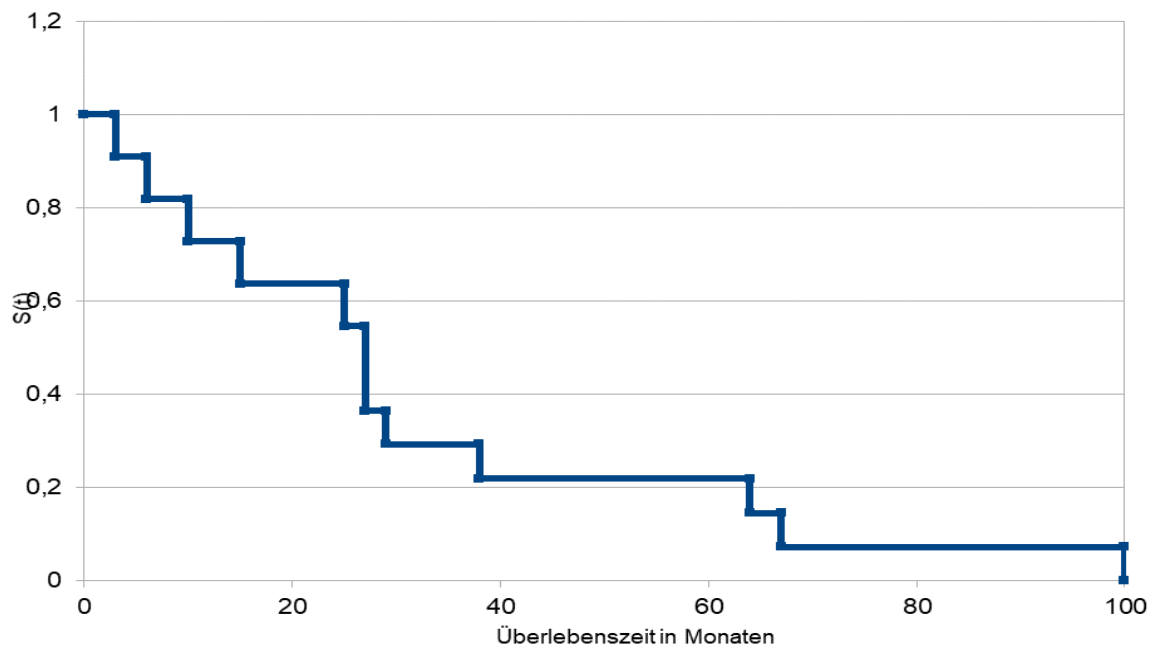


Diagramm 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit COPD-PH (n=12). Dargestellt ist die Überlebenszeit in Monaten nach Einleitung einer vasoaktiven Therapie.

2. ILD-PH

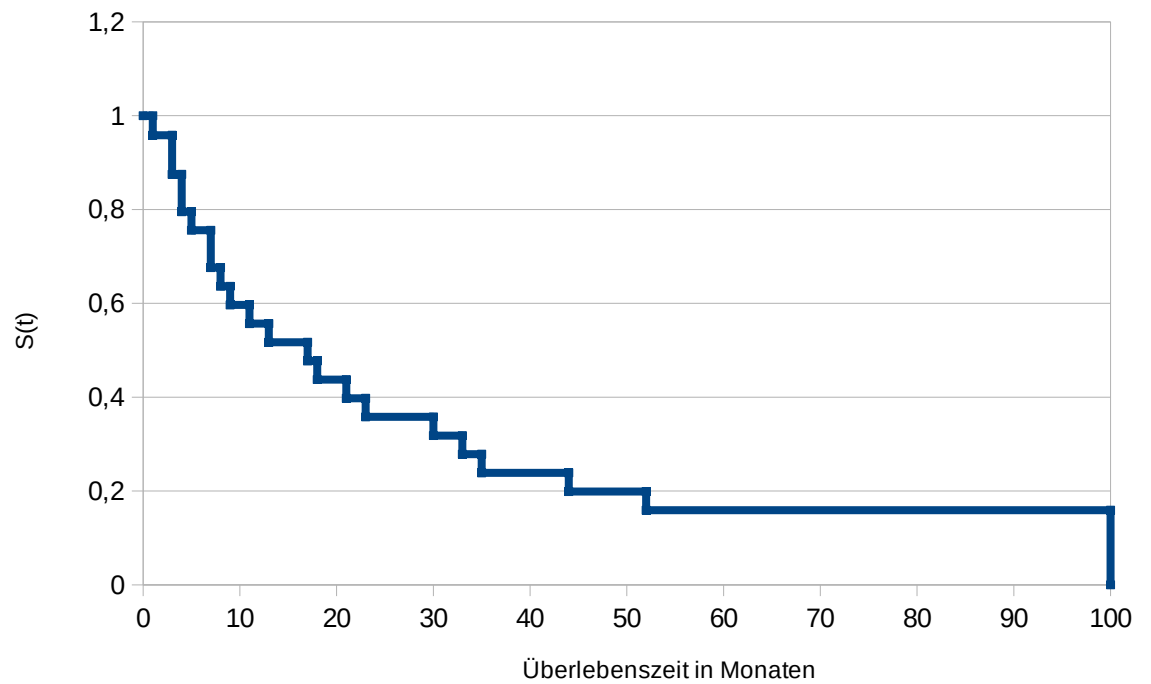


Diagramm 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit ILD-PH (n=25). Dargestellt ist die Überlebenszeit in Monaten nach Einleitung einer vasoaktiven Therapie.

3. PAH

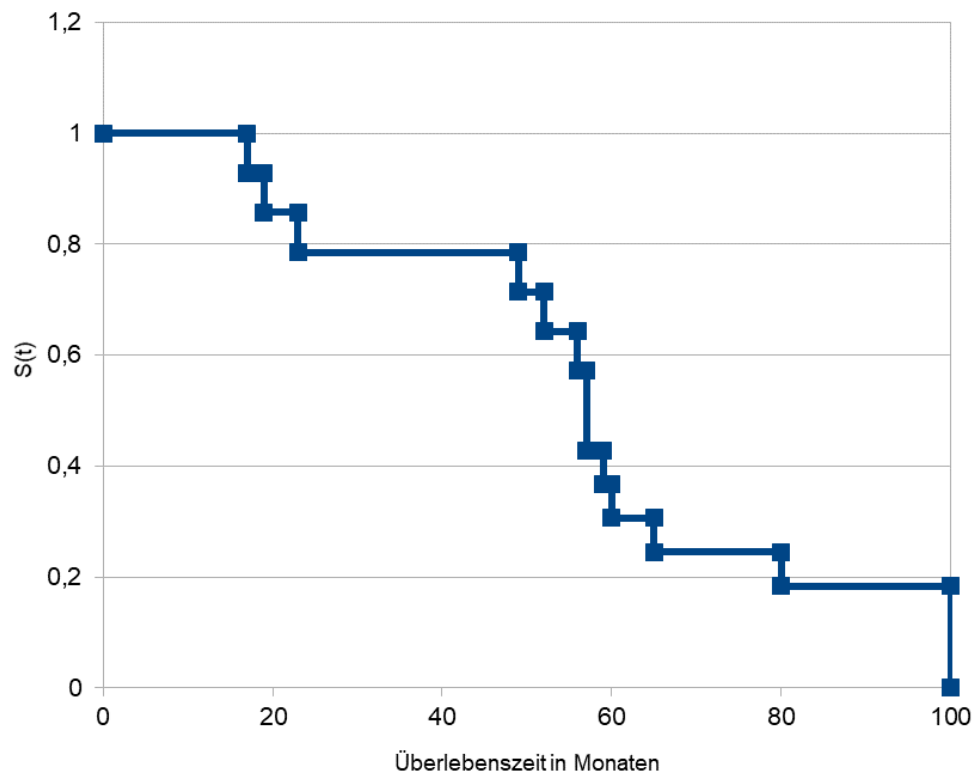


Diagramm 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit PAH (n=15). Dargestellt ist die Überlebenszeit in Monaten nach Einleitung einer vasoaktiven Therapie.

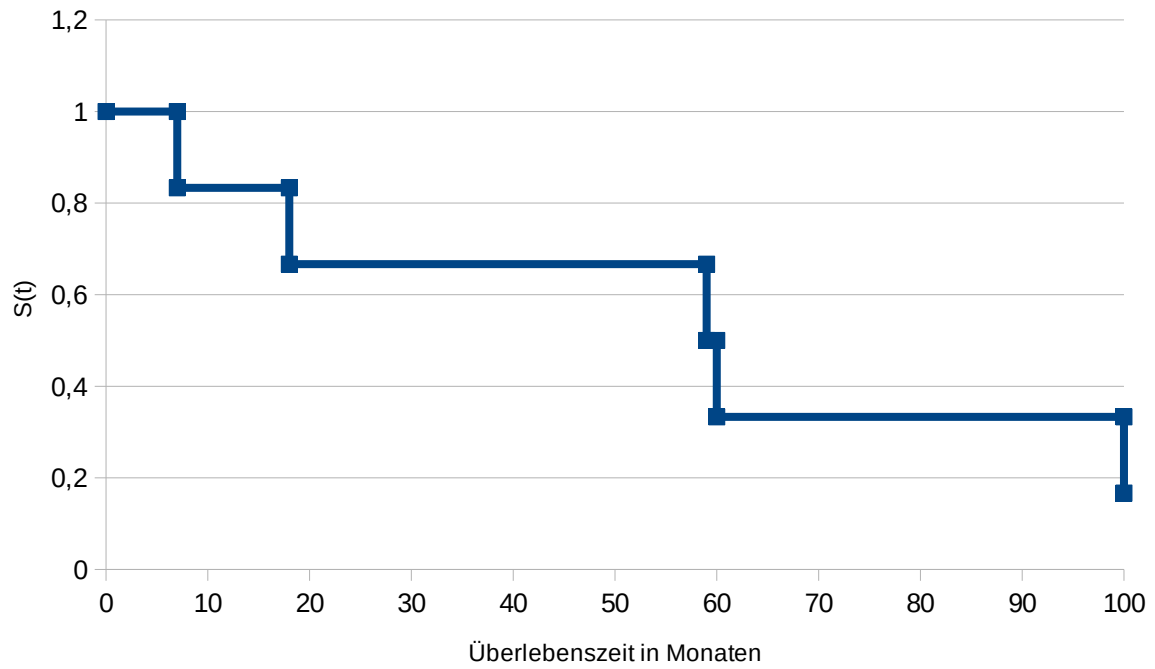


Diagramm 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit CTEPH (n=7). Dargestellt ist die Überlebenszeit in Monaten nach Einleitung einer vasoaktiven Therapie.

5. Überlebenszeit der einzelnen Subgruppen im Vergleich

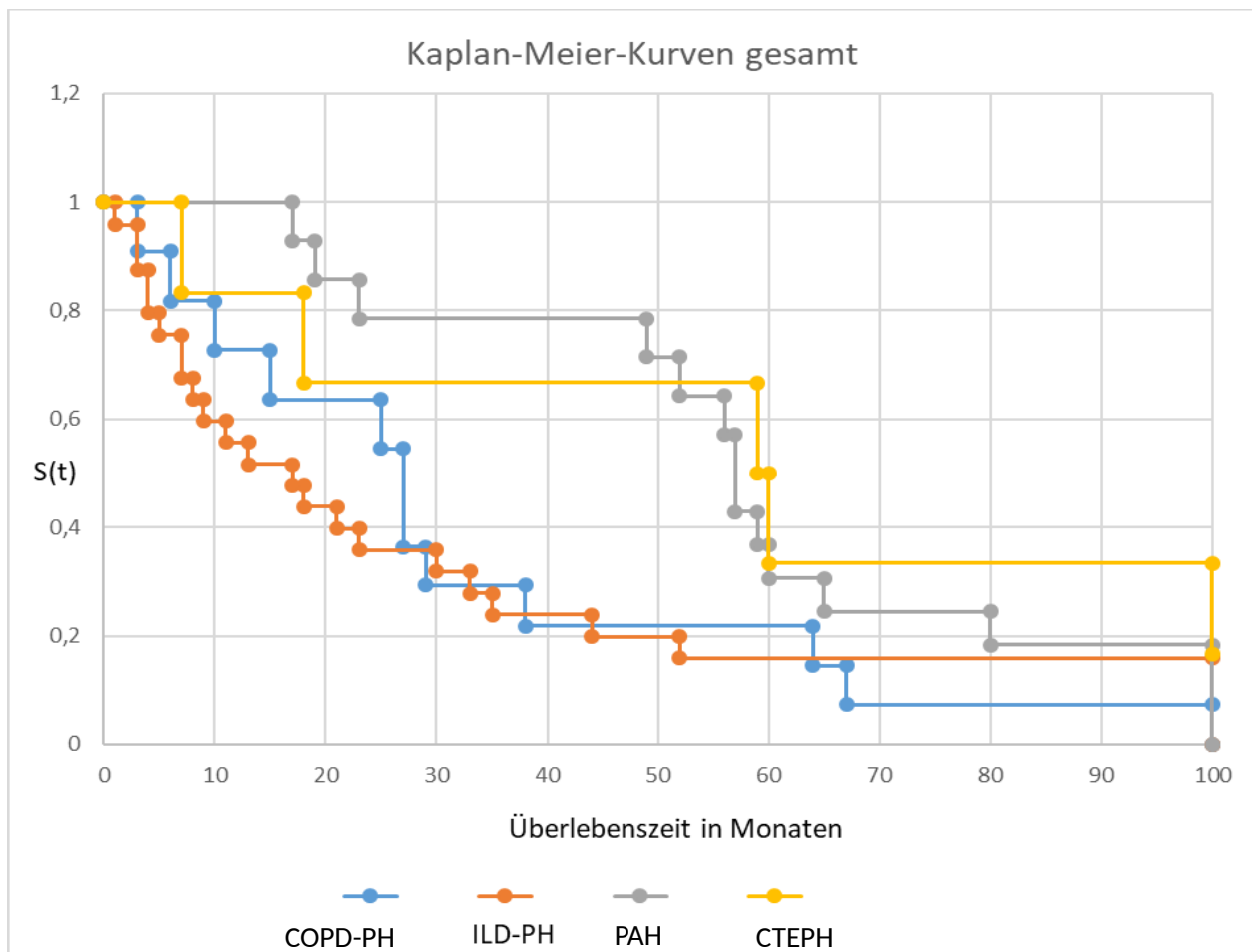


Diagramm 8: Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Diagnosegruppen (COPD-PH, ILD-PH, PAH, CTEPH) im Vergleich. Dargestellt ist die Überlebenszeit in Monaten nach Therapieeinleitung.

Aus den Kaplan-Meier-Überlebenskurven lässt sich grafisch darstellen, dass die Patienten mit ILD-PH im Vergleich mit den anderen Subgruppen die höchste Mortalität in den ersten 20 Monaten nach Therapieeinleitung hatten, da diese Kurve am steilsten abfällt. Auch bei den Patienten mit COPD-PH kam es in der Anfangsphase der Therapie zu einer höheren Sterberate. In beiden Subgruppen mit PH Klasse III flacht die Kurve nach ca. 30 Monaten ab, was auf eine Stabilisierung der Überlebensraten hinweist.

Es lässt sich zudem aus dem Vergleich der einzelnen Subgruppen ableiten, dass die Patienten mit PH Klasse III höhere Mortalitätsraten aufwiesen, als die Patienten mit PAH und CTEPH.

3.15 Veränderungen der Lungenfunktion unter vasoaktiver Therapie

1. WHO Gruppe 1 (PAH)

Bei den 15 Patienten mit PH WHO-Gruppe 1 (PAH), die unter laufender vasoaktiver Therapie mehrfach untersucht wurden, änderten sich neben den hämodynamischen Verlaufsparemtern teilweise auch die lungenfunktionellen Werte. Die FEV₁ stieg im Mittel um 250 ml an. Die FVC stieg um 270 ml und die TLC besserte sich um 180 ml. Keiner dieser Werte war statistisch signifikant.

2. WHO Gruppe 3 (PH bei Lungenerkrankungen)

Bei den Patienten der WHO-Gruppe 3, die eine pulmonal vasoaktive Therapie erhielten, kam es ebenfalls zu teils deutlichen Veränderungen der lungenfunktionellen Parameter. Diese sollen im Folgenden einzeln betrachtet werden.

Einsekundenkapazität (FEV₁)

Die Einsekundenkapazität als Maß der Obstruktion besserte sich bei den Patienten mit COPD-PH um im Mittel 140 ml. In der Gruppe der Patienten mit ILD-PH fiel die Änderung der FEV₁ ähnlich aus (1,73 l vs 1,81 l). Bei dem Patienten mit CPFE, dessen Lungenfunktion unter Therapie kontrolliert wurde, kam es ebenfalls zu einer milden Besserung der FEV₁ (1,85 l auf 1,97 l). Eine Verschlechterung der FEV₁ unter Therapie trat demnach in keiner der Subgruppen auf. Keiner der Werte war statistisch signifikant.

Vitalkapazität (FVC)

Bezüglich der FVC kam es in der Gruppe der Patienten mit PH bei COPD zu keiner nennenswerten Änderung unter vasoaktiver Therapie (2,25 l auf 2,37 l). Deutlich gestiegen zeigte sich allerdings die FVC bei den Patienten mit ILD-PH, hier kam es zu einer Verbesserung von im Mittel 220 ml. Dies erscheint insofern von Bedeutung, da die FVC gemäß der Spirometrie-Leitlinie als Maß der Restriktion gewertet wird. Die Verbesserung war nicht statistisch signifikant. Bei der Einzelbeobachtung des Patienten mit PH bei CPFE verbesserte sich die FVC ebenfalls (370 ml). Dieser Patient wies eine führend restriktive Ventilationsstörung im Rahmen seiner Grunderkrankung auf.

Totale Lungenkapazität (TLC)

Die totale Lungenkapazität (TLC) veränderte sich unter vasoaktiver Therapie am deutlichsten in der Gruppe der Patienten mit ILD-PH. Hier kam es im Mittel zu einer Zunahme von 310 ml. Auch bei dem Patienten mit PH bei CPFE verbesserte sich die TLC erheblich (3,63 l auf 4,80 l). Bei den Patienten mit PH bei COPD kam es hingegen zu keiner wesentlichen Veränderung der TLC.

Residualvolumen (RV)

Das Residualvolumen als Zeichen der Überblähung besserte sich in keiner der Gruppen unter vasoaktiver Therapie.

3. WHO Gruppe 4 (CTEPH)

Bei den Patienten mit CTEPH änderten sich die lungenfunktionellen Parameter FEV1, TLC, FVC und RV unter vasoaktiver Therapie nur minimal. Deutlich gebessert hingegen zeigte sich die Diffusionskapazität im Verlauf unter Therapie. Diese stieg im Mittel von 49,3% des Soll auf 62,2% an. Dieser Wert war nicht statistisch signifikant.

4. Diskussion

Trotz Forschung und Weiterentwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren gilt die pulmonale Hypertonie weiterhin als seltene, häufig unterdiagnostizierte und schwierig zu behandelnde Erkrankung. Da die pulmonale Hypertonie sowohl als primäre Entität auftritt als auch mit einer heterogenen Gruppe an rheumatischen, kardialen und pulmonalen Grunderkrankungen assoziiert sein kann, bietet sich für den Kliniker ein breites Feld an Differentialdiagnosen. Gerade in der Lungenheilkunde ist die pulmonale Hypertonie eine häufige, den Verlauf der pulmonalen Erkrankungen oft erheblich komplizierende Komorbidität. Daher ist das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie als Differentialdiagnose in pneumologischen Abteilungen bzw. Fachkliniken unerlässlich, um die PH bei Lungenerkrankungen rechtzeitig erkennen und ggf. therapieren zu können. In dieser Arbeit sollten in der Patientenpopulation einer Lungenfachklinik folgende Aspekte beleuchtet werden:

- Wie stellt sich die Diagnoseverteilung bezüglich pulmonaler Hypertonie in einem pneumologischen Patientenkollektiv dar?
- In wie vielen Fällen bestätigte sich die Verdachtsdiagnose einer PH, die mittels nichtinvasiver Diagnostik postuliert wurde, in der Rechtsherzkatheteruntersuchung?
- Welchen Einfluss hat die Senkung des Schwellenwertes des mPAP von 25 mmHg auf 20 mmHg auf die Diagnosehäufigkeit der PH?
- Sprechen Patienten mit PH bei Lungenerkrankungen auf eine spezifische vasoaktive Therapie, die aktuell in der Leitlinie nicht empfohlen wird, an?
- Können Erkenntnisse zum Langzeitverlauf bei LD-PH abgeleitet werden?

Zur Klärung dieser Fragen wurde in der vorliegenden Arbeit eine retrospektive Datenanalyse einer Studienpopulation aus einer Lungenfachklinik durchgeführt. Es wurden im Zeitraum von August 2012 bis Dezember 2019 die Daten von insgesamt 369 Patienten ausgewertet (172 Frauen, 197 Männer). Alle Patienten befanden sich in der Lungenfachklinik in stationärer Behandlung, die teils zur Abklärung von pulmonalen Symptomen und teils zur Behandlung der pulmonalen Grunderkrankung erfolgte. Bei der Mehrzahl dieser Patienten lag bei Aufnahme in die Klinik keine PH Diagnose vor.

Bei insgesamt 325 der 369 untersuchten Patienten lag der mPAP ≥ 20 mmHg und die Diagnose einer manifesten PH nach den neuen Konsensuskriterien war somit erfüllt. Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus 41 Patienten der WHO Klasse 1 (PAH), 65 Patienten der WHO Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankung), 172 Patienten der WHO Gruppe 3 (PH bei Lungenerkrankungen), 35 Patienten der WHO Gruppe 4 (CTEPH) und 12 Patienten der WHO Gruppe 5 (andere Ätiologien). Diese Verteilung ergibt sich aus der Tatsache, dass das Patientenkollektiv aus einer pneumologischen Klinik entstammte und die Mehrzahl der Patienten an einer pulmonalen Grunderkrankung litt. Die relativ große, heterogene Gruppe der pneumologischen Patienten erlaubt die Analyse der Häufigkeit von PH in einer Lungenfachklinik. Es sollte insbesondere geprüft werden, wie häufig PH als Komorbidität bei pneumologischen Patienten auftritt. Zudem galt das besondere Augenmerk in der vorliegenden Arbeit dem klinischen, funktionellen und hämodynamischen Verlauf von Patienten mit PH Gruppe 3 unter pulmonal vasoaktiver Therapie.

4.1 Diagnoseverteilung PH in einem pneumologischen Patientenkollektiv

Von den Patienten, bei denen mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung festgestellt wurde, fand sich bei 41 Patienten eine PH Klasse 1. Über die Hälfte dieser Gruppe (n=24) litten an einer hereditären bzw idiopatischen PAH. Die zweitgrößte Gruppe der PAH Patienten waren die Patienten mit systemischer Sklerose bzw Sklerodermie (n=13). Diese Häufigkeitsverteilung entspricht der aus großen epidemiologischen Studien (Ling et al, 2012).

Eine PH WHO Klasse 2 (PH bei Linksherzerkrankung) fand sich im vorliegenden Kollektiv bei 65 Patienten. Alle Patienten hatten sich zur Abklärung von pulmonalen Symptomen (führend Dyspnoe NYHA Klasse I-IV und Husten) in der Lungenfachklinik vorgestellt. Mittels Rechtsherzkatheter wurde eine postkapilläre Genese der PH ermittelt und leitliniengemäß die Linksherzinsuffizienztherapie optimiert. Die PH bei Linksherzerkrankung gilt insgesamt als die häufigste Ursache einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf (Vachiéry et al, 2019).

Im Patientenkollektiv einer Lungenfachklinik findet sich allerdings eine Vorselektion von pulmonalen Ursachen der Leitsymptome, so dass die PH Klasse 2 die „nur“ zweithäufigste Entität in dieser Arbeit ausmacht. Das dennoch relativ gehäufte Auftreten

der PH Klasse 2 bei pneumologischen Patienten ergibt sich aus der Tatsache, dass pulmonale Erkrankungen oft mit kardialen Begleiterkrankungen einhergehen. So ist zum Beispiel die COPD mit einem 2,5-fach höheren Gesamtrisiko für alle kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (Chen et al, 2015). Insbesondere eine begleitende Herzinsuffizienz wird häufig bei COPD-Patienten diagnostiziert, wobei pathophysiologisch ein Zusammenhang mit der pulmonalen Überblähung sowie dem reduzierten Schlag-, bzw. Herzzeitvolumens angenommen wird (Stone et al, 2016).

Bei 44 der 65 Patienten mit PH Klasse 2 wurde im Rahmen der stationären Diagnostik eine Echokardiographie durchgeführt. Hierbei wiesen 29 Patienten eine HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) und die übrigen 15 Patienten eine HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) auf.

21 Patienten mit PH Klasse 2 litten an einer isolierten postkapillären PH ($mPAP > 20$ mmHg, $PAWP > 15$ mmHg, $PVR < 3$ WU). Bei weiteren 11 Patienten demaskierte sich die postkapilläre Komponente der PH unter Volumenbelastung mit einem Anstieg des $PAWP \geq 15$ mmHg. Die übrigen 33 Patienten hatten eine postkapilläre PH, definiert durch den $PAWP \geq 15$ mmHg, mit einem $PVR \geq 3$ WU. Definitionsgemäß laut der aktuellen Leitlinie lag also bei diesen Patienten eine kombiniert prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie vor. Alle Patienten aus dieser Gruppe litten an einer eingeschränkten systolischen und/oder diastolischen Funktion. In der Literatur wird die postkapilläre PH als Komorbidität sowohl der HFrEF als auch der HFpEF beschrieben (Jang et al, 2021).

Die größte Gruppe der in dieser Arbeit untersuchten Patienten, bei denen eine präkapilläre pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde, litt an einer PH Klasse 3 (PH bei Hypoxie und/oder Lungenerkrankungen). Dies ist in einer Lungenfachklinik mit einem vorselektionierten pneumologischen Patientenkollektiv nicht überraschend. Der Anteil an PH Klasse III im vorliegenden Kollektiv betrug 53%.

Bei Patienten mit schwerer PH bei nur leicht- bis mittelschwer ausgeprägter Lungenerkrankung ist die Unterscheidung zwischen einer PH als Folge der Lungenerkrankung und einer PAH zusätzlich zur Lungenerkrankung unter Umständen schwierig. Daher wurde zur Differenzierung „PH bei Lungenerkrankung“ und „PH mit Lungenerkrankung“ die Einteilung nach funktionellen, bildgebenden und hämodynamischen Kriterien nach Nathan et al (s. Seite 24, Kapitel 1) verwendet.

Insbesondere die charakteristischen Veränderungen des Parenchyms in der Computertomographie sowie die obstruktiven/restriktiven Veränderungen in der Lungenfunktion wurden zur Einteilung in PH Gruppe 1 vs Gruppe 3 herangezogen.

In die WHO Klasse 4 (CTEPH) fielen 35 Patienten. Bei allen Patienten aus dieser Gruppe wurde die Diagnose der CTEPH durch eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie gestellt. Die in Bezug auf die Gesamtanzahl der PH Diagnosen eher niedrige Zahl ist überraschend, erleiden doch bis zu 3% aller Patienten nach akuter Lungenarterienembolie eine CTEPH (Ende-Verhaar et al, 2017). Allerdings stellte die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie in der pneumologischen Fachklinik eine nachrangige Untersuchung dar, da zur Beurteilung von Parenchymerkrankungen die CT-Diagnostik entscheidend war. In der hochauflösenden CT-Diagnostik können periphere Lungenarterienembolien detektiert werden.

In die WHO Klasse 5 schließlich wurden nur 12 Patienten gruppiert. Hierbei war die Sarkoidose die häufigste zugrundeliegende Diagnose (5 Patienten). Weitere Erkrankungen waren die sehr seltene Langerhanszell-Histiozytose (2 Patienten) und die chronisch fibrisierende Medastinitis (1 Patient). Bei den übrigen 4 Patienten konnte die Ätiologie der PH nicht eindeutig zugeordnet werden, diese Patienten fielen daher in die Subgruppe „Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus“. Die entspricht einem Prozentsatz von gerade einmal 1,2 % aller PH Diagnosen. Im Umkehrschluss lässt sich feststellen, dass bei 98,8% aller Patienten mit PH die Diagnose eindeutig einer WHO Gruppe zugeteilt werden konnte.

In der kleinen Gruppe der Patienten mit PH bei Sarkoidose (n=5) bestand lungenfunktionell keine relevante restriktive Ventilationsstörung (VK-Mittelwert 76%). Hochgradig eingeschränkt war jedoch die Diffusionskapazität mit einem Mittelwert von 37%. Der mPAP lag im Mittel bei 37 mmHg.

Die pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose stellt ein Aufeinanderreffen einer seltenen Komplikation mit einer seltenen Erkrankung dar. Die Datenlage zu dieser Entität beruht daher auf kleinen Untersuchungen. Jedoch ist die Mortalität bei Patienten mit Sarkoidose, bei denen gleichzeitig eine PH vorliegt, erhöht (Huitema et al, 2020). Der Schweregrad der PH korreliert hierbei nicht eindeutig mit der pulmonalen Beteiligung bei Sarkoidose und den spirometrischen Volumina (Corte et al, 2011). Jedoch scheint eine erniedrigte Diffusionskapazität mit einem häufigeren Auftreten von begleitender

PH assoziiert zu sein. Diese Daten aus der Literatur decken sich mit den Beobachtungen der Sarkoidose-Gruppe in der vorliegenden Arbeit. Eine PH bei Patienten mit Sarkoidose sollte daher bei entsprechender Symptomatik (Dyspnoe) berücksichtigt werden.

4.2 Vergleich der Häufigkeit von PH nach alter und neuer Klassifikation

Wie eingangs erläutert, wurden die Kriterien zur Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie zuletzt 2018 in der Nizza-Konferenz überarbeitet mit Senkung des Schwellenwertes des pulmonal arteriellen Drucks auf >20 mmHg. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft, inwieweit sich die Änderung des Schwellenwertes auf die Diagnosehäufigkeit einer PH auswirkt. Tatsächlich erhöhte sich die Zahl der Patienten, bei denen mittels invasiver Druckmessung eine PH diagnostiziert wurde, von 273 auf 325. Dies ist insofern von Bedeutung, als bereits verschiedene Studien mittels Screening-Untersuchungen an Risikokollektiven für PAH (z. B. hereditäre Form, Sklerodermie) gezeigt haben, dass eine mPAP-Erhöhung zwischen 21 und 24 mmHg eine Erhöhung der Mortalität bedingen kann (Valerio et al, 2013). Daher birgt die Verwendung des „alten“ Grenzwertes die Gefahr der Unterversorgung einer potentiell gefährdeten Patientengruppe. Auch wenn bei Erhöhung des mPAP von 20-25 mmHg keine generelle Indikation zur Therapieeinleitung besteht, sollten diese Patienten regelmäßig hinsichtlich der Progression der PH und ggf der Komorbiditäten (z.B. pulmonale Grunderkrankung) untersucht werden.

Betrachtet man die einzelnen Diagnosegruppen der PH, so ist die Abweichung hinsichtlich alter und neuer Grenzwertdefinition unterschiedlich. In der WHO Gruppe 1 (PAH) fiel nur einer der insgesamt 41 Patienten nach Erniedrigung des mPAP-Grenzwertes auf 20 mmHg zusätzlich in die Diagnosegruppe. In der Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen) wurde bei 14 der insgesamt 65 Patienten eine PH bei Senkung des Grenzwertes diagnostiziert, in der Gruppe 3 bei 27 der insgesamt 172 Patienten (13 COPD, 11 ILD, 1 CPFE, 2 OSAS). In Gruppe 4 (CTEPH) und Gruppe 5 (andere oder ungeklärte Ätiologie) waren es jeweils 4 zusätzliche Patienten mit PH-Diagnose. Der größte prozentuale Zuwachs an PH Diagnosen in findet sich demnach bei Patienten mit PH bei Linksherz- (21,5%) und Lungenerkrankungen (15,6%), lässt man die sehr kleine Gruppe 5 außer Acht.

Eine frühzeitige Diagnose der PH als Komorbidität bei Linksherzerkrankungen durch Senkung des Schwellenwertes wird in der Literatur klar befürwortet, da sich hieraus Einflüsse auf den Verlauf und die Prognose ergeben (Maron et al, 2020). Auch bei Lungenerkrankungen beeinflusst eine begleitende PH die Prognose und die Mortalität ungünstig. Daher belegen die Daten aus der vorliegenden Arbeit, dass die Senkung des Grenzwertes zur PH-Diagnosestellung eindeutig zu befürworten ist.

Im Folgenden soll die Gruppe der Patienten mit PH bei chronischen Lungenerkrankungen hinsichtlich der erhobenen Beobachtungen und Korrelation zur aktuellen Datenlage genauer analysiert werden.

4.3 PH bei COPD

In der vorliegenden Arbeit wiesen 61 der insgesamt 69 Patienten (88%) mit COPD als führender pneumologischer Erkrankung eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks ≥ 20 mmHg auf.

Eine schwere PH (mPAP ≥ 35 mmHg) wurde bei insgesamt 23 COPD-Patienten festgestellt. Bei nur 4 der 24 Patienten bestand eine Komorbidität, die für die schwere PH mit verantwortlich sein könnte (V.a. LAE in der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie). Bei weiteren 25 Patienten wurde ein mPAP zwischen 25 mmHg und 35 mmHg gemessen. Die restlichen 13 Patienten wiesen einen mPAP zwischen 20 mmHg und 25 mmHg auf.

Betrachtet man den funktionellen Status der Patienten mit COPD-PH, so lag in der Gruppe der Patienten mit „schwerer“ PH die mittlere FEV1 als Maß der Obstruktion bei 49,6%. 14 Patienten aus dieser Subgruppe wiesen eine FEV1 $< 50\%$ auf, bei den übrigen 9 Patienten lag die FEV1 $> 50\%$. Somit litt die Mehrzahl der Patienten mit einer „schweren“ PH zeitgleich an einer schwergradigen obstruktiven Lungenerkrankung. In der Gruppe mit mPAP-Werten ≥ 25 mmHg ≤ 35 mmHg war die Obstruktion im Mittel noch schwergradiger (FEV1 40,9%). In der Gruppe mit mPAP-Werten ≥ 20 mmHg ≤ 25 mmHg fand sich die im Verhältnis schwerste Obstruktion (FEV1 im Mittel 35,1%).

Als gemeinsames Merkmal der Patienten mit schwerer COPD-PH lässt sich eine hochgradig eingeschränkte Diffusionskapazität (Mittelwert 32,7% des Sollwertes) nennen.

In der Literatur wird die Prävalenz der PH mit einem mPAP ≥ 20 mmHg bei über 50% bis zu 90% der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung im Stadium IV beschrieben (Nathan et al, 2019). Der Prozentsatz von 88% COPD-Patienten mit PH in unserem Kollektiv deckt sich somit mit den Angaben in der Literatur. Bis zu 5% der Patienten mit COPD haben laut aktueller Datenlage eine schwere PH mit mPAP-Werten ≥ 35 mmHg. Der Anteil der Patienten mit schwerer PH in unserer Patientengruppe (34% aller Patienten mit COPD!) liegt jedoch weit über dem in der Literatur beschriebenen.

Die Diffusionskapazität als Marker bzw Risikofaktor für eine schwere PH bei COPD wird auch in anderen Studien genannt (Chaouat et al, 2004). Eine erniedrigte DLCO ist prognostisch mit einer erhöhten Mortalität bei LD-PH assoziiert und kann daher als prognostischer Indikator zur Risikoabschätzung in dieser Patientengruppe herangezogen werden (Rose et al, 2019). Interessanterweise zeigte sich auch in anderen Untersuchungen an Patienten mit LD-PH, dass die erniedrigte DLCO weniger mit den spirometrisch gemessenen Lungenvolumina als mit einem erhöhten PVR und einem niedrigen CI assoziiert war (Rose et al, 2019). Dies bestätigte sich im vorliegenden Datenkollektiv ebenfalls: die Patienten mit „schwerer“ PH bei COPD hatten im Mittel höhere FEV1-Werte als die Patienten mit „mittelschwerer“ PH, waren also funktionell weniger eingeschränkt. Im Gegensatz dazu war der PVR in der Gruppe mit schwerer PH deutlich höher (7,45 WU) als bei den Patienten mit moderater PH (5,07 WU). Der Herzindex war bei Patienten mit schwerer PH niedriger, als bei den Patienten mit moderater PH. Somit bestätigen die Daten aus der vorliegenden Arbeit, dass eine niedrige DLCO in Kombination mit erhöhtem PVR und erniedrigtem CI ein Surrogatmarker für schwere PH bei COPD-Patienten zu sein scheint.

Im CT zeigte sich bei allen Patienten, bei denen diese Bildgebung durchgeführt wurde (n= 21) ein Lungenemphysem. Alle Patienten waren zudem sauerstoffpflichtig mit einem $pO_2 \leq 55$ mmHg unter Raumluft. Auch diese Charakteristika decken sich mit den in der Literatur beschriebenen (Chaouat et al, 2004). Daher sollten diese funktionellen und bildmorphologischen Merkmale bei Patienten mit fortgeschrittener

COPD zur Abklärung hinsichtlich einer gleichzeitig bestehenden pulmonalen Hypertonie führen.

4.4 PH bei ILD

Bei 84 Patienten, die an einer interstitiellen Lungenerkrankung litten, wurde in der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein erhöhter mPAP ≥ 20 mmHg festgestellt. Dies entspricht einem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv der Patienten mit PH Klasse 3 von 49 Prozent. Im vorliegenden Patientenkollektiv litt die Mehrzahl der Patienten (n=37) an idiopathischer Lungenfibrose. Der Rest der Gruppe verteilte sich auf andere, teils seltene interstitielle Lungenerkrankungen (NSIP, Amiodaron-Pneumopathie, Asbestose, Exogen-allergische Alveolitis, Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen oder Kollagenosen, restriktive Ventilationsstörungen anderer Genese und Fibrosen ungeklärter Ätiologie).

Betrachtet man die gesamte Gruppe der Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen und PH, wiesen 43 der 84 Patienten eine „schwere“ PH, definiert als Erhöhung des mPAP ≥ 35 mmHg, auf. Ein mPAP zwischen 25 mmHg und 35 mmHg („moderate PH“) lag bei weiteren 30 Patienten vor. Weiterhin bestand eine „milde“ PH (mPAP ≥ 20 und < 25 mmHg) bei 11 Patienten. Bei 13 Patienten mit FVC $> 50\%$ und fibrosierender Grunderkrankung wurde eine PH ausgeschlossen.

14 der 43 Patienten mit schwerer ILD-PH litten definitionsgemäß an einer schweren Restriktion (FVC $\leq 50\%$). 13 Patienten wiesen eine moderate Restriktion auf (FVC $\geq 50 < 70\%$), 11 Patienten hatten mit einer FVC $> 70\%$ keine relevante restriktive Ventilationsstörung. Bei 5 Patienten konnte aus verschiedenen Gründen keine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden. Somit kann zusammenfassend gesagt werden, dass nur ca ein Drittel der Patienten mit schwerer PH auch lungenfunktionell schwergradig eingeschränkt waren, und dass umgekehrt auch ein Drittel der Patienten eine schwere PH ohne relevante Restriktion aufwiesen.

Ein gemeinsames Merkmal der Patienten mit ILD-PH ist, ähnlich wie in der Gruppe der Patienten mit ILD-COPD, eine hochgradig eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO 28% bei moderater PH, 25% bei schwerer PH). Auch in dieser Patientengruppe mit LD-PH korrelierte die DLCO besser mit der Schwere der PH als die lungenfunktionelle Einschränkung. Zudem zeigte sich, analog zu den Patienten mit COPD-PH, ein höherer

PVR und ein niedrigerer CI bei schwerer PH, so dass die Beobachtungen aus den eigenen Daten sich mit denen aus der Literatur decken (Rose et al, 2019/ Nadrous et al, 2005).

Die Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit ILD wird mit 8-15% im Anfangsstadium der fibrosierenden Lungenerkrankung und bis zu >60% bei fortgeschrittener Lungenfibrose angegeben (Seeger et al, 2013). Die meisten Daten in der Literatur bezüglich PH bei Lungenfibrose entstammen Untersuchungen bei IPF-Patienten (Nathan et al, 2019). Somit bildet die Gruppe der Patienten mit IPF in der vorliegenden Arbeit ein repräsentatives Kollektiv.

Die Prävalenz und der Schweregrad von PH als Komorbidität bei leicht bis mittelschwer ausgeprägter Lungenfibrose ist noch nicht ausreichend erforscht. In der ARTEMIS-Studie beispielsweise wurde die Prävalenz von PH (mPAP \geq 25 mmHg) bei Patienten mit milder bis moderater Lungenfibrose mit 10% angegeben (Raghu et al, 2015). Daher liegt in dieser Arbeit der Anteil der Patienten mit ILD-PH bei milder bis moderater Lungenfibrose weit über dem in der Literatur beschriebenen.

4.5 PH bei CPFE

In der vorliegenden Arbeit wurde eine PH bei CPFE bei 14 Patienten in der WHO-Gruppe 3 festgestellt. Bei 7 dieser Patienten fand sich eine führend restriktive Ventilationsstörung, bei 3 Patienten war die Ventilationsstörung führend obstruktiv. Bei den übrigen 4 Patienten zeigte sich eine gemischt obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung.

Die Diffusionskapazität lag bei 24% im Mittel. Dies spiegelt die enorm reduzierte Gasaustauschfläche im Rahmen der Grunderkrankung wider. Somit lässt sich auch bei dieser Lungenerkrankung die DLCO als prognostischer Marker für die begleitende PH verwenden. Das Ausmaß der Obstruktion bzw Restriktion korrelierte hingegen nicht mit der Höhe des pulmonal arteriellen Drucks. Die FEV1 lag im Mittel bei 72,5%, die FVC bei 72,1%. Definitionsgemäß bestand also in dieser Patientengruppe weder eine hochgradige Obstruktion noch eine hochgradige Restriktion. Allerdings zeigten sich in der CT-Bildgebung (durchgeführt in den Asklepios-Fachkliniken München Gauting bei 10 der 14 CPFE-Patienten, 4 CTs extern) deutliche parenchymatöse Veränderungen.

Zudem waren alle Patienten mit CPFE und PH sauerstoffpflichtig ($pO_2 < 55$ mmHg unter Raumlufte).

Die Kombination aus Lungenfibrose und Lungenemphysem, die sogenannte CPFE (combined pulmonary fibrosis and emphysema), ist vor allem in fortgeschrittenen Stadien häufig mit einer Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks vergesellschaftet (Seeger et al, 2019). Bei der CPFE kommt es durch die Kombination von Vernarbung und emphysematösem Umbau zur einer Destruktion des Lungenparenchyms und somit zur hochgradigen Reduktion der Gasaustauschfläche. Die Prävalenz von PH bei CPFE wird auf 30-50% geschätzt (Seeger, 2019). In der Literatur wird die Häufigkeit von PH bei CPFE als deutlich höher als PH bei IPF ohne begleitendes Emphysem angegeben (Cottin et al, 2009). Zudem ist die PH in dieser Patientengruppe mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (Cottin et al, 2010). Daher sollten Patienten mit CPFE als eine besonders vulnerable Patientengruppe angesehen werden.

In dieser Subgruppe von PH Klasse 3 scheint also der eingeschränkte Gasaustausch im Vordergrund zu stehen. Diese Beobachtung wurde bereits in anderen Studien zur PH bei CPFE beschrieben. So finden sich bei CPFE-Patienten häufiger als bei IPF-Patienten relativ erhaltene Lungenvolumina. Die funktionelle Kapazität sollte daher nicht zur primären Verlaufsbeobachtung, wie bei der IPF, herangezogen werden. Eine eingeschränkte DLCO sowie die Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks korrelieren besser mit Krankheitsprogression und -mortalität (Cottin et al, 2009).

4.6 PH bei OSAS

Bei 10 Patienten, deren führende pneumologische Diagnose eine obstruktive Schlafapnoe (OSAS) war, wurde eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks auf ≥ 20 mmHg festgestellt. Bei der Hälfte dieser Subgruppe ($n=5$) lag definitionsgemäß eine schwere PH ($mPAP \geq 35$ mmHg) vor.

8 der 10 Patienten aus dieser Gruppe waren zusätzlich tagsüber sauerstoffpflichtig. Eine CPAP Therapie bestand bei 5 der 10 OSAS-Patienten.

4 der Patienten mit schwerer PH bei OSAS wiesen begleitend zur „reinen“ Schlafapnoe ein OHS mit nächtlicher Hyperkapnie und NIV-Indikation auf, ein Patient litt an einer COPD als Komorbidität.

Das OHS bzw. Overlap Syndrome mit COPD wird auch in der Literatur als Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren PH bei OSAS-Patienten beschrieben (Adir et al, 2021). Der hohe Prozentsatz an Sauerstoffpflichtigkeit bei den Patienten mit PH bei OSAS ist erwähnenswert, da die Entwicklung einer PH bei OSAS-Patienten ohne Sauerstoffbedarf am Tage in der Literatur als unwahrscheinlich angesehen wird (Kessler et al, 1996). Ebenso als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer PH bei OSAS/OHS Patienten anzusehen ist die Hyperkapnie. Diese bestand in der eigenen Patientengruppe bei 4 Patienten, was nahezu der Hälfte der Gesamtgruppe entspricht. Bei chronischer Hyperkapnie im Rahmen eines OHS/OSAS tritt eine chronische Rechtsherzbelastung bzw. pulmonale Hypertonie in hoher Prävalenz auf (Castro-Añón et al, 2012). Daher ist die Behandlung der Hyperkapnie mittels nichtinvasiver Beatmung ein wichtiger Therapieansatz in der Behandlung der PH bei OSAS/OHS-Patienten und sollte in der Rangfolge vor Einleitung einer spezifisch vasoaktiven Therapie stehen.

4.7 Effektivität von Screening-Untersuchungen bei PH

In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, in wievielen Fällen sich die Verdachtsdiagnose einer PH, die mittels nichtinvasiver Diagnostik postuliert wurde, in der Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigte. Zum Screening auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie wurde bildgebende Diagnostik mittels CT und/oder transthorakaler Echokardiographie durchgeführt. In der Computertomographie wurde nach indirekten Hinweisen auf eine PH (erweiterter Truncus pulmonalis bzw. erweiterte Pulmonalarterie) gesucht.

In der WHO Gruppe 1 (PAH) erhielten von den 39 Patienten, bei denen mittels der invasiven Diagnostik eine PH bestätigt wurde, insgesamt 26 Patienten eine CT Thorax. Hierbei fanden sich Zeichen der Rechtsherzbelastung in 18 Fällen. Eine Echokardiographie wurde in nur 13 Fällen vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung veranlasst. Hierbei wurde bei 10 Patienten eine PAH aufgrund des echokardiographischen Befundes vermutet.

Die Mehrzahl der Patienten in PH- Diagnosegruppe I litt, wie eingangs beschrieben, an einer Sklerodermie als prädisponierende Grunderkrankung. Für Patienten mit Sklerodermie wird ein Screening auf PAH in regelmäßigen Abständen empfohlen, da geschätzt 15% aller Patienten im Krankheitsverlauf eine PAH erleiden (Pope, 2017). Da sich die Sklerodermie-Patienten unseres Kollektivs mit bereits bestehenden pulmonalen Symptomen (eg, Husten und/oder Dyspnoe) in der Lungenfachklinik vorstellten, wurde das Vorliegen einer begleitenden PAH als sehr wahrscheinlich eingeschätzt und somit eine Diagnosesicherung mittels Rechtsherzkatheter angestrebt. Letzendlich bestätigte sich im Rechtsherzkatheter die Diagnose PAH bei 13 von 16 Patienten mit Sklerodermie.

In der WHO Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen) erhielten 41 der 64 Patienten eine CT Thorax. Hierbei zeigten sich Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz in 19 Fällen. In den übrigen Fällen standen Anzeichen für eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und Stauungszeichen im Vordergrund. Echokardiographisch zeigte sich in den 28 durchgeführten Untersuchungen Hinweise für eine Rechtsherzbelastung bei 18 Patienten. Zusätzlich wurde im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei 30 Patienten eine Volumenbelastung durchgeführt. Hierbei demaskierte sich eine relevante postkapilläre PH bei 14 Patienten.

In der vorliegenden Arbeit litten knapp ein Drittel der Patienten mit führender postkapillärer PH bei Linksherzinsuffizienz an einer COPD als Grunderkrankung (n=21). Weitere 12 Patienten hatten ein OSAS/OHS, welches ebenfalls eine mit kardiovaskulären Komplikationen einhergehende Erkrankung ist.

Ein erhöhter pulmonaler Druck ist bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz ein unabhängiger Risikofaktor hinsichtlich der Mortalität (Maron et al, 2020). Bereits leicht erhöhte Drücke (mPAP 19-24 mmHg) haben in Studien eine Erhöhung der Mortalität bis zu 23% gezeigt (Maron et al, 2016). Eine frühzeitige Erkennung der PH-Komponente ist daher auch in dieser Patientengruppe entscheidend. Hier ist sowohl der Pneumologe als auch der Kardiologe gefragt, da die Linksherzinsuffizienz neben primär kardialen Ursachen ebenso als Komorbidität von Lungenerkrankungen wie der COPD auftreten kann. Weiterhin kann es zu einer PH sowohl bei HFpEF als auch bei HFrEF kommen (Kovacs et al, 2019). Bereits eine milde Erhöhung des mPAP (20-25 mmHg) kann zu einer Verschlechterung der Mortalität führen. Somit sollte bei allen Patienten mit klinischen (NYHA), echokardiographischen und/oder laborchemischen (pro-BNP) Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz immer auch die rechtsventrikuläre Funktion evaluiert werden.

In der WHO-Gruppe 3 (PH bei Lungenerkrankungen) wurde bei 146 der 172 Patienten eine CT Thorax durchgeführt, in 92 Fällen bestanden neben Anzeichen der pulmonalen Grunderkrankung (Emphysem und/oder Fibrosierungen) Hinweise auf eine PH. Echokardiographisch zeigte sich in 90 durchgeführten Untersuchungen der V.a. PH in 70 Fällen. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in knapp über 50% der Fälle von bestätigter PH bei Lungenerkrankungen CT-morphologische und in etwa 40% echokardiographische Hinweise auf eine PH bestanden. Bei weiteren 6 lungenkranken Patienten (4 Emphysem, 2 Fibrose, 1 Fibroemphysem) bestanden in der Echokardiographie Hinweise auf eine PH, die sich im Rechtsherzkatheter nicht bestätigte.

Der Einfluss einer begleitenden PH bei Lungenerkrankungen auf die Mortalität ist mittlerweile durch zahlreiche Studien gut belegt. Es ist daher wichtig, Erhöhungen des Druckes im kleinen Kreislauf frühzeitig zu erkennen. Insbesondere bei interstitiellen Lungenerkrankungen gilt die CT-Bildgebung als nicht zuverlässig, da auch bei bildmorphologisch milde ausgeprägter ILD bereits ein therapie relevant erhöhter mPAP vorliegen kann (Zisman et al, 2007). In unserem Datenkollektiv ergaben sich jedoch bei 45 der insgesamt 71 CT-Untersuchungen bei ILD Hinweise auf eine PH. Dies entspricht einem Prozentsatz von 63%. Möglicherweise erhöht die gezielte Fragestellung auf den Verdacht einer PH an den Radiologen die diagnostische Trefferquote hinsichtlich dieses Verfahrens.

Die am weitesten verbreitete Screening-Methode ist sicherlich die Echokardiographie bei lungenkranken Patienten mit Verdacht auf begleitende PH. Auch bei dieser Untersuchungsmethode gilt der positive Vorhersagewert als teils unzuverlässig, sowohl hinsichtlich der korrekten Abschätzung des sPAP als auch hinsichtlich der Korrelation zum invasiv gemessenen mPAP (Arcasoy et al, 2003). Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem oder Lungenfibrose sind aufgrund der parenchymatösen Veränderungen und der Überblähung oft schwer schallbar. In unserem Kollektiv bestätigte sich der echokardiographische Verdacht auf eine manifeste PH in der invasiven Diagnostik bei 70 Patienten. Bei lediglich 6 Patienten korrelierte der nichtinvasive echokardiographische Befund nicht mit den invasiv gemessenen Drücken. Bereits in der CT-Diagnostik ergab sich in der Mehrzahl der Fälle der Verdacht auf eine PH. In einer Lungenfachklinik besteht zudem hinsichtlich der transthorakalen Echokardiographie von pulmonal erkrankten Patienten möglicherweise eine gewisse Expertise, so dass die Rate an falsch positiven Befunden relativ niedrig ist. Dies hebt die Bedeutung von PH-Expertenzentren im Bereich der Pneumologie hervor.

In der WHO Gruppe 4 (CTEPH) war die nichtinvasive diagnostische Methode der Wahl leitliniengerecht die Lungenperfusions-/ventilationsszintigraphie. Diese wurde bei allen 35 CTEPH-Patienten durchgeführt, bei denen in der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein mPAP >20 mmHg bestätigt werden konnte. Perfusionsdefekte fanden sich in allen szintigraphischen Befunden. Eine Echokardiographie erhielten hingegen nur 14 Patienten, hierbei lagen in 12 Fällen Hinweise für eine CTEPH vor. In der CT-Diagnostik, die bei 28 Patienten aus dieser Gruppe veranlasst wurde, ergaben sich in 26 Fällen Befunde, die mit einer CTEPH vereinbar waren. Bei weiteren 3 Patienten, die bei Z.n. LAE mittels Rechtsherzkatheter untersucht wurden, konnte eine Erhöhung des mPAP ausgeschlossen werden. Bei zweien dieser Patienten war auch die Szintigraphie unauffällig gewesen.

Die CTEPH gilt als Spätkomplikation nach stattgehabter LAE, die schätzungsweise 1% aller Patienten nach einer akuten LAE erleiden. In der Leitlinie Lungenarterienembolie werden daher Nachuntersuchungen auf CTEPH empfohlen. Jeder Patient mit Dyspnoe und/oder funktioneller Einschränkung sollte einer Lungenperfusions-/ventilationsszintigraphie zugeführt werden (Linnemann et al, 2023). Diese gilt als der diagnostische Goldstandard, wird jedoch im klinischen Alltag nach wie vor zu selten veranlasst (Kim et al, 2019). Die CT-Angiographie galt der

Szintigraphie lange als unterlegen, durch verbesserte technische Untersuchungsmöglichkeiten hat sich dieser Unterschied in den letzten Jahren jedoch verringert. Beide Methoden gelten somit als diagnostisch sensitiv und spezifisch für die Detektion einer CTEPH. Dies wird durch die Daten in der vorliegenden Arbeit bestätigt: in 93% der Fälle wurde der computertomografische Verdacht auf CTEPH bestätigt, in der Szintigraphie waren es 92%.

4.8 Neue Untersuchungstechnik zum Screening auf PH

Eine Untersuchungsmethode, die zum breiten Screening noch nicht verfügbar ist, aber wichtige Hinweise auf Ausprägung und Verlauf der PH liefert, ist das rechtsventrikulär-arterielle Coupling (right ventricular-arterial coupling, RVAC). Die rechtsventrikuläre Funktion bzw das Ausmaß des Rechtsherzversagens bestimmt maßgeblich die Prognose von PH-Patienten. Neben den invasiv gemessenen Drücken im kleinen Kreislauf kann die RV-Funktion als rechtsventrikulär-arterielles Coupling bestimmt werden (Richter et al, 2020). Physiologischerweise ist der rechte Ventrikel an die pulmonale Zirkulation „gekoppelt“ (engl.: coupled), um eine Anpassung der Kontraktilität an das Schlagvolumen zu gewährleisten (Todaro et al, 2020). Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie kommt es als Kompensationsmechanismus für die erhöhte Nachlast im rechten Ventrikel zunächst zur rechtsventrikulären Hypertrophie. Hiermit kann bis zu einem gewissen Grad das RVAC aufrechterhalten werden. Übersteigt die Nachlast die Kompensationsmechanismen, kommt es zu einer Dilatation des rechten Ventrikels mit konsekutivem Rechtsherzversagen. Man spricht dann von einem „uncoupling“ (Richter et al, 2020).

Um das RVAC nichtinvasiv zu bestimmen, kann man echokardiographisch die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) bestimmen und durch den systolischen PA-Druck teilen (Tello et al, 2018). Das RVAC kann zudem invasiv mittels Katheterverfahren ermittelt werden. Hierbei werden sowohl die endsystolische Elastance (Ees) als auch die arterielle Elastance (Ea) bestimmt, deren Ratio (Ees/Ea) den Goldstandard für die Bestimmung des RVAC bzw die rechtsventrikuläre Funktion darstellt. Man unterscheidet die „Multibeat-Methode“, in der über mehrere Herzschläge

Ees/Ea ermittelt wird, von „Single-Beat“-Methoden. In einer Studie von Richter et al konnte gezeigt werden, dass „Multibeat-Ees/Ea“ einen signifikanten prognostischen Parameter bei Patienten mit schwerer PH darstellt (Richter et al, 2020).

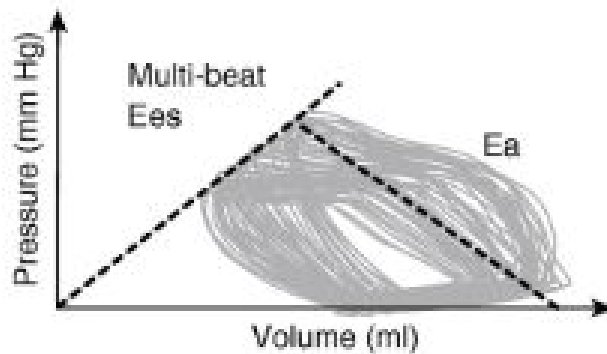


Abb. 5: : Multibeat Ees/Ea –Messungen mittels Katheterverfahren. RV Druck und –volumen werden während des verminderten venösen Rückstroms durch Ballonokklusion der V. cava inferior über mehrere Herzschläge gemessen. Die end-systolische Elastance (Ees) wird als Tangente an die endsystolischen Anteile der Druck/Volumen-Schleife ermittelt, die arterielle Elastance (Ea) berechnet man als Verhältnis von endsystolischem Druck/Schlagvolumen. Aus: Richter et al, 2020.

4.9 Therapie der pulmonalen Hypertonie

Die Therapie der PH bei Lungenerkrankungen stellt einen zentralen Aspekt der vorliegenden Arbeit dar. Im Folgenden soll die Therapie der WHO-Gruppen 1,2, 4 und 5 kurz beleuchtet werden, bevor dann näher auf die Frage des Ansprechens von LD-PH auf spezifisch-vasoaktive Therapie eingegangen wird.

4.9.1 Therapie bei PAH

Die pulmonale vasoaktive Therapie bei den Patienten aus WHO Gruppe 1 wurde gemäß der Empfehlungen der Leitlinie als Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt. Die Nachsorgekontrollen unter Therapie fanden teils stationär in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting statt. Insgesamt wurden 15 Patienten ein- oder mehrmals mittels Rechtsherzkatheter nachuntersucht. Unter Therapie kam es zu einer

Verbesserung der Hämodynamik mit Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes und Zunahme des Herzzeitvolumens. Das BNP als Marker der kardialen Funktion besserte sich signifikant mit einem p-Wert von $\leq 0,05$. Der positive Effekt von pulmonal vasoaktiven Medikamenten auf PAH ist in zahlreichen Studien belegt und soll hier nicht weiter ausgeführt werden. Zudem lag der Fokus der vorliegenden Arbeit nicht auf den Patienten mit PAH, da es sich um ein führend pneumologisches Patientenkollektiv handelte.

4.9.2 Therapie bei WHO Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen)

Die Patienten mit PH bei Linksherzerkrankungen wurden leitliniengerecht bzgl der Herzinsuffizienztherapie behandelt und optimiert und eine ambulante kardiologische Anbindung empfohlen. Eine Therapieempfehlung für pulmonal vasoaktive Medikamente wurde nicht ausgesprochen. Dies entspricht der empfohlenen Vorgehensweise in der aktuellen Leitlinie.

4.9.3 Therapie bei WHO Gruppe 4 (CTEPH)

15 Patienten mit CTEPH wurde die Vorstellung zur Evaluation einer PEA mittels Pulmonalisangiografie empfohlen. Eine PEA erfolgte bei 3 Patienten (Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim). Alle Patienten mit CTEPH erhielten eine orale Antikoagulation. Zudem wurde bei 24 Patienten in dieser Gruppe eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet (16 mit einem sGC-Stimulator, 8 mit einem PDE-5-Inhibitor). In den Kontrolluntersuchungen, die bei 7 Patienten veranlasst wurden, zeigten sich leichte hämodynamische Verbesserungen (Abfall des PVR und des mPAP). Analog zur Gruppe der PAH-Patienten ist auch für diese Subgruppe ein Vergleich mit der Literatur schwierig, da Patienten mit CTEPH in für diese Erkrankung ausgewiesenen Zentren behandelt werden sollten.

Zur Therapie der CTEPH stehen neben der medikamentösen Behandlung (s.u.) auch interventionelle bzw chirurgische Verfahren zur Verfügung. Die pulmonale Endarterektomie (PEA) kann bei der CTEPH mit kurativem Ansatz eingesetzt werden (Kim et al, 2019) und wird daher als Therapie der 1. Wahl in der Leitlinie empfohlen.

Ein weiteres interventionell-kathetergestütztes Verfahren ist die Pulmonalis-PTA (PTA = perkutane transluminale Angioplastie). Bei dieser Methode werden die obstruierten Pulmonalarterien mittels eines über das venöse System eingeschwemmten Ballons aufgedehnt (Lang et al, 2017).

Bei Patienten, die für interventionelle Verfahren nicht in Frage kommen, war Riociguat das erste zugelassene Medikament für die Therapie der CTEPH. Seit Kurzem ist zudem Treprostinil für die Behandlung der inoperablen CTEPH zugelassen (Sadushi-Kolici et al, 2019).

4.9.4 Pulmonal vasoaktive Therapie bei LD-PH

Die medikamentöse Behandlung von PH bei lungenkranken Patienten stellt nach wie vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Zugelassen für die Indikation ist bisher keines der pulmonal vasoaktiven Medikamente. In der ESC Leitlinie von 2015 steht ganz klar die Therapieoptimierung der pulmonalen Grunderkrankung im Vordergrund. Die Anwendung von gezielten PAH-Medikamenten wird hingegen nicht empfohlen (Klasse III C Empfehlung). In der Kölner Konsensus Konferenz von 2018 wird jedoch die Möglichkeit eines Therapieversuchs bei LD-PH nach bestimmten Kriterien eingeräumt (Rosenkranz et al, 2018).

Im vorliegenden Patientenkollektiv erfolgte bei PH Klasse 3 eine Therapieeinleitung mit PAH-Medikamenten bei insgesamt 68 Patienten. Die Rationale für den Beginn der medikamentösen Behandlung sowie Verlaufsbeobachtungen unter der Therapie sollen im Folgenden erläutert werden.

4.9.5 Therapieeinleitung bei COPD-PH

Bei 21 der 61 Patienten mit COPD-PH wurde nach der Rechtsherzkatheteruntersuchung die Indikation zur Einleitung einer pulmonal vasoaktiven Therapie gestellt. Die Entscheidung zur Therapieeinleitung basierte in allen Fällen auf den invasiv gemessenen Drücken im kleinen Kreislauf. In 17 Fällen bestand eine schwere PH mit $mPAP \geq 35$ mmHg. Diese Häufigkeit liegt über der in der Literatur beschriebenen; eine schwere PH kommt demnach nur bei 1-5% der COPD Patienten vor (Nathan et al,

2019). Die übrigen 3 Patienten, bei denen eine pulmonal vasoaktive Therapie initiiert wurde, wiesen einen mPAP zwischen 30 und 34 mmHg auf. Zudem bestand bei diesen 3 Patienten ein erhöhter PVR (> 6 WU) sowie ein erniedrigter CI (bei 2 Patienten < 2 l/min/m², bei einem Patienten < 3 l/min/m²).

Zusammenfassend kann man also sagen, dass nur Patienten mit einem mPAP ≥ 30 mmHg auf eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet wurden. Allen übrigen Patienten wurde die Optimierung der Therapie ihrer pulmonalen Grunderkrankung empfohlen.

Bei den 21 Patienten, denen eine pulmonal vasoaktive Therapie empfohlen wurde, bestanden außer dem erhöhten mPAP von ≥ 30 mmHg zusätzliche Auswahlkriterien. In 18 Fällen lag der PVR > 5 WE als Ausdruck eines erhöhten Widerstandes im pulmonalen Gefäßbett. In den übrigen 3 Fällen war die kardiale Funktion mit erniedrigtem Herzindex eingeschränkt.

Es erhielten alle Patienten einen PDE5-Hemmer. Bei einem Patienten war eine Therapie mit einem PDE5-Hemmer vorbestehend und es wurde zusätzlich ein ETRA empfohlen.

In unserem Patientenkollektiv wurden 8 der 20 Patienten, bei denen eine Behandlung mit Sildenafil begonnen worden war, mehrfach mittels Rechtsherzkatheter untersucht. Eine Verschlechterung der Oxygenierung konnte hierbei nicht nachgewiesen werden. Alle Patienten waren bereits zu Beginn der Behandlung sauerstoffpflichtig und wiesen eine hochgradige Obstruktion (FEV1 40,4%) und hochgradig eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO 25,3%) auf.

Bezüglich der obstruktiven Ventilationsstörung unter pulmonal vasoaktiver Behandlung zeigte sich im Beobachtungszeitraum eine leichte, wenn auch statistisch nicht signifikante Verbesserung. Die Einsekundenkapazität stieg von 40,4% zu Beginn auf 45,6% im Follow-up Zeitraum (3-15 Monate).

Die prognostische Implikation von PH bei COPD ist durch Studien gut belegt, aber Studien zum Verlauf unter vasoaktiver Therapie sind spärlich. Hinsichtlich der Verordnung von PDE-5-Hemmern besteht beispielsweise die Befürchtung, dass sich der Gasaustausch bei COPD-Patienten mit schwerer PH verschlechtern könnte, da die hypoxische Vasokonstriktion durch diese Medikamente inhibiert wird und ein Ventilations-/Perfusions-Mismatch resultiert (Blanco et al, 2010). Dieser Effekt konnte

in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Zwar wurden die Blutgasanalysen bei der Erstuntersuchung und den Verlaufsuntersuchungen teilweise unter verschiedenen Sauerstoffflussraten durchgeführt, ein eindeutig erhöhter Sauerstoffbedarf bestand jedoch bei keinem der 8 Patienten.

Der potentiell bronchodilatatorische Effekt von Sildenafil wurde bereits in mehreren Studien untersucht (Blanco et al, 2010/ Charan, 2001). Somit bestätigen die Daten aus der vorliegenden Arbeit den möglichen Benefit von PDE-5-Hemmern auf die obstruktive Ventilationsstörung bei COPD-Patienten. Die genaue Ursache der funktionellen Verbesserung verbleibt zum jetzigen Zeitpunkt unklar und ist möglicherweise Ausdruck der generellen Besserung unter vasoaktiver Therapie.

4.9.6 Langzeitbeobachtungen / Mortalität bei COPD-PH

Der Beobachtungszeitraum wurde als Zeitraum der Datenerhebung mittels Rechtsherzkatheter definiert und erstreckte sich in dieser Subgruppe von Februar 2013 bis Januar 2019. Die Verlaufsbeobachtungen mittels invasiver Diagnostik erfolgten im Mittel 10 Monate nach der Erstdiagnose PH. Von den 61 Patienten mit COPD-PH waren 33 Patienten (54%) am Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Nur 4 der Patienten, die verstorben waren, wiesen einen mPAP < 25 mmHg auf, bei allen anderen lag der mPAP > 25 mmHg.

Betrachtet man aus der gesamten Gruppe der COPD-PH Patienten nur diejenigen, bei denen eine pulmonal vasoaktive Therapie bestand und die mehrfach mittels Rechtsherzkatheter untersucht wurden, so liegt die Mortalität am Ende des Beobachtungszeitraumes bei nahezu 100%. Nur ein Patient überlebte den Beobachtungszeitraum von 100 Monaten. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigte, dass die Mortalität in den ersten 2 Jahren nach Therapieeinleitung am höchsten war, danach flachte die Kurve und somit die Mortalitätsrate ab.

Eine hohe Mortalität bei COPD-PH ist in der Literatur beschrieben; so beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für COPD-Patienten mit mPAP>25 mmHg einer Studie zufolge nur 36% (Seeger et al, 2013). Hierbei scheint die Höhe des pulmonal-arteriellen Drucks eine wesentliche prognostische Rolle zu spielen. Dies deckt sich mit den eigenen

Beobachtungen insofern, als dass die Mehrzahl der verstorbenen Patienten einen $mPAP \geq 25$ mmHg aufwiesen. Die Bedeutung der PH als Komorbidität bzw. Komplikation der COPD wird daher nochmals deutlicher.

Im COMPERA-Register (Vizza et al, 2021) zeigte sich, dass COPD-PH Patienten bei vergleichbarer Hämodynamik funktionell schlechter waren (bzgl. 6MWT und WHO-Funktionsklasse) als Patienten mit IPAH.

Zusammenfassend sind COPD-Patienten nicht nur durch Exacerbationen und kardiovaskuläre Komorbiditäten, sondern auch in besonderem Maße durch pulmonalvaskuläre Komplikationen gefährdet. Daher sollte im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen bei COPD-Patienten neben der lungenfunktionellen Diagnostik auch immer nach einer Rechtsherzbelastung bzw. Hinweise für eine begleitende PH gesucht werden.

4.9.7 Therapieeinleitung bei ILD-PH

Bei 42 Patienten mit ILD-PH wurde eine Behandlung mit einem PDE5-Hemmer eingeleitet. Das primäre Einschlusskriterium für die Behandlung war wie in der Gruppe der COPD-Patienten ein erhöhter $mPAP$. Dieser lag in 34 Fällen bei ≥ 35 mmHg und in den übrigen 8 Fällen zwischen 27 und 44 mmHg. Weitere Auswahlkriterien für die Einleitung einer vasoaktiven Therapie waren ein erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand ≥ 5 WU (dies traf in 40 Fällen zu) sowie ein erniedrigtes Herzzeitvolumen.

Alle Patienten aus dieser Gruppe hatten eine sehr niedrige Diffusionskapazität (Mittelwert 25,3%). 39 der 42 Patienten, die auf einen PDE-5-Hemmer eingeleitet wurden, waren sauerstoffpflichtig.

Eine oder mehrere Kontrolluntersuchungen wurden bei 12 Patienten nach der initialen Therapieeinleitung unter laufender vasoaktiver Therapie veranlasst. Bei 3 weiteren Patienten fand nach der Einleitung der medikamentösen Therapie eine nichtinvasive Verlaufsbeobachtung statt. 2 der wiederholt untersuchten Patienten waren bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt mit Sildenafil behandelt.

In den Follow-up Untersuchungen (Zeitspanne 3-22 Monate nach Therapieeinleitung) konnte für die mit PDE-5-Hemmern behandelten Patienten gezeigt werden, dass sich

die Oxygenierung unter der Behandlung nicht verschlechterte. Zudem ergab sich eine deutliche Verbesserung der FVC und der TLC. Die Hämodynamik veränderte sich hingegen nicht wesentlich. Die zwei Patienten, die unter Therapie mit Sildenafil nichtinvasiv nachuntersucht wurden, gaben ebenfalls klinisch eine Verbesserung an.

Unter Behandlung mit Sildenafil verbesserte sich in randomisierten Studien sowohl die funktionelle Kapazität im 6MWT als auch die Lebensqualität von Patienten mit ILD-PH (Han et al, 2013). Zudem konnte in einer kleinen Gruppe von ILD-PH Patienten gezeigt werden, dass es unter der Behandlung mit Sildenafil zu einer Verbesserung der Hämodynamik kommt (Zimmermann et al, 2014). In der INCREASE-Studie zeigte sich unter Anwendung von inhalativem Treprostinil bei ILD-PH eine funktionelle Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest. Zudem konnte ein hämodynamischer Effekt mit Abnahme des pro-BNP unter Therapie mit inhalativem Treprostinil gezeigt werden (Waxman et al, 2021).

Die funktionelle Verbesserung unter Therapie mit Sildenafil bei ILD-PH wurde durch unsere Daten belegt. Zudem unterstreicht die stabile Oxygenierung in unserer Patientengruppe die therapeutische Sicherheit von PDE-5-Hemmern bei ILD-PH. Dieses Patientenkollektiv ist als besonders vulnerabel zu betrachten, da die Auswahl der vasoaktiven Medikamente durch die Übersterblichkeit in Studien zu Ambrisentan und Riociguat begrenzt ist. Daher sind Daten, die die Sicherheit dieser Medikamente für Patienten mit ILD-PH bestätigen, als wichtiger Beitrag zur verbesserten Behandlung zu sehen.

4.9.8 Langzeitbeobachtungen / Mortalität bei ILD-PH

In der Gruppe der Patienten mit ILD-PH verstarben im Beobachtungszeitraum 65 der insgesamt 83 Patienten, also 78%. Von den 41 Patienten mit ILD-PH, die auf eine vasoaktive Therapie eingeleitet wurden, waren am Ende des Beobachtungszeitraumes 38 Patienten verstorben.

Von denjenigen ILD-PH Patienten, bei denen eine pulmonal vasoaktive Therapie bestand und die mehrfach mittels Rechtsherzkatheter untersucht wurden, überlebte nur eine Patientin den Beobachtungszeitraum.

Der genaue Todeszeitpunkt liess sich auch in dieser Gruppe nicht für alle Patienten ermitteln. Auffällig war in der Kaplan-Meier-Kurve eine relativ hohe Mortalität in den ersten 20 Monaten nach Therapieeinleitung.

Die hohe Mortalität für ILD-PH, insbesondere bei IPF-Patienten, wurden bereits in mehreren Studien gezeigt. Hierbei ist die Mortalität unabhängig vom Ausmaß der restriktiven Ventilationsstörung erhöht (Lettieri et al, 2006). Die Prognose von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und PH wird einigen Autoren zufolge sogar schlechter als die von Patienten mit IPAH bewertet (Hoepfer et al, 2015). Diese hohe Mortalitätsrate wurde im eigenen Kollektiv bestätigt.

4.9.9 Therapieeinleitung bei CPFE-PH

Bei 5 Patienten mit CPFE-PH wurde eine vasoaktive Therapie eingeleitet. Alle 5 Patienten litten definitionsgemäß an einer „schweren“ PH (mPAP \geq 35 mmHg) und wiesen eine prädominant fibrosierende Form der CPFE auf. Die Therapieeinleitung erfolgte in allen Fällen mit einem PDE-5-Hemmer. Nur ein Patient wurde nach Beginn der Therapie nochmals mittels Rechtsherzkatheter untersucht, hierbei ergab sich nach 11 Monaten Therapiedauer eine deutliche Verbesserung des mPAP, des PVR, der Oxygenierung und der TLC.

Die Wahrscheinlichkeit, eine PH zu entwickeln, ist bei der CPFE höher als bei der IPF und beeinflusst die Prognose erheblich (Cottin et al, 2010). Wie bei den anderen Formen der LD-PH existiert keine generelle Therapieempfehlung, bei „schwerer“ CPFE-PH (mPAP \geq 35 mmHg) sollten die Patienten in einem Expertise-Zentrum für PH und Lungenerkrankung hinsichtlich eines individuellen Therapieversuchs evaluiert werden (Seeger et al, 2013).

4.9.10 Therapieeinleitung bei OSAS-PH

In der Gruppe der OSAS-Patienten mit begleitender PH wurde bei 3 Patienten eine Behandlung mit einem PDE-5-Hemmer eingeleitet. Diese 3 Patienten wiesen alle einen mPAP \geq 40 mmHg auf und fielen somit in die Kategorie der „schweren“ PH. Alle 3 Patienten hatten bei begleitendem OHS mit Hyperkapnie eine Indikation zur NIV-

Therapie. Die nichtinvasive Beatmung wurde in einem Fall nicht toleriert. Bei beiden Patienten, die auf eine NIV eingestellt wurden, fand dies vor Beginn der vasoaktiven Therapie statt.

Invasiv mittels Rechtsherzkatheter nachuntersucht wurde keiner dieser Patienten. Allerdings fanden im Verlauf nichtinvasive Verlaufskontrollen statt, in denen sich bei allen 3 Patienten die klinische und funktionelle Symptomatik gebessert zeigte.

In der Behandlung der PH bei OSAS und OSAS/OHS sollte die effektive Behandlung der nächtlichen Atemstörungen bzw der nächtlichen Hypoxämie/Hyperkapnie im Vordergrund stehen. Wie in Kapitel 1 (Einleitung) beschrieben, spielen sowohl die chronische Hypoxie als auch die Hyperkapnie eine wesentliche Rolle in der Entstehung von Druckerhöhungen im kleinen Kreislauf.

4.10 Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie ist eine komplexe, nicht heilbare und für den einzelnen Patienten sehr belastende chronische Erkrankung. Die globale Prävalenz wird auf ca 1% der erwachsenen Bevölkerung geschätzt. Trotz intensiver Forschung vor allem im Bereich der PAH und stetiger Weiterentwicklung der gezielten medikamentösen Therapie ist die Lebenserwartung nach Diagnosestellung meist erheblich eingeschränkt.

Das gehäufte Auftreten der PH in Assoziation mit Lungenerkrankungen schafft ein breites Feld an Differentialdiagnosen. Nicht nur seltene Entitäten wie Lungenfibrose oder Sarkoidose, sondern auch „Volkskrankheiten“ wie die COPD sind mit der PH assoziiert. Daher sollte bei pulmonal erkrankten Patienten die PH als komplizierende und mortalitätsrelevante Begleiterkrankung nicht übersehen werden.

In den Asklepios Fachkliniken München-Gauting wurden von August 2012 bis Dezember 2019 die Rechtsherzkatheterdaten von insgesamt 369 Patienten ausgewertet (172 Frauen, 197 Männer). Alle Patienten wiesen unspezifische Symptome (eg Dyspnoe, Husten) und / oder relevante Vorerkrankungen auf. Nach einem nichtinvasiven Screening, das in unterschiedlichem Ausmaß einen Lungenfunktionstest, eine transthorakale Echokardiographie, ein CT Thorax und eine

Ventilations-/Perfusionsszintigraphie beinhaltete, wurden die Patienten der invasiven Diagnostik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung zugeführt. Es konnte bei insgesamt 325 der 369 Patienten ein erhöhter mPAP ≥ 20 mmHg nachgewiesen werden. Es erfolgte sodann eine Zuordnung in die 5 verschiedenen WHO-Gruppen, hierbei war die PH bei chronischen Lungenerkrankungen (WHO Gruppe 3) die häufigste Entität, gefolgt von Klasse 2, Klasse 1, Klasse 4 und Klasse 5. Somit ist die PH bei Lungenerkrankungen in einem pneumologischen Kollektiv nach sorgfältigem Screening eine häufige Diagnose.

Es konnte ferner gezeigt werden, dass die Senkung des mPAP-Grenzwertes zur Diagnosestellung von 25 mmHg auf 20 mmHg die Anzahl der diagnostizierten PH-Fälle deutlich nach oben beeinflusste, und dass dies am häufigsten in WHO Gruppe 2 und 3 auftrat. Sowohl chronisch herzinsuffiziente als auch chronisch lungenkranke Patienten sind durch die Komorbidität PH stark gefährdet, so dass auch bei gering erhöhten mPAP-Werten ohne unmittelbare Therapierelevanz regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Progression der PH erfolgen sollten.

Die Einleitung einer vasoaktiven Therapie bei Patienten mit LD-PH erfolgte bei insgesamt 68 Patienten. Die Ergebnisse unter Therapie wurden für die Subgruppen COPD-PH, ILD-PH, CPFE-PH und PH bei OSAS/OHS getrennt bewertet. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei COPD-Patienten die Oxygenierung unter vasoaktiver Therapie nicht verschlechtert. Dieses Ergebnis belegt die Sicherheit der Anwendung von PDE-5-Hemmern bei entsprechender Indikation und unter engmaschigen Kontrolluntersuchungen. Auch konnte für die FEV1 eine leichte, wenn auch nicht statistisch signifikante Verbesserung in dieser Patientengruppe gezeigt werden. Als prognostischer Marker für die Entwicklung einer schweren PH bei COPD fand sich, wie bereits in anderen Studien, eine hochgradig erniedrigte DLCO in Kombination mit einem erhöhten PVR und erniedrigtem CI.

In der Gruppe der Patienten mit ILD-PH konnten ebenfalls eine stabile Oxygenierung und eine funktionelle Verbesserung in Bezug auf die FVC ermittelt werden. Dies belegt auch in dieser besonders vulnerablen Patientengruppe die therapeutische Sicherheit von PDE5-Hemmern zur Behandlung der ILD PH. Auch hier spielt die deutlich erniedrigte DLCO als wesentliches gemeinsames Kriterium eine Rolle.

Von den pulmonal vorerkrankten Patienten, bei denen eine PH diagnostiziert wurde, überlebte nur eine kleine Anzahl den Zeitraum der Datenerhebung. Der erhebliche Einfluss auf die Mortalität der PH bei chronischen Lungenerkrankungen konnte also durch die vorliegende Arbeit veranschaulicht werden. Zudem zeigte sich in der Mortalitätsanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven eine höhere Mortalität der Patienten mit LD-PH im Vergleich zu den Patienten mit PAH und CTEPH. Weitere klinische Studien wären in Zukunft wünschenswert, um die Prognose dieser komplex kranken Patienten zu verbessern.

4.11 Summary

Pulmonary hypertension is a complex, incurable chronic disease which causes a great amount of suffering for the individual patient. The global prevalence is estimated at about 1% of the adult population. Despite intensive research, especially in the field of PAH, and continuous development of targeted therapies, life expectancy is considerably reduced in most cases.

The frequency of PH in association with lung diseases creates a broad field of differential diagnoses. Not only rare entities like lung fibrosis or sarcoidosis, but also more common conditions such as chronic obstructive pulmonary disease, are associated with PH. Thus, PH should not be overlooked in patients with pulmonary diseases, as it can be a complicating and relevant factor which influences morbidity.

We analyzed data from right heart catheterization which was collected in the Asklepios Fachkliniken Munich-Gauting from August 2012 until December 2019. Data was analyzed for a total number of 369 patients (172 female, 197 male). All patients presented with unspecific symptoms (for example coughing, dyspnea) and/or relevant pre-existing conditions. First, a non-invasive screening was performed which contained a lung function test, a transthoracic ultrasound, a chest CT and/or a ventilation/perfusion-scintigraphy. When pulmonary hypertension was suspected, right heart catheterization was subsequently conducted. An elevated mPAP > 20 mmHg could be shown in 325 of the 369 patients. The patients were then grouped in the 5 WHO categories. PH associated with lung diseases proved to be the most common subgroup,

followed by WHO group 2, 1, 4, and 5. Thus, it was shown that PH in lung diseases is a common diagnosis in a pneumological collective and should be screened for carefully.

It could further be shown that decreasing the cut-off for diagnosis of PH from 25 mmHg to 20 mmHg significantly increased the number of diagnosed PH-cases, and that this was most often the case in WHO groups 2 and 3. Both cardiac insufficiency and pulmonary insufficiency can therefore be considered relevant risk factors for the development of PH, so that even mildly elevated mPAP-levels should lead to regular control exams with regard to progression of PH.

Vasoactive therapy was initiated in 68 patients with LD-PH. The results of follow-ups under therapy were analyzed separately for the subgroups with COPD-PH, ILD-PH, CPFE-PH and PH in sleep apnea/OHS. It could be shown that oxygenation did not deteriorate in COPD patients who were treated with vasoactive therapy. This result confirms the safety of PDE-5-inhibitors when used in accordance with proper indication and under regular control exams. Furthermore, a slight improvement (not statistically significant) could be shown for FEV₁ in this subgroup. A low diffusion capacity, combined with elevation of PRV and reduced CI, was found to be a prognostic factor for the development of severe PH in COPD. This confirms the results of previous studies.

In the group of patients with ILD-PH, stable oxygenation and functional improvement regarding FVC could be shown as well. This supports the therapeutic safety of PDE-5-inhibitors for the treatment of PH in this especially vulnerable patient group.

Furthermore, a low diffusion capacity was found in this patient group as well.

Only a small fraction of patients with pulmonary diseases in whom PH was diagnosed survived the period of data collection. This supports the considerable influence of PH on mortality in these patients. Mortality analysis by Kaplan-Meier-curves showed a higher mortality for patients with LD-PH compared to patients suffering from PAH or CTEPH. Further studies should be conducted in the near future to improve the prognosis of these complexly ill patients.

5.Anhang

5.1 Literaturverzeichnis

Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Aug 29;335(9):609-16.

Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021 Jan 5;57(1):2002258.

Andrade ZA, Andrade SG. Pathogenesis of schistosomal pulmonary arteritis. *Am J Trop Med Hyg*. 1970 Mar;19(2):305-10.

Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):735-40.

Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation*. 2002 Apr 9;105(14):1672-8.

Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003 May;21(5):892-905.

Barer GR, Howard P, Shaw JW. Stimulus-response curves for the pulmonary vascular bed to hypoxia and hypercapnia. *J Physiol* 1970;211:139–155.

Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Feb 1;181(3):270-8.

Blanco I, Valeiro B, Torres-Castro R, et al. Effects of Pulmonary Hypertension on Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020 Aug;56(8):499-505.

Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2008 Aug; 32(2):296-30.

Butrous G. Pulmonary Vascular Diseases Associated with Infectious Disease-Schistosomiasis and Human Immunodeficiency Viruses. *Clin Chest Med*. 2021 Mar;42(1):71-80.

Castro-Añón O, Golpe R, Pérez-de-Llano LA, et al. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilations syndrome. *Respirology* 2012; 17: 1269–1274.

Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.

Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloné A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):189-94.

Charan NB. Does sildenafil also improve breathing? *Chest* 2001;120:305–306.

Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631-9.

Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest*. 2006;130(6):1657.

Collum SD, Amione-Guerra J, Cruz-Solbes AS, et al. Pulmonary Hypertension Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current and Future Perspectives. *Can Respir J*. 2017;2017:1430350.

Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology*. 2011 Jan;16(1):69-77.

Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest*. 2009 Jul;136(1):1-2.

Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):105-11.

Cottin V, Harari S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *European Respiratory Journal* 2012 40: 630-640.

Criée C-P, Baur X, Berdel D et al. S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie* 2015; 69: 147–16.

Del Pozo R, Hernandez Gonzalez I, Escribano-Subias P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review. *Expert Rev Respir Med*. 2017 Jun;11(6):491-503.

Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Fail Clin*. 2018 Jul;14(3):255-269.

Elia D, Caminati A, Zompatori M, et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed? *Eur Respir Rev*. 2019 Oct 21;28(153):190065. .

Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017 Feb 23;49(2):1601792.

Ewert R, Bruch L, Halank M et al. Die implantierbare Pumpe – eine neue Option zur intravenösen Therapie von Patienten mit Pulmonaler Arteriellen Hypertonie (PAH). *Pneumologie* 2011; 65 – V382.

Farthouk M, Humbert m, Capron F, et al. Severe Pulmonary Hypertension in Histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:216–223.

Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Apr 1;185(7):763-8.

Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984 Oct;70(4):580-7.

Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57.

Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Eng J Med* 2015; 379: 834-844.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119.

Garcia-Dorado D, Miller DD, Garcia EJ, et al. An epidemic of pulmonary hypertension after toxic rapeseed oil ingestion in Spain. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(5):1216.

Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Aug;5(8):689-702.

Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Hypoxia- and non-hypoxia-related pulmonary hypertension - established and new therapies. *Cardiovasc Res*. 2006 Oct 1;72(1):30-40.

Graham BB, Chabon J, Gebreab L, et al. Transforming growth factor- β signaling promotes pulmonary hypertension caused by *Schistosoma mansoni*. *Circulation*. 2013 Sep 17;128(12):1354-64.

Gredic M, Blanco I, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2021 Jan;178(1):132-151.

Gupta S, Gupta A, Rehman S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease is highly prevalent in scleroderma patients undergoing lung transplantation. *ERJ Open Res.* 2019 Feb 11;5(1):00168-2018.

Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. . Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699–1708.

Hardin EA, Chin KM. Selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension: design, development, and therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Nov 15;10:3747-3754.

Haworth SG. Pulmonary hypertension in childhood. *Eur Respir J.* 1993 Jul;6(7):1037-43. PMID: 8370430.

Hesselstrand R, Ekman R, Eskilsson J, Isaksson A, Scheja A, Ohlin AK, Akesson A: Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3):366.

Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One.* 2015 Dec 2;10(12):e0141911. Huitema MP, Grutters JC, Rensing BJWM, et al. Pulmonary hypertension complicating pulmonary sarcoidosis. *Neth Heart J.* 2016;24(6):390-399.

Huitema MP, Mathijssen H, Mager JJ, et al. Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Oct;41(5):659-672.

Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):422-426.

Humbert M, Kovacs M, Hoepfer M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731.

Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J.* 2023 Jan 6;61(1):2201347. doi: 10.1183/13993003.01347-2022.

Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013 Jun;41(6):1292-301.

Jang AY, Park SJ, Chung WJ. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 2021 Apr 21;3(3):147-159.

Juvel SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung diseases I-- Lymphangioliomyomatosis. *Can Respir J.* 2006;13(7):375-380.

Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*. 1996 Apr;9(4):787-94. doi: 10.1183/09031936.96.09040787. PMID: 8726947.

Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul 15;164(2):219-24.

Ketabchi F, Egemnazarov B, Schermuly RT, et al. Effects of hypercapnia with and without acidosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009 Nov;297(5):L977-83.

Kiely DG, Levin D, Hassoun P, et al. EXPRESS: Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ*. 2019 Mar 18;9(3):2045894019841990.

Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801915.

Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013;85(6):456-63.

King CS, Shlobin OA. The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Dilemmas in Diagnosis and the Conundrum of Treatment. *Chest*. 2020 Oct;158(4):1651-1664.

Kojonazarov B, Hadzic S, Ghofrani HA, et al. Severe Emphysema in the SU5416/Hypoxia Rat Model of Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug 15;200(4):515-518.

Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al: Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 379:1722-1731.

Kosanovic D, Schermuly RT. Transforming growth factor- β signaling in schistosomiasis-induced pulmonary hypertension: a perspective for antifibrotic drugs? *Circulation*. 2013 Sep 17;128(12):1284-5.

Kovacs G, Douschan P, Maron BA, et al. Mildly increased pulmonary arterial pressure: a new disease entity or just a marker of poor prognosis? *Eur J Heart Fail*. 2019 Sep;21(9):1057-1061.

Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 17-25.

Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):462-8.

- Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017 Mar 29;26(143):160119.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006 Mar;129(3):746-52.
- Lian TY, Jiang X, Jing ZC. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Apr 13;11:1195-1207.
- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):790.
- Linnemann B, Blank W, Doenst T et al: Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie. Stand: 11.01.2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>
- Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation.* 2016 Mar 29; 133(13):1240-8.
- Maron BA, Kovacs G, Vaidya A, et al. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(22):2671-2681.
- Martinez C, Wallenhorst C, Teal S, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following venous thromboembolism, a population-based cohort study in England. *Pulm Circ.* 2018 Jul-Sep;8(3):2045894018791358.
- McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 4;55(18):1915-22.
- Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest.* 2000;118(4):1133.
- Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003 Oct 28;108(17):2066-9.
- Mittal M, Gu XQ, Pak O, et al. Hypoxia induces Kv channel current inhibition by increased NADPH oxidase-derived reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2012 Mar 15;52(6):1033-42.

- Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128. Epub 2012 Mar 26.
- Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1518-34.
- Morse JH, Barst RJ, Itescu S, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Apr;153(4 Pt 1):1299-301.
- Myronenko O, Foris V, Crnkovic S, et al. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular "switch" between the vascular and airway phenotypes? *Eur Respir Rev*. 2023 Jan 11;32(167):220173.
- Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2393-9.
- Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jan;31(1):202-8.
- Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. RISE-IIP: riociguat for the treatment of pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: OA1985.
- Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801914.
- Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1266-1274.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug;160(2):600-7.
- Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):322-9.
- Olschewski H, Behr J, Bremer H et al. Pulmonale Hypertonie bei Lungenkrankheiten: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch med Wochenschr* 2016; 141(S 01): S57-S61.
- Ooi H, Cadogan E, Sweeney M, et al. Chronic hypercapnia inhibits hypoxic pulmonary vascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Feb;278(2):H331-8.
- Panos RJ, Baker SK. Mediators, cytokines, and growth factors in liver-lung interactions. *Clin Chest Med*. 1996 Mar;17(1):151-69.
- Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: Suppl., 25S-32S.

Pope, J.E. Pulmonary arterial hypertension in scleroderma: care gaps in screening. *Arthritis Res Ther* 19, 128 (2017).

Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3):363-74.

Pugliese SC, Poth JM, Fini MA, et al. The role of inflammation in hypoxic pulmonary hypertension: from cellular mechanisms to clinical phenotypes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Feb 1;308(3):L229-52.

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):809-18.

Pullamsetti SS, Mamazhakypov A, Weissmann N, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5638-5651.

Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):641-9.

Raghu et al: Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *European Respiratory Journal* 2015 46: 1370-1377.

Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 65–70
Richter MJ, Peters D, Ghofrani HA, et al. Evaluation and Prognostic Relevance of Right Ventricular-Arterial Coupling in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jan 1;201(1):116-119.

Rose L, Prins KW, Archer SL, et al. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Feb;38(2):145-155.

Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Cologne consensus conference on pulmonary hypertension - Update 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 1;272S:1-3.

Rosenkranz S, Diller GP, Dumitrescu D, et al. Definition of Pulmonary Hypertension: Commentary on the Proposed Change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Sep;144(19):1367-1372.

Rothman AMK, Vachieri JL, Howard LS, et al. Intravascular Ultrasound Pulmonary Artery Denervation to Treat Pulmonary Arterial Hypertension (TROPHY1): Multicenter, Early Feasibility Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Apr 27;13(8):989-999

Ruffenach G, Hong J, Vaillancourt M, et al. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights. *Respir Res*. 2020 Nov 18;21(1):303.

Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a

double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):239-248.

Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1250-6.

Schermlay RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jun 21;8(8):443-55.

Seeger W, Pullamsetti SS. Mechanics and mechanisms of pulmonary hypertension- Conference summary and translational perspectives. *Pulm Circ*. 2013 Jan;3(1):128-36.

Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D109-16.

Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, et al. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell*. 2011 Oct 14;147(2):293-305.

Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005 May; 25(5):783-8.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913.

Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-2533.

Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur Respir Rev*. 2017 Jan 17;26(143):160055.

Smith KA, Waypa GB, Dudley VJ, et al. Role of Hypoxia-Inducible Factors in Regulating Right Ventricular Function and Remodeling during Chronic Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020 Nov;63(5):652-664.

Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J*. 2008 Dec;32(6):1639-51.

Spiekerkoetter E, Tian X, Cai J, Hopper RK, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3600-13.

Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Sep 11;50(3):1602449.

- Stadler S, Mergenthaler N, Lange TJ. The prognostic value of DLCO and pulmonary blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2019 Dec 27;9(4):2045894019894531.
- Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* 2008 Sep;32(3):619-28.
- Stone IS, Barnes NC, James WY et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 717- 726.
- Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:16.
- Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol.* 2005 Mar;100(2):131-8.
- Taraseviciene- Stewart L, Kasahara Y, Alger L, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J* 2001;15:427–438.
- Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018;266:229–235.
- Todaro MC, Carerj S, Zito C, et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020 Oct 15;10(4):272-283.
- Tuder RM. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Cell Tissue Res.* 2017 Mar;367(3):643-649.
- Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation–perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684.
- Vachiéry J, Adir Y, Barberà J, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec, 62 (25_Supplement) D100–D108.
- Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
- Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2009 Feb;3(1):15-21.
- Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074–1084.
- Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Feb;36(2):166-174.

- Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest*. 2021 Aug;160(2):678-689.
- Wasada T, Kawahara R, Katsumori K, et al. Plasmaconcentration of immunoreactive vascular endothelial growth factor and its relation to smoking; *Metabolism* 1998;47:27–30.
- Weiss A, Neubauer MC, Yerabolu D, et al. Targeting cyclin-dependent kinases for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Communication*, 2019 May 17;10(1):2204.
- Weissmann N, Grimminger F, Olschewski A, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: a multifactorial response? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001 Aug;281(2):L314-7.
- Wigley FM, Lima JA, Mayes M, et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2125.
- Yogeswaran A, Tello K, Faber M, et al. Risk assessment in severe pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Oct;39(10):1118-1125.
- Young JM, Williams DR, Thompson AAR. Thin Air, Thick Vessels: Historical and Current Perspectives on Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2019 May 1;6:93.
- Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. *Respirology*. 2014 Jul;19(5):700-6.
- Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med*. 2007; **101**: 2153–9
- Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):620-8.
- Zou RH, Wallace WD, Nourai SM, et al. Lower DLco% identifies exercise pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease referred for dyspnea. *Pulm Circ*. 2020 Feb 19;10(1):2045894019891912.
- Zuoyou L, Shiota S, Morio Y, et al. Borderline pulmonary hypertension associated with chronic hypercapnia in chronic pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2019 Apr;262:20-25.

5.2 Abbildungen, Diagramme und Tabellen

Abb. 1: Reaktionen der pulmonal arteriellen Gefäße auf Hypoxie und der Einfluss auf HIF-Isoformen auf Remodeling-Vorgänge. Mod. nach Young et al, 2019.....	15
Abb. 2: Up- und Downregulation von HIF-2 als Schlüsselregulator der Pathogenese bei COPD. Aus Myronenko et al, 2023.....	18
Abb. 3: Therapiealgorithmus bei PH. Modifiziert nach Humbert et al, 2022.....	31
Abb. 4: Verschieben des Rechtsherzkatheters durch die venöse Schleuse.....	38
Abb. 5: : Multibeat Ees/Ea –Messungen mittels Katheterverfahren. Aus: Richter et al, 2020.....	92
Diagramm 1: mPAP-Werte aller in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchungen 2012-2019.....	46
Diagramm 2: mPAP-Werte vs Herzzeitvolumen (Cardiac Output, l/min) aller in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchungen 2012 bis 2019.....	46
Diagramm 3: Diagnoseverteilung LD-PH nach zugrundeliegender pneumologischer Grunderkrankung.....	51
Diagramm 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit COPD-PH	70
Diagramm 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit ILD-PH.....	71
Diagramm 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit PAH.....	72
Diagramm 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Patienten mit CTEPH.....	73
Diagramm 8: Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Diagnosegruppen (COPD-PH, ILD-PH, PAH, CTEPH) im Vergleich.....	74
Tab. 1: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). Aus Humbert et al, 2022.....	4
Tab. 2: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankungen. Aus Humbert et al, 2022.....	5
Tab. 3: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen. Aus Humbert et al, 2022.....	6
Tab. 4: Nomenklatur und Klassifikation der chronisch-thrombembolischen pulmonalen Hypertonie. Aus Humbert et al, 2022.....	7

Tab. 5: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie aufgrund anderer oder ungeklärter Ursache. Aus Humbert et al, 2022.....	8
Tab. 6: Hämodynamische Definitionen PH gemäß ESC/ERS-Leitlinien 2015 und Vorschlag des 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (mod. nach Rosenkranz et al, 2019).....	9
Tab. 7a: 3-Stufen-Risikostufenmodell bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, mod. nach Galiè et al, 2015.....	11
Tab. 7b: 4-Stufen-Risikostufenmodell bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, mod. nach Humbert et al, 2022.....	12
Tab. 8: Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen, mod. nach Galiè et al, 2016.....	19
Tab. 9: Zuordnung von Patienten mit Lungenerkrankungen in PH Diagnosegruppe 1 und PH Diagnosegruppe 3. Mod. nach Nathan et al, 2019.....	21
Tab. 10: Randomisierte, kontrollierte Studien aus den Jahren 2003 - 2016, in denen die Wirksamkeit von PAH-Medikamenten bei COPD- Patienten mit PH untersucht wurde. Modifiziert nach Nathan et al, 2019.....	33
Tab. 11: Beispielhafte Darstellung eines Rechtsherzkatheter-Messprotokolls aus den Asklepios Fachkliniken München-Gauting.....	40
Tab. 12: Anzahl der Patienten mit manifester PH nach alter (mPAP > 25 mmHg) und neuer (mPAP > 20 mmHg) Definition.....	44
Tab. 13: Hämodynamische Klassifikation der Studienpopulation in prä- und postkapilläre PH.	45
Tab. 14: Einteilung der Studienpopulation in WHO-Diagnosegruppen.....	47
Tab. 15: Demographische Verteilung der Studienpopulation.....	48
Tab. 16: Baseline- und Follow-Up Untersuchungen bei 15 Patienten der WHO Gruppe 1.....	50
Tab. 17: Hämodynamische und funktionelle Parameter der PH Gruppe 3 Patienten, bei denen erstmalig eine pulmonal vasoaktive Therapie eingeleitet wurde.....	53
Tab. 18: Funktionelle und hämodynamische Parameter der Patienten mit PH bei COPD.....	55-56
Tab. 19: Funktionelle und laborchemische Parameter bei Patienten mit „schwerer“ vs „moderater“ COPD-PH.....	57
Tab. 20: Hämodynamische und funktionelle Veränderungen der Patienten mit PH bei COPD unter pulmonal vasoaktiver Therapie.....	59
Tab. 21: Funktionelle und hämodynamische Parameter der Patienten mit PH bei	

ILD.....	61
Tab. 22: Funktionelle und laborchemische Parameter bei Patienten mit „schwerer“ vs „moderater“ ILD-PH.....	62-63
Tab. 23: Hämodynamische und funktionelle Veränderungen der Patienten mit PH bei ILD unter pulmonal vasoaktiver Therapie.....	64
Tab. 24: Hämodynamische und funktionelle Veränderungen eines Patienten mit PH bei CPFE unter pulmonal vasoaktiver Therapie.....	65
Tab. 25: Hämodynamische und funktionelle Veränderungen der Patienten mit CTEPH unter pulmonal vasoaktiver Therapie.....	67

5.3 Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotonin
6MWD	6-Minuten Gehstest
Abb.	Abbildung
ALK-1	Activin Receptor-like Kinase 1
BiPAP	biphasischer positiver Atemwegsdruck
BMPR2 II	Bone Morphogenetic Protein Receptor Typ II
BNP	brain natriuretic peptide
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDK	Zyclin abhängige Kinase
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index (Herzindex)
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	continuous positive airway pressure
CPFE	Combined pulmonary fibrosis and emphysema
CT	Computertomographie

CTEPH	Chronic thrombembolic pulmonary hypertension
DLCOc-SB	Diffusionskapazität (single breath-Methode)
DPAH	Arzneimittel- und toxininduzierte PAH
DPG	Diastolischer Druckgradient
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
ECS	European Society of Cardiology
EGK	Elektrokardiogramm
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ET	Endothelin
ETA	Endothelinrezeptor-A
ETB	Endothelinrezeptor-B
EU	Europäische Union
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FPAH	familiäre pulmonal arterielle Hypertonie
FVC	Forcierte Vitalkapazität
Hb	Hämoglobin
HIF	hypoxia inducible factors
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR-CT	High-resolution CT
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IPF	Idiopathische Lungenfibrose
LAM	Lymphangioliomyomatose
LD-PH	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen
LE	Lungenerkrankung
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mittlerer pulmonalerterieller Druck

MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
NT-proBNP	N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide
OHS	Obesitas Hypoventilationssyndrom
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonal arterieller Wedge-Druck
PCA	Prostacyclin-Analogen
PCWP	Pulmonal kapillärer Wedge-Druck
PDE5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PDN	pulmonary artery denervation
PGI2	Prostacyclin
PH	Pulmonale Hypertonie
PVOD	Pulmonal venookklusive Erkrankung
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
QoL	Quality of life
RA	right atrium
RAP	right atrial pressure
RCT	randomised controlled trial
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	Residualvolumen
sGC	lösliche Guanylatcyklase
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
StABW	Standardabweichung
SvO2	Zentralvenöse Sättigung
TGF	transforming growth factor
TLC	Totale Lungkapazität
UGK	Ultraschall Kardiographie
VC	Vitalkapazität
VEGF	Vascular endothelial growth factor

VHL	Von Hippel-Lindau
VO2max	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
WU	Wood Einheiten

5.4 Publikationsverzeichnis

- 1. Kongress der DGIM 2020: Was bringt ein neuer PH Bereich an einer Lungenfachklinik ?- Ergebnis aus Gauting, Oberbayern**
 K. Heinig- Menhard, C. Stoleriu, M. Heiss- Neumann, R. Göres, W. Gesierich, E. Silbernagel, J. Behr, M. Neiswirth, F. Reichenberger
- 2. ERS-Kongress 2020: Impact of the new hemodynamic classification in the diagnosis of PH: Report from a pneumology based PH center**
 K. Heinig- Menhard, C Stoleriu, M. Heiss- Neumann, R. Göres, W. Gesierich, E. Silbernagel, J. Behr, M. Neiswirth, F. Reichenberger
- 3. ERS-Kongress 2020: Different response to pulmonary vasoactive therapy in PH due to lung diseases (group III PH) : Report from a pneumology based PH center**
 K. Heinig- Menhard, C. Stoleriu, R. Göres, W. Gesierich, E. Silbernagel, J. Behr, M. Neiswirth, F. Reichenberger

5.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Professor Dr. Frank Reichenberger, für die Ermöglichung und kompetente, geduldige Betreuung dieser Arbeit. Zudem danke ich allen Kolleginnen und Kollegen der Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting für die Arbeit am Patienten und die Datenerhebung, die mir diese Doktorarbeit überhaupt erst ermöglicht hat. Auch gilt mein Dank den Patientinnen und Patienten, die sich zur Verwendung ihrer Daten bereit erklärt haben. Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich während des Schreibens motiviert und unterstützt hat.

