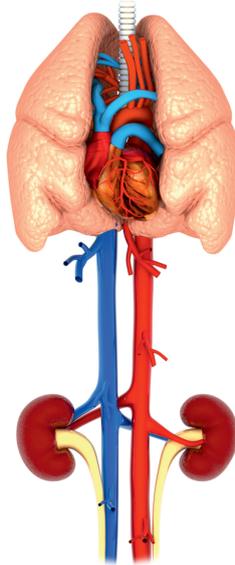


**JULIA ORTWEIN**

---

Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei  
Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2020

© 2020 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei Dialysepatienten  
mit terminaler Niereninsuffizienz**

---

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Julia Ortwein**

aus Staufenberg-Treis

Gießen, 2019

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik II

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Reichenberger

Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Linn

Tag der Disputation: 27. November 2019

## **Erklärung zur Dissertation**

„Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsarbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht-veröffentlichten Schriften entnommen sind sowie alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erläuterten Untersuchungen habe ich die Grundsätze wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische und datenschutzrechtliche 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 oder habe dies nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck der Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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.“

Staufenberg-Treis, der 21.03.2019

Julia Ortwein

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Historie	2
1.1.3	Klassifikation	3
1.1.4	Pathophysiologie	5
1.1.5	Klinik	5
1.1.6	Diagnostik	6
1.1.6.1	Elektrokardiogramm	7
1.1.6.2	Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgasanalyse	7
1.1.6.3	Transthorakale Echokardiographie	7
1.1.6.4	Belastungsuntersuchungen	9
1.1.6.5	Röntgen-Thorax	10
1.1.6.6	Ventilations-Perfusionsszintigraphie	10
1.1.6.7	Computertomographie	10
1.1.6.8	Pulmonalisangiographie	10
1.1.6.9	Kardiale Magnetresonanztomographie	10
1.1.6.10	Rechtsherzkatheterisierung	11
1.1.6.11	Laboruntersuchungen	11
1.1.6.12	Oberbauchsonographie	12
1.1.6.13	Diagnostischer Algorithmus	13
1.1.7	Therapie	14
1.1.7.1	Allgemeine Maßnahmen	15
1.1.7.2	Basistherapeutika	16
1.1.7.3	PAH-spezifische Therapie	16
1.1.7.4	Chirurgische Therapie	21
1.1.7.5	Therapie-Algorithmus	22
1.2	Terminale Niereninsuffizienz	23
1.2.1	Definition	23
1.2.2	Dialyseverfahren	23
1.2.3	Zusammenhang von terminaler Niereninsuffizienz und Überwässerung	25
1.3	Zusammenhang von PH und terminaler Niereninsuffizienz	26
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>29</b>
3.1	Patientenkollektiv	29
3.1.1	Allgemeines	29
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.2	Screening auf Pulmonale Hypertonie	30
3.2.1	Klinische Untersuchung	31
3.2.2	Durchführung des Elektrokardiogramms	32
3.2.3	Durchführung der Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgasanalyse	32
3.2.4	Durchführung der transthorakalen Echokardiographie	32

3.2.5	Bioimpedanzspektroskopie	33
3.2.6	Rechtsherzkatheterisierung	35
3.3	Statistik – Datenauswertung	35
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
4.1	Charakteristika des Patientenkollektivs	36
4.2	1. Screening auf Pulmonale Hypertonie	38
4.2.1	Parameter des Elektrokardiogrammes	38
4.2.2	Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik	38
4.2.3	Parameter der Echokardiographie	39
4.2.4	Klinische Untersuchung bei Patienten mit V. a. PH	40
4.2.5	Ergebnisse der Bioimpedanzspektroskopie bei Patienten mit V. a. PH	40
4.3	2. Screening auf Pulmonale Hypertonie	41
4.3.1	Klinische Parameter	41
4.3.2	Parameter der Echokardiographie	42
4.3.3	Rechtsherzkatheterisierung	43
4.4	Korrelation der erhobenen Parameter des 1. und 2. Screenings mit V. a. auf PH und Überwässerung	44
4.4.1	Anamnese und klinische Parameter in Beziehung zu V. a. PH und Überwässerung	44
4.4.2	EKG-Parameter in Beziehung zu V. a. PH und Überwässerung	45
4.4.3	Lungenfunktionsparameter in Beziehung zu V. a. PH und Überwässerung	46
4.4.4	Echokardiographische Parameter des 1. Screenings in Beziehung zu V. a. PH nach 1. Screening und Überwässerung	48
4.4.5	Echokardiographische Parameter des 2. Screenings in Beziehung zu V. a. PH	49
4.5	Prävalenz für Pulmonale Hypertonie	50
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1	Ergebnisse des 1. nichtinvasiven Screenings auf PH	53
5.2	Ergebnisse des 2. nichtinvasiven Screenings auf PH	55
5.3	Patientencharakteristika und mögliche Risikofaktoren	56
5.4	Diskussion der Methodik	57
5.5	Ausblick	58
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Abstract</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>63</b>
8.1	Abbildungsverzeichnis	63
8.2	Tabellenverzeichnis	64
8.3	Literaturverzeichnis	65
8.4	Publikationen	77
8.5	Danksagung	78
8.6	Lebenslauf	79

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADPKD</b>	autosomal dominant polycystic kidney disease
<b>ALK-1</b>	activin receptor – like kinase type 1
<b>APAH</b>	assoziierte pulmonalarterielle Hypertension
<b>AT</b>	Akzelerationszeit
<b>ATM</b>	Adipose Tissue Mass (Fettmasse)
<b>BCM</b>	Body Composition Monitor
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BMPR2</b>	bone morphogenic protein receptor type II
<b>BNP</b>	brain natriuretic peptide
<b>CAV1</b>	caveolin-1
<b>CCB</b>	Calciumkanalblocker
<b>CHD</b>	kongenitale Herzerkrankung
<b>CI</b>	Herz-Index
<b>cGMP</b>	zyklisches Guanosin-Monophosphat
<b>CO</b>	cardiac output
<b>COB</b>	chronisch obstruktive Bronchitis
<b>COPD</b>	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTG</b>	connective tissue disease (Bindegewebserkrankung)
<b>CTEPH</b>	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
<b>CVRF</b>	kardio-vaskuläre Risikofaktoren
<b>DLCO</b>	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
<b>DGP</b>	diastolischer Druckgradient
<b>DPAH</b>	medikamenten-induzierte PAH
<b>ECW</b>	extrazelluläres Wasser
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm

<b>ET<sub>A</sub></b>	Endothelin-Rezeptor Typ-A
<b>ET<sub>B</sub></b>	Endothelin-Rezeptor Typ-B
<b>EqCO<sub>2</sub></b>	Atemäquivalent für Kohlenmonoxid
<b>ERA</b>	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ET</b>	Endothelin
<b>FEV1</b>	forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde
<b>FEV1 % VC</b>	Tiffeneau-Index
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>HPAH</b>	vererbare PAH
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ICW</b>	intrazelluläres Wasser
<b>IPAH</b>	idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>KCNK3</b>	Potassium-Channel Subfamily K-Member 3
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>KUF</b>	Ultrafiltrationskoeffizient
<b>LA</b>	linkes Atrium (Vorhof)/linksatrial
<b>LTM</b>	Lean Tissue Mass (Muskelmasse)
<b>LV</b>	linker Ventrikel/linksventrikulär
<b>LV-EF</b>	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LV-EI</b>	linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
<b>mPAP</b>	mittlerer pulmonalerterieller Druck
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>NT-proBNP</b>	N-terminales Fragment des BNP

<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OH</b>	Überwässerung
<b>PA-Acc-Time</b>	pulmonalarterielle Akzelerationszeit
<b>PA AT/ET</b>	pulmonalarterielle Akzelerationszeit-zu-Ejektionszeit-Ratio
<b>PAH</b>	pulmonalarterielle Hypertonie
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PAWP</b>	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
<b>PCA</b>	Prostacyclin-Analoga
<b>PCH</b>	pulmonalkapilläre Hämangiomatose
<b>PDE-5-Inhibitor</b>	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
<b>peak VO<sub>2</sub></b>	maximale Sauerstoffaufnahme
<b>PH</b>	pulmonale Hypertonie
<b>PPH</b>	primäre pulmonale Hypertonie
<b>pO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck
<b>PPHN</b>	persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
<b>PVH</b>	pulmonalvenöse Hypertonie
<b>PVOD</b>	pulmonale veno-okklusive Erkrankung
<b>PVR</b>	pulmonal-vaskulärer Widerstand
<b>RAP</b>	rechtsatrialer Mitteldruck
<b>RCT</b>	randomisiert kontrollierte Studie
<b>RHK</b>	Rechtsherzkatheterisierung
<b>RSB</b>	Rechtsschenkelblock
<b>RA</b>	rechtes Atrium (Vorhof)/rechtsatrial
<b>RV</b>	rechter Ventrikel/rechtsventrikulär
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>sGC</b>	lösliche Guanylatcyclyase
<b>SMAD9</b>	mothers against decapentaplegic 9
<b>SO<sub>2</sub></b>	Sauerstoff-Sättigung
<b>sPAP</b>	systolischer pulmonalarterieller Druck

<b>SVR</b>	systemisch-vaskulärer Widerstand
<b>SvO<sub>2</sub></b>	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
<b>TAPSE</b>	“tricuspid anular plane systolic excursion”
<b>TEI-Index</b>	myokardialer Performance-Index
<b>TI</b>	Triskuspidalklappeninsuffizienz
<b>TLC</b>	totale Lungenkapazität
<b>TSH</b>	Thyroidea stimulierendes Hormon
<b>TTE</b>	transthorakale Echokardiographie
<b>V. a.</b>	Verdacht auf
<b>VC</b>	Vitalkapazität
<b>VE/VO<sub>2</sub>-Slope</b>	CO <sub>2</sub> -Atemäquivalent
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>WHO-FC</b>	WHO-Funktionsklassen
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>ZVD</b>	zentral-venöser Druck



# 1 Einleitung

## 1.1 Pulmonale Hypertonie (PH)

### 1.1.1 Definition

Die pulmonale Hypertonie bezeichnet eine Gruppe progredienter Erkrankungen der LungengefäÙe, welche mit einem Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes einhergehen (30). Durch den Druckanstieg in den LungengefäÙen kommt es zu einer Steigerung des GefäÙwiderstandes und strukturellen Veränderungen in der pulmonal-arteriellen Strombahn, was letztlich zur Ausbildung eines Cor pulmonale mit einer verminderten rechtsventrikulären (RV) Auswurffraktion und Rechtsherzversagen führt (30; 93; 96).

Nach internationalen Leitlinien liegt eine manifeste pulmonale Hypertonie vor, wenn der mittlere pulmonal-arterielle Druck (mPAP), gemessen durch Rechtsherzkatheterisierung,  $>25\text{mmHg}$  in Ruhe beträgt (58; 84). Die präkapilläre PH als Subgruppe wird weiterhin durch einen pulmonal-kapillären Verschlussdruck (PAWP) von  $<15\text{mmHg}$  und einen pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) von  $>240\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  ( $> 3$  Wood-Einheiten) definiert (5; 58). Nach hämodynamischen Kriterien erfolgt die Einteilung der PH in eine präkapilläre und eine postkapilläre Form (Tab. 1) (35; 55; 58). Die pulmonale Hypertonie ist eine seltene Erkrankung mit 1-2 Fällen pro Millionen pro Jahr, Frauen sind dabei im Verhältnis von 1,7:1 häufiger betroffen, als Männer (30; 95). Ohne eine spezifische Therapie beläuft sich die Lebenserwartung im Median auf etwa drei Jahre nach Diagnosestellung (18).

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppen
PH	mPAP $\geq 25\text{mmHg}$	alle
Präkapilläre PH	mPAP $\geq 25\text{mmHg}$ PAWP $\leq 15\text{mmHg}$	1, 3, 4 und 5
Postkapilläre PH	mPAP $\geq 25\text{mmHg}$ PAWP $> 15\text{mmHg}$	2 und 5
Isolierte postkapilläre PH	DPG $< 7\text{mmHg}$ und/oder PVR $\leq 3$ Wood-Einheiten	
Kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH	DPG $\geq 7\text{mmHg}$ und/oder PVR $> 3$ Wood-Einheiten	

**Tab. 1:** Hämodynamische Definition der PH (35; 58); DPG=diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP - PAWP), mPAP=mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP=pulmonalkapillärer Verschlussdruck, PVR=pulmonal vaskulärer Widerstand

### 1.1.2 Historie

Die erste Erwähnung des Krankheitsbildes der pulmonalen Hypertonie erfolgte durch den Leipziger Internisten Ernst von Romberg im Jahre 1891. Bei der Autopsie eines Patienten mit Rechtsherzversagen fand Romberg sklerosierte Pulmonalgefäße ohne eine dafür erkennbare Ursache (30; 95). Nur kurze Zeit später, im Jahre 1897, berichtete der Wiener Arzt Viktor Eisenmenger bei einem Patienten mit einem Ventrikelseptumdefekt über gleichartige histopathologische Veränderungen. 1902 stellte Abel Ayerza von der Universität Buenos Aires die Vermutung auf, dass der Symptomenkomplex aus Zyanose, Dyspnoe, Polyglobulie und Pulmonalarteriensklerose eine Folge der Syphilis sei und als „Ayerza's disease“ bezeichnet wurde (53). Durch André Cournand und die Selbstversuche von Werner Forßmann 1929 wurde es in den 50er-Jahren möglich, eine diagnostische Rechtsherzkatheterisierung durchzuführen und so die klinische Diagnose der PH hämodynamisch zu verifizieren (53). Dresdale, Michtom und Schultz führten 1951 erstmals den Begriff der „primären pulmonalen Hypertonie“ (PPH) ein. Die Bezeichnung sollte den Zustand der ungeklärten pulmonalvaskulären Drucksteigerung beschreiben (26). Die PH wurde zunächst in nur zwei Kategorien aufgeteilt, die primäre pulmonale Hypertonie und die sekundäre pulmonale Hypertonie, wobei die Diagnose einer PPH nur bei Ausschluss aller möglichen Ursachen und Risikofaktoren gestellt wurde (19). Der Londoner Kardiologe Paul Wood zog in den 1960er Jahren anhand seiner systematischen hämodynamischen Untersuchungen am Lungenkreislauf auch Linksherzerkrankungen als Ursache einer PH hinzu und klassifizierte die PH in fünf verschiedene Typen. Er postulierte, dass die Vasokonstriktion ein wichtiger Faktor bei der Entstehung der PH sei (127). In den 1960er Jahren wurde die PH erstmals in der breiten Öffentlichkeit publik als es durch den Appetitzügler Menocil (Aminorex), einem Katecholamin-Derivat, zu einem epidemischen Anstieg an Fällen der PPH kam. Der Wirkstoff wurde im November 1965 in der Schweiz, Deutschland und Österreich auf den Markt gebracht und bereits im Oktober 1968 wieder zurückgezogen, nachdem dieser für die Epidemie an PPH-Fällen verantwortlich gemacht wurde (26). In Folge der „Menocil-Epidemie“ wurde 1973 die erste Konferenz zur PH der World Health Organisation (WHO) in Genf einberufen, um den aktuellen Wissensstand festzuhalten und eine erste allgemeingültige klinische und pathologische Definition der PH einzuführen. Der obere Grenzwert des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes wurde in Ruhe auf 25mmHg mit einem Grenzbereich zwischen 15-25mmHg festgelegt (26; 48; 53). 1981 konstruierte die Abteilung für Lungenerkrankungen des National Heart, Lung and Blood Institute der National Institutes of Health eine Datenbank aller Patienten mit PPH, um die PPH zu charakterisieren. Bis 1987 konnten die Daten von 187 Patienten gesammelt werden (26; 95). Die zweite

Weltkonferenz zur PH fand im Jahre 1998 im französischen Evian statt. Hierbei wurde die PH erstmals detailliert nach pathophysiologischen Mechanismen und den spezifischen therapeutischen Möglichkeiten in fünf verschiedene Kategorien eingeteilt. Mittlerweile folgen regelmäßige Weltkonferenzen, zuletzt die sechste im Jahr 2017 in Nizza, bei welchen die Grundeinteilung der PH stets beibehalten wurde.

### **1.1.3 Klassifikation**

Die aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie erfolgt nach neuesten Erkenntnissen und Modifikationen der Grundeinteilung durch die sechste Weltkonferenz zur PH 2017 in Nizza, Frankreich (106) und orientiert sich an der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) von 2015 (35; 81) (Tab. 2).

Gruppe 1: pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), Gruppe 2: pulmonal-venöse Hypertonie (PVH), Gruppe 3: PH assoziiert mit Erkrankungen der Lunge und/oder Hypoxämie, Gruppe 4: PH durch chronisch thromboembolische Ereignisse (CTEPH) sowie Gruppe 5: PH mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen (107). Nach der Venedig- und Dana-Point-Klassifikation wurde die PH durch chronisch hämolytische Anämien in Gruppe 1 der PAH eingeordnet. Neuesten Studien über die präkapilläre PH durch eine Sichelzellanämie zufolge, äußert sich diese Form der PH divergent zu anderen Formen der PAH. Daher wurde die PH durch chronisch hämolytische Anämien in die Gruppe 5 der PH mit unklarem multifaktoriellem Mechanismus hinzugefügt (106).

Zudem wurde die persistierende PH des Neugeborenen (PPHN) der Gruppe 1 entzogen, da sich hier mehr Unterschiede als Ähnlichkeiten zu anderen Subgruppen der PAH zeigen. Die PPHN wird nun als eigenständige Kategorie 1<sup>ii</sup> bezeichnet.

Als Subgruppe der Gruppe 2 wurde PH bei angeborener oder erworbener Obstruktion des linksventrikulären Einfluss-/Ausflusstraktes und kongenitale Kardiomyopathien sowie angeborene oder erworbene Pulmonalvenen-Stenosen hinzugefügt. In der Gruppe 3 gab es keine Veränderungen. Es erfolgte eine Umbenennung der Gruppe 4 mit Unterteilung in die Subgruppen CTEPH und andere pulmonal-arterielle Obstruktionen (81; 106).

## **1 Pulmonal-arterielle Hypertonie**

- 1.1 idiopathische PAH
- 1.2 hereditäre PAH
  - 1.2.1 BMPR2 Mutation <sup>1</sup>
  - 1.2.2 andere Mutationen
- 1.3 Medikamenten- oder toxinassoziiert
- 1.4 assoziiert mit anderen Krankheiten
  - 1.4.1 Bindegewebserkrankungen
  - 1.4.2 HIV-Infektion <sup>2</sup>
  - 1.4.3 portale Hypertension
  - 1.4.4 kongenitale Herzerkrankungen
  - 1.4.5 Schistosomiasis

## **1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonal-kapilläre Hämangiomatose (PCH)**

- 1'.1 idiopathisch
- 1'.2 hereditär
  - 1'.2.1 EIF2AK4 Mutation <sup>3</sup>
  - 1'.2.2 andere Mutationen
- 1'.3. Medikamenten-, Drogen- oder Strahlenassoziiert
- 1'.4. assoziiert mit:
  - 1'.4.1 Bindegewebserkrankungen
  - 1'.4.2 HIV- Infektion

## **1'' Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN)**

## **2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (PVH)**

- 2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
- 2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
- 2.3 Klappenerkrankungen
- 2.4 angeborene/erworbene Obstruktion des linksventrikulären Einflusses/  
Ausflusstraktes und kongenitale Kardiomyopathien
- 2.5 angeborene/erworbene Pulmonarvenenstenose

## **3 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie**

- 3.1 chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- 3.2 interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3 andere Lungenerkrankungen mit gemischtem restriktivem und obstruktivem  
Muster
- 3.4 schlafbezogene Atemstörung
- 3.5 Störungen durch alveoläre Hyperventilation
- 3.6 chronischer Aufenthalt in großer Höhe
- 3.7 Entwicklungsstörungen der Lunge

## **4 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) oder andere pulmonal-arterielle Obstruktionen**

- 4.1 Chronisch thromboembolische PH
- 4.2 Andere pulmonal-arterielle Obstruktionen
  - 4.2.1 Angiosarkom
  - 4.2.2 andere intravaskuläre Tumoren
  - 4.2.3 Arteriitis
  - 4.2.4 angeborene Pulmonalarterienstenose
  - 4.2.5 Parasiten (Hydatidose)

<b>5 Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus</b>
5.1 hämatologische Funktionsstörungen: chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 systemische Funktionsstörungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose
5.3 metabolische Funktionsstörungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4 andere: Tumorobstruktionen, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen (mit/ohne Dialyse), segmentale pulmonale Hypertonie

**Tab. 2:** Aktualisierte Klassifikation zur pulmonalen Hypertonie nach Simonneau 2013 und modifiziert 2015 (106; 81); (1)BMPR2=bone morphogenetic receptor type 2; 2HIV=human immunodeficiency virus; 3EIF2AK4=eukaryotic-translation-initiation-factor-2-alpha-kinase-4)

### 1.1.4 Pathophysiologie

Nach Olschewski, Seeger et al. 1999 (83) können verschiedene Krankheitsbilder über die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus), Inflammation und mechanische Läsion, aber auch über unbekannte Mechanismen und vor dem Hintergrund einer genetischen Disposition, Gefäßengstellung und Umbauprozesse in der Lungenstrombahn zur Folge haben. Eine endotheliale Dysfunktion durch ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatativen und vasokonstriktiven Mediatoren scheint die Ursache der pathologischen Vasokonstriktion zu sein (9). Der erhöhte pulmonal-arterielle Druck wird somit aufrechterhalten. Es folgen Gefäßrarefizierung und vaskuläre Umbauvorgänge, durch welche der pulmonal-arterielle Widerstand ansteigt. Die Umbauvorgänge setzen sich vor allem aus einer Intimafibrose, Mediahypertrophie mit einer „De-novo-Muskularisation“ und vermehrter Bildung von extrazellulärer Matrix durch Muskelzellen und Fibroblasten zusammen (83; 87). Im fortgeschrittenen Stadium einer PH findet man somit verdickte Gefäßwände der Pulmonalarterien. Welche molekulargenetischen Ereignisse genau die Umbauvorgänge einleiten und regulieren, ist bisher nicht vollständig bekannt (20).

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2018 beschreiben Rafikova et.al., dass die Hämolyse eine signifikante Rolle bei der Pathogenese der PAH spielt und erhöhte Spiegel von freiem Hämoglobin mit der Schwere einer PAH korrelieren (90).

### 1.1.5 Klinik

Die Symptome der pulmonalen Hypertonie sind besonders im Anfangsstadium unspezifisch. Als Leitsymptom gilt die Belastungsdyspnoe, deren Schweregrad nach der WHO weitestgehend der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) bei

Herzinsuffizienz entspricht (71). Weitere Symptome sind Müdigkeit und Abgeschlagenheit, auch Thoraxschmerzen, Synkopen, Krampfanfälle, Ödeme und eine Zunahme des Bauchumfanges können auftreten. Anhand der Klinik erfolgt eine Einteilung der PH in vier funktionelle Schweregrade ähnlich der NYHA-Klassifikation (siehe Tabelle 3) (55; 71). Meist ist die pulmonale Hypertonie nur schwer zu diagnostizieren, weshalb von dem Auftreten der ersten Symptome bis zu einer endgültigen Diagnosestellung rund ein bis zwei Jahre vergehen (95).

WHO-Funktionsklasse	Charakteristika
Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit PH; normale körperliche Belastungen führen nicht zu Dyspnoe, Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse II	Geringe Einschränkung der üblichen körperlichen Aktivität bei Patienten mit PH, keine Beschwerden in Ruhe; vermehrte Dyspnoe oder Müdigkeit bei normaler körperlicher Aktivität.
Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit PH, keine Beschwerden in Ruhe; Dyspnoe, Müdigkeit, thorakale Schmerzen oder Schwächeanfälle bereits bei leichteren als normalen Belastungen.
Klasse IV	Ruhebeschwerden bei Patienten mit PH und damit Unfähigkeit, irgendwelche körperlichen Belastungen ohne Beschwerden auszuführen, zusätzlich Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz, Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein, Verstärkung der Beschwerden bereits bei geringster Aktivität.

**Tab. 3:** Funktionelle Klassifikation der PH in vier Schweregrade bzw. WHO-Funktionsklassen (WHO-FC) nach europäischer Leitlinie zur PH von Hoepfer und Ghofrani et al. (55).

### 1.1.6 Diagnostik

Durch die unspezifische Symptomatik eines Patienten mit vermuteter pulmonaler Hypertonie ist ein diagnostischer Algorithmus (siehe Abbildung 1.1) aus verschiedenen Untersuchungen erforderlich, um eine Diagnose, klinische Einteilung sowie den Schweregrad einer PH festlegen zu können (55). Nach einer ausführlichen Anamnese folgt die körperliche Untersuchung. Hierbei gehören sicht- und tastbare linksparasternale Pulsationen, ein betonter zweiter Herzton bei akzentuierter Pulmonalkomponente, ein systolisches Strömungsgeräusch links parasternal bei Trikuspidalinsuffizienz und ein Diastolikum mit punctum maximum über dem 3.-5. Interostalraum bei einer Pulmonalklappeninsuffizienz zu den Befunden. Im Falle eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums können zusätzlich gestaute Halsvenen, eine Lebervergrößerung, periphere Ödeme, Aszites sowie kühle, livide Extremitäten zu finden sein. Das Auftreten von Teleangiektasien und digitalen Ulzerationen kann möglicherweise auf eine

Sklerodermie als Ursache der PH hindeuten, Spider-Nävi und Palmarerytheme können für eine Lebererkrankung sprechen (55; 95). Im Anschluss erfolgen verschiedene Basisuntersuchungen, um die Diagnose zu bestätigen.

#### **9.1.6.1      Elektrokardiogramm (EKG)**

Zu den typischen Zeichen im EKG, welche auf eine PH hinweisen können, gehören ein P-pulmonale, rechtsventrikuläre Hypertrophie, Erregungsrückbildungsstörungen über den Vorderwandableitungen sowie den inferioren Ableitungen und ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock (55). Rechtsherzhypertrophiezeichen findet man in 87% der Fälle und eine Rechtslagedeviation bei 79% der Patienten mit idiopathischer PAH. Da die Sensitivität mit 55% und die Spezifität mit 70% für diese Methode nicht ausreichend sind und sich in 13% aller PAH-Fälle keine Rechtsherzbelastungszeichen finden, ist ein EKG nicht als alleinige Methode geeignet (95). Als typischer Hinweis für eine PH wird die Abweichung des QRS-Komplexes nach rechts mit einem hohen positiven Vorhersagewert >90% beschrieben (46; 70).

#### **9.1.6.2      Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgasanalyse**

Die Lungenfunktionsdiagnostik und eine arterielle Blutgasanalyse dienen hauptsächlich der Suche nach zu Grunde liegenden Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankungen. Typischerweise findet man bei einer PAH meist eine leichte kombinierte Ventilationsstörung sowie eine eingeschränkte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) in einem Bereich von 40-80% des Normbereichs. Eine sehr niedrige Diffusionskapazität <45% ist mit einem schlechtem Outcome assoziiert (35).

Bei der arteriellen Blutgasanalyse zeigt sich in der Regel eine leichte bis moderate Hypoxämie (47). Der Wert des arteriellen  $p\text{CO}_2$  ist bei einer PAH durch die chronische Hyperventilation fast immer erniedrigt und prognostisch relevant (Median der Studienpopulation mit IPAH in Ruhe nach Hoeper et. al. von 2007, 32 (+/-4) mmHg) (56). Normale Lungenfunktionswerte und auch normale Blutgase schließen allerdings das Vorliegen einer PH nicht aus, da diese selbst bei einer schweren PH im Normbereich liegen können (47).

#### **9.1.6.3      Transthorakale Echokardiographie (TTE)**

Die transthorakale Echokardiographie ist die wichtigste nicht-invasive Untersuchungsmethode zur ätiologischen Abklärung, Prognose- und Verlaufsbeurteilung sowie auch zur Screeningsdiagnostik einer pulmonalen Hypertonie. Mittels dopplersonographischer Messung wird der Trikuspidalregurgitationsjet und der systolische Druckgradient über der Trikuspidalklappe bestimmt. Die

echokardiographischen Kriterien für eine PH leiten sich aus oben genannten Messungen ab. Bei einer Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets von  $< 2,8\text{m/s}$ , einem systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) von  $< 36\text{mmHg}$  sowie dem Fehlen von weiteren echokardiographischen Hinweisen, ist das Vorliegen einer PH unwahrscheinlich. Eine PH kann bestehen, wenn die Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets  $< 2,8\text{m/s}$  beträgt, der sPAP  $< 36\text{mmHg}$  ist, jedoch anderweitige echokardiographische Hinweise für eine PH bestehen oder wenn die Flussgeschwindigkeit bei  $2,9\text{-}3,4\text{m/s}$  liegt, der sPAP zwischen  $36\text{-}50\text{mmHg}$  und keine weiteren echokardiographischen Hinweise vorliegen.

Bei Werten von  $> 3,4\text{m/s}$  des trikuspidalen Regurgitationsjets, einem sPAP von  $> 50\text{mmHg}$ , mit oder ohne anderweitige echokardiographische Hinweise, ist die Diagnose einer PH wahrscheinlich (55; 99).

Zur Beurteilung der RV systolischen Funktion werden des Weiteren die baso-apikale Bewegung des Trikuspidalklappenrings (TAPSE) und der Tei-Index (myocardial performance index) bestimmt. Eine TAPSE  $< 18\text{mm}$  sowie ein Tei-Index von  $> 0,4$  gelten als auffällig, bei einem Tei-Index von  $> 0,77$  ist eine schwere RV Dysfunktion anzunehmen (71). Das Vorliegen eines hypertrophierten und dilatierten RV, eine paradoxe Septumbewegung, erweiterte Pulmonalarterien, eine verkürzte RV Akzelerationszeit (AT) sowie das Vorliegen eines Perikardergusses zählen zu den Hinweisen auf eine PH im TTE (55).

Eine Vergrößerung der linksseitigen Herzhöhlen, vor allem des linken Atriums, eine eingeschränkte systolische oder diastolische linksventrikuläre (LV) Funktion und eine schwere Dysfunktion der Aorten- oder Mitralklappe sprechen für eine pulmonalvenöse Ursache der PH (84). Eine Übersicht über PH-Kriterien durch TTE wird in Tab. 4 und Tab. 5 gegeben (siehe unten).

Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH	Regurgitationsjet der Trikuspidalklappe (m/s)	sPAP (mmHg)	Andere echokardiographische „PH-Zeichen“
Niedrig	$\leq 2,8$ oder nicht messbar	$< 36\text{mmHg}$	Nein
Mittel	$\leq 2,8$ oder nicht messbar	$< 36\text{mmHg}$	Ja
	$2,9 - 3,4$	$36\text{-}50\text{mmHg}$	Nein
Hoch	$2,9 - 3,4$	$36\text{-}50\text{mmHg}$	Ja
	$> 3,4$	$> 50\text{mmHg}$	Nicht notwendig

**Tab. 4:** Kriterien zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer PH mittels transthorakaler Echokardiographie bei Patienten mit V. a. PH, angelehnt an die Leitlinie der PH der ESC/ERS von 2015 (35); sPAP=systolischer pulmonalarterieller Druck

Echokardiographische Nebenkriterien einer PH	
Ventrikelsystem	TAPSE < 18mm
	TEI-Index > 0,4 = auffällig; > 0,77=schwere RV-Dysfunktion
	RV dilatiert und hypertrophiert
	Paradoxe Septumbewegung
	Basaler Durchmesser RV/LV Ratio > 1,0
	LV-EI > 1,1 in Systole u./od. Diastole
Pulmonalarterie	PA-Acc.-Time verkürzt: < 105ms
	Frühdiaastolische pulmonaler Regurgitationsjet > 2,2m/s
	PA-Diameter > 25mm
V. cava inferior und RA	> 21mm Durchmesser und reduzierter inspiratorischer Kollaps
	RA endsystolisch > 18cm <sup>2</sup>

**Tab. 5:** Nebenkriterien zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer PH mittels transthorakaler Echokardiographie bei Patienten mit V. a. PH, angelehnt an die Leitlinie der PH der ESC/ERS von 2015 (35); LV-EI=linksventrikulärer Exzentrizitätsindex, LV=linker Ventrikel, PA=Pulmonalarterie, PA-Acc.-Time=pulmonalarterielle Akzelerationszeit, RA=rechtes Atrium, RV=rechter Ventrikel, TAPSE=tricuspid anular plane systolic excursion, TEI-Index=myokardialer Performance-Index

#### 9.1.6.4 Belastungsuntersuchungen

Zur objektiven Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Patienten mit PH, des Schweregrads, der Prognoseeinschätzung sowie der Verlaufsbeurteilung werden der 6-Minuten-Gehtest und die Spiroergometrie angewendet.

Während des 6-Minuten-Gehtests sollen die Patienten auf einer ebenen Strecke innerhalb von sechs Minuten so weit wie möglich laufen. Eine Distanz von > 500m gilt als normal, Distanzen < 300m sind mit einer schlechten Prognose verbunden (71).

Die Spiroergometrie ist in der Durchführung etwas aufwändiger. Die Belastungsdauer sollte hierbei zwischen acht und fünfzehn Minuten betragen (84). Von prognostischer Bedeutung ist vor allem die Abschätzung der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak  $\dot{V}O_2$ ) (123). Unter Belastung zeigt sich bei PH-Patienten ein verminderter Anstieg des Sauerstoffpulses, es treten hohe Atemäquivalente für Kohlendioxid ( $E_{qCO_2} \gg 30$ ), ein steiler Anstieg der Beziehung Ventilation zu  $CO_2$ -Abgabe ( $VE/VCO_2$ -Slope  $\gg 34$ ) und sehr niedrige endtidale  $CO_2$ -Partialdruckwerte ( $p_{ET-CO_2} \ll 40$ ) auf (84).

Durch die messbaren Werte kann die Spiroergometrie wesentlich zu einer frühen Diagnose einer PAH beitragen (71).

#### **9.1.6.5 Röntgen-Thorax**

Ebenfalls zur Basisdiagnostik gehört eine Thoraxröntgenuntersuchung in zwei Ebenen. Zu den typischen Befunden einer PH gehören ein dilatiertes Pulmonalissegment, erweiterte zentrale Pulmonalarterien, verminderte periphere Gefäßfüllung sowie ein durch die Vergrößerung von rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel verkleinerter Retrosternalraum. Ein normales Röntgenbild schließt allerdings eine PH nicht aus (95).

#### **9.1.6.6 Ventilations-Perfusionsszintigraphie**

Die Ventilations-Perfusionsszintigraphie ist die Methode der Wahl zum Ausschluss einer CTEPH und gehört zu der initialen diagnostischen Abklärung einer PH. Bei einer PAH ist meist eine homogene oder diffus inhomogene Belegung darstellbar, bei PVOD zeigen sich segmentale Defekte (84). Durch eine hohe Sensitivität von 90-100% und einer Spezifität von 94-100% dieser Untersuchungsmethode kann man bei einem normalen Perfusionsbefund eine CTEPH mit großer Sicherheit ausschließen (117).

#### **9.1.6.7 Computertomographie (CT)**

Ein hochauflösendes CT dient in der Basisdiagnostik einer PH der Abklärung von interstitiellen Lungenerkrankungen und eines Lungenemphysems. Das Auftreten von milchglasartigen Verdichtungen, verdickte intra- und interlobuläre Septen, mediastinale Lymphadenopathie sowie Pleuraergüsse können wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer PVOD geben (4). Bei einer CTEPH ist eine Mosaikperfusion mit landkartenähnlicher scharfer Abgrenzung der verdichteten Bezirke pathognomonisch, wohingegen bei einer PAH das Lungenparenchym unauffällig ist (4; 84).

#### **9.1.6.8 Pulmonalisangiographie**

Die Pulmonalisangiographie wird heute vor allem zur weiteren Abklärung einer CTEPH und der entsprechenden Operationsplanung eingesetzt (92). Für die Diagnostik einer PAH ist sie in der Regel nicht mehr erforderlich (84).

#### **9.1.6.9 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die kardiale MRT ermöglicht eine sehr genaue und nicht-invasive Evaluierung der rechtsventrikulären Volumina, dem rechtsventrikulären und rechtsatrialen Diameter, dem Schlagvolumen und der rechtsventrikulären Auswurfleistung sowie der Wandstärke und Muskelmasse. Außerdem können kongenitale Vitien erfasst werden und die pulmonalarteriellen Gefäße mittels MR-Pulmonalisangiographie dargestellt werden. Aufgrund dieser Möglichkeiten gewinnt diese Untersuchungsmethode zunehmend an Bedeutung (71).

#### **9.1.6.10 Rechtsherzkatheterisierung (RHK)**

Die Rechtsherzkatheterisierung gilt als Goldstandard, um den Verdacht auf (V. a.) eine PH zu bestätigen und deren Ätiologie sowie Schweregrad abzuklären und einzuschätzen. Die Untersuchung wird in der Regel mit einem Ballon-Einschwemmkatheter (Swan-Ganz) über die Vena jugularis oder Vena femoralis durchgeführt. Die Untersuchung ist sehr sicher in geübten Händen, daher sollte diese invasive Diagnostik nur in erfahrenen Zentren angewendet werden, um die Komplikationsrate möglichst niedrig zu halten (59). Als obligatorische Messwerte müssen bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung der rechtsatriale Mitteldruck (RAP), der pulmonalarterielle Druck, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP), der systolische und diastolische systemische Druck, das Herzzeitvolumen durch Thermodilution oder nach dem Fick'schen Prinzip sowie die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung bestimmt werden (55). Die Messung des PCWP dient der Abklärung von Linksherzerkrankungen als Ursache der PH.

Vor Beginn einer medikamentösen Therapie wird im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine pharmakologische Testung empfohlen. Bei Patienten mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie (IPAH) wird über eine Vasoreagibilitätstestung die Ansprechbarkeit auf Kalziumkanal-Blocker getestet (58). Testsubstanz ist üblicherweise inhalatives Stickstoffmonoxid (NO), alternativ können auch das Prostazyklin-Analogen Iloprost inhalativ und seltener Epoprostenol intravenös verwendet werden (58). Wenn der mPAP unter NO-Inhalation akut um  $> 10\text{mmHg}$  vom Ausgangswert auf  $< 40\text{mmHg}$  bei normalem Herzzeitvolumen abfällt, spricht man von einem sogenannten „Responder“ (110), was bei ca. 30% der IPAH Patienten zu beobachten ist. Letztlich ist jedoch das klinische Ansprechen eines als „Responder“ klassifizierten Patienten ausschlaggebend für die langfristige Therapie, da nur etwa 50% der akuten Responder auch langfristig von Kalziumkanalantagonisten profitieren (84).

#### **9.1.6.11 Laboruntersuchungen**

Verschiedene Laboruntersuchungen können dabei helfen eine ätiologisch unklare PH abzuklären, Organschäden zu identifizieren und dienen zur Prognoseabschätzung.

Zusätzlich zur klinischen Chemie und Hämatologie sind zudem Schilddrüsenfunktionstests mit der Bestimmung von TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon) und Schilddrüsenautoantikörpern erforderlich. Leberfunktionsparameter können unter anderem bei erhöhtem hepatovenösem Druck, Lebererkrankungen oder auch bei Therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) auffällig sein. Auch eine HIV- und Hepatitis-B/C-Serologie sollte durchgeführt werden.

Eine serologische immunologische Diagnostik ist erforderlich, um eine zu Grunde liegende Kollagenose (CTD = connective tissue disease) zu erfassen. Zu den wichtigen zirkulierenden Antikörpern gehören antinukleäre Antikörper inklusive Scl-70, Centromer-, U<sub>1</sub>-RNP und U<sub>3</sub>-RNP-Antikörper. Bei Patienten mit IPAH sind in mehr als 40% der Fälle antinukleäre Antikörper mit einem niedrigen Titer (1:80) erhöht.

Patienten mit CTEPH sollten ein Thrombophilie-Screening erhalten.

Zur initialen Diagnostik und für Verlaufsuntersuchungen kann eine Messung des BNP (brain natriuretic peptide) und des NT-proBNP-Wertes (N-terminales Fragment des BNP) hilfreich sein, diese sind allerdings nicht spezifisch für eine Rechtsherzinsuffizienz oder eine PAH (55).

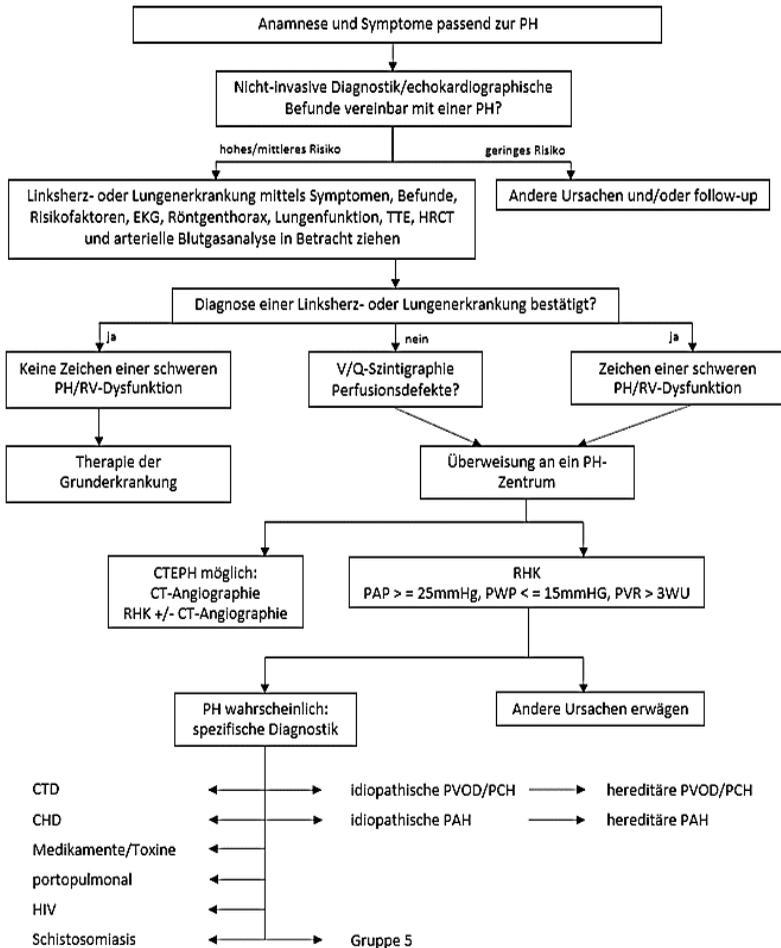
Auch die Durchführung von genetischen Untersuchungen hat einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik gewonnen, besonders zur genetischen Beratung bei PAH und PVOD. Patienten mit IPAH sollte ein Screening des bone morphogenetic receptor type 2 (BMP2) auf Mutationen angeboten werden. Es finden sich bei 75% familiärer PAH und auch bei 25% der sporadischen PAH-Fälle heterozygote Mutationen im BMP2-Gen, welches in die Kontrolle vaskulärer Zellproliferation involviert ist und als wichtigstes prädisponierendes Gen eine Rolle spielt. Zudem wird bei PAH, assoziiert mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie, eine Analyse des activin receptor – like kinase type 1 Gens (ALK-1) empfohlen (114). Bei hereditärer PVOD können mittels Genomsequenzierung typische Mutationen im EIF2AK4-Gen nachgewiesen werden (23).

#### **9.1.6.12 Oberbauchsonographie**

Die Oberbauchsonographie erfolgt, um eine Leberzirrhose und/oder eine portale Hypertension auszuschließen. Mit der Anwendung von Kontrastmitteln und der Durchführung einer Farb-Dopplersonographie kann die Genauigkeit der Diagnostik verbessert werden (3; 79). Zudem kann die Diagnose einer portalen Hypertension durch den Nachweis eines erhöhten Gradienten des Lebervenen-Okklusionsdrucks mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgen (3; 79).

### 9.1.6.13 Diagnostischer Algorithmus

Abbildung 1 stellt einen Algorithmus in der Diagnostik der PH dar (siehe Abb. 1) (35).



**Abb. 1:** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf PH nach der aktuellen Leitlinie der PH der ESC/ERS von 2015 (35); CTD=connective tissue disease, CHD=congenitale Herzerkrankung, HIV=humanes Immundefizienz-Virus, PAH=pulmonalarterielle Hypertonie, PVOD/PCH=pulmonale veno-okklusive Erkrankung oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose, RHK=Rechtsherzkatheterisierung

### 1.1.7 Therapie

Nach aktueller Leitlinie wird der Therapiealgorithmus für Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie in drei Hauptbereiche unterteilt. Diese bestehen aus Allgemeinmaßnahmen und unterstützenden Therapiemöglichkeiten, einer PAH-spezifischen medikamentösen Therapie sowie einer Kombination verschiedener zugelassener Medikamente bei inadäquaten Ergebnissen der Initialtherapie und interventioneller Therapiemöglichkeiten. Die PAH-spezifische Therapie besteht aus den vier pharmakologischen Klassen: Prostacycline und Analoga, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), Phosphodiesterase-5-(PDE-5)-Inhibitoren und Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC) sowie Calciumantagonisten (36). Mit den bisher gegebenen Therapiemöglichkeiten ist eine Heilung der pulmonalen Hypertonie nicht möglich. Die verschiedenen Pharmaka helfen dabei, die körperliche Belastbarkeit, Lebensqualität und auch die Prognose betroffener Patienten bedeutsam zu verbessern (84). Aktuelle Ziele der Therapie basieren auf einer Risikostratifizierung, um das 1-Jahres-Mortalitätsrisiko so gering wie möglich zu halten (siehe Tab. 6). Diese wurden nach der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie für die PH von 2015 durch die Kölner Konsensus Konferenz 2016 spezifiziert (35; 54). Das 1-Jahres-Mortalitätsrisiko wird anhand von verschiedenen Prognoseparametern beurteilt. Ziel ist ein geringes 1-Jahres-Mortalitätsrisiko < 5% unter anderem mit Erreichen von einem NYHA-Stadium I oder II, einer Distanz im 6-Minuten-Gehstrecke > 440m, der Normalisierung von Größe und Funktion des rechten Ventrikels, einem Abfall oder der Normalisierung des BNP sowie hämodynamisch stabile Werte des rechtsatrialen Drucks < 8mmHg und einem Herz-Index (CI) von > 2,5l/min/m<sup>2</sup> (54; 76). Ein aktueller Leitfaden zur Therapie der PH ist in Abbildung 2 dargestellt (siehe weiter unten).

Prognoseparameter (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	geringes Risiko (< 5%)	intermediäres Risiko (5-10%)	hohes Risiko (> 10%)
Klinische manifeste Rechtsherzinsuffizienz	nein	nein	ja
Fortschreiten der Beschwerden	nein	langsam	schnell
Synkopen	keine	Gelegentlich, orthostatisch oder bei ungewöhnlicher körperlicher Belastung	gehäuft, schon bei geringer körperlicher Belastung
WHO-Funktionsklasse	I/II	III	IV
6-Minuten-Gehstrecke	>440m	165-440m	<165m
Spiroergometrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Peak VO<sub>2</sub> &gt;15 ml/min/kg (&gt;65% des Sollwerts)</li> <li>➢ VE/VO<sub>2</sub>-Slope &lt;36</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Peak VO<sub>2</sub> 11-15 ml/min/kg (&gt;65% des Sollwerts)</li> <li>➢ VE/VO<sub>2</sub>-Slope 36-44</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Peak VO<sub>2</sub> &lt;11 ml/min/kg (&gt;65% des Sollwerts)</li> <li>➢ VE/VO<sub>2</sub>-Slope &gt;44</li> </ul>
BNP-Serumspiegel	<50ng/l	50-300ng/l	>300ng/l
NT-proBNP-Serumspiegel	<300ng/l	300-1400ng/l	>1400ng/l
Kardiale Bildgebung (TTE, cMRT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RA-Fläche &lt;18cm<sup>2</sup></li> <li>➢ kein Perikarderguss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RA-Fläche 18-26cm<sup>2</sup></li> <li>➢ kein/minimaler Perikarderguss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RA-Fläche &gt;26cm<sup>2</sup></li> <li>➢ Perikarderguss</li> </ul>
Hämodynamik	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RA &lt;8mmHg</li> <li>➢ CI &gt;2,5 l/min/m<sup>2</sup></li> <li>➢ SvO<sub>2</sub> &gt;65%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RA 8-14mmHg</li> <li>➢ CI 2,0-2,4 l/min/m<sup>2</sup></li> <li>➢ SvO<sub>2</sub> 60-65%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RA &gt;14mmHg</li> <li>➢ CI &lt;2,0 l/min/m<sup>2</sup></li> <li>➢ SvO<sub>2</sub> &lt;60%</li> </ul>

**Tab. 6:** Therapieziele der PH durch Risikostratifizierung nach der Kölner Konsensus Konferenz 2016 (54); CI=Herz-Index, cMRT=kardiale Magnetresonanztomographie, RA=rechtsatrial/rechter Vorhof, SvO<sub>2</sub>=gemischt-venöse Sauerstoffsättigung, TTE=transthorakale Echokardiographie, VE/VO<sub>2</sub>-Slope=CO<sub>2</sub>-Atemäquivalent, VO<sub>2</sub>=maximale Sauerstoffaufnahme

### 1.1.7.1 Allgemeine Maßnahmen

Regelmäßige körperliche Aktivität mit spezieller Physiotherapie hilft nach aktuellen randomisierten Studien die körperliche Belastbarkeit zu steigern, die Müdigkeitsschwere zu verringern sowie die Distanz in einem 6-Minuten-Gehtest, die kardiorespiratorische Funktion und auch die Lebensqualität im Vergleich zu untrainierten Kontrollgruppen zu verbessern (11; 36; 122). Eine körperliche Überanstrengung sollte dennoch vermieden werden, da diese zu Synkopen oder akutem Rechtsherzversagen führen kann (55). Trotz gelegentlicher positiver Berichte sollte eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit PAH bisher generell vermieden werden, da diese mit einer erheblichen Mortalitätsrate verbunden ist (63). Weitere Allgemeinmaßnahmen bestehen in der Vermeidung großer Höhen ab 1500-2000 Metern sowie von Flugreisen, sofern nicht gewährleistet ist, dass die Sauerstoff-Sättigung (SO<sub>2</sub>) während des Fluges > 90% beträgt (55), in einer konsequenten Infektbehandlung und auch in Vermeidung von Operationen in Intubationsnarkose.

### **1.1.7.2 Basistherapeutika**

Eine orale Antikoagulation als unterstützende Maßnahme ist bei Patienten mit IPAH auf Grund eines erhöhten Thromboserisikos dringend indiziert (29; 35) und bei CTEPH mit einem Ziel-INR von 2-3 obligat (84). Ein Diuretika-Einsatz wird bei Zeichen der Überwässerung empfohlen, eine Eisensubstitution bei erniedrigtem Eisenstatus und Eisenmangelanämie. Bei COPD-Patienten sollte eine Sauerstofftherapie bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) < 60mmHg bzw. einer arteriellen Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) < 91% begonnen werden (35; 57). Generell sollten regelmäßige Influenza- und Pneumokokkenimpfungen durchgeführt werden sowie eine frühzeitige antibiotische Therapie bei bakteriellen Infekten (55; 84). Auf Grund des sehr hohen Risikos für eine rechtsventrikuläre Dekompensation durch Schwangerschaft oder Entbindung wird eine zuverlässige Kontrazeption für Frauen mit PH im gebärfähigen Alter empfohlen (84).

### **1.1.7.3 PAH-spezifische Therapien**

#### **Kalziumkanal-Blocker**

Kalziumkanalantagonisten werden als Initialtherapie ausschließlich bei Patienten mit IPAH und verwandten Formen verwendet, wie bei der hereditären oder medikamenten-assoziierten PAH, wenn in der Vasoreaktivitätstestung mittels Rechtsherzkatheter die Responder-Kriterien erfüllt wurden (74; 110). Verwendung finden vor allem die Wirkstoffe Nifedipin, Diltiazem und Amlodipin. Die Dosierungen dieser Medikamente belaufen sich bei Nifedipin auf 120-240mg, bei Diltiazem auf 240-720mg und bei Amlodipin auf 10-20mg pro Tag. Diese Zieldosierungen werden durch eine vorsichtige und schrittweise Steigerung einer initialen Dosis von zum Beispiel (z. B.) 2,5 mg/Tag bei Amlodipin erreicht. Limitierend für die Steigerung sind in der Regel das Vorliegen einer systemischen Hypotension und peripherer Ödeme als Nebenwirkungen (37). Wenn ein Patient unter dieser Therapie nicht die funktionellen NYHA-Stadien I oder II erreicht und es zu keiner adäquaten Normalisierung der Hämodynamik kommt, sollte erwogen werden, diesen nicht mit Kalziumkanalantagonisten zu behandeln und eine andere PAH-spezifische Therapie eingeleitet werden (37; 55).

#### **Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)**

Die vasokonstriktorische und proliferative Wirkung des Endothelins (ET) resultiert über die Bindung an die Rezeptoren Endothelin-Typ-A ( $ET_A$ ) und Endothelin-Typ-B ( $ET_B$ ), vor allem in der glatten Muskulatur der Lungengefäßstrombahn. Unter den 3 Subtypen  $ET-1$ ,  $ET-2$  und  $ET-3$  ist das  $ET-1$  der stärkste Vasokonstriktor und häufigste Mediator in der

menschlichen Lunge, ET-1 spielt zudem eine Schlüsselrolle in Gefäßumbauprozessen (103). Die Bindung an Endothelin-B-Rezeptoren, welche ebenfalls in Endothel-Zellen zu finden sind, führt gegenregulatorisch zur Freisetzung von Vasodilatoren und antiproliferativen Substanzen wie NO und Prostacyclin (36). Diese Rezeptoren sind Angriffsort für die ERA Ambrisentan, Bosentan und Macitentan zur Therapie einer PAH.

#### *Ambrisentan:*

Ambrisentan ist ein selektiver Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist, welcher für die Therapie der PAH mit den WHO-Schweregraden Klasse II - IV zugelassen ist (36). Bei einer Halbwertszeit von 9-15 Stunden ist eine orale Dosierung einmal täglich ausreichend (34). In einer Pilot-Studie und zwei großen randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) konnte die Effektivität von Ambrisentan anhand von Symptomen, Belastungsfähigkeit, hämodynamischer Wirkung und des Risikos einer klinischen Verschlechterung des Gesundheitszustandes von Patienten mit IPAH und PAH assoziiert mit Bindegeweserkrankungen oder HIV-Infektionen gezeigt werden (34). Bei insgesamt milden Nebenwirkungen ist besonders die Inzidenz von Veränderungen der Transaminasen und einer eingeschränkten Leberfunktion im Vergleich zu anderen ERAs niedrig (34; 36; 39). Berichtet wird eine erhöhte Inzidenz an peripheren Ödemen im Rahmen einer Therapie mit Ambrisentan (36).

#### *Bosentan:*

Bosentan übt seine Wirkung über die duale Bindung an ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub> aus. Die Wirksamkeit mit einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der funktionellen Schweregrade der PH, hämodynamischer Verhältnisse, echokardiographischer und Doppler-sonographischer Variablen sowie des zeitlichen Verlaufs bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung bei Patienten mit PAH (idiopathisch, assoziiert mit Bindegeweserkrankungen oder Eisenmengersyndrom) konnte in sechs verschiedenen RCTs gezeigt werden (12; 31; 33; 60; 98). Auf Grund eines dosisabhängigen, aber auch reversiblen Anstiegs der Transaminasen, in nahezu 10% der mit Bosentan behandelten Patienten, ist unter der Therapie eine monatliche Testung der Leberfunktion obligat. Die Therapie mit Bosentan ist für Patienten mit milder symptomatischer PAH der WHO-Klassen II-III zugelassen (35).

#### *Macitentan:*

Auch Macitentan ist ein dualer ERA und wurde durch Modifikation der Bosentan-Struktur zur Verbesserung der Effizienz und Sicherheit entwickelt. Er charakterisiert sich durch seine verbesserte Gewebepenetration und langwirksame Rezeptorbindung (36). In der SERAPHIN-Studie erfolgte die Behandlung von 742 PAH-Patienten mit 3 oder 10 mg Macitentan im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung über insgesamt 100 Wochen. Die Studie zeigte eine signifikante Reduktion der Endpunkte von Morbidität und Mortalität

von Patienten mit PAH und zeigte eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit. Diese Resultate ergaben sich sowohl für Patienten, die noch unbehandelt waren, als auch für Patienten mit zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen. In der MERIT-1-Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Macitentan auch bei Patienten mit inoperabler CTEPH sinnvoll ist und dadurch eine Reduktion des mittleren PVR erreicht wird (43). Unter der Gabe von 10mg Macitentan wurde eine Reduktion des Hämoglobins < 8g/dl in 4,3% der Fälle beobachtet. Eine Lebertoxizität zeigte sich unter der Therapie nicht (89).

### **Phosphodiesterase-5-(PDE-5)-Inhibitoren**

Bei dem Einsatz von PDE-5-Inhibitoren wird die Wirkung des NO-Signalwegs genutzt. Die Beeinflussung der NO-Synthese und -Signalwirkung über den Stoffwechselweg der NO-löslichen Guanylatcyclase (sGC) sowie des zyklisches Guanodin-Monophosphats (cGMP) trägt zur Pathogenese der PH bei. Die Hemmung des Enzyms Phosphodiesterase 5 durch die PDE-5-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil führt zu einer Steigerung des NO-cGMP-Signalwegs und einem dadurch verzögerten Abbau des cGMPs. Durch das Vorliegen erheblicher Mengen an PDE-5 in den Pulmonalgefäßen wurde die potentielle klinische Wirksamkeit von PDE-5-Inhibitoren anhand der PAH untersucht. Zudem bewirken PDE-5-Inhibitoren antiproliferative Effekte (36; 116; 124).

#### *Sildenafil:*

Der Wirkstoff Sildenafil ist ein oral aktiver und wirksamer PDE-5-Inhibitor, welcher für die Therapie der PAH zugelassen ist (36). In fünf randomisiert kontrollierten Studien konnte die Effektivität von Sildenafil in der Behandlung einer PAH anhand der körperlichen Belastbarkeit mit Verbesserung der funktionellen Klasse, der Symptome sowie der Hämodynamik gezeigt werden (40; 61; 101; 108; 109). Die zugelassene Tagesdosis von Sildenafil liegt bei 20mg drei Mal täglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind milde bis moderat und resultieren aus der vasodilatativen Wirkung von Sildenafil mit Kopfschmerzen, Rötung und Nasenbluten (36). Für Patienten mit PAH, die nicht in der Lage sind, Tabletten oral einzunehmen, besteht die Möglichkeit einer intravenösen Bolusapplikation von 10 mg Sildenafil oder einer oralen Suspension.

#### *Tadalafil:*

Tadalafil ist ein selektiver PDE-5-Inhibitor mit einer oralen Dosierung einmal täglich. Die Zulassung gilt ebenfalls für Patienten mit PAH (36). Unter der Gabe von 40mg Tadalafil zeigte sich eine Verlängerung der Zeitdauer bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes, eine Verbesserung der Inzidenz einer klinischen Verschlechterung und eine gesundheitsabhängige Verbesserung der Lebensqualität.

Allerdings ergab sich kein signifikantes Ergebnis in einer Änderung der funktionellen Klassen nach WHO. Das Profil an Nebenwirkungen war mit Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Flush vergleichbar mit dem des Wirkstoffs Sildenafil (38). Die Anwendung von Tadalafil ist in Europa zugelassen.

*Vardenafil:*

Die Dosierung des PDE-5-Inhibitor Vardenafil erfolgt mit 5mg oral zweimal täglich. In der randomisiert kontrollierten EVALUATION-Studie (Efficacy and Safety of Vardenafil in Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension) konnten mit dieser Dosierung an 66 naiven PAH-Patienten gute Ergebnisse bezüglich körperlicher Belastbarkeit, Symptomatik, Hämodynamik und der Zeit bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung gezeigt werden. Das Profil an Nebenwirkungen ist ebenfalls vergleichbar mit dem des Wirkstoffs Sildenafil (35; 64). Vardenafil ist zur Therapie der PH in Europa nicht zugelassen.

**Riociguat:**

Ähnlich wie die PDE-5-Inhibitoren greift der Wirkstoff Riociguat in den NO-Stoffwechselweg ein. (22). Das oral applizierbare Medikament ist ein direkter Stimulator der sGC und führt zu einem Anstieg der cGMP-Produktion. Riociguat wirkt somit synergetisch zu endogenem NO, aber auch direkt sGC-stimulierend, unabhängig von NO-Verfügbarkeit (36). Dies führt zu einer Vasodilatation durch Wirkung in der glatten Muskulatur der Pulmonalgefäße (45). Im Rahmen der randomisiert-kontrollierten doppelblinden PATENT-1-Studie (Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1) an 443 Patienten mit symptomatischer PAH (u. a. Patienten ohne eine weitere medikamentöse Therapie sowie Patienten mit Hintergrundtherapie durch ERA oder Prostanoiden) erfolgte unter anderem eine Behandlung mit 2,5mg Riociguat dreimal täglich (44). Unter dieser Dosierung konnten sehr gute Ergebnisse bezüglich der körperlichen Belastbarkeit, Hämodynamik, der funktionellen Klasse nach WHO und des Verlaufs bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung gezeigt werden. Die häufigste Nebenwirkung, sowohl in der Placebo-Gruppe als auch in der 2,5mg-Riociguat-Gruppe, war das Auftreten einer Synkope (4% und 1%). In der PATENT-plus Studie wurde gezeigt, dass eine Kombination von Riociguat und PDE-5-Inhibitoren aufgrund von Hypotension oder anderen möglichen Nebenwirkungen kontraindiziert ist (32). Auch in der CHEST-Studie konnte bei Patienten mit CTEPH unter anderem eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, des PVRs und der WHO-Funktionsklasse durch die Anwendung von Riociguat gezeigt werden (105). Die Therapie mit Riociguat ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit PAH und CTEPH (36).

## **Prostanoide**

Prostacyclin wird physiologisch von Endothelzellen gebildet. Es induziert eine Vasodilatation des gesamten vaskulären Gefäßbettes, führt zu einer Inhibition der Thrombozytenaggregation und zeigt zytoprotektive und antiproliferative Effekte (65). Patienten mit PAH zeigen typischerweise eine Dysregulation des Prostacyclin-Stoffwechsels, einhergehend mit einer verminderten Produktion desselben (14). Aus diesem Grund kommen bei PAH-Patienten auch verschiedene Prostacyclin-Analoga zum Einsatz.

### *Epoprostenol:*

Das synthetische Prostacyclin-Analogon Epoprostenol wurde erstmals 1984 zur Therapie der PAH eingesetzt (52). Es hat mit 3-5 Minuten eine sehr kurze Halbwertszeit und bedarf mit seiner Stabilität von nur 8 Stunden bei Raumtemperatur einer kontinuierlichen Kühlung und Verabreichung über Infusionspumpen und zentral-venöse Katheter. Mittlerweile ist eine thermostabile Form des Epoprostenols erhältlich, bei der keine Kühlung notwendig ist, um eine Stabilität über 8-12 Stunden zu erreichen (112). Die Anwendung und Wirksamkeit wurde in drei nicht verblindeten RCTs an Patienten mit IPAH (6; 97) und bei PAH assoziiert mit Sklerodermie (17) untersucht. Durch die Gabe von Epoprostenol verbesserten sich Symptome, Belastbarkeit und Hämodynamik. Es konnte eine Reduktion der Mortalität von Patienten mit IPAH gezeigt werden (6). Das Medikament ist für Patienten mit PAH zugelassen. Die Dosierung erfolgt initial mit 2-4ng/kg/min und je nach Auftreten von Nebenwirkungen bis zu einer individuellen optimalen Dosis von 20-40ng/kg/min gesteigert (35; 113). Mögliche Nebenwirkungen sind zum Beispiel Flush, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Beinschmerzen (6; 35).

### *Iloprost:*

Iloprost ist ein chemisch stabiles Prostacyclin-Analogon und inhalativ zur Anwendung. Es wird in der Anwendung gut toleriert, die häufigsten Nebenwirkungen sind Flush und Kieferschmerzen. In einer RCT wurde inhalatives Iloprost bei Patienten mit PAH und CTEPH evaluiert. Es zeigte sich eine Verbesserung der Symptome und des PVR sowie eine Steigerung der Belastbarkeit (85).

### *Trepstinil:*

Als Analogon von Epoprostenol kann Trepstinil inhalativ, intravenös und subcutan über ein implantiertes Pumpensystem angewendet werden und ist bei Umgebungstemperatur chemisch stabil. Eine orale Applikation ist nicht wirksam und in Deutschland nicht zugelassen (55). Die subcutane und intravenöse Applikation ist in Deutschland zugelassen, die inhalative Applikation jedoch nur in den USA und nicht in Europa.

Die optimale subkutane Dosierung variiert individuell zwischen 20-80ng/kg/min, nach Beginn mit 1-2ng/kg/min erfolgt eine Steigerung der Dosis, die an das Auftreten von

Nebenwirkungen angepasst wird (41). Bei Patienten mit PAH konnte unter Trepostinil in einer doppelt-blinden, plazebo-kontrollierten Multicenterstudie eine Verbesserung der Belastbarkeit, Hämodynamik und Symptome festgestellt werden. Die häufigste Nebenwirkung hierunter waren Infusionsschmerzen (104).

*Selexipag:*

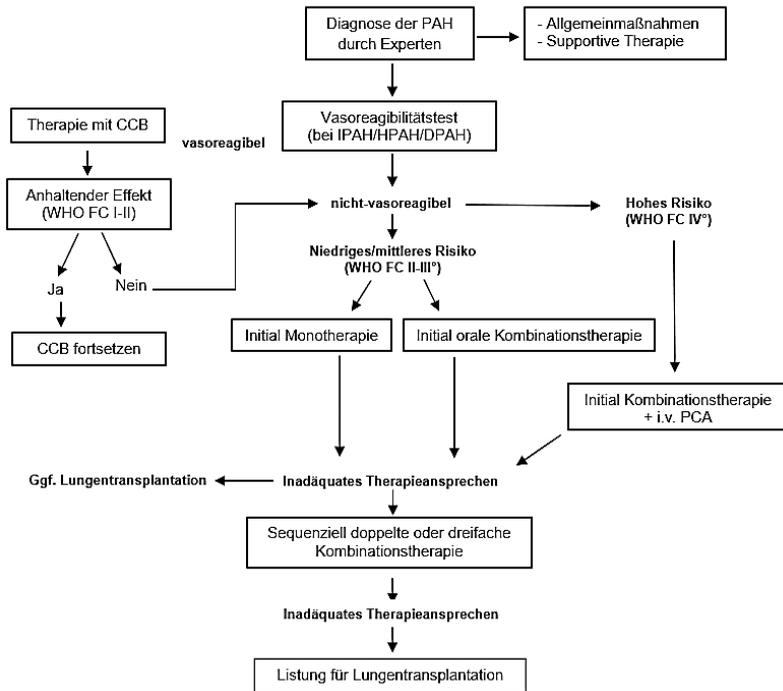
Selexipag ist ein oral applizierbarer, selektiver Prostacyclin-IP-Rezeptor-Agonist. In einer Phase III RCT, die 1156 Patienten mit PAH einschließt, war das Risiko des Eintretens eines primären Endpunktes (Tod oder Komplikation der PAH) signifikant niedriger als in der Plazebokontrollgruppe. Als häufigste Nebenwirkungen unter Selexipag wurden Kopfschmerzen, Diarrhoe und Übelkeit beschrieben (35; 111).

#### **1.1.7.4 Chirurgische Therapie**

Bei inadäquatem klinischem Ansprechen unter medikamentöser Therapie mit Verbleiben des Patienten in der WHO-Funktionsklasse III-IV oder fehlender hämodynamischer Verbesserung ist die Lungentransplantation eine wichtige Therapieoption (74; 113). Eine weitere Alternative bei Versagen medikamentöser vasodilatativer Therapie und schwerer PH ist die Atrioseptostomie mittels Ballondilatation. Es wird hierbei ein Rechts-links-Shunt erzeugt und dadurch eine Entlastung des rechten Ventrikels mit Steigerung der linksventrikulären Vorlast und des Herzzeitvolumens (HZV) herbeigeführt (35; 100).

### 1.1.7.5 Therapie-Algorithmus

In Abbildung 2 ist ein Therapie-Algorithmus bei pulmonaler Hypertonie nach aktueller Leitlinie dargestellt (siehe unten) (35).



**Abb. 2:** Therapiealgorithmus bei pulmonaler Hypertonie nach der aktuellen Leitlinie der PH der ESC/ERS von 2015 (35); CCB=Calciumkanalblocker, DPAH=medikamenten-induzierte PAH, HPAH=vererbare PAH, IPAH=idiopathische PAH, PAH=pulmonalarterielle Hypertension, PCA=Prostacyclin-Analoga, WHO FC=World Health Organisation Funktionsklasse

## **1.2 Terminale Niereninsuffizienz**

### **1.2.1 Definition**

Bei der terminalen Niereninsuffizienz handelt es sich um das Endstadium einer chronischen Nierenerkrankung mit einer dauerhaften Nierenfunktionsstörung mit irreversibler Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren. Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz liegt nach einer Studie von Coresh et al. in den Vereinigten Staaten von Amerika bei circa 13% (16). Die Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie. Bei einer GRF  $<15\text{ml/min/1,73m}^2$  liegt ein terminales Nierenversagen bzw. eine terminale Niereninsuffizienz vor. Es gibt verschiedene Nierenerkrankungen, die ursächlich zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen können. Am häufigsten ist die diabetische Nephropathie mit  $>30\%$ , es folgen vaskuläre (hypertensive) Nephropathien ( $>20\%$ ), primäre und sekundäre Glomerulonephritiden ( $<15\%$ ), chronisch tubulo-interstitielle Nephritiden (ca. 8%) oder zystische Nierenerkrankungen und andere hereditär-kongenitale Erkrankungen (z.B. autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)) (27). Folge der terminalen Niereninsuffizienz ist ein Versagen der exkretorischen Nierenfunktion mit einem Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut, eine Störung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes, eine Abnahme der inkretorischen und endokrinen Nierenfunktion sowie toxische Organschäden durch die retinierten harnpflichtigen Substanzen. Zur Vermeidung von Folgeschäden gibt es verschiedene Nierenersatzverfahren. Zudem gibt es konservative Therapiemöglichkeiten: Vermeidung nephrotoxischer Substanzen, Einstellung des Blutdruckes auf niedrig-normale Werte, Einstellung eines Diabetes, diätetische Proteinrestriktion, Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr auf 2-2,5l/Tag, Gabe von Bikarbonat zum Azidoseausgleich, Berücksichtigung veränderter Pharmakokinetik, Prophylaxe und Behandlung renaler Osteopathien, Therapie der renalen Anämie, Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und evtl. Therapie eines renalen Pruritus.

### **1.2.2 Dialyseverfahren**

Man unterscheidet zwischen extrakorporalen Verfahren (Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration) und der Peritonealdialyse. Bei den extrakorporalen Verfahren wird das Blut über einen Gefäßzugang (arterio-venös oder veno-venös) abgeleitet und

nach Filtration zurückgeleitet. Die Verfahren können intermittierend oder kontinuierlich durchgeführt werden.

*Hämodialyse:* Die Hämodialyse ist das weltweit am häufigsten angewandte Dialyseverfahren. Nach maschineller Ausleitung des Blutes über einen Gefäßzugang erfolgt die Elimination harnpflichtiger Substanzen über eine synthetische semipermeable Membran entlang eines Konzentrationsgradienten aus dem Blut in eine isotonische/isoionische Dialysierflüssigkeit. Stoffe, die weitestgehend aus dem Blut entfernt werden sollen, sind nicht in der Dialysierflüssigkeit enthalten (z.B. Kreatinin und Harnstoff). Stoffe, die in einen Zielbereich eingestellt werden sollen und nicht vollständig entfernt werden sollen (z.B. Elektrolyte oder Glykose), müssen der Dialysierflüssigkeit entsprechend zugesetzt werden. Mittels Ultrafiltration kann dem Blut zudem Wasser entzogen werden, wenn ein osmotisches oder physikalisches Druckgefälle besteht. Der Transmembrandruck als treibende Kraft setzt sich zusammen aus dem positiven Rücklaufdruck der Venen und dem sogenannten Saugdruck, dem negativem Druck im Dialysatkompartiment. Je nach Membraneigenschaften kann ein dialysemembranspezifischer Ultrafiltrationskoeffizient (KUF) bis zu 70ml/h/mmHg erreicht werden (73). Der Konzentrationsgradient wird hierbei maschinell aufrechterhalten. Die Effektivität ist nach dem Fick'schen Prinzip für kleinere Moleküle höher, da die Diffusionsgeschwindigkeit mit der Molekülgröße abnimmt. Die Trenngrenze der Filter liegt bei einem Molekulargewicht von 15-40kD (67). Das Verfahren wird in der Regel dreimal pro Woche über 4-5 Stunden durchgeführt (chronisch intermittierende Hämodialyse).

*Hämofiltration:* Bei diesem Verfahren werden die Filtrationsvorgänge des Glomerulums nachgeahmt. Das Blut fließt hierbei über eine Membran, welche Moleküle bis zu einem Molekulargewicht mit einer oberen Trenngrenze von 40-45kD durchlässt (67). Durch einen Druckgradienten wird dem Blut eine dem Primärharn ähnliche Flüssigkeit abgepresst. Das entstandene Hämofiltrat mit den harnpflichtigen Substanzen wird verworfen und durch eine gleich große Menge isotonischer/isoionischer Flüssigkeit ersetzt und schließlich dem Patienten wieder zugeleitet. Die Hämofiltration wird in der Regel dreimal pro Woche durchgeführt. Vorteil im Vergleich zur Hämodialyse ist eine geringere Kreislaufbelastung bei sonst gleichwertigem Verfahren. Bei arterio-venösem Shunt wird das physiologische Druckgefälle zwischen Arterien und Venen ausgenutzt.

*Hämodiafiltration:* Hierbei werden die Vorzüge beider Verfahren (Hämodialyse und -filtration) kombiniert und dadurch eine gute Elimination niedermolekularer Stoffe sowie mittelmolekularer Stoffe erreicht. Auch hier werden bei chronischer Niereninsuffizienz 3 Behandlungen pro Woche über 3,5-5 Stunden durchgeführt.

*Peritonealdialyse:* Bei diesem Verfahren dient das körpereigene Peritoneum als semipermeable Membran, die Austauschfläche liegt bei ca. 1m<sup>2</sup>. Das Dialysat (i. d. R. isotonische, isoionische und kaliumfreie Glukoselösung) wird über einen abdominell platzierten Katheter in die Bauchhöhle appliziert und mehrmals täglich (viermal) ausgewechselt. Es gibt 2 Varianten der Peritonealdialyse: Nicht maschinell unterstützte Peritonealdialyse (CAPD=kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse), bei der das Dialysat mehrmals täglich ausgetauscht werden muss oder maschinell unterstützte Varianten (automatisiert/kontinuierlich/nächtlich intermittierend), bei welchen das Dialysat z. B. nachts über ein Pumpensystem in definierbaren Mengen und Intervallen ausgetauscht wird. Vorteile der Peritonealdialyse sind der bessere Erhalt der Nierenrestfunktion, Schonung der Armgefäße für eine spätere Shuntanlage und die fehlende kardiale Belastung durch den Shunt. Daher ist die Peritonealdialyse bei geeigneten Patienten als initiales Dialyseverfahren zu bevorzugen.

### **1.2.3 Zusammenhang von terminaler Niereninsuffizienz und Überwässerung**

Sowohl bei Peritonealdialyse als auch bei Hämodialyse ist das Mortalitätsrisiko bei Überwässerung erhöht (88; 119; 125). Die Volumenüberladung ist bei Patienten mit Peritonealdialyse zudem mit kardialer Dysfunktion assoziiert (68) und eine LV-Hypertrophie bei CAPD-Patienten häufiger als bei Hämodialyse-Patienten beschrieben (21). Das NT-proBNP wird, wie auch bei PH, bei Dialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als wichtiger Biomarker verwendet und ist hilfreich für die Vorhersage des Mortalitätsrisikos. Eine Erhöhung dient als Marker für Hypervolämie und kardialen Schaden (42; 49; 88). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen von BNP und NT-proBNP bei sinkender GFR und zunehmendem Schweregrad der chronischen Niereninsuffizienz ansteigen und auch bei Patienten mit LV-Hypertrophie erhöht sind (120). Die Hypervolämie führt bei terminaler Niereninsuffizienz zudem zu Veränderungen des respiratorischen Systems. In einer Studie werden restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen bei Hämodialysepatienten mit Einschränkung der FEV<sub>1</sub> und VC beschrieben sowie eine Verbesserung der Parameter nach Dialysetherapie (131).

### 1.3 Zusammenhang von PH und terminaler Niereninsuffizienz

In der Klassifikation der PH nach Simonneau 2013, sowie in den nachfolgenden Überarbeitungen, wird in der Gruppe 5.4 ein Zusammenhang mit chronischem Nierenversagen (mit oder ohne Dialysetherapie) beschrieben. In mehreren Studien konnten bisher verschiedene Zusammenhänge dargestellt werden. Yigla et al. beschreiben in einer Studie von 2003 einen Zusammenhang zwischen erhöhter Inzidenz einer PH bei Patienten mit Langzeit-Hämodialyse welche bei terminaler Niereninsuffizienz über einen arteriovenösen Shunt dialysiert werden (130). In einer prospektiven Studie von 2010 beschrieben Ramasubbu et al. echokardiographische Zusammenhänge (erhöhter PAP, erhöhter Füllungsdruck) sowie eine erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten mit PH. Es wird vermutet, dass die PH sekundär durch eine diastolische Funktionsstörung, bedingt durch Volumenüberladung, entsteht (28). Dazu passend werden als Risikofaktoren der PH bei Peritonealdialyse die Hypervolämie, Hypoalbuminämie und linksventrikuläre Hypertrophie beschrieben (118). Des Weiteren werden Zusammenhänge mit der Anzahl der Dialysejahre und des diastolischen Blutdrucks genannt (24).

In einem Review mehrerer Studien wird ein erhöhtes Risiko für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit PH und chronischer/terminaler Niereninsuffizienz beschrieben (115), auch Yigla et al. beschreiben im Jahre 2009 eine erhöhte Mortalität bei Hämodialyse-Patienten mit PH im Vergleich zu Dialysepatienten ohne PH (128).

In einer retrospektiven Studie von 2010 konnte gezeigt werden, dass die pulmonale Hypertonie das Risiko für eine frühe Transplantatdysfunktion nach Nierentransplantation signifikant erhöht (132). In der oben genannten Studie von Yigla et al. konnte zudem gezeigt werden, dass das Herzzeitvolumen (CO = cardiac output) bei Patienten mit PH signifikant erhöht war. Die Hämoglobin- und Hämatokrit-Level waren demgegenüber niedriger (130). Das Risiko für eine Lungenembolie ist bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz dreifach höher als in einer Kontrollgruppe und die Inzidenz für eine Lungenembolie bei Patienten mit Hämodialyse größer als bei Patienten mit Peritonealdialyse (121). Bei Dialysepatienten mit akuter Lungenembolie besteht somit das Risiko für eine CTEPH als mögliche Komplikation. Des Weiteren wird ein Zusammenhang von pulmonaler Dysfunktion bei Dialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durch urämisch toxische Effekte vermutet (102). In verschiedenen Studien werden bei Dialyse-Patienten vor allem Veränderungen des pulmonalen Gasaustauschs beschrieben, die durch eine pulmonale Calcifizierung mit fibrotischen Veränderungen entstehen (15; 25; 51). Es wird aber auch ein Zusammenhang mit inflammatorischen Mechanismen und Komplementaktivierung durch bioinkompatible

Membranen, die bei Dialyse genutzt wurden, aufgeführt (51). Restriktive Lungenveränderungen sind laut einer aktuellen Studie häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen, Inflammation und einem Abbau bzw. einer Ausschöpfung der Proteinenergiespeicher als Folgen der Urämie bei chronischer Niereninsuffizienz assoziiert (78).

Prävalenzangaben der PH bei terminaler Niereninsuffizienz, insbesondere bei Hämodialysetherapie aber auch bei Peritonealdialyse, liegen nach echokardiographischer Evaluation in verschiedenen Studien bei 17-56% (1; 24; 28; 50; 66; 91; 118; 130). Eine aktuelle Meta-Analyse gibt bei Patienten mit Peritonealdialyse eine Prävalenz für PH von 21% an (72). In der PEPPER-Studie wurde die Prävalenz der präkapillären PH bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erstmals durch eine invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheterisierung evaluiert und beträgt 13% (86).

## 2 Fragestellung

1. Prävalenz von pulmonalen Zirkulationsveränderung bzw. pulmonaler Hypertonie bei Dialysepatienten.
2. Häodynamische Charakterisierung bei Patienten mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie im nichtinvasiven Screening mittels Echokardiographie, EKG und Lungenfunktionsdiagnostik.
3. Charakterisierung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie bei Dialysepatienten in Abhängigkeit von:
  - a. Häodynamischer Charakterisierung der PH (prä-/postkapillär)
  - b. Zugrundeliegender Nierenerkrankung
  - c. Art des Dialyseverfahrens
  - d. Dauer der terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysebehandlung
  - e. Komorbiditäten
  - f. Körperflüssigkeitsstatus

## **3 Methodik**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine explorative Datenanalyse mit diagnostischer Prüfung eines Patientenkollektivs des Dialysezentrums der Medizinischen Klinik II auf Zeichen einer PH in der Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, am Standort Gießen.

### **3.1 Patientenkollektiv**

#### **3.1.1 Allgemeines**

In dem Zeitraum von Dezember 2011 bis März 2015 wurden alle Dialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz der Abteilung Nephrologie der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, bezüglich einer Teilnahme an der Studie gefragt, wenn die Teilnahmekriterien für diese Studie erfüllt waren (siehe Ein- und Ausschlusskriterien weiter unten). Es erfolgte die schriftliche und mündliche Aufklärung der Patienten über das nichtinvasive Screening auf Pulmonale Hypertonie mittels transthorakaler Echokardiographie, Lungenfunktionsdiagnostik und Elektrokardiographie sowie gegebenenfalls weiterer Diagnostik durch Bioimpedanzspektroskopie und Rechtsherzkatheterisierung bei Verdacht auf PH. Nur 52 der gefragten Patienten waren mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden, welche somit ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gaben und in die Datenanalyse einbezogen wurden. Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert. Folgende Patientendaten wurden für die Analyse erfasst: Biometrische Daten, Nierenerkrankung, Komorbiditäten, Dialyseart, Dialysezugang, Dialysedauer, Shunt-Lokalisation, Blutfluss (ml/min), Restdiurese (ml). Am Tag der Erstvorstellung zum Screening auf PH in der Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie wurden zudem die Körpergröße (cm), das Körpergewicht (kg), der Body-Mass-Index (BMI), das aktuelle NYHA-Stadium und ggf. das Trockengewicht (kg) der Patienten erfasst.

Eine Zustimmung der lokalen Ethik-Kommission wurde nach Vorstellung des Studienvorhabens in schriftlicher Form eingeholt (Aktenzeichen 114/11).

### 3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

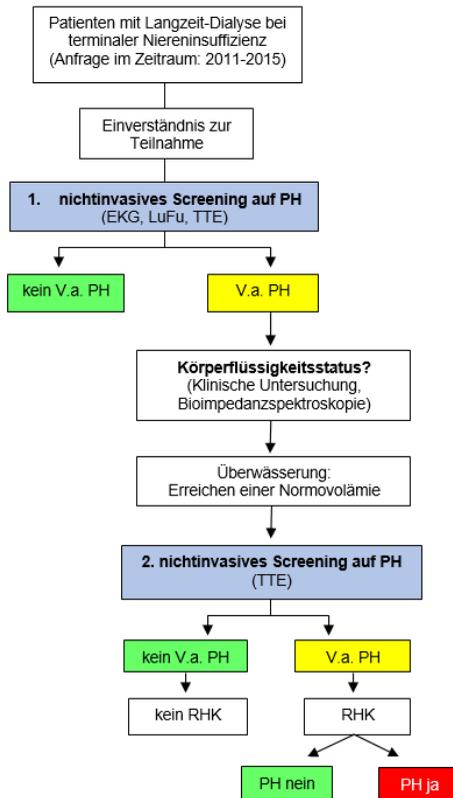
Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz mit einer seit mindestens einem Jahr bestehenden Nierenersatztherapie (corporal oder extracorporal) sowie eine schriftlich vorliegende Zustimmung der Patienten zur Teilnahme an der Studie. Das Mindestalter der Patienten lag bei 18 Jahren. Bei Ablehnung der Studie, Teilnahme an anderen Studien, dem Vorliegen einer akuten Erkrankung oder einer bestehenden Schwangerschaft war eine Teilnahme an der Studie nicht möglich.

Ausschlusskriterien
< 18 Jahre
< 1 Jahr Dialysetherapie
Maligne Tumorerkrankungen
Akute Erkrankungen
Schwangerschaft

Tab. 7: Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie

### 3.2 Screening auf Pulmonale Hypertonie

Das Screening auf PH erfolgte initial nichtinvasiv zu einem für den jeweiligen Patienten passenden Zeitpunkt vor oder nach Dialyse oder an einem dialysefreien Tag. Ablauf der Studie siehe Abbildung 3 (unten).



**Abb. 3:** Ablauf der Studie; EKG=Elektrokardiographie, LuFu=Lungenfunktionsdiagnostik, PH=Pulmonale Hypertonie, RHK=Rechtsherzkatheterisierung, TTE=Transthorakale Echokardiographie

### 3.2.1 Klinische Untersuchung

Zu Beginn des Screenings auf PH wurden klinische Daten wie Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Trockengewicht und NYHA-Stadium der Patienten erfasst. Das Trockengewicht ist das standardisiert gemessene Körpergewicht nach Dialysetherapie. Es ist ein Parameter, der am Dialysezentrum anhand des Anteils an Restdiurese und verschiedenen klinischen Parametern vor und nach Dialysetherapie wie z. B. Überwässerungszeichen (periphere Ödeme, Diameter der Vena vava inferior, Bioimpedanzspektroskopie), anhand des Blutdrucks vor und nach Dialyse und dem Bestehen von Muskelkrämpfen festgelegt wird. Nach initialem nichtinvasivem Screening

und dem Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie erfolgte eine klinische Untersuchung mit Erhebung des aktuellen Körpergewichts, dem Vorliegen von peripheren Ödemen oder Anasarka sowie der Messung systolischer und diastolischer Blutdruckwerte, möglichst vor und nach Dialyse, unter Berücksichtigung der jeweils aktuellen Blutdruckmedikation.

### **3.2.2 Durchführung des Elektrokardiogramms**

Bei 49 Patienten wurde ein Elektrokardiogramm mit einem 12-Kanal-EKG (ein Gerät der Firma Schiller, AT-10 plus) durch medizinisches Fachpersonal geschrieben, um Hinweise auf eine Rechtsherzbelastung zu eruieren. Die Platzierung der Elektroden erfolgte für die Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger und für die Brustwandableitungen nach Wilson. Zunächst wurden der Rhythmus, die Herzfrequenz und der Lagetyp anhand der Ableitung I, II und III bestimmt. Es erfolgte eine Analyse der P-Wellen, mit dem Fokus auf ein P-dextroatriale ( $>0,25\text{mV}$ ) oder ein P-sinistroatriale ( $>100\text{ms}$ ). Mittels der Dauer, Amplitude und Form der QRS-Komplexe wurde das Vorliegen von Schenkelblöcken überprüft. ST-Strecken- und/oder T-Wellen-Senkungen deuteten auf Erregungsrückbildungsstörungen hin. Zur Detektion einer rechtsventrikulären Hypertrophie wurde außerdem der RV-Sokolow-Lyon-Index (Summe = S (V5 oder V6) + R (V1 oder V2)) berechnet sowie der LV-Sokolow-Lyon-Index (Summe = S (V1 oder V2) + R (V5 oder V6)) zur Detektion einer linksventrikulären Hypertrophie.

### **3.2.3 Durchführung der Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgasanalyse**

Bei 52 der Patienten wurde eine Lungenfunktionsdiagnostik mittels Bodyplethysmographen (ein Gerät der Firma Jaeger, Masterscreen Body/Diffusion) durch medizinisches Fachpersonal durchgeführt. Erhoben wurden folgende Daten: forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde (FEV1), der auf die Vitalkapazität (VC) bezogene relative Wert FEV1 % VC (Tiffeneau-Index) zur Unterscheidung von Obstruktion und Restriktion, der Absolutwert und der prozentuale Anteil bezogen auf den Sollwert von VC und totaler Lungenkapazität (TLC), die Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid in Prozent nach „Single-breath-Methode“ (DLCO-SB %) sowie die Partialdrücke von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>, der pH-Wert und Hämoglobin-Gehalt mittels Blutgasanalyse (Gerät: ABL 800 Flex).

### **3.2.4 Durchführung der transthorakalen Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie (ein Gerät der Firma GE Healthcare, Vivid E9 with XDclear) konnte an insgesamt 51 Patienten im Rahmen des Ersts Screenings durchgeführt werden. Die Untersuchung wurde von Fachärzten in der Spezialambulanz für PH mit Lagerung der Patienten in Rücken- und Linksseitenlage durchgeführt. Zur Evaluation einer möglichen Rechtsherzbelastung im Rahmen einer PH wurden nach Möglichkeit folgende Messwerte erhoben: sPAP, ZVD, TAPSE in Millimetern (mm), TEI-Index, pulmonal-arterielle Akzelerationszeit (PA-Acc-Time) in Millisekunden (ms), das Vorliegen einer Dilatation vom rechten Atrium, rechten Ventrikel, linken Atrium oder linken Ventrikel, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in Prozent, das Vorliegen einer paradoxen Septumbewegung, eines Perikardergusses oder Klappenvitien mit Einteilung in Schweregrade (Aorteninsuffizienz, Aortenstenose, Mitralsuffizienz, Mitralsenose, Pulmonalinsuffizienz, Pulmonalstenose, Trikuspidalinsuffizienz oder Trikuspidalstenose) sowie die Atemvariabilität der Vena cava inferior.

### **3.2.5 Bioimpedanzspektroskopie**

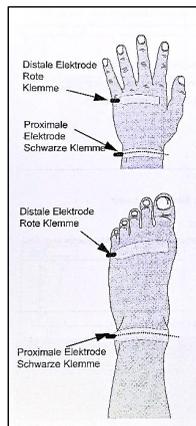
Der Körperflüssigkeitsstatus wurde bei Patienten mit V. a. PH nach dem initialen Screening durch Bioimpedanzspektroskopie mittels portalem Body Composition Monitor (BCM) der Firma Fresenius Medical Care (Abb. 3), durch mich als Doktorandin, gemessen. Bereits 1998 wurde die Effektivität der bioelektrischen Impedanzanalyse zur Bestimmung des Flüssigkeitsstatus bei Patienten mit Hämodialyse im Vergleich zur Messung des Durchmessers der Vena cava inferior untersucht (82). Die Bioimpedanzmessung war aber zu dieser Zeit nicht ausreichend signifikant, außer bei stark erniedrigtem Körperflüssigkeitsstatus, um die Messung der Vena cava inferior abzulösen. Mittlerweile gibt es einige weitere Studien zur Ermittlung des Körperflüssigkeitsstatus bei terminaler Niereninsuffizienz unter Verwendung des BCM, da eine Normhydratation wichtig für das Outcome von Dialysepatienten ist (119) bzw. die Mortalitätsrate bei Überwässerung erhöht ist (88; 119; 125). Bei Hämodialysepatienten konnte durch Bioimpedanzspektroskopie mittels BCM eine Überwässerung detektiert werden. Eine darauf basierende Gewichtsreduktion verbesserte damit einhergehend die arterielle Hypertension mit der Möglichkeit eine antihypertensive Therapie zu reduzieren. (75). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Bioimpedanzspektroskopie eine hilfreiche Messmethode ist, um den Körperflüssigkeitsstatus und arterielle Hypertonie bei Dialysepatienten und Patienten mit

chronischer Niereninsuffizienz zu regulieren (126). Der portable BCM bietet eine objektive Beurteilung des Körperflüssigkeitsstatus und ist klinisch gut anwendbar (75).

In unserer Studie erfolgte die Messung bei Patienten mit Hämodialyse vor Dialysebeginn. Hierbei wurden jeweils zwei Einmalelektroden an Hand- und Fußgelenken einer Seite des Patienten platziert, bei Hämodialyse nach Möglichkeit nicht an der Seite des Shuntarms. Die distalen Elektroden werden an Hand- und Fußrücken über den Finger- und Zehengrundgelenken angebracht, die proximalen Elektroden im Bereich des Handgelenks und Sprunggelenks zwischen den Malleolen (Abb. 4). Für eine erfolgreiche Messung müssen Alter, Gewicht, Trockengewicht und Körpergröße bekannt sein, auch eine Ultrafiltrationsrate kann angegeben werden. Der Patient soll vor der Messung zehn Minuten flach und ruhig liegen. Während der Messung soll der Patient ebenfalls still und ruhig liegen. Die Berechnung des Flüssigkeitslevels erfolgt anschließend automatisch durch den BCM. Mittels Bioimpedanzspektroskopie wird die Messung über 50 verschiedene Frequenzen zwischen 5 kHz und 1 MHz durchgeführt. Es wird der elektrische Widerstand zwischen Gesamtkörperwasser und extrazellulärem Wasser ermittelt. Durch die Breite an Messfrequenzen können intrazelluläres (ICW) und extrazelluläres (ECW) Wasser getrennt werden. Auf Grund der Messung von ICW und ECW, dem Körpergewicht und der Körpergröße können die Körperkompartimente Muskelmasse (LTM), Fettmasse (ATM) und überschüssige Flüssigkeit (OH) ermittelt werden.



**Abb. 4:**  
Body  
Composition  
Monitor von  
Fresenius  
Medical  
Care



**Abb. 5:**  
Positionierung  
der Einmal-  
Elektroden zur  
Bioimpedanz-  
spektroskopie

### **3.2.6 Rechtsherzkatheterisierung (RHK)**

Nach Durchführung der Bioimpedanzmessung und Optimierung des Flüssigkeitsstatus der Patienten wurde erneut ein nichtinvasives Screening nach oben genanntem Schema durchgeführt. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PH mittels EKG, Lungenfunktionsuntersuchung und Echokardiographie erfolgte schließlich die invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheterisierung. Eine RHK wurde an drei Patienten durchgeführt. Hierfür wurde ein 7 French Messkatheter vom Typ Swan Ganz 131 HF 7 (Edwards Lifesciences, Sitz: Irvine, Kalifornien, USA) genutzt. Anhand der ermittelten Werte (u.a. mPAP, PCWP, HZV, Herz-Index (CI), RAP, PVR und venöse Sättigung) erfolgte die Diagnosestellung.

### **3.3 Statistik – Datenauswertung**

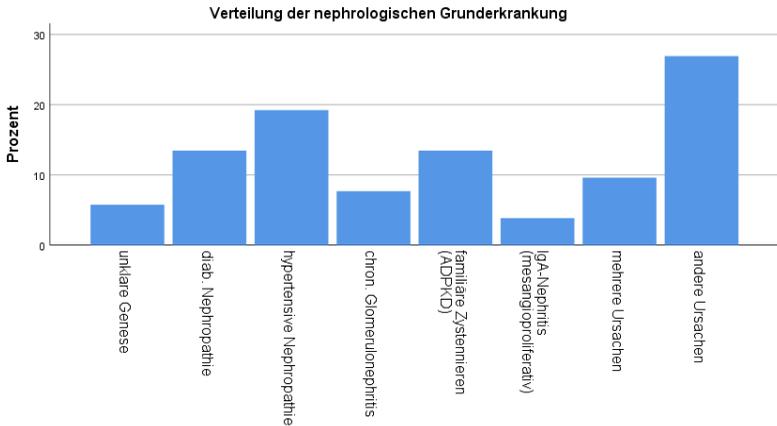
Die Erfassung der Daten erfolgte mittels Excel-Tabelle (Microsoft Excel). Unter Verwendung der Deutschen Version der Computersoftware IBM SPSS Statistics, Version 25, wurden die erhobenen Parameter zueinander in Beziehung gesetzt und die Patientendaten als absolute Zahlen, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) bei Normalverteilung oder Median mit Interquartilenintervall bei linksgipfeliger Verteilung dargestellt. Darstellungen durch Graphiken und Diagramme erfolgten mittels Excel oder IBM SPSS Statistics. Mittels Pearson-Korrelation werden Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen beschrieben. Der Vergleich zwischen den verschiedenen Parametern erfolgt durch Kreuztabellen und unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests. Der T-Test wurde für die Analyse von den Parametern Alter (Jahre), Dauer der Dialysetherapie (Jahre), Blutfluss (ml/min), BMI und von Blutdruckwerten (mmHg) verwendet. Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $< 0,05$  definiert. Endpunkt der Untersuchung war ein wiederholt unauffälliges, nichtinvasives Screening ohne Verdacht auf PH oder die Durchführung einer Rechtsherzkatheterisierung bei V. a. PH im 2. Screening.

## 4 Ergebnisse

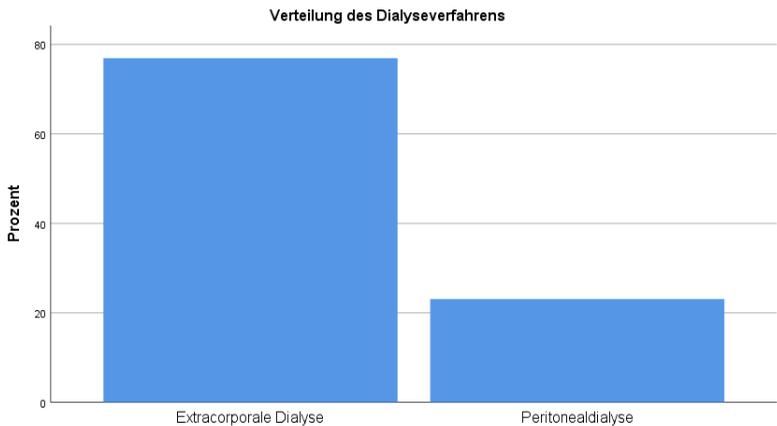
### 4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Von insgesamt 69 detektierten Dialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gaben 52 Patienten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme und wurden in die statistische Analyse einbezogen. Mit 16 Patientinnen und 36 Patienten lag das Verhältnis von Frauen zu Männern bei 1:2,25. Das mittlere Alter bei Studienteilnahme betrug 61,8 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 14,4. Die Ursache der terminalen Niereninsuffizienz war in 13,5% der Fälle eine diabetische Nephropathie, bei 19,2% eine hypertensive Nephropathie, bei 7,7% eine chronische Glomerulonephritis, in 13,5% war eine autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ursächlich, bei 3,8% der Patienten eine mesangioproliferative Ig-A-Nephritis, bei 36,5% lagen andere oder mehrere Ursachen vor und bei 5,8% der Patienten war die Genese der terminalen Niereninsuffizienz unklar (Abb. 6). Bei 51 Patienten (98,1%) lagen zudem durch die terminale Niereninsuffizienz bedingte weitere Erkrankungen vor: 59,6% hatten eine renal-arterielle Hypertonie, 88,5% eine renale Anämie und 94,2% einen sekundären oder tertiären renalen Hyperparathyroidismus. Sieben Patienten (13,5%) hatten bereits eine Nierentransplantation, 23,1% waren bei Studienteilnahme für eine Nierentransplantation gelistet. 40 Patienten (76,9%) erhielten eine extracorporale Dialyse. Von diesen hatten 39 einen arterio-venösen Shunt als Dialyse-Zugang und nur ein Patient einen veno-venösen Katheter. Die restlichen zwölf Patienten (23,1%) erhielten eine Peritonealdialyse über einen Peritonealdialyse-Katheter (Abb. 7). Bei 50% der extracorporal dialysierten Patienten war der Dialyseshunt am Unterarm lokalisiert, bei 28,9% in der Ellenbeuge und bei 21,1% am Oberarm. Der mittlere Blutfluss lag hier bei 294,6ml/min (SD 38,4). Von 48 Patienten hatten 31,3% eine voll erhaltene Restdiurese, 29,2% keine Restdiurese und 39,6% eine Restdiurese mit einer mittleren Ausscheidung von 802,6ml pro Tag (SD 585,1). Von vier Patienten konnten hierzu keine Daten erhoben werden. Bei 51 Patienten (98,1%) waren Komorbiditäten bekannt. In 68,6% bestand eine arterielle Hypertonie, in 33,3% lag ein Diabetes mellitus vor, 49% hatten eine Koronare Herzkrankheit (KHK), 19,6% Vorhofflimmern, 7,8% nahmen Marcumar ein, 3,9% hatten eine COPD, 5,9% eine chronisch obstruktive Bronchitis (COB), 3,9% ein Lungenemphysem, 3,9% Asthma bronchiale, 7,8% Zustand nach Lungenembolie, bei 41,2% bestand eine immunologische Erkrankung, 95,9% hatten kardio-vaskuläre Risikofaktoren (CVRF) und 15,7% der Patienten hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Bei der Erstvorstellung der Patienten in der Spezialambulanz für PH betrug die mittlere Körpergröße 170,8cm (SD 10,38), das

Körpergewicht im Mittel 78,4kg (SD 14,5), der mittlere BMI lag bei 26,7 (SD 4,3). Bei 32 Patienten konnte ein Trockengewicht erhoben werden, welches im Mittel bei 75,1kg (SD 14,5) lag. 28,8% der Patienten befanden sich im NYHA-Stadium I, 38,5% im NYHA-Stadium II und 32,7% im NYHA-Stadium III.



**Abb. 6:** Verteilung der nephrologischen Grunderkrankung/Nierenerkrankung des Patientenkollektivs, Angabe in Prozent



**Abb. 7:** Verteilung des Dialyseverfahrens im Patientenkollektiv, Angabe in Prozent

## **4.2 1. Screening auf Pulmonale Hypertonie (n = 52)**

### **4.2.1 Parameter des Elektrokardiogrammes**

Die Erhebung von EKG-Parametern erfolgte bei 49 Patienten des Studienkollektivs. Bei drei Patienten konnte die EKG-Untersuchung aus zeitlichen Gründen zum vereinbarten Termin nicht durchgeführt werden. Zwei der Patienten hatten einen Herzschrittmacher, bei einem dieser beiden Patienten konnte nur die Herzfrequenz ermittelt werden. Bei den 47 Patienten ohne Herzschrittmacher erfolgte eine Rhythmusanalyse: die Häufigkeit eines Sinusrhythmus liegt in diesem Studienkollektiv bei 93,6%, bei 6,4% bestand ein Vorhofflimmern. Die Herzfrequenz lag im Mittel bei 70/Min. Die weiteren Analysen waren bei 48 Patienten möglich: Bei der Bestimmung des Lagetyps hatten 45,8% einen Indifferenztypen, bei 12,5% lag ein Steiltyp vor, bei 33,3% ein Linkstyp, bei 6,3% ein überdrehter Linkstyp und bei 2,1% ein Sagittaltyp. Die Analyse der P-Welle war in 83,3% unauffällig, bei 2,1% bestand ein P-dextroatriale und bei 14,6% ein P-sinistroatriale. Von diesen 48 Patienten lagen bei 79,2% keine Hinweise für einen Schenkelblock vor, bei 8,3% bestand ein inkompletter Rechtsschenkelblock (RSB), bei 2,1% ein Linksschenkelblock, bei 8,3% ein inkompletter Linksschenkelblock und bei 2,1% ein linksanteriorer Hemiblock. In 27,1 % der Fälle lag eine ST-Strecken-Senkung vor. Sowohl der rechtsventrikuläre als auch der linksventrikuläre Sokolov-Lyon-Index waren jeweils bei 8,3% der Patienten positiv. Hinweise für eine rechtsventrikuläre Belastung bzw. Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie gaben auffällige RV Sokolov-Lyon-Indices, das Vorliegen eines p-dextroatriale, ein inkompletter oder vollständiger RSB sowie ST-Strecken-Veränderungen. Bei unserem Patientenkollektiv wurde das Vorliegen von mindestens einem dieser Merkmale als Hinweis für eine PH gewertet. Somit bestanden bei 8,3% von 48 Patienten Zeichen der rechtsventrikulären Belastung bzw. Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie. Anhand dieser EKG-Parameter ergaben sich somit bei 8,1% von 49 Patienten Hinweise auf eine PH.

### **4.2.2 Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik**

Die Lungenfunktionsdiagnostik erfolgte bei 52 Patienten. Bei einem Patienten konnten keine Lungenfunktionsparameter ermittelt werden. Anhand der erhobenen Parameter erfolgte die Beurteilung auf das Vorliegen einer restriktiven Ventilationsstörung (herabgesetzte Lungenvolumina, v. a. reduzierte VC), einer eingeschränkten Diffusionskapazität (DLCOc-SB % zwischen 40-80%) und einer peripheren Atemwegsobstruktion (reduzierte FEV1) sowie resultierende Hypoxämie und/oder

Hypokapnie als Hinweise für eine PH bzw. eine zugrundeliegende Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankung.

Der Mittelwert der gemessenen FEV1 in Litern lag bei 2,36 (SD 0,83), die FEV1 % VC lag im Mittel bei 74,94% (SD 9,99) und die VC % im Mittel bei 82,76% (SD 16,29). Die TLC % konnte bei 50 Patienten ermittelt werden, der Mittelwert betrug 96,23% (SD 15,84). Der Mittelwert der DLCOc-SB % lag bei 44 Patienten bei 62,78% (SD 16,34). Durch eine Blutgasanalyse konnte bei 52 Patienten der pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> und der pH-Wert bestimmt werden, im Mittel lag der pO<sub>2</sub> bei 69,86mmHg (SD 13,84), der pCO<sub>2</sub> bei 37,96mmHg (SD 3,2) und der pH-Wert bei 7,45 (SD 0,05). Der Hämoglobin-Gehalt konnte bei 51 Patienten ermittelt werden und lag im Mittel bei 13,18g/dl (SD 2,06).

Laut den erhobenen Lungenfunktionsparametern ergaben sich bei 33,3% von 51 Patienten Hinweise für das Vorliegen einer PH.

#### **4.2.3 Parameter der Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie erfolgte bei 51 Patienten. Als Kriterien für die Verdachtsdiagnose einer PH gilt ein sPAP >36mmHg oder ein sPAP <36 mmHg mit gleichzeitigem Vorliegen anderweitiger echokardiographischer Hinweise auf eine PH (TAPSE <15mm, TEI >0,4, PA-Acc-Time <120ms, LV-EI >1,2, Hypertrophie des RA und RV), siehe Tab. 8 weiter unten.

Eine Messung des sPAP war bei 38 Patienten möglich, der maximal gemessene Wert beträgt 58mmHg, der Mittelwert liegt bei 31,05mmHg (SD 10,24). Der ZVD konnte bei 31 Patienten gemessen werden und liegt im Mittel bei 5,81mmHg (SD 3,98), der maximale Wert beträgt 20mmHg. Der Mittelwert der TAPSE liegt von 48 Patienten bei 21,25mm (SD 4,75). Der Tei-Index wurde bei 25 Patienten ermittelt, der Mittelwert beträgt 0,29 (SD 0,26), die PA-Acc-Time liegt bei 39 Messungen im Mittel bei 101,92ms (SD 36,73). Der rechte Ventrikel war bei 66,7% der 51 Patienten normal groß, bei 21,6% leicht dilatiert und bei 11,8% mittelgradig dilatiert, das rechte Atrium war in 60,8% normal groß, bei 29,4% leicht dilatiert und bei 9,8% mittelgradig dilatiert. Der linke Ventrikel war bei 39 Patienten in 74,4% normal groß, bei 23,1% leicht dilatiert und bei 2,6% mittelgradig dilatiert, das linke Atrium in 48,7% der Fälle normal groß, bei 41% leicht dilatiert und bei 10,3% mittelgradig dilatiert. Eine paradoxe Septumbewegung wurde bei 50 Patienten beurteilt und war bei 2% der Patienten vorhanden. Ein Perikarderguss wurde bei 51 Patienten beurteilt, unter diesen lag bei 8,2% ein Perikarderguss vor. Die LV-EF wurde bei 33 Patienten ermittelt, der Mittelwert beträgt 60,52% (SD 14,29). Von 48 Patienten wurde bei 23% eine Aortenklappeninsuffizienz beschrieben, bei 4,2% eine Aortenklappenstenose, bei 52,1% eine Mitralklappeninsuffizienz und bei 4,2% eine

Mitralklappenstenose. Von 49 Patienten lag bei 36,7% eine Pulmonalklappeninsuffizienz vor, keine Pulmonalklappenstenose. Die Trikuspidalklappe wurde bei 50 Patienten beurteilt, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz lag bei 76% vor, jedoch keine Trikuspidalklappenstenose. Zeichen einer diastolischen linksventrikulären Compliancestörung lagen bei 20% von 50 Patienten vor. Der Durchmesser der V. cava inferior wurde bei 27 Patienten gemessen und lag im Mittel bei 18,19mm (SD 6,6), die Atemvariabilität der V. cava inferior lag bei 26 Patienten im Mittel bei 10,58mm (SD 7,86). Durch die erhobenen Parameter mittels TTE stellte sich bei 23,5% (12 von 51 Patienten) der Verdacht auf das Vorliegen einer PH.

#### **4.2.4 Klinische Untersuchung bei Patienten mit V. a. PH**

Von den zwölf Patienten mit Verdacht auf eine PH im initialen Screening lehnten drei Patienten (25%) weitere Diagnostik und die weitere Teilnahme an der Studie ab. Bei den weiterhin eingeschlossenen Patienten lag das Körpergewicht im Mittel bei 77,09kg (SD 11,25). Periphere Ödeme waren bei einem Patienten (11,1%) vorhanden, Anasarca bei keinem der Patienten. Sechs der Patienten nahmen eine dauerhafte Blutdruckmedikation ein. Vor Dialyse lag der mittlere systolische Blutdruck bei 124,25mmHg (SD 27,66), der diastolische Blutdruck lag im Mittel bei 68,5mmHg (SD 21,92), nach der Dialyse lag der systolische Blutdruck im Mittel bei 129,14 (SD 35,14) und der mittlere diastolische Blutdruck bei 61,43mmHg (SD 19,42).

#### **4.2.5 Ergebnisse der Bioimpedanzspektroskopie bei Patienten mit V. a. PH**

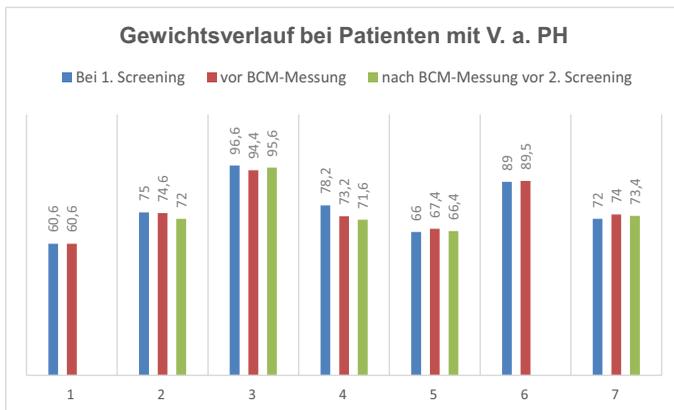
Bei acht Patienten erfolgte die Durchführung einer Bioimpedanzspektroskopie zur Evaluation des Körperflüssigkeitsstatus bei V. a. PH im 1. nichtinvasiven Screening. Fünf der Patienten (62,5%) waren laut Messergebnis überwässert. Die maximale gemessene Überwässerung in Litern (l) lag bei + 6,5, der Mittelwert der Messergebnisse lag bei +1,51l (SD 2,66).

### 4.3 2. Screening auf Pulmonale Hypertonie (n = 7)

Von den zwölf Patienten mit Verdacht auf eine PH im initialen Screening lehnten vier Patienten die Durchführung eines erneuten nichtinvasiven Screenings auf PH nach Regulation des Körperflüssigkeitsstatus und somit die weitere Teilnahme an der Studie ab. Ein Patient verstarb vor der Durchführung des zweiten Screenings. Bei den verbleibenden sieben Patienten erfolgte eine Anpassung des Dialyseregimes durch die zuständigen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen, um die gemessene Überwässerung auszugleichen. Im Verlauf erfolgte schließlich eine Re-Evaluation der PH mittels Echokardiographie.

#### 4.3.1 Klinische Parameter

Das Körpergewicht von fünf Patienten lag im Mittel bei 75,8kg (SD 11,38), das errechnete Trockengewicht bei 74,8kg (SD 11,97) und der BMI bei 27,46 (SD 4,51). Von den sieben Patienten befanden sich 28,6% in NYHA-Stadium I und 71,4% in NYHA-Stadium III. Der Gewichtsverlauf der Patienten mit V. a. PH im 1. Screening, die bis zum 2. Screening in die Studie eingeschlossen wurden, wird in Abbildung 8 dargestellt (siehe unten).



**Abb. 8:** Darstellung des Gewichtsverlaufs der Patienten, die am 2. Screening teilgenommen haben (n = 7) als Balkendiagramm.

### 4.3.2 Parameter der Echokardiographie

Eine Messung des sPAP wurde bei sechs von sieben Patienten durchgeführt, das Maximum betrug 82mmHg, das Minimum 26mmHg, der Mittelwert lag bei 46,17mmHg (SD 21,96). Der ZVD konnte bei fünf Patienten gemessen werden und lag im Mittel bei 5,2mmHg (SD 2,86), das Maximum betrug 10mmHg. Der Mittelwert der TAPSE lag von sechs Patienten bei 21,5mm (SD 4,18). Der Tei-Index wurde bei drei Patienten ermittelt, der Mittelwert betrug 0,5 (SD 0,16), die PA-Acc-Time lag bei fünf Messungen im Mittel bei 90,2ms (SD 34,9). Der rechte Ventrikel war bei 28,6% der sieben Patienten normal groß, bei 28,6% leicht dilatiert, bei 28,6% mittelgradig dilatiert und bei 14,3% stark dilatiert. Das rechte Atrium war in 28,6% normal groß, bei 42,9% leicht dilatiert, bei 14,3% mittelgradig dilatiert und bei 14,3% stark dilatiert. Das linke Herz wurde bei vier Patienten evaluiert: der linke Ventrikel war bei 50% normal groß und bei 50% mittelgradig dilatiert, das linke Atrium bei 75% mittelgradig dilatiert und bei 25% stark dilatiert. Eine paradoxe Septumbewegung lag bei keinem der sieben Patienten vor, ein Perikarderguss wurde bei einem Patienten (14,3%) festgestellt. Die LV-EF wurde bei vier Patienten ermittelt, der Mittelwert beträgt 54,5% (SD 10,54). Unter den sieben Patienten lag bei 57,2% eine Aortenklappeninsuffizienz vor, bei 14,3% eine Aortenklappenstenose, bei 42,9% eine Mitralklappeninsuffizienz, bei 42,9% eine Pulmonalklappeninsuffizienz und bei 28,6% eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI), eine Mitral-, Pulmonal- oder Trikuspidalklappenstenose lag bei keinem der Patienten vor. Zeichen einer diastolischen linksventrikulären Compliancestörung lagen bei einem Patienten vor. Der Durchmesser der Vena cava inferior wurde bei drei Patienten gemessen und lag im Mittel bei 21mm (SD 2,0), die Atemvariabilität der Vena cava inferior wurde bei einem Patienten gemessen und lag bei 14mm. Aufgrund der erhobenen Parameter stellte sich bei vier der sieben Patienten (57,1%) erneut der Verdacht auf das Vorliegen einer PH. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von initial n = 52 liegt die Prävalenz einer PH nun bei 7,7% (4 von 52).

Kriterien für Verdacht auf eine PH
<b>Echo:</b> PAP > 36 mmHg
<b>Echo:</b> PAP < 36 mmHg aber anderweitige echokardiographische Hinweise (TAPSE <15mm, TEI >0,4, PA-Acc-Time <120ms, LV-EI >1,2, Hypertrophie des RA und RV)
<b>EKG:</b> Rechtsherzhypertrophie-Zeichen
<b>Lu-Fkt.:</b> restriktive Ventilationsstörung, eingeschränkte Diffusionskapazität, geringe periphere Atemwegobstruktion

**Tab. 8:** Kriterien für einen Verdacht auf eine PH mittels nicht-invasivem Screening im Rahmen der Studie; Echo: Echokardiographie, EKG=Elektrokardiogramm, Lu-Fkt.=Lungenfunktionsdiagnostik, LV-EI=linksventrikulärer Exzentrizitätsindex, linksventrikulärer PAP=pulmonalarterieller Druck, PA-Acc-Time=pulmonalarterielle Akzelerationszeit, RA=rechtes Atrium, RV=rechter Ventrikel, TAPSE=tricuspid anular plane systolic excursion, TEI=myocardial performance index

### 4.3.3 Rechtsherzkatheterisierung

Bei drei der vier Patienten mit Verdacht auf eine PH erfolgte schließlich die Durchführung einer Rechtsherzkatheterisierung. Ein Patient erhielt eine weiterführende kardiologische Abklärung bei Verdacht auf eine Linksherzerkrankung mittels Koronarangiographie. Die Diagnose einer PH konnte durch die RHK bei zwei Patienten bestätigt werden. Bei Patient 1 liegt eine kombinierte prä- und postkapilläre PH mit pulmonal-vaskulärer Stauung vor. Bei Patient 2 besteht eine präkapilläre PH und bei Patient 3 ein unauffälliger Befund (Ergebnisse siehe Tab. 9).

Parameter RHK in Ruhe	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Herzfrequenz (/min)	82	72	66
mean SAP (mmHg)	102	84	73
mean PAP (mmHg)	42	26	14
PCWP (mmHg)	22	8	0
ZVD (mmHg)	16	5	-2
HMV Fick (l/min)	5,3	6,7	9
HMV Thermodil (l/min)	4,3	4,64	5,88
SVR (dyn s cm <sup>-5</sup> )	1298	943	667
PVR (dyn s cm <sup>-5</sup> )	302	215	124
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2,60	3,92	5,39
SVRI (dyn s cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	2648	1613	1113
PVRI (dyn s cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> )	616	368	208
Blutdruck systolisch (mmHg)	141	162	108
Blutdruck diastolisch (mmHg)	88	56	62
PA systolisch (mmHg)	62	40	27
PA diastolisch (mmHg)	27	17	5
art. pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,3	65,2	80,2
art. pCO <sub>2</sub> (mmHg)	36,2	40,4	45,3
art. SO <sub>2</sub> (%)	95,3	91,6	96,9
PH ja/nein	Ja	Ja	Nein

**Tab. 9:** Darstellung der mittels Rechtsherzkatheterisierung in Ruhe gemessenen Parameter der 3 Patienten mit V. a. PH im nicht-invasivem Screening auf PH; art. pO<sub>2</sub>=arterieller Sauerstoffpartialdruck, art. pCO<sub>2</sub>=arterieller Kohlendioxidpartialdruck, art. SO<sub>2</sub>=arterielle Sauerstoffsättigung, CI=Herz-Index, HMV=Herz-Minuten-Volumen, PA=Pulmonalarterie, PAP=pulmonal-arterieller Druck, PCWP=pulmonalkapillärer Verschlussdruck, PH=pulmonale Hypertonie, PVR=pulmonal-vaskulärer Widerstand, PVRI=pulmonal-vaskulärer Widerstands-Index, RHK=Rechtsherzkatheterisierung, SAP=systemischer arterieller Druck, SVR=systemisch-vaskulärer Widerstand, SVRI=systemisch-vaskulärer Widerstands-Index, ZVD=zentraler Venendruck

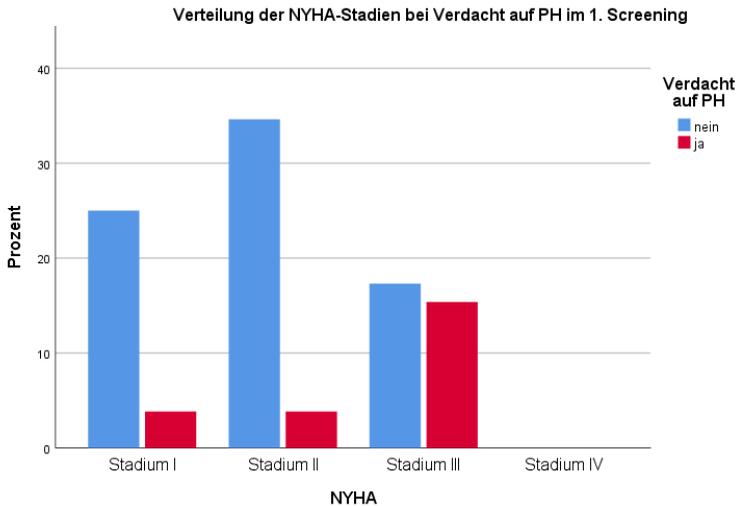
#### 4.4 Korrelation der erhobenen Parameter des 1. und 2. Screenings mit V. a. PH und Überwässerung

##### 4.4.1 Anamnese und klinische Parameter in Beziehung zu V. a. PH und Überwässerung

In der nachfolgenden Tabelle sind die Anamnesedaten und klinischen Parameter des Patientenkollektivs bei Beginn des 1. Screenings auf PH in Beziehung zum Verdacht auf PH im 1. und im 2. Screening aufgeführt. Die Korrelation wurde mittels Chi-Quadrat-Test oder T-Test untersucht. Es ergibt sich ein stochastisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Verteilung der NYHA-Stadien (Abb. 9) und dem V. a. PH im 1. Screening ( $p=0,016$ ) sowie bei den Komorbiditäten zwischen COPD und dem V. a. PH im 1. Screening ( $p=0,009$ ). Nach dem 2. Screening ergibt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Dialyseverfahren und dem Dialyseshunt mit dem Verdacht auf PH ( $p<0,001$ ). Bei den weiteren Parametern ist kein stochastisch signifikanter Zusammenhang festzustellen ( $p > 0,05$ ). Zusammenhänge zwischen Anamnesedaten und klinischen Parametern mit dem Vorliegen einer Überwässerung sind nicht festzustellen. Es besteht eine hohe Signifikanz zwischen dem V. a. eine PH und einer Überwässerung von  $p<0,001$ .

	N1	Korrelation mit V. a. PH im 1. Screening (p)	N2	Korrelation mit V. a. PH im 2. Screening (p)
<b>Alter</b>	52	0,276	7	0,421
<b>Geschlecht</b>	52	0,622	7	0,809
<b>Nierenerkrankung</b>	52	0,739	7	0,37
<b>Nierentransplantation j/n</b>	52	0,711	7	0,147
<b>Dialyseverfahren</b>	52	0,548	7	<b>0,000</b>
<b>Dialysedauer (Jahre)</b>	52	0,081	7	0,421
<b>Dialyseshunt</b>	52	0,697	7	<b>0,000</b>
<b>Shuntlokalisierung</b>	38	0,448	7	0,459
<b>Shunt-Blutfluss (ml/min)</b>	33	0,398	5	0,405
<b>Restdiurese</b>	48	0,995	7	0,327
<b>BMI</b>	52	0,574	7	0,321
<b>NYHA-Stadium</b>	52	<b>0,016</b>	7	0,053
<b>Überwässerung</b>	8	<b>0,000</b>	-	-

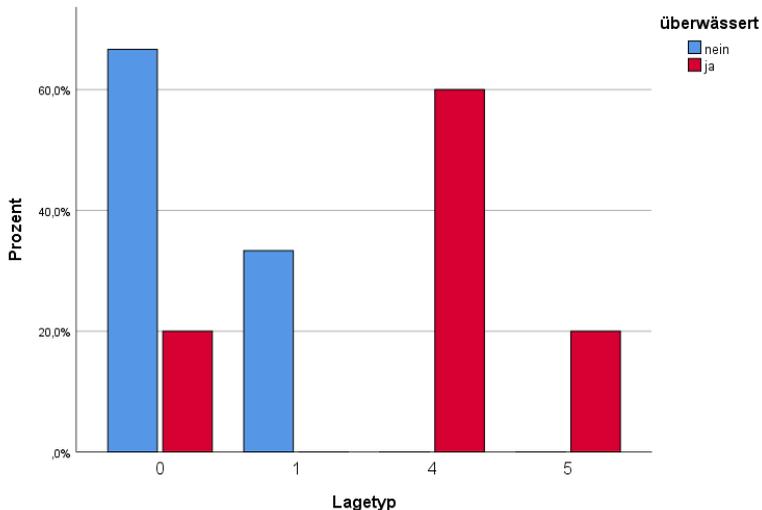
**Tab. 10:** Korrelation von Anamnesedaten und klinischen Parametern bei Beginn des 1. Screenings auf PH mit V. a. PH im 1. und 2. Screening mittels T-Test oder Chi Quadrat-Test, signifikante Werte sind in „Fett“ markiert.



**Abb. 9:** Verteilung der NYHA-Stadien mit Häufigkeitsangabe in Prozent in Bezug auf V. a. PH oder keinem V. a. PH durch das 1. nichtinvasive Screening auf PH.

#### 4.4.2 EKG-Parameter in Beziehung zu V. a. PH und Überwässerung

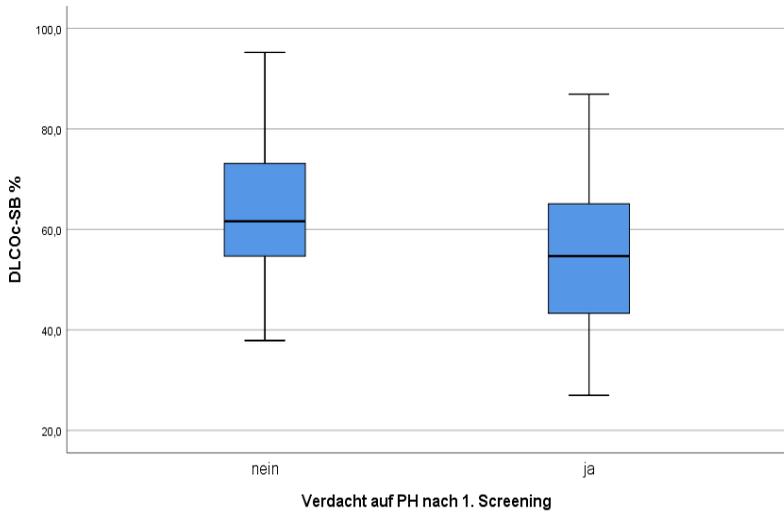
Mittels Chi-Quadrat-Test zeigen sich stochastisch signifikante Zusammenhänge zwischen den gemessenen Parametern des RV-Sokolow-Lyon-Index ( $p < 0,001$ ) und des LV-Sokolow-Lyon-Index ( $p = 0,015$ ) in Beziehung zu V. a. PH im 1. Screening. Bei den weiteren erhobenen EKG-Parametern ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge, weder mit dem V. a. PH im 1. Screening, noch mit dem V. a. PH im 2. Screening. Bei Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen den erhobenen EKG-Parametern und einer Überwässerung ergibt sich eine hohe Korrelation mit dem Lagetyp nach Pearson von  $r = 0,726$  mit einer Signifikanz von  $p = 0,042$ . Die Verteilung der im EKG ermittelten Lagetypen in Bezug auf den Status Überwässerung, siehe Abbildung 10.



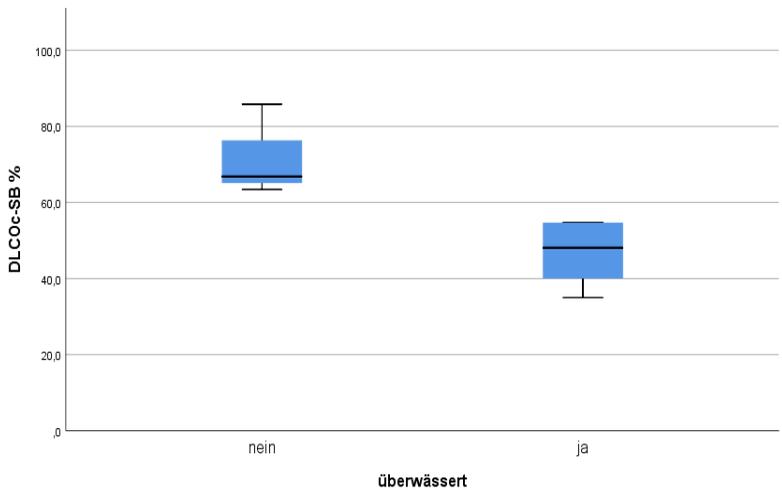
**Abb. 10:** Häufigkeitsverteilung der mittels EKG ermittelten Lagetypen in Bezug auf den Status Überwässerung, ermittelt durch Bioimpedanzspektroskopie nach dem 1. Screening auf PH. 0=Indifferenztyp, 1=Stelltyp, 4=Linkstyp, 5=überdrehter Linkstyp.

#### 4.4.3 Lungenfunktionsparameter in Beziehung zu V. a. PH und Überwässerung

Es besteht ein stochastisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verdacht auf PH durch die Lungenfunktionsuntersuchung und dem Verdacht auf PH nach Abschluss des 1. Screenings ( $p=0,004$ ). Bei den weiteren erhobenen Parametern besteht kein signifikanter Zusammenhang mit dem Verdacht auf PH nach 1. oder 2. Screening. Bei Korrelation der Lungenfunktions-Parameter mit der Überwässerung ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Diffusionskapazität DLCOc-SB %. Die Korrelation nach Pearson beträgt  $r=0,817$  und die Signifikanz  $p=0,013$ . Die Verteilung der Diffusionskapazität in Bezug auf den Verdacht auf PH und in Bezug auf Überwässerung siehe Abbildung 11 und 12.



**Abb. 11:** Darstellung der Verteilung der Diffusionskapazität DLCOc-SB in Prozent (%) bei Patienten mit und ohne Verdacht auf PH im 1. nichtinvasiven Screening.



**Abb. 12:** Darstellung der Verteilung der Diffusionskapazität DLCOc-SB in Prozent (%) bei Patienten mit und ohne Überwässerung nach 1. nichtinvasivem Screening.

#### 4.4.4 Echokardiographische Parameter des 1. Screenings in Beziehung zu V. a. PH nach 1. Screening und Überwässerung

Mittels Korrelation nach Pearson ergeben sich signifikante Zusammenhänge zwischen einigen echokardiographisch erhobenen Parametern des 1. nichtinvasiven Screenings und dem Verdacht auf PH und/oder einer Überwässerung. Diese sind in Tabelle 11 dargestellt.

	Verdacht auf PH im 1. Screening			Überwässerung		
	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)	N1	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)	N2
sPAP	<b>0,677</b>	<b>0,000</b>	48	-0,036	0,932	8
ZVD	<b>0,552</b>	<b>0,000</b>	45	0,403	0,322	8
TAPSE (mm)	0,203	0,166	48	0,165	0,697	8
TEI	0,318	0,121	25	0,756	0,244	4
PA-Acc.-Time (ms)	0,229	0,161	39	-0,255	0,580	7
PA AT/ET	0,070	0,673	39	-0,242	0,602	7
RV	<b>0,552</b>	<b>0,000</b>	51	0,124	0,770	8
RA	<b>0,543</b>	<b>0,000</b>	51	0,162	0,702	8
LV	0,297	0,066	39	0,183	0,665	8
LA	0,317	<b>0,049</b>	39	0,000	1,000	8
LV-EF (%)	-0,073	0,686	33	-0,094	0,859	6
paradoxe Septumbewegung	0,269	0,059	50	0,293	0,482	8
Perikarderguss	0,197	0,175	49	0,293	0,482	8
Trikuspidalinsuffizienz	0,396	<b>0,004</b>	50	0,228	0,588	8
V.cava inferior (mm)	0,492	<b>0,009</b>	27	<b>0,783</b>	<b>0,037</b>	7

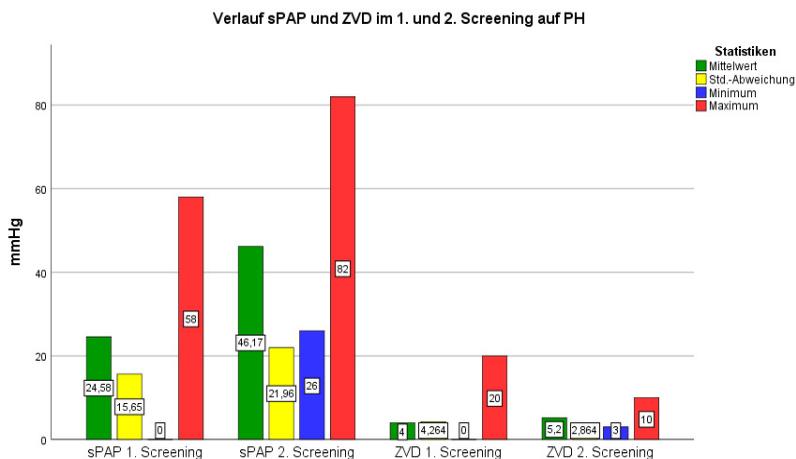
**Tab. 11:** Korrelation echokardiographischer Parameter des 1. Screenings auf PH mit dem V. a. PH nach 1. Screening und einer Überwässerung. Signifikante Zusammenhänge bei  $p < 0,05$  sind in „Fett“ markiert. N1=Anzahl der gemessenen Parameter mittels Echokardiographie; N2=Anzahl der auf Überwässerung evaluierten Patienten; LA=linkes Atrium, LV=linker Ventrikel, PA-Acc.-Time=pulmonalarterielle Akzelerationszeit, PA AT/ET=pulmonalarterielle Akzelerationszeit-zu-Ejektionszeit-Ratio, RA=rechtes Atrium, RV=rechter Ventrikel, sPAP=systolischer pulmonalarterieller Druck, TAPSE=“tricuspid anular plane systolic excursion“, TEI=“myocardial performance index“

#### 4.4.5 Echokardiographische Parameter des 2. Screenings in Beziehung zu V. a. PH

Bei der Überprüfung einer Korrelation zwischen echokardiographischen Parametern des 2. Screenings mit dem V. a. PH im 2. Screening ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem sPAP und auch mit der Größe des linken Ventrikels. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Eine Darstellung des Verlaufs von sPAP und ZVD im 1. und 2. Screening ist in Abbildung 13 gegeben (siehe unten).

	Verdacht auf PH im 2. Screening		
	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)	N
sPAP	<b>0,873</b>	<b>0,023</b>	6
ZVD	0,383	0,525	5
TAPSE (mm)	-0,093	0,862	6
TEI	-0,165	0,894	3
PA-Acc Time (ms)	0,259	0,673	5
PA AT/ET	-0,030	0,962	5
RV	0,520	0,231	7
RA	0,125	0,789	7
LV	<b>1</b>	<b>0,000</b>	4
LA	0,577	0,423	4
LV-EF (%)	-0,664	0,336	4
Perikarderguss	0,354	0,437	7
Trikuspidalinsuffizienz	-0,091	0,846	7

**Tab. 12:** Korrelation echokardiographischer Parameter des 2. Screenings auf PH mit dem V. a. PH nach 2. Screening. Signifikante Zusammenhänge bei  $p < 0,05$  sind in „Fett“ markiert. N=Anzahl der gemessenen Parameter mittels Echokardiographie.

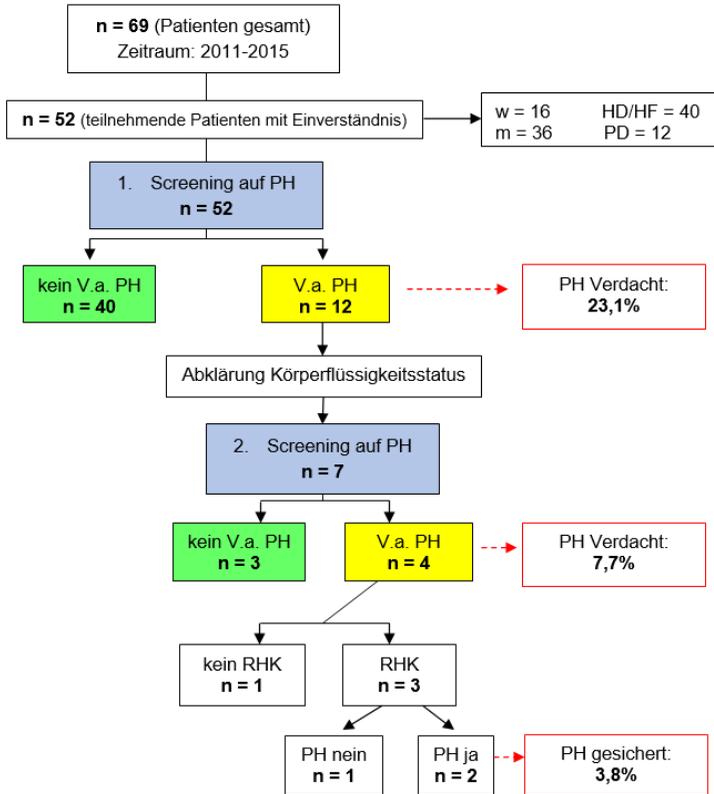


**Abb. 13:** Darstellung des Verlaufs der echokardiographisch erhobenen Parameter sPAP und ZVD im 1. und 2. Screening mit jeweils Abbildung des Mittelwertes, der Standardabweichung, Minimum und Maximum. sPAP=systolischer pulmonalarterieller Druck, ZVD=zentraler Venendruck

#### 4.5 Prävalenz für Pulmonale Hypertonie

Bei unserer Kohorte lag die Prävalenz einer PH nach dem initialen nichtinvasiven Screening bei 23,1% (n = 12). Das 2. Screening erfolgte bei sieben der zwölf Patienten, vier lehnten eine weitere Teilnahme an der Studie ab, ein Patient verstarb. Nach Regulation des Körperflüssigkeitsstatus mit dem Ziel einer Normovolämie lag die Prävalenz einer PH, bezogen auf die Gesamtkohorte, bei 7,7% (n = 4).

Mittels RHK konnte die Diagnose einer PH bei zwei Patienten bestätigt werden. Die Prävalenz für das Auftreten einer PH liegt in unserer Kohorte somit bei 3,8% (2 von 52 hatten eine invasiv diagnostizierte PH). Bei einem der vier Patienten wurde eine weitere diagnostische Abklärung durch die Kardiologie initiiert. Eine zusammenfassende Darstellung des Studienverlaufes ist in Abbildung 14 dargestellt (siehe unten).



**Abb. 14:** Verlauf der Studie mit Prävalenz-Angabe der PH von Beginn bis zur Rechtsherzkatheterisierung unter Angabe der Patientenanzahl (n) zu den jeweiligen Zeitpunkten; HD=Hämodialyse, HF=Hämofiltration, m=männlich, n=Anzahl der Patienten, PD=Peritonealdialyse, PH=Pulmonale Hypertonie, RHK=Rechtsherzkatheterisierung, w=weiblich.

## 5 Diskussion

Zahlreiche nichtinvasive echokardiographische Studien beschreiben hohe Prävalenzraten von 17-56% für eine PH bei terminaler Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysetherapie (1; 28; 24; 50; 66; 91; 118; 130). In der PEPPER-Studie wurde durch Rechtsherzkatheterisierung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz der WHO-FC  $\geq$  II einer Gruppe mit Hämodialyse und einer Gruppe ohne Dialysetherapie eine Prävalenz für die präkapilläre PH von 13% erhoben (86).

In dieser Arbeit wird untersucht, wie hoch die Prävalenz von pulmonalen Zirkulationsveränderung bzw. pulmonaler Hypertonie bei Dialysepatienten des Dialysezentrums der medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen vor und nach Körperflüssigkeitsmanagement ist. Zu diesem Zweck erfolgte die Durchführung eines nichtinvasiven Screenings mittels transthorakaler Echokardiographie, Elektrokardiographie und Lungenfunktionsdiagnostik. Bei Verdacht auf eine PH wurde der Körperflüssigkeitsstatus der Patienten mittels Bioimpedanzspektroskopie ermittelt und nach Regulation des Körperflüssigkeitsstatus ein erneutes nichtinvasives Screening auf das Vorliegen von Hinweisen einer PH durchgeführt. Bei fortbestehendem Verdacht wurde eine Rechtsherzkatheterisierung zur Diagnosesicherung durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 52 Patienten mit vorliegendem Einverständnis analysiert, zugehörige Daten und Messwerte wurden in einer Datenbank gesammelt. Nach dem ersten nichtinvasiven Screening ergab sich mit dem Verdacht auf eine PH eine Prävalenz von 23,1%. Eine weitere Diagnostik erfolgte nur bei den Patienten mit initial auffälligem Screening. In dem zweiten nichtinvasiven Screening nach Regulation des Körperflüssigkeitsstatus reduzierte sich die Prävalenz der PH, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, auf 7,7%. In der kleineren Gruppe des 2. Screenings (n=7) lag die Prävalenz einer PH allerdings bei 57,1% (n=4). Nach Rechtsherzkatheterisierung bestätigte sich bei zwei Patienten die Verdachtsdiagnose der pulmonalen Hypertonie. Somit liegt die endgültige Prävalenz einer pulmonalen Hypertonie bei terminaler Niereninsuffizienz nach invasiver Diagnosesicherung in unserem Patientenkollektiv bei 3,8%.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die nichtinvasiv evaluierte Prävalenz der PH bei terminaler Niereninsuffizienz unter Dialysetherapie fälschlicherweise zu hoch eingeschätzt wird und vom Körperflüssigkeitsstatus beeinflusst wird.

Ein weiteres Ziel war die Charakterisierung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie bei Dialysepatienten mit hämodynamischer Charakterisierung der PH (prä-/postkapillär), zugrundeliegender Nierenerkrankung, Art des Dialyseverfahrens, Dauer der terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysebehandlung, Komorbiditäten und des Körperflüssigkeitsstatus.

## 5.1 Ergebnisse des 1. nichtinvasiven Screenings auf PH

Mit unserem 1. nichtinvasiven Screening ergibt sich für unser Patientenkollektiv eine Prävalenz für die PH bei terminaler Niereninsuffizienz mit Dialysetherapie von 23,1% nach den Kriterien der ESC/ERS Richtlinien für die Diagnostik und Therapie der PH von 2015 (35).

**EKG:** Laut EKG bestehen nur bei 8,1% von 49 Patienten Hinweise für eine PH. Wie auch in der Leitlinie für die Diagnostik der PH beschrieben wird, liegen bei leichter PH meist noch keine EKG-Veränderungen vor, zudem schließt ein unauffälliges EKG das Vorliegen einer PH nicht aus (71). Veränderungen im EKG sind nur wenig sensitiv für eine PH (69). Bei den Patienten mit V. a. PH in unserem 1. Screening besteht ein signifikanter Zusammenhang mit dem Sokolow-Lyon-Index, sowohl bei auffälligem RV-Sokolow-Lyon-Index als auch bei auffälligem LV-Sokolow-Lyon-Index. Es kann jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit dem Sokolow-Lyon-Index und einer Überwässerung dargestellt werden. Wie in der aktuellen Leitlinie der PH beschrieben wird (35), gibt die EKG-Untersuchung bei unserem Patientenkollektiv signifikante Hinweise auf eine kardiale Belastung mit ventrikulären Hypertrophiezeichen. Ob diese aufgrund einer Überwässerung bestehen oder aufgrund einer PH, ist hieraus jedoch nicht zu schließen. Bei Patienten mit Überwässerung besteht allerdings ein signifikanter Zusammenhang mit dem Lagetyp im EKG. Wie in Abbildung 10 dargestellt, kann bei überwässerten Patienten vor allem ein Linkstyp oder überdrehter Linkstyp ermittelt werden (80%). Die linksventrikuläre Hypertrophie erhöht das Mortalitätsrisiko von Dialysepatienten und wird in Studien typischerweise bei chronischer Überwässerung beschrieben (10; 68; 125). Als typische Hinweise für eine PH im EKG gelten Zeichen der Rechtsherzbelastung mit Abweichung der QRS-Achse nach rechts bei Patienten mit Belastungsdyspnoe (46; 70). In unserem Patientenkollektiv liegt also die Vermutung nahe, dass die Zeichen der ventrikulären Hypertrophie, bei vor allem Linksdeviation des QRS-Komplexes, auf einer chronischen Überwässerung basieren und bei einzelnen Patienten auch Zeichen der Rechtsherzbelastung als Hinweis für eine PH vorliegen. Um einen Zusammenhang zwischen EKG-Veränderungen und linksventrikulären

Hypertrophiezeichen durch Überwässerung zu validieren, wäre eine Kontroll-EKG-Untersuchung nach Regulation des Körperflüssigkeitsstatus mittels Bioimpedanzspektroskopie ggf. sinnvoll gewesen und ist z. B. für nachfolgende Studien zu empfehlen.

**Lungenfunktion:** In der Lungenfunktionsdiagnostik bestehen bei 33,3% von 51 Patienten Hinweise für eine PH bzw. eine vorliegende Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankung. Es bestehen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen gemessenen Parametern und dem V. a. eine PH. Bei überwässerten Patienten ist die Diffusionskapazität (DLCOc-SB in Prozent) in unserem Patientenkollektiv signifikant niedriger als bei Patienten unter Normovolämie (siehe Abb. 11). Inbegriffen sind hier die Patienten, bei denen eine Bioimpedanzspektroskopie bei V. a. PH durchgeführt wurde. Ein Zusammenhang zwischen PH und erniedrigtem Hämoglobin, wie es von Yigla et al. beschrieben wurde (130), ist in unserem Patientenkollektiv nicht vorhanden.

**TTE:** Mit der Echokardiographie ergibt sich bei 23,1% von 51 Patienten der Verdacht auf eine PH. Der Verdacht kann anhand typischer echokardiographischer Kriterien für eine PH gestellt werden: Signifikante Zusammenhänge bestehen zwischen dem V. a. eine PH und sPAP, ZVD, Dilatation des RV, Dilatation des LV, Dilatation des linken Atriums (LA), einer Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie dem Durchmesser der Vena cava inferior in Millimetern (mm). Es besteht auch eine signifikante Korrelation zwischen dem Durchmesser der Vena cava inferior und einer Überwässerung. Besonders der Zusammenhang mit den dilatierten linken Herzhöhlen, dem Durchmesser der Vena cava inferior und dem ZVD legt nahe, dass die Verdachtsdiagnose einer PH durch Überwässerung beeinflusst wird. Bei Dialyse-Patienten ist die Messung der Vena cava inferior eine Standardmethode um den Flüssigkeitsstatus zu ermitteln, sie wird mittlerweile immer häufiger durch die Bioimpedanzspektroskopie ersetzt. Auch die dilatierten linken Herzhöhlen werden als typisches Zeichen bei überwässerten Dialyse-Patienten beschrieben (21) und auch typischerweise bei Dialyse-Patienten mit PH (2). Die signifikanten Zusammenhänge von dem V. a. eine PH mit dem sPAP und einer Trikuspidalinsuffizienz waren als typische Merkmale für eine PH zu erwarten.

Aus den Ergebnissen des 1. nichtinvasiven Screenings auf PH gibt die Durchführung eines EKG's und einer Lungenfunktionsdiagnostik hilfreiche Hinweise auf das Vorliegen einer PH, die Parameter sind jedoch unspezifisch, wie es bereits in Studien zur Diagnostik der PH beschrieben wird (35; 47). Aus diesem Grund und wegen der deutlich divergierenden Prävalenzangaben der nichtinvasiven Screening-Methoden im 1.

Screening auf PH wurde im 2. Screening nur noch die transthorakale Echokardiographie durchgeführt, die als Goldstandard zur Diagnostik der PH gilt (35).

**Körperflüssigkeitsstatus:** Bei Hinweisen auf das Vorliegen einer PH im 1. nichtinvasiven Screening erfolgte eine Untersuchung dieser Patienten auf das Bestehen einer Überwässerung. Hierzu wurden die aktuellen Körpermaße ermittelt, eine klinische Untersuchung auf das Vorhandensein von Ödemen durchgeführt und der Blutdruck vor und nach Dialyse ermittelt. Zudem wurde der Körperflüssigkeitsstatus mittels Bioimpedanzspektroskopie gemessen. Dieses Verfahren hat einen immer höheren Stellenwert in der Ermittlung des Volumenstatus bei Dialyse-Patienten und ist bereits in einigen Studien, mit dem Ziel eine Normovolämie zu erreichen, erfolgreich untersucht (62; 75; 77; 119; 126). In unserem Patientenkollektiv waren 62,5% der Patienten, die sich nach Verdachtsdiagnose einer PH zu weiteren Untersuchungen bereit erklärt haben (n=8), laut Untersuchungsergebnis überwässert. In der klinischen Untersuchung konnten nur bei einem Patienten periphere Ödeme festgestellt werden. Zwischen den Blutdruckmessungen vor und nach Dialysetherapie ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit einer Überwässerung oder dem V. a. eine PH. Nur zwischen der Diagnose der Überwässerung und dem V. a. eine PH kann eine hohe Signifikanz mit  $p < 0,001$  ermittelt werden. Anhand der klinischen Untersuchung mit Ermittlung des Körpergewichts und Blutdruckmessung können in unserem Patientenkollektiv keine ausreichenden Hinweise auf das Bestehen einer Überwässerung ermittelt werden. Die Bioimpedanzspektroskopie hat sich als objektive Messmethode in dieser Studie als sehr hilfreich bei der Ermittlung des Körperflüssigkeitsstatus erwiesen. Eine Kontrolle der Normovolämie mittels Bioimpedanzspektroskopie nach Regulation des Hydratationszustandes der Patienten wurde in dieser Studie nicht durchgeführt.

## 5.2 Ergebnisse des 2. nichtinvasiven Screenings auf PH

Durch die transthorakale Echokardiographie an sieben Patienten mit V. a. eine PH im 1. Screening, bestanden bei vier der Patienten weiterhin Hinweise auf das Vorliegen einer PH. Die Prävalenz der PH hat sich, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv der Studie, somit auf 7,7% reduziert. Ein signifikanter Zusammenhang besteht nach wie vor zwischen dem sPAP und dem V. a. eine PH sowie zwischen der Größe des linken Ventrikels und dem V. a. eine PH. Die weiteren Zusammenhänge, welche im 1. Screening beschrieben sind, bestätigen sich nun nicht mehr. Die Größe von RA und RV kann durch Druckbelastung bei sekundärer PH durch Volumenbelastung des linken

Herzens erweitert sein und ist somit möglicherweise abhängig vom Körperflüssigkeitsstatus. In unserem Patientenkollektiv liegt keine signifikante Korrelation zwischen der Größe von RA und RV mit dem Bestehen einer Überwässerung vor, dennoch besteht im 2. nichtinvasiven Screening auch keine signifikante Korrelation mehr zwischen der Größe der rechtsseitigen Herzhöhlen und dem V. a. eine PH, wie es noch im 1. Screening der Fall war. Dies kann also als eine erfolgreiche Regulation des Körperflüssigkeitsstatus mit Erreichen einer Normovolämie nach Bioimpedanzspektroskopie interpretiert werden. Für eine genauere Beurteilung mit möglichst signifikantem Ergebnis sind an dieser Stelle weitere Studien notwendig, u. a. mit größerer Fallzahl und mehrzeitiger Bioimpedanzspektroskopie.

### **5.3 Patientencharakteristika und mögliche Risikofaktoren**

Bei Auswertung der Charakteristika in unserem Patientenkollektiv ergeben sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem V. a. eine PH nach 2. nichtinvasiven Screening und der Art des Dialyseverfahrens sowie der Art des Dialyseshunts. Alle vier Patienten, bei denen auch nach 2. Screening ein V. a. PH bestand, erhielten eine regelmäßige extracorporale Dialysetherapie über einen arteriovenösen Shunt. Das Signifikanzniveau liegt hier jeweils bei  $p < 0,001$ . Unter Beachtung der geringen Fallzahl und ungleicher Verteilung von HD und PD Patienten, zeigt sich in unserem Patientenkollektiv eine gewisse Verbindung zwischen PH und der Art des Dialyseverfahrens, da doch beide Patienten mit manifester PH über einen arteriovenösen Shunt dialysiert wurden. Bereits 2003 beschrieben Yigla et al. eine Prävalenz für PH von bis zu 40% bei Langzeit-Dialysepatienten unter Hämodialyse mit operativ angelegtem arteriovenösen Shunt (129). Das Studienkollektiv war mit 58 Patienten ähnlich groß. Die nichtinvasive Diagnostik wurde mittels Echokardiographie eine Stunde nach Dialyse durchgeführt, um Fehleinschätzungen durch Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden. Im Falle der in dieser Arbeit diskutierten Studie, gibt es nach dem 1. nichtinvasiven Screening noch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem V. a. eine PH und des Dialyseverfahrens oder der Art des Dialyseshunts.

Auch bei den weiteren Charakteristika wie Alter der Patienten, Geschlecht, Nierenerkrankung, Zustand nach Nierentransplantation oder Leistung zur Nierentransplantation, Anzahl der Jahre unter Dialysetherapie, Shunt-Lokalisation, Blutfluss über den Shunt und einer Restdiurese gab es bei unserem Patientenkollektiv keine signifikanten Zusammenhänge mit dem V. a. eine PH, weder im 1. noch im 2. nichtinvasiven Screening.

Bei Auswertung der Komorbiditäten kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer COPD und dem V. a. PH im 1. nichtinvasiven Screening ermittelt werden ( $p=0,009$ ). Zudem besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verteilung des NYHA-Stadiums der Patienten vor dem 1. Screening und dem V. a. eine PH im 1. nichtinvasiven Screening ( $p=0,016$ ), siehe Abbildung 9. In der Verteilung der NYHA-Stadien besteht bei Patienten mit V. a. eine PH häufiger ein höhergradiges NYHA-Stadium des II.-III. Grades. Es kann jedoch kein Zusammenhang mit einer Überwässerung gestellt werden.

#### **5.4 Diskussion der Methodik**

Dass der Körperflüssigkeitsstatus einen Einfluss auf echokardiographische Parameter haben kann, wurde bereits in früheren Studien vermutet. Yigla et al. führten in ihrer Untersuchung der PH bei terminaler Niereninsuffizienz die Echokardiographie daher jeweils eine Stunde nach Ende der Dialysetherapie durch, um die Messergebnisse möglichst bei Normovolämie zu ermitteln (130). In der PEPPER-Studie wurde die Prävalenz der PH bei terminaler Niereninsuffizienz durch die invasive Methode der Rechtsherzkatheterisierung ermittelt. Die Untersuchung erfolgte zunächst vor Dialysetherapie und wurde bei einem mPAP von  $\geq 25$ mmHg nach Dialysetherapie wiederholt, um ggf. Einflüsse des Körperflüssigkeitsstatus oder hämodynamische Veränderungen zu ermitteln (86).

In unserem Patientenkollektiv war eine Durchführung der Screening-Untersuchungen strikt nach Dialysetherapie nicht möglich. Zudem war es Ziel, die Prävalenz der PH bei Dialysepatienten aufgrund terminaler Niereninsuffizienz durch nichtinvasive Methoden zu ermitteln. Da die Prävalenz für eine präkapilläre PH bereits in der PEPPER-Studie nach Dialysetherapie niedriger war als vor Dialysetherapie (86) und auch in einigen weiteren Studien hämodynamische Veränderungen bei zu hohem Körperflüssigkeitsstatus im Sinne einer Überwässerung beschrieben werden, erfolgte in unserer Studie, bei Patienten mit Verdacht auf eine PH im 1. nichtinvasiven Screening auf PH, die Ermittlung des Körperflüssigkeitsstatus durch Bioimpedanzspektroskopie. Diese Messung wurde bei den Patienten vor Dialysetherapie durchgeführt, sodass anschließend eine Anpassung des Dialyseregimes durch die zuständigen Nephrologen unseres Dialysezentrums durchgeführt werden konnte. Bei 62,5% unserer Patienten mit V. a. PH ergab das Messergebnis eine Überwässerung von im Mittel  $+1,511$  (SD 2,66), bei jedoch geringer Fallzahl mit acht Patienten. In Abbildung 8 ist der Gewichtsverlauf der sieben Patienten, die am 2. nichtinvasiven Screening auf PH teilgenommen haben,

dargestellt. Es konnte nicht in allen Fällen eine tatsächliche Gewichtsreduktion erreicht werden. Bei zwei Patienten bestand allerdings nach Gewichtsreduktion im 2. Screening durch transthorakale Echokardiographie kein Verdacht mehr auf das Vorliegen einer PH. Bei zwei weiteren Patienten konnte vor dem 2. Screening nach Anpassung des Körperflüssigkeitsstatus leider kein aktuelles Gewicht erhoben werden, bei beiden bestand jedoch auch weiterhin der V. a. eine PH. Ein Patient hatte trotz Gewichtszunahme im 2. Screening keine echokardiographischen Hinweise mehr auf das Vorliegen einer PH. Bei den übrigen zwei Patienten bestand trotz Reduktion des Gesamtkörperwassers mit gemessenem Gewichtsverlust weiterhin der V. a. eine PH.

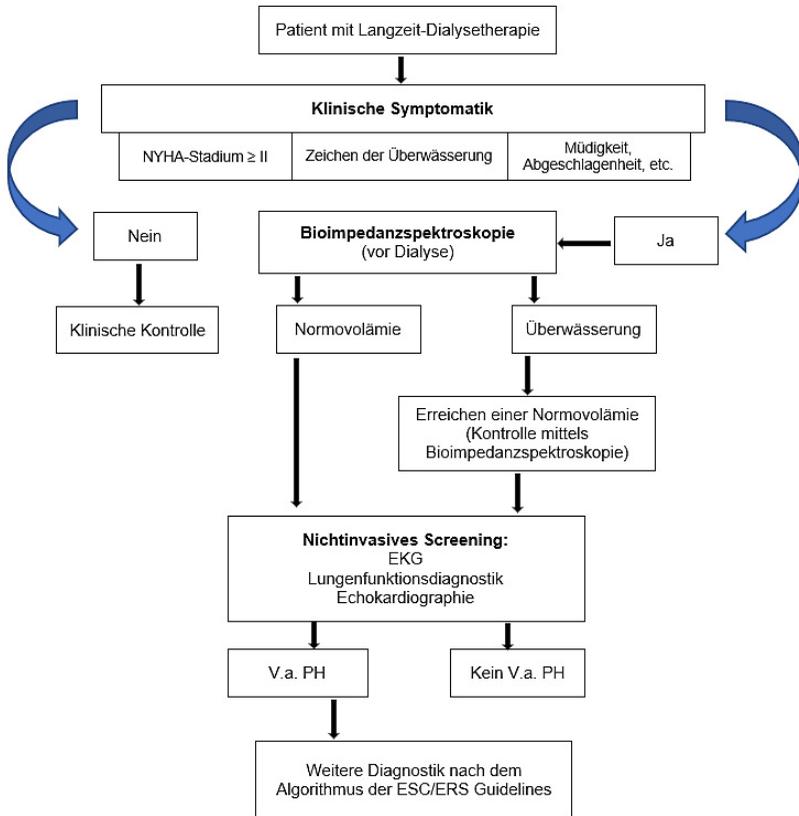
Im Rahmen der hier diskutierten Studie ist die Bioimpedanzspektroskopie ein nützliches diagnostisches Verfahren, um den Körperflüssigkeitsstatus zu ermitteln und durch jeweilige Anpassung des Dialyseverfahrens mögliche Einflüsse einer bestehenden Überwässerung auf Hämodynamik, z. B. mit Veränderungen von sPAP und ZVD und auch die Größe der rechtsseitigen Herzhöhlen, zu reduzieren. Anhand der Ergebnisse kann ein Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer Überwässerung und einer erhöhten Prävalenz auf PH bei terminaler Niereninsuffizienz gestellt werden. Um genauere und signifikante Ergebnisse zu ermitteln, müsste das nichtinvasive Screening mit Ermittlung des Körperflüssigkeitsstatus jedoch bei einer deutlich größeren Fallzahl ermittelt werden. Nach Möglichkeit sollte das nichtinvasive Screening an festen Zeitpunkten nach Dialysetherapie und Bioimpedanzspektroskopie durchgeführt werden, um die Messergebnisse in Normovolämie zu ermitteln.

## **5.5 Ausblick**

Das Bestehen einer pulmonalen Hypertonie bei terminaler Niereninsuffizienz wird in mehreren Studien als großer Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen und eine erhöhte Mortalität beschrieben (2; 94). Zudem beschreiben Chazot und Wabel et al. in einer Studie von 2012 die Wichtigkeit, eine Normovolämie bei Dialyse-Patienten zu erreichen, um das Langzeit-Überleben zu verbessern (13). Wir haben in dieser Studie einen Zusammenhang zwischen der Prävalenz einer PH und einer Überwässerung bei Langzeit-Dialyse-Patienten dargestellt. Mit Regulation des Körperflüssigkeitsstatus konnten wir die Prävalenz der PH in unserem Patientenkollektiv deutlich reduzieren (von 23,1% auf 3,8%). Um also das Langzeit-Überleben von Dialysepatienten zu verbessern und die PH als Komplikation der terminalen Niereninsuffizienz zu vermeiden, ist das Erreichen einer Normovolämie wichtig. Zudem wird die Prävalenz bei Überwässerung von Dialyse-Patienten fälschlicherweise zu hoch eingeschätzt, wie sich in dieser Studie

zeigt. Als Risikofaktoren für die PH bei terminaler Niereninsuffizienz spielt bei unserem Patientenkollektiv das extracorporale Dialyseverfahren über einen arteriovenösen Shunt eine Rolle sowie der Schweregrad der Belastungsdyspnoe nach NYHA-Klassifikation. Die endgültige Prävalenz der PH bei terminaler Niereninsuffizienz ist in unserer Studie mit 3,8% deutlich geringer als bisher in anderen Studien angenommen. Da die PH aber eine Komplikation oder Begleiterkrankung bei terminaler Niereninsuffizienz mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen ist, empfehlen wir bei Bestehen von Risikofaktoren und klinischen Anzeichen für eine PH, ein Screening auf das Vorliegen einer PH durchzuführen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie ist in Abbildung 15 ein zunächst nichtinvasiver Screening-Algorithmus für Dialysepatienten mit Hinweisen auf eine PH zur Anwendung vorgeschlagen (siehe unten). Auch Bondermann et al. haben in einer retrospektiven Studie im Jahre 2011 einen nichtinvasiven Screening-Algorithmus erarbeitet, um unnötige invasive Untersuchungen mittels Rechtsherzkatheterisierung zu vermeiden (7). Dieser Algorithmus ist allerdings nicht speziell auf Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bezogen und basiert auf der Durchführung eines EKGs und der Bestimmung des NT-proBNP-Spiegels bei Patienten mit auffälliger Echokardiographie (7).

Der Fokus in unserer Studie liegt auf einer Ermittlung der Prävalenz der PH bei terminaler Niereninsuffizienz und möglicher Risikofaktoren. Andere Studien basieren mittlerweile aber auch auf der Ermittlung von Zusammenhängen zwischen der PH und den dadurch entstehenden Auswirkungen auf die Nierenfunktion oder auf die Auswirkungen bei Nierentransplantation. Die PH wird als häufige Begleiterkrankung bei Dialyse-Patienten beschrieben, die für eine Nierentransplantation gelistet sind (8) und gilt auch als Risikofaktor für ein frühes Transplantatversagen (132). In unserem Patientenkollektiv kann kein Zusammenhang zwischen dem V. a. eine PH und einer bereits erfolgten Nierentransplantation oder Patienten, die für eine Transplantation gelistet sind, gestellt werden. Somit ergibt sich in unserer Studie kein Hinweis für ein erhöhtes Risiko einer PH bei Nierentransplantation. Ein nichtinvasives Screening, z. B. nach dem in Abbildung 15 dargestellten Algorithmus, kann vor einer Nierentransplantation dennoch sinnvoll sein, um das Risiko für ein frühes Transplantatversagen ggf. zu reduzieren. Um die Zusammenhänge der kardio-pulmonal-renalren Achse besser zu verstehen, bedarf es noch weiteren Studien, wie auch Naranjo et al. in einem aktuellen Review beschreiben (80).



**Abb. 15:** Screening-Algorithmus bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Verdacht auf PH als Empfehlung basierend auf den Ergebnissen der hier diskutierten Studie; EKG=Elektrokardiographie, ESC=European Society of Cardiology, ERS=European Respiratory Society, PH=Pulmonale Hypertonie

## 6 Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die pulmonale Hypertonie (PH) eine häufig beschriebene Komplikation mit unterschiedlicher Ätiologie. Die Prävalenzangaben liegen zwischen 17-56%. Ein Zusammenhang mit einer Volumenüberladung bei Dialysepatienten und der PH wird vermutet. Ziel dieser Studie ist also die Ermittlung der Prävalenz auf PH bei Dialysepatienten unter Normovolämie.

Methoden: Unter 69 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz des Dialysezentrums der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen, wurden 52 Patienten eingeschlossen und an diesen ein nichtinvasives Screening auf PH mittels Elektrokardiographie, Lungenfunktionsdiagnostik und transthorakaler Echokardiographie durchgeführt. Bei Verdacht auf eine PH, nach Diagnose-Kriterien der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie, erfolgte die Messung der Flüssigkeitsretention durch Bioimpedanzspektroskopie mit einem „Body Composition Monitor“ (BCM) sowie die Einstellung der Flüssigkeitslevels möglichst auf eine Normovolämie. Bei Normovolämie erfolgte bei diesen Patienten ein 2. nichtinvasives Screening mittels transthorakaler Echokardiographie und anschließend eine weitere diagnostische Abklärung durch Rechtsherzkatheterisierung, wenn echokardiographisch weiterhin Hinweise für eine PH bestanden. Patienten ohne V. a. eine PH wurden nach 1. Screening keiner weiteren Diagnostik unterzogen.

Ergebnisse: Die Prävalenz der PH liegt in unserem Patientenkollektiv nach dem 1. nichtinvasiven Screening bei 23,1%, nach Regulation des Körperflüssigkeitsstatus mit dem Ziel einer Normovolämie bei 7,7% und reduziert sich nach Rechtsherzkatheterisierung, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, auf nur 3,8%. Die PH ist in unserer Kohorte also häufig mit Überwässerung assoziiert, was zu einer erhöhten Prävalenz führt. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen der Überwässerung und V. a. PH im 1. Screening. Risikofaktoren für eine PH bei terminaler Niereninsuffizienz sind in unserem Patientenkollektiv die Überwässerung, das extracorporale Dialyseverfahren sowie der Schweregrad der Belastungsdyspnoe, eingeteilt in NYHA-Stadien.

## 7 Abstract

**Background:** In patients with end stage renal disease (ESRD), pulmonary hypertension (PH) is a frequently described complication with different etiologies and a prevalence between 17-56%. We evaluated the impact of fluid retention measured by bioimpedance on the prevalence of PH in this patient cohort.

**Methods:** Among 69 patients with ESRD at the dialysis center of the Medical Clinic II of the University Hospital Gießen, 52 patients participated in the study undergoing a noninvasive PH screening. Patients were measured using electrocardiography, pulmonary function test and transthoracic echocardiography. If following these examinations a PH was suspected according to the diagnostic criteria of the current ESC/ERS Guideline, patients underwent a measurement of fluid retention by bioimpedance spectroscopy with a body composition monitor (BCM) followed by the adjustment of fluid levels to normovolemia as far as possible. A second noninvasive screening was performed in this patient cohort after reaching normovolemia using transthoracic echocardiography. If signs for PH persisted, patients underwent right heart catheterization for further assessment. Other patients without suspicious results underwent no more diagnostic tests.

**Results:** In the initial assessment after the first noninvasive screening, the prevalence of PH is about 23.1%. After adjustment of fluid levels with reaching normovolemia as far as possible the prevalence of PH is reduced to 7.7% and after right heart catheterization to 3.8%. In our cohort of patients with ESRD the PH is frequently related to fluid retention, leading to an increased prevalence of PH. There is a significant correlation ( $p < 0.001$ ) between fluid retention and suspected PH in the first noninvasive screening. Fluid retention, the extracorporal dialysis procedure as well as the severity of dyspnea (according to the NYHA classification) were found as risk factors for PH in patients with ESRD.

## 8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis	Seite
Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf PH	13
Abbildung 2: Therapiealgorithmus der PH	22
Abbildung 3: Ablauf der Studie	31
Abbildung 4: Body Composition Monitor von Fresenius Medical Care	34
Abbildung 5: Positionierung der Einmalelektroden zur Bioimpedanz-Spektroskopie	34
Abbildung 6: Verteilung der nephrologischen Grunderkrankung/ Nierenerkrankung des Patientenkollektivs	37
Abbildung 7: Verteilung der Dialyseverfahren des Patientenkollektivs	37
Abbildung 8: Darstellung des Gewichtsverlaufs der Patienten, die am 2. Screening teilgenommen haben	41
Abbildung 9: Verteilung der NYHA-Stadien in Bezug auf V. a. PH oder keinem V. a. PH durch das 1. nichtinvasive Screening auf PH	45
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der mittels EKG ermittelten Lagetypen in Bezug auf den Status Überwässerung	46
Abbildung 11: Darstellung der Verteilung der Diffusionskapazität DLCOc-SB in Prozent (%) bei Patienten mit und ohne Verdacht auf PH im 1. nichtinvasiven Screening.	47
Abbildung 12: Darstellung der Verteilung der Diffusionskapazität DLCOc-SB in Prozent (%) bei Patienten mit und ohne Überwässerung nach 1. nichtinvasiven Screening	47
Abbildung 13: Darstellung des Verlaufs der echokardiographisch erhobenen Parameter sPAP und ZVD im 1. und 2. Screening	50
Abbildung 14: Verlauf der Studie mit Prävalenz-Angabe der PH von Beginn bis zur Rechtsherzkatheterisierung	51
Abbildung 15: Screening-Algorithmus bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Verdacht auf PH	60

<b>8.2 Tabellenverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
Tabelle 1:	Hämodynamische Definition der PH	1
Tabelle 2:	Aktualisierte Klassifikation zur pulmonalen Hypertonie nach Simonneau 2013 und modifiziert 2015	4
Tabelle 3:	Funktionelle Klassifikation der PH in 4 Schweregrade bzw. WHO-Funktionsklassen (WHO-FC) nach europäischer Leitlinie zur PH	6
Tabelle 4:	Kriterien zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer PH mittels transthorakaler Echokardiographie bei Patienten mit V. a. PH	8
Tabelle 5:	Nebenkriterien zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer PH mittels transthorakaler Echokardiographie bei Patienten mit V. a. PH	9
Tabelle 6:	Therapieziele der PH	15
Tabelle 7:	Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie	30
Tabelle 8:	Kriterien für einen Verdacht auf eine PH mittels nicht-invasivem Screening im Rahmen der Studie	42
Tabelle 9:	Darstellung der mittels Rechtsherzkatheterisierung in Ruhe gemessenen Parameter der 3 Patienten mit V. a. PH im nicht-invasivem Screening auf PH	43
Tabelle 10:	Korrelation von Anamnesedaten und klinischen Parametern bei Beginn des 1. Screenings auf PH mit V. a. PH im 1. und 2. Screening	44
Tabelle 11:	Korrelation echokardiographischer Parameter des 1. Screenings auf PH mit dem V. a. PH nach 1. Screening und einer Überwässerung	48
Tabelle 12:	Korrelation echokardiographischer Parameter des 2. Screenings auf PH mit dem V. a. PH nach 2. Screening	49

### 8.3 Literaturverzeichnis

- 1 Abdelwhab, Saeed; Elshinnawy, Samah (2008): Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. In: *American journal of nephrology* 28 (6), S. 990–997. DOI: 10.1159/000146076.
- 2 Agarwal, R. (2012): Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 (10), S. 3908–3914. DOI: 10.1093/ndt/gfr661.
- 3 Albrecht, T.; Blomley, M. J.; Cosgrove, D. O.; Taylor-Robinson, S. D.; Jayaram, V.; Eckersley, R. et al. (1999): Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. In: *Lancet* 353 (9164), S. 1579–1583. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06373-9.
- 4 Arnaud Resten, Sophie Maitre, Marc Humbert, Anne Rabiller, Olivier Sitbon, Frédérique Capron, Gérald Simonneau, and Dominique Musset: Pulmonary Hypertension: CT of the Chest in Pulmonary Venooclusive Disease.
- 5 Badesch, David B.; Champion, Hunter C.; Sanchez, Miguel Angel Gomez; Hoepfer, Marius M.; Loyd, James E.; Manes, Alessandra et al. (2009): Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (1 Suppl), S55-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011.
- 6 Barst, R. J.; Rubin, L. J.; Long, W. A.; McGoon, M. D.; Rich, S.; Badesch, D. B. et al. (1996): A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. In: *The New England journal of medicine* 334 (5), S. 296–301. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
- 7 Bonderman, D.; Wexberg, P.; Martischinig, A. M.; Heinzl, H.; Lang, M-B; Sadushi, R. et al. (2011): A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. In: *Eur Respir J* 37 (5), S. 1096–1103. DOI: 10.1183/09031936.00089610.
- 8 Bozbas, S. S.; Akcay, S.; Altin, C.; Bozbas, H.; Karacaglar, E.; Kanyilmaz, S. et al. (2009): Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. In: *Transplantation proceedings* 41 (7), S. 2753–2756. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.07.049.
- 9 Budhiraja, Rohit; Tuder, Rubin M.; Hassoun, Paul M. (2004): Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. In: *Circulation* 109 (2), S. 159–165. DOI: 10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50.
- 10 Cader, Rizna Abdul; Ibrahim, Osama Ali; Paul, Samir; Gafor, Halim Abdul; Mohd, Rozita (2014): Left ventricular hypertrophy and chronic fluid overload in peritoneal dialysis patients. In: *International urology and nephrology* 46 (6), S. 1209–1215. DOI: 10.1007/s11255-013-0615-8.
- 11 Chan, Leighton; Chin, Lisa M K; Kennedy, Michelle; Woolstenhulme, Joshua G.; Nathan, Steven D.; Weinstein, Ali A. et al. (2013): Benefits of intensive treadmill exercise training on

- cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. In: *Chest* 143 (2), S. 333–343. DOI: 10.1378/chest.12-0993.
- 12 Channick, Richard N.; Simonneau, Gérald; Sitbon, Olivier; Robbins, Ivan M.; Frost, Adaani; Tapsos, Victor F. et al. (2001): Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. A randomised placebocontrolled study. In: *The Lancet* 358 (9288), S. 1119–1123. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
  - 13 Chazot, Charles; Wabel, Peter; Chamney, Paul; Moissl, Ulrich; Wieskotten, Sebastian; Wizemann, Volker (2012): Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 (6), S. 2404–2410. DOI: 10.1093/ndt/gfr678.
  - 14 Christman, B. W.; McPherson, C. D.; Newman, J. H.; King, G. A.; Bernard, G. R.; Groves, B. M.; Loyd, J. E. (1992): An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. In: *N. Engl. J. Med.* 327 (2), S. 70–75. DOI: 10.1056/NEJM199207093270202.
  - 15 Conger, J. D.; Hammond, W. S.; Alfrey, A. C.; Contiguglia, S. R.; Stanford, R. E.; Huffer, W. E. (1975): Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Clinical and pathologic studies. In: *Ann Intern Med* 83 (3), S. 330–336.
  - 16 Coresh, Josef; Selvin, Elizabeth; Stevens, Lesley A.; Manzi, Jane; Kusek, John W.; Eggers, Paul et al. (2007): Prevalence of chronic kidney disease in the United States 298 (17), S. 2038–2047. DOI: 10.1001/jama.298.17.2038.
  - 17 D.B. Badesch, V.F. Tapsos, M.D. McGoon, B.H. Brundage, L.J. Rubin, F.M. Wigley, S. Rich, R.J. Barst, P.S. Barrett, K.M. Kral, M.M. Jöbsis, J.E. Loyd, S. Murali, A. Frost, R. Giris, R.C. Bourge, D.D. Ralph, C.G. Elliott, N.S. Hill, D. Langleben, R.J. Schilz, V.V. McLaughlin, I.M. Robbins, B.M. Groves, S. Shapiro, T.A. Medsger Jr., S.P. Gaine, E. Horn, J.C. Decker, and K. Knob. (2000): The Efficacy of the Drug Epoprostenol in the Treatment of Pulmonary Hypertension Associated with Scleroderma. In: *Ann Intern Med* 132 (6), S. 425. DOI: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00027.
  - 18 D'Alonzo, Gilbert E. (1991): Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. In: *Ann Intern Med* 115 (5), S. 343. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
  - 19 DAVID T. DRESDALE, ROBERT J. MICHOTOM and MARTIN SCHULTZ (1954): Recent study in pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance.
  - 20 Eickelberg, O.; Seeger, W. (2005): Pulmonary hypertension: pathophysiology, genetics and functional genomics. In: *Internist (Berl)* 46 (7), S. 759–768. DOI: 10.1007/s00108-005-1431-8.
  - 21 Enia, G.; Mallamaci, F.; Benedetto, F. A.; Panuccio, V.; Parlongo, S.; Cutrupi, S. et al. (2001): Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 16 (7), S. 1459–1464.
  - 22 Evgenov, Oleg V.; Pacher, Pal; Schmidt, Peter M.; Hasko, Gyorgy; Schmidt, Harald H H W; Stasch, Johannes-Peter (2006): NO-independent stimulators and activators of soluble

- guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. In: *Nature reviews. Drug discovery* 5 (9), S. 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
- 23 Eyries, Melanie; Montani, David; Girerd, Barbara; Perret, Claire; Leroy, Anne; Lonjou, Christine et al. (2014): EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. In: *Nature genetics* 46 (1), S. 65–69. DOI: 10.1038/ng.2844.
- 24 Fabbian, Fabio; Cantelli, Stefano; Molino, Christian; Pala, Marco; Longhini, Carlo; Portaluppi, Francesco (2010): Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional italian study. In: *International Journal of Nephrology* 2011, S. 283475. DOI: 10.4061/2011/283475.
- 25 Faubert, P. F.; Shapiro, W. B.; Porush, J. G.; Chou, S. Y.; Gross, J. M.; Bondi, E.; Gomez-Leon, G. (1980): Pulmonary calcification in hemodialyzed patients detected by technetium-99m diphosphonate scanning. In: *Kidney Int* 18 (1), S. 95–102.
- 26 Fishman, Alfred P. (2004): Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 43 (12 Suppl S), 2S-4S. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.019.
- 27 Frei U., Schober-Halstenberg H.-J. (2008): Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006-2007. In: *Quasi-Niere*.
- 28 Frost, Adaani (2010): A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. In: *IJGM*, S. 279. DOI: 10.2147/IJGM.S12946.
- 29 Fuster, V.; Steele, P. M.; Edwards, W. D.; Gersh, B. J.; McGoon, M. D.; Frye, R. L. (1984): Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. In: *Circulation* 70 (4), S. 580–587.
- 30 Gaine, Sean P.; Rubin, Lewis J. (1998): Primary pulmonary hypertension. In: *The Lancet* 352 (9129), S. 719–725. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)02111-4.
- 31 Galie, N.; Rubin, L. J.; Hoepfer, M. M.; Jansa, P.; Al-Hiti, H.; Meyer, G. M.B. et al. (2008): Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. In: *The Lancet* 371 (9630), S. 2093–2100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
- 32 Galie, Nazzareno; Muller, Katharina; Scalise, Andrea-Viviana; Grunig, Ekkehard (2015): PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J* 45 (5), S. 1314–1322. DOI: 10.1183/09031936.00105914.
- 33 Galie, Nazzareno; Beghetti, Maurice; Gatzoulis, Michael A.; Granton, John; Berger, Rolf M. F.; Lauer, Andrea et al. (2006): Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. In: *Circulation* 114 (1), S. 48–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715.
- 34 Galie, Nazzareno; Badesch, David; Oudiz, Ronald; Simonneau, Gerald; McGoon, Michael D.; Keogh, Anne M. et al. (2005): Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. In:

*Journal of the American College of Cardiology* 46 (3), S. 529–535. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.050.

- 35 Galiè, Nazzareno; Humbert, Marc; Vachiery, Jean-Luc; Gibbs, Simon; Lang, Irene; Torbicki, Adam et al. (2015): 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). In: *European heart journal*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- 36 Galiè, Nazzareno; Corris, Paul A.; Frost, Adaani; Girgis, Reda E.; Granton, John; Jing, Zhi Cheng et al. (2013): Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25), D60-D72. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.031.
- 37 Galiè, Nazzareno; Hoeper, Marius M.; Humbert, Marc; Torbicki, Adam; Vachiery, Jean-Luc; Barbera, Joan Albert et al. (2009): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). In: *Eur. Heart J.* 30 (20), S. 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
- 38 Galiè, Nazzareno; Brundage, Bruce H.; Ghofrani, Hossein A.; Oudiz, Ronald J.; Simonneau, Gerald; Safdar, Zeenat et al. (2009): Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. In: *Circulation* 119 (22), S. 2894–2903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.
- 39 Galiè, Nazzareno; Olschewski, Horst; Oudiz, Ronald J.; Torres, Fernando; Frost, Adaani; Ghofrani, Hossein A. et al. (2008): Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. In: *Circulation* 117 (23), S. 3010–3019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
- 40 Galiè, Nazzareno; Ghofrani, Hossein A.; Torbicki, Adam; Barst, Robyn J.; Rubin, Lewis J.; Badesch, David et al. (2005): Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. In: *N. Engl. J. Med.* 353 (20), S. 2148–2157. DOI: 10.1056/NEJMoa050010.
- 41 Galiè, Nazzareno; Humbert, Marc; Vachiéry, Jean-Luc; Vizza, Carmine Dario; Kneussl, Meinhard; Manes, Alessandra et al. (2002): Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 39 (9), S. 1496–1502. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01786-2.
- 42 Gangji, Azim S.; Helal, Bassam Al; Churchill, David N.; Brimble, K. Scott; Margetts, Peter J. (2008): Association between N-terminal propeptide B-type natriuretic peptide and markers of hypervolemia. In: *Peritoneal Dialysis International* 28 (3), S. 308–311.
- 43 Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Simonneau, Gerald; D'Armini, Andrea M.; Fedullo, Peter; Howard, Luke S.; Jais, Xavier et al. (2017): Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre,

- phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 5 (10), S. 785–794. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30305-3.
- 44 Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Galie, Nazzareno; Grimminger, Friedrich; Grunig, Ekkehard; Humbert, Marc; Jing, Zhi-Cheng et al. (2013): Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. In: *The New England journal of medicine* 369 (4), S. 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
- 45 Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Voswinckel, Robert; Gall, Henning; Schermuly, Ralph; Weissmann, Norbert; Seeger, Werner; Grimminger, Friedrich (2010): Riociguat for pulmonary hypertension. In: *Future cardiology* 6 (2), S. 155–166. DOI: 10.2217/fca.10.5.
- 46 Goncalvesova, E.; Luknar, M.; Lesny, P. (2011): ECG signs of right ventricular hypertrophy may help distinguish pulmonary arterial hypertension and pulmonary hypertension due to left ventricular diastolic dysfunction. In: *Bratislavské lekárske listy* 112 (11), S. 614–618.
- 47 Grünig, E.; Barner, A.; Bell, M.; Claussen, M.; Dandel, M.; Dumitrescu, D. et al. (2010): Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. In: *Dtsch med Wochenschr* 135 (S 03), S67-S77. DOI: 10.1055/s-0030-1263314.
- 48 Hatano S., Strasser T.: Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting, Geneva 1973.
- 49 Haug, C.; Metzeler, A.; Steffgen, J.; Grunert, A. (1994): Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure. In: *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 26 (5), S. 246–249. DOI: 10.1055/s-2007-1001675.
- 50 Havlucu, Y.; Kursat, S.; Ekmekci, C.; Celik, P.; Serter, S.; Bayturan, O.; Dinc, G. (2007): Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. In: *Respiration* 74 (5), S. 503–510. DOI: 10.1159/000102953.
- 51 Herrero, J. A.; Alvarez-Sala, J. L.; Coronel, F.; Moratilla, C.; Gamez, C.; Sanchez-Alarcos, J. M. F.; Barrientos, A. (2002): Pulmonary diffusing capacity in chronic dialysis patients. In: *Respir Med* 96 (7), S. 487–492.
- 52 Higenbottam, T.; Wheeldon, D.; Wells, F.; Wallwork, J. (1984): Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). In: *Lancet* 1 (8385), S. 1046–1047.
- 53 Hoeper, M. (2010): Die pulmonale Hypertonie – historische Entwicklung, derzeitiger Stand der Therapie und Ausblick. In: *Pneumologie* 64 (09), S. 577–582. DOI: 10.1055/s-0030-1255681.
- 54 Hoeper, M. M.; Apitz, C.; Grünig, E.; Halank, M.; Ewert, R.; Kaemmerer, H. et al. (2016): Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (S 01), S33-S41. DOI: 10.1055/s-0042-114526.
- 55 Hoeper, M. M.; Ghofrani, H. A.; Gorenflo, M.; Grünig, E.; Rosenkranz, S.; Schranz, D. (2010): Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. In: *Kardiologie* 4 (3), S. 189–207. DOI: 10.1007/s12181-010-0269-z.

- 56 Hoeper, M. M.; Pletz, M. W.; Golpon, H.; Welte, T. (2007): Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J* 29 (5), S. 944–950. DOI: 10.1183/09031936.00134506.
- 57 Hoeper, Marius M.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grünig, Ekkehard; Klose, Hans; Olschewski, Horst; Rosenkranz, Stephan (2017): Pulmonary Hypertension. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (5), S. 73–84. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0073.
- 58 Hoeper, Marius M.; Bogaard, Harm Jan; Condliffe, Robin; Frantz, Robert; Khanna, Dinesh; Kurzyna, Marcin et al. (2013): Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25), D42-D50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
- 59 Hoeper, Marius M.; Lee, Stephen H.; Voswinckel, Robert; Palazzini, Massimiliano; Jais, Xavier; Marinelli, Alessandro et al. (2006): Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (12), S. 2546–2552. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.061.
- 60 Humbert, M.; Barst, R. J.; Robbins, I. M.; Channick, R. N.; GALIE, N.; Boonstra, A. et al. (2004): Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. In: *The European respiratory journal* 24 (3), S. 353–359. DOI: 10.1183/09031936.04.00028404.
- 61 Iversen, Kasper; Jensen, Annette S.; Jensen, Tim V.; Vejstrup, Niels G.; Sondergaard, Lars (2010): Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. In: *European heart journal* 31 (9), S. 1124–1131. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq011.
- 62 Jaffrin, Michel Y.; Morel, Helene (2008): Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. In: *Medical engineering & physics* 30 (10), S. 1257–1269. DOI: 10.1016/j.medengphy.2008.06.009.
- 63 Jais, Xavier; Olsson, Karen M.; Barbera, Joan A.; Blanco, Isabel; Torbicki, Adam; Peacock, Andrew et al. (2012): Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. In: *Eur. Respir. J.* 40 (4), S. 881–885. DOI: 10.1183/09031936.00141211.
- 64 Jing, Zhi-Cheng; Yu, Zai-Xin; Shen, Jie-Yan; Wu, Bing-Xiang; Xu, Kai-Feng; Zhu, Xian-Yang et al. (2011): Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (12), S. 1723–1729. DOI: 10.1164/rccm.201101-0093OC.
- 65 Jones, D. A.; Benjamin, C. W.; Linseman, D. A. (1995): Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. In: *Mol. Pharmacol.* 48 (5), S. 890–896.
- 66 Kawar, B.; Ellam, T.; Jackson, C.; Kiely, D. G. (2013): Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. In: *American journal of nephrology* 37 (3), S. 281–290. DOI: 10.1159/000348804.

- 67 Kierdorf, H. P. (2006): Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin. In: *Nephrologe* 1 (2), S. 88–96. DOI: 10.1007/s11560-006-0019-1.
- 68 Konings, Constantijn J A M; Kooman, Jeroen P.; Schonck, Marc; Dammers, Ruben; Cheriex, Emiel; Palmans Meulemans, Andrea P. et al. (2002): Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. In: *Peritoneal Dialysis International* 22 (4), S. 477–487.
- 69 Kovacs, G.; Dumitrescu, D.; Barner, A.; Greiner, S.; Grünig, E.; Hager, A. et al. (2016): Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (S 01), S10-S18. DOI: 10.1055/s-0042-114523.
- 70 Kovacs, Gabor; Avian, Alexander; Foris, Vasile; Tscherner, Maria; Kqiku, Xhylsime; Douschan, Philipp et al. (2016): Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. In: *PLoS ONE* 11 (12), e0168706. DOI: 10.1371/journal.pone.0168706.
- 71 Leschke, M.; Wädlich, A.; Waldenmaier, S.; Faehling, M. (2009): Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. In: *Internist* 50 (9), S. 1086–1100. DOI: 10.1007/s00108-009-2335-9.
- 72 Li, Yuanyuan; Shang, Weifeng; Lu, Qiaofa; Zhang, Bo; Ren, Yali; Sun, Yanbo; Dong, Junwu (2018): Prevalence of pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis. In: *International urology and nephrology*. DOI: 10.1007/s11255-018-2017-4.
- 73 Lonnemann, G. (2007): Technik der Hämodialyse. In: *Nephrologe* 2 (4), S. 252–260. DOI: 10.1007/s11560-007-0089-8.
- 74 M.M. Hoeper, C. Apitz, E. Grünig, M. Halank, R. Ewert, H. Kaemmerer, H.-J. Kabitz, C. Kähler, H. Klose, H. Leuchte, S. Ulrich, K.M. Olsson, O. Distler, S. Rosenkranz, H.A. Ghofrani: Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie.
- 75 Machek, Petr; Jirka, Tomas; Moissl, Ulrich; Chamney, Paul; Wabel, Peter (2010): Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 25 (2), S. 538–544. DOI: 10.1093/ndt/gfp487.
- 76 McLaughlin, Vallerie V.; Gaine, Sean Patrick; Howard, Luke S.; Leuchte, Hanno H.; Mathier, Michael A.; Mehta, Sanjay et al. (2013): Treatment Goals of Pulmonary Hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25), D73-D81. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.034.
- 77 Moissl, Ulrich M.; Wabel, Peter; Chamney, Paul W.; Bosaeus, Ingvar; Levin, Nathan W.; Bosy-Westphal, Anja et al. (2006): Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. In: *Physiological measurement* 27 (9), S. 921–933. DOI: 10.1088/0967-3334/27/9/012.
- 78 Mukai, Hideyuki; Ming, Pei; Lindholm, Bengt; Heimbürger, Olof; Barany, Peter; Anderstam, Björn et al. (2018): Restrictive lung disorder is common in patients with kidney failure and associates with protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease. In: *PLoS ONE* 13 (4), e0195585. DOI: 10.1371/journal.pone.0195585.
- 79 Naeije, Robert (2003): Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. In: *Swiss Med Wkly* 133 (11-12), S. 163–169.

- 80 Naranjo, Mario; Lo, Kevin Bryan; Mezue, Kenechukwu; Rangaswami, Janani (2018): Effects of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Function in Short and Long-Term Kidney Function. In: *Current cardiology reviews*. DOI: 10.2174/1573403X14666181008154215.
- 81 Nazzareno Galiè; Marc Humbert; Jean-Luc Vachieri; Simon Gibbs; Irene Lang; Adam Torbicki et al. (2015): ? 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).? Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachieri, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, G?rald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori and Marius Hoeper. *Eur Respir J* 2015; 46: 903?975. In: *Eur Respir J* 46 (6), S. 1855–1856. DOI: 10.1183/13993003.51032-2015.
- 82 Oe, B.; Fijter, C. W. de; Oe, P. L.; Stevens, P.; Vries, P. M. de (1998): Diameter of inferior caval vein (VCD) and bioelectrical impedance analysis (BIA) for the analysis of hydration status in patients on hemodialysis. In: *Clinical nephrology* 50 (1), S. 38–43.
- 83 Olschewski, H.; Seeger, W.; Grimminger, F. (1999): Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation. In: *Der Internist* 40 (7), S. 696–709. DOI: 10.1007/s001080050391.
- 84 Olschewski, Horst; Hoeper, M. M.; Borst, M. M.; Ewert, R.; Grünig, E.; Kleber, F.-X. et al. (2007): Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. In: *Clin Res Cardiol* 96 (5), S. 301–330. DOI: 10.1007/s00392-007-0508-x.
- 85 Olschewski, Horst; Simonneau, Gerald; Galiè, Nazzareno; Higenbottam, Timothy; Naeije, Robert; Rubin, Lewis J. et al. (2002): Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. In: *N. Engl. J. Med.* 347 (5), S. 322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
- 86 Pabst, Stefan; Hammerstingl, Christoph; Hundt, Felix; Gerhardt, Thomas; Grohé, Christian; Nickenig, Georg et al. (2012): Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis and without Dialysis: Results of the PEPPER-Study. In: *PLoS ONE* 7 (4), e35310. DOI: 10.1371/journal.pone.0035310.
- 87 Palevsky, H. I.; Schloo, B. L.; Pietra, G. G.; Weber, K. T.; Janicki, J. S.; Rubin, E.; Fishman, A. P. (1989): Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. In: *Circulation* 80 (5), S. 1207–1221. DOI: 10.1161/01.CIR.80.5.1207.
- 88 Paniagua, Ramon; Ventura, Maria-de-Jesus; Avila-Diaz, Marcela; Hinojosa-Heredia, Hector; Mendez-Duran, Antonio; Cueto-Manzano, Alfonso et al. (2010): NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 25 (2), S. 551–557. DOI: 10.1093/ndt/gfp395.
- 89 Pulido, Tomas; Adzerikho, Igor; Channick, Richard N.; Delcroix, Marion; Galie, Nazzareno; Ghofrani, Hossein-Ardeschir et al. (2013): Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. In: *The New England journal of medicine* 369 (9), S. 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
- 90 Rafikova, Olga; Williams, Elissa R.; McBride, Matthew L.; Zemskova, Marina; Srivastava, Anup; Nair, Vineet et al. (2018): Hemolysis-induced Lung Vascular Leakage Contributes to

- the Development of Pulmonary Hypertension. In: *American journal of respiratory cell and molecular biology*. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0308OC.
- 91 Ramasubbu, Kumudha; Deswal, Anita; Herdejurgen, Cheryl; Aguilar, David; Frost, Adaani E. (2010): A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. In: *IJGM* 3, S. 279–286. DOI: 10.2147/IJGM.S12946.
- 92 Reichelt, Angela; Hoepfer, Marius M.; Galanski, Michael; Keberle, Marc (2009): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. In: *Eur J Radiol* 71 (1), S. 49–54. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016.
- 93 Reichenberger, F.; Voswinkel, R. (2011): Pulmonalarterielle Hypertonie. In: *Internist* 52 (4), S. 405–416. DOI: 10.1007/s00108-011-2810-y.
- 94 Reque, Javier; Quiroga, Borja; Ruiz, Caridad; Villaverde, Maria Teresa; Vega, Almudena; Abad, Soraya et al. (2016): Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients. In: *Nephrology (Carlton, Vic.)* 21 (4), S. 321–326. DOI: 10.1111/nep.12595.
- 95 Rich, Stuart (1987): Primary Pulmonary Hypertension. In: *Ann Intern Med* 107 (2), S. 216. DOI: 10.7326/0003-4819-107-2-216.
- 96 Rubin, L. J. (1997): Primary pulmonary hypertension. In: *N. Engl. J. Med.* 336 (2), S. 111–117. DOI: 10.1056/NEJM199701093360207.
- 97 Rubin, L. J.; Mendoza, J.; Hood, M.; McGoon, M.; Barst, R.; Williams, W. B. et al. (1990): Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. In: *Annals of internal medicine* 112 (7), S. 485–491.
- 98 Rubin, Lewis J.; Badesch, David B.; Barst, Robyn J.; Galie, Nazzareno; Black, Carol M.; Keogh, Anne et al. (2002): Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. In: *The New England journal of medicine* 346 (12), S. 896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
- 99 Rudski, Lawrence G.; Lai, Wyman W.; Afilalo, Jonathan; Hua, Lanqi; Handschumacher, Mark D.; Chandrasekaran, Krishnaswamy et al. (2010): Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 23 (7), S. 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
- 100Sandoval, J.; Gaspar, J.; Pulido, T.; Bautista, E.; Martínez-Guerra, M. L.; Zeballos, M. et al. (1998): Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. In: *Journal of the American College of Cardiology* 32 (2), S. 297–304.
- 101Sastry, B. K. S.; Narasimhan, C.; Reddy, N. Krishna; Raju, B. Soma (2004): Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43 (7), S. 1149–1153. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.056.

- 102 Senatore, M.; Buemi, M.; Di Somma, A.; Sapio, C.; Gallo, G. C. (2004): Respiratory function abnormalities in uremic patients. In: *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 21 (1), S. 29–33.
- 103 Shao, Dongmin; Park, John E. S.; Wort, Stephen J. (2011): The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. In: *Pharmacological research* 63 (6), S. 504–511. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.03.003.
- 104 Simonneau, G.: Continuous Subcutaneous Infusion of Trepostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Hypertension.
- 105 Simonneau, Gerald; D'Armini, Andrea M.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grimminger, Friedrich; Hoeper, Marius M.; Jansa, Pavel et al. (2015): Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). In: *Eur Respir J* 45 (5), S. 1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
- 106 Simonneau, Gerald; Gatzoulis, Michael A.; Adatia, Ian; Celermajer, David; Denton, Chris; Ghofrani, Ardeschir et al. (2013): Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25), D34-D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- 107 Simonneau, Gerald; Galiè, Nazzareno; Rubin, Lewis J.; Langleben, David; Seeger, Werner; Domenighetti, Guido et al. (2004): Clinical classification of pulmonary hypertension. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 43 (12 Suppl S), S5-S12S. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.037.
- 108 Simonneau, Gérard; Rubin, Lewis J.; Galiè, Nazzareno; Barst, Robyn J.; Fleming, Thomas R.; Frost, Adaani et al. (2014): Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. In: *J. Heart Lung Transplant.* 33 (7), S. 689–697. DOI: 10.1016/j.healun.2014.02.019.
- 109 Singh, Tarvinder P.; Rohit, Manojkumar; Grover, Anil; Malhotra, Samir; Vijayvergiya, Rajesh (2006): A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. In: *American heart journal* 151 (4), 851.e1-5. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.09.006.
- 110 Sitbon, O. (2005): Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. In: *Circulation* 111 (23), S. 3105–3111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
- 111 Sitbon, Olivier; Channick, Richard; Chin, Kelly M.; Frey, Aline; Gaine, Sean; Galiè, Nazzareno et al. (2015): Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. In: *The New England journal of medicine* 373 (26), S. 2522–2533. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184.
- 112 Sitbon, Olivier; Delcroix, Marion; Bergot, Emmanuel; Boonstra, Anco B.; Granton, John; Langleben, David et al. (2014): EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. In: *American heart journal* 167 (2), S. 210–217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
- 113 Sitbon, Olivier; Humbert, Marc; Nunes, Hilario; Parent, Florence; Garcia, Gilles; Hervé, Philippe et al. (2002): Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary

- hypertension: prognostic factors and survival. In: *Journal of the American College of Cardiology* 40 (4), S. 780–788.
- 114Soubrier, Florent; Chung, Wendy K.; Machado, Rajiv; Grunig, Ekkehard; Aldred, Micheala; Geraci, Mark et al. (2013): Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (25 Suppl), D13-21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.035.
- 115Tang, Mengyao; Batty, Jonathan A.; Lin, Chiayu; Fan, Xiaohong; Chan, Kevin E.; Kalim, Sahir (2018): Pulmonary Hypertension, Mortality, and Cardiovascular Disease in CKD and ESRD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 72 (1), S. 75–83. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.11.018.
- 116Tantini, Benedetta; Manes, Alessandra; Fiumana, Emanuela; Pignatti, Carla; Guarnieri, Carlo; Zannoli, Romano et al. (2005): Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. In: *Basic research in cardiology* 100 (2), S. 131–138. DOI: 10.1007/s00395-004-0504-5.
- 117Tunariu, Nina; Gibbs, Simon J R; Win, Zarni; Gin-Sing, Wendy; Graham, Alison; Gishen, Philip; Al-Nahhas, Adil (2007): Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. In: *J. Nucl. Med.* 48 (5), S. 680–684. DOI: 10.2967/jnumed.106.039438.
- 118Unal, Aydin; Sipahioglu, Murat; Oguz, Fatih; Kaya, Mehmet; Kucuk, Hamit; Tokgoz, Bulent et al. (2009): Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. In: *Peritoneal Dialysis International* 29 (2), S. 191–198.
- 119van Biesen, Wim; Williams, John D.; Covic, Adrian C.; Fan, Stanley; Claes, Kathleen; Lichodziejewska-Niemierko, Monika et al. (2011): Fluid Status in Peritoneal Dialysis Patients: The European Body Composition Monitoring (EuroBCM) Study Cohort. In: *PLoS ONE* 6 (2), e17148. DOI: 10.1371/journal.pone.0017148.
- 120Vickery, Susan; Price, Christopher P.; John, R. Ian; Abbas, Nasir A.; Webb, Michelle C.; Kempson, Michelle E.; Lamb, Edmund J. (2005): B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 46 (4), S. 610–620. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.06.017.
- 121Wang, I-Kuan; Shen, Te-Chun; Muo, Chih-Hsin; Yen, Tzung-Hai; Sung, Fung-Chang (2017): Risk of pulmonary embolism in patients with end-stage renal disease receiving long-term dialysis. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 32 (8), S. 1386–1393. DOI: 10.1093/ndt/gfw272.
- 122Weinstein, Ali A.; Chin, Lisa M K; Keyser, Randall E.; Kennedy, Michelle; Nathan, Steven D.; Woolstenhulme, Joshua G. et al. (2013): Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. In: *Respir Med* 107 (5), S. 778–784. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.02.006.
- 123Wensel, Roland; Opitz, Christian F.; Anker, Stefan D.; Winkler, Jörg; Höffken, Gert; Kleber, Franz X. et al. (2002): Assessment of survival in patients with primary pulmonary

- hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. In: *Circulation* 106 (3), S. 319–324.
- 124Wharton, John; Strange, Julian W.; Moller, Gigi M. O.; Growcott, Ellena J.; Ren, Xiaohui; Franklyn, Angela P. et al. (2005): Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 172 (1), S. 105–113. DOI: 10.1164/rccm.200411-1587OC.
- 125Wizemann, V.; Wabel, P.; Chamney, P.; Zaluska, W.; Moissl, U.; Rode, C. et al. (2009): The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 24 (5), S. 1574–1579. DOI: 10.1093/ndt/gfn707.
- 126Wizemann, Volker; Rode, Christiane; Wabel, Peter (2008): Whole-body spectroscopy (BCM) in the assessment of normovolemia in hemodialysis patients. In: *Contributions to nephrology* 161, S. 115–118. DOI: 10.1159/000130423.
- 127WOOD, P. (1958): Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. In: *Br Heart J* 20 (4), S. 557–570.
- 128Yigla, Mordechai; Fruchter, Oren; Aharonson, Doron; Yanay, Noa; Reisner, Shimon A.; Lewin, Moshe; Nakhoul, Farid (2009): Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. In: *Kidney Int* 75 (9), S. 969–975. DOI: 10.1038/ki.2009.10.
- 129Yigla, Mordechai; Nakhoul, Farid; Sabag, Anat; Tov, Naveh; Gorevich, Bella; Abassi, Ziad; Reisner, Shimon A. (2003): Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. In: *Chest* 123 (5), S. 1577–1582.
- 130Yigla, Mordechai (2003): Pulmonary Hypertension in Patients With End-Stage Renal Disease\*. In: *Chest* 123 (5), S. 1577. DOI: 10.1378/chest.123.5.1577.
- 131Yilmaz, Sureyya; Yildirim, Yasar; Yilmaz, Zulfukar; Kara, Ali Veysel; Taylan, Mahsuk; Demir, Melike et al. (2016): Pulmonary Function in Patients with End-Stage Renal Disease: Effects of Hemodialysis and Fluid Overload. In: *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 22, S. 2779–2784.
- 132Zlotnick, D. M.; Axelrod, D. A.; Chobanian, M. C.; Friedman, S.; Brown, J.; Catherwood, E.; Costa, S. P. (2010): Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 25 (9), S. 3090–3096. DOI: 10.1093/ndt/gfq141.

## 8.4 Publikationen

- 1 *Pulmonary Hypertension in renal dialysis patients - A matter of water?*  
J. Ortwein<sup>1</sup>, A. Feustel<sup>1</sup>, H. Gall<sup>1</sup>, C. Tanislav<sup>1</sup>, W. Seeger<sup>1</sup>, H. A. Ghofrani<sup>1</sup>, F. Reichenberger<sup>2</sup>; <sup>1</sup>Gießen/ Bad Nauheim, <sup>2</sup>Gauting, Germany; Members of the German Center of Lung Research (DZL); Abstract and Poster at the European Respiratory Society (ERS) International Congress 2015, Amsterdam, Netherlands; European Respiratory Journal 2015 46: PA2115; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2115
  
- 2 *Pulmonale Hypertonie bei terminaler Niereninsuffizienz – eine Frage des Wassers?* J. Ortwein<sup>1</sup>, A. Feustel<sup>1</sup>, H. Gall<sup>1</sup>, C. Tanislav<sup>1</sup>, W. Seeger<sup>1</sup>, H. A. Ghofrani<sup>1</sup>, F. Reichenberger<sup>2</sup>; <sup>1</sup>Gießen/ Bad Nauheim, <sup>2</sup>Gauting, Germany; Members of the German Center of Lung Research (DZL); Abstract und Poster bei dem 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) 2016, Leipzig, Deutschland; Pneumologie 2016; 70 - P309; DOI: 10.1055/s-0036-1572008
  
- 3 *Prävalenz der pulmonaler Hypertonie bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz;* J. Ortwein<sup>1</sup>, A. Feustel<sup>2</sup>, F. Reichenberger<sup>3</sup>; <sup>1</sup>Kinderklinik des Universitätsklinikums Gießen, <sup>2</sup>Praxis für Nephrologie, Gießen, ehemals Abteilung Nephrologie, Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Gießen, <sup>3</sup>Abteilung Pneumologie Klinikum Augustinum München, ehemals Ambulanz für pulmonale Hypertonie, Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Gießen; Pneumologie 2020; DOI: 10.1055/a-1069-0691

## 8.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Reichenberger für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie seine exzellente jahrelange und stets geduldige Betreuung und seine wertvollen wissenschaftlichen Anregungen bei der Entstehung der Arbeit.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. A. Feustel für die Unterstützung und Betreuung bei der klinischen Durchführung der Studie und seine wissenschaftlichen Anregungen bei der Entstehung der Arbeit.

Bei Herrn Dr. H. Gall möchte ich mich für die Unterstützung in der statistischen Datenverarbeitung und -auswertung bedanken.

Ich möchte mich ganz herzlich bei dem Team der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie sowie bei dem Team des Dialysezentrums für die jahrelange nette Zusammenarbeit und Mithilfe in der Datensammlung und -verarbeitung bedanken.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich an alle Patientinnen und Patienten aussprechen, die sich für die Teilnahme an der Studie bereiterklärt haben und die Durchführung der Studie und Anfertigung dieser Dissertationsschrift überhaupt erst ermöglicht haben.

Mein weiterer Dank gilt:

Meinen Eltern und meiner gesamten Familie sowie meinen Freunden, dass sie mich in meinen Interessen immer unterstützt haben, mich motiviert haben und mir auch Geduld und Zeit gegeben haben, wenn es nötig war.

Meinem Vater Ulrich, meinem Onkel Michael und meiner sehr guten Freundin Mareeke für das geduldige Gegenlesen dieser Arbeit.

## **8.6 Lebenslauf**

Der Inhalt wurde aus Datenschutzgründen entfernt.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6853-0

