

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Direktor Prof. Dr. med. G. Steinbeck**

**„Auswirkungen einer kurzzeitigen
Sauerstoffapplikation auf die pulmonale
Hämodynamik bei Patienten mit präkapillärer
Pulmonaler Hypertonie“**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

**Carlos J. Bázner
aus Sevilla (Spanien)**

2012

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Mitbeberichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Griese
PD Dr. med. Albrecht Bergner

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Hanno Leuchte

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2012

Inhaltverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis / verwendete fachliche Abkürzungen	6
II. Einleitung	10
II.1. Historischer Abriss	10
II.2. Physiologie der pulmonalen Hämodynamik	10
II.3. Pathophysiologie der Pulmonalen Hypertonie	11
II.3.1. Vasokonstriktion	11
II.3.2. Remodeling	13
II.3.3. In-situ-Thrombosen	13
II.3.4. Genetik	14
II.3.5. Neurohumorale Aktivierung	14
II.3.5.a. Stellenwert des Brain Natriuretic Peptide (BNP)	14
II.4. Risikofaktoren (Tabelle 1)	15
II.5. Definitionen und Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie	16
II.5.1. Pulmonale Hypertonie	16
II.5.2. PVR, HZV und HF - deren Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung	16
II.5.3. Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie nach Dana Point 2009	17
II.6. Klinik	20
II.7. Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie	20
II.7.1. Anamnese und Körperliche Untersuchung	20
II.7.2. EKG	21
II.7.3. Echokardiographie	21
II.7.4. Belastungsuntersuchungen	22
II.7.4.a. Spiroergometrie	22
II.7.4.b. 6-Minuten-Gehstrecke	22
II.7.5. Bildgebende Verfahren	22
II.7.5.a. Röntgen-Thorax	22
II.7.5.b. Computertomographie / Pulmonalisangiographie / Ventilations- Perfusions-Szintigraphie / MRT	23
II.7.6. Lungenfunktionsuntersuchung	23
II.7.7. Stellenwert der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei der Pulmonalen Hypertonie	24
II.8. Funktionelle Schweregrade (NYHA-Klassifikation)	27
II.9. Therapien	27
II.9.1. Nicht spezifische Therapieoptionen	28
II.9.1.a. Allgemeinmaßnahmen	28
II.9.1.c. Diuretika	29
II.9.1.d. Antikoagulation	29
II.9.1.e. Sauerstofflangzeittherapie (LTOT)	30
II.9.2. Spezifische Therapieoptionen	30
II.9.2.a. Prostaglandinderivate	30
II.9.2.b. Endothelin-Rezeptorantagonisten (ETRA)	32
II.9.2.c. Phosphodiesterase-5-Hemmer	32
II.9.2.d. Kombinationstherapien	33
II.9.3. Operative Therapiemöglichkeiten	33
II.9.3.a. Pulmonale Thrombarterektomie	33
II.9.3.b. Lungentransplantation	33
II.10. Ausblick	34
III. Hypothese und Fragestellung	36
IV. Methoden	38

IV.1.	Studiendesign, Ein –und Ausschlusskriterien	38
IV.2.	Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK)	38
IV.2.1.	Allgemeine Daten	38
IV.2.2.	Ablauf der Sauerstofftestung	40
IV.2.3.	Erfassung und Dokumentation der Parameter	40
IV.3.	Überlebensdaten	41
IV.4.	Statistische Auswertung.....	41
V.	Ergebnisse	42
V.1.	Patientencharakteristik (Tabelle 7).....	42
V. 2.	Hämodynamische Beobachtung	42
V.2.1.	Gesamtpopulation (Tabelle 8)	42
V.2.2.	PAH-Patienten	43
V.2.3.	Non-PAH-Patienten	43
V.3.	Auswirkung der Sauerstoffinhalation auf eine Hypoxämie (Abbildung 10)	44
V.4.	Charakteristik der überlebenden und verstorbenen Patienten (Tabelle 9).....	44
V.5.	Überlebenseinschätzung anhand der akuten hämodynamischen Antwort auf Sauerstoff (Abbildung 11).....	45
V.6.	Risikoeinschätzung	46
V.6.1.	Gesamtpopulation	46
V.6.2.	PAH –und nonPAH	46
VI.	Diskussion	47
VI.1.	Zusammenfassung	47
VI.2.	Myokardialer Stress und neurohumorale Aktivierung	47
VI.3.	Anpassungsfähigkeit des Herzens	49
VI.4.	Mechanismen der Verbesserung der hämodynamischen Parameter.....	50
VI.5.	Oxygenierung.....	52
VI.6.	Langzeitprognose	53
VI.7.	Einschränkungen der Studie	56
VI.8.	Ausblick.....	56
VII.	Abbildungs-/Tabellenverzeichnis	58
	Abbildung 1: Molekularer Mechanismus der hypoxischen Vasokonstriktion.....	58
	Tabelle 1: Risikofaktoren der Pulmonalen Hypertonie	59
	Abbildung 2: Progression der Pulmonalen Hypertonie.....	60
	Tabelle 2: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie nach Dana Point 2009	61
	Abbildung 3: Typische EKG-Veränderungen eines PH-Patienten	62
	Abbildung 4: Echokardiographische Veränderungen eines PH-Patienten.....	63
	Abbildung 5: Radiologische Veränderungen eines PH-Patienten	64
	Abbildung 6: Venöse Druckkurven im Lungenkreislauf.....	65
	Tabelle 3: Funktionelle Klassifikation nach NYHA.....	66
	Abbildung 7: Signalwege der spezifischen Therapien.....	67
	Abbildung 8: Therapiealgorhythmus, Dana Point 2009	68

Tabelle 4: Aktuelle medikamentöse PH-Studien im Klinikum Großhadern	69
Abbildung 9: Swan-Ganz-Katheter	70
Tabelle 5: Hämodynamische und Normwerte der Parameter des Lungenkreislaufs ..	71
Tabelle 6: Rechtsherzkathetermaske.....	72
Legende:.....	73
Tabelle 7: Patientencharakteristik	74
Tabelle 8: Akute hämodynamische Veränderungen der Gesamtpopulation während der Sauerstoffapplikation	76
Abbildung 10: Hämodynamische Veränderungen nach Sauerstoffapplikation	77
Tabelle 9: Charakteristik der Überlebenden, Verstorbenen.....	78
Abbildung 11: Auswirkung auf das Überleben einer chronotropen Antwort auf die kurzfristige Sauerstoffapplikation	79
VII. Danksagung.....	80
VIII. Literaturverzeichnis	81
IX. Publikationen / Posterpräsentationen / sonstige Arbeiten.....	90

I. Abkürzungsverzeichnis / verwendete fachliche Abkürzungen

°C	Grad Celsius
6MWT	6-Minuten-Gehtest
AC	Adenylatzyklase
ALK-1	Activin Receptor-Like Kinase
AMDA	Asymmetrisches Dimethylarginin
APAH	Assoziierte Pulmonal Arterielle Hypertonie
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASD	Vorhofseptumdefekt
BMPR-2	Morphogenetic Rezeptors 2
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Adenosin-Monophosphat
CCB	Calcium Channel Blocker (Calcium Kanal Blocker)
CF	Cystische Fibrose
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch Thrombembolisch Pulmonalarterielle Hypertonie
ECE	Endothelin Converting Enzyme
EKG	Elektrokardiogramm
ETRA	Endothelinrezeptorantagonist
ET-A	Endothelin-A-Rezeptor

ET-B	Endothelin-B-Rezeptor
fPAH	familiäre Pulmonal Arterielle Hypertonie
ggf	gegebenenfalls
HF	Herzfrequenz
HPV	Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HRCT	High Resolution Computertomographie
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
INR	International Normalized Ratio
iPAH	Idiopathische Pulmonal Arterielle Hypertonie
IPF	Idiopathische Lungenfibrose
KHK	Koronare Herzerkrankung
Koef	Körpergröße
LA	Left Atrium (Linker Vorhof)
LTOT	Long Term Oxygen Therapie (Sauerstofflangzeittherapie)
LTX	Lungentransplantation
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
M	Männlich
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NHI	National Health Institute
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase

NT-Pro-BNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
PAH	Pulmonal Arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal Arterieller Druck
PAP sys	systolischer Pulmonal Arterieller Druck
PAP dia	diastolischer Pulmonal Arterieller Druck
PAPmean	Pulmonal Arterieller Mitteldruck
PAP mittel diff	Differenz des Pulmonal Arteriellen Mitteldruckes
PAP mittel rel	relative Differenz des Pulmonal Arteriellen Mitteldruckes
PCH	pulmonal kapilläre Hämangiomatose
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCWP	pulmocapillary wedge pressure
PDE-5	Phosphodiesterase-5-Hemmer
peakVO ₂	maximale Sauerstoffaufnahme
PGI ₂	Prostazyklin
PH	Pulmonale Hypertonie
PPHN	Portopulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR	Pulmonal Vaskulärer Widerstand
PVR diff	Differenz des Pulmonal Vaskulären Widerstandes
PVR rel	relative Differenz des Pulmonal Vaskulären Widerstandes
RA	Right Atrium (Rechter Vorhof)
RHK	Rechtsherzkatheter

RR sys	systolischer arterieller Blutdruck
RR dia	diastolischer arterieller Blutdruck
RR mittel	mittlerer arterieller Blutdruck
RVEDP	rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
sGC	lösliche Guanylatzyklase
SV	Schlagvolumen
SVR	peripherer Gefäßwiderstand
SvO ₂	Gemischtvenöse Sättigung
TGF β	Transforming Growth Factor β
TBC	Tuberkulose
TPG	Transpulmonaler Gradient
VSD	Ventrikelseptumdefekt
V/Q-Scan	Ventilations-Perfusions-Szintigraphie
W	Weiblich
WE	Wood Einheiten
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZVD	Zentraler Venendruck

II. Einleitung

II.1. Historischer Abriss

Die mit einer pulmonalen Hypertonie (PH) einhergehenden und autoptisch gesicherten Organveränderungen wurden erstmalig von dem deutschen Internisten Ernst von Romberg (1865 - 1933) im Jahre 1891 beschrieben [1]. Der Kanadier Sir William Osler (1849-1919) hat die Sklerose der Pulmonalarterie als Folge eines Lungenemphysems interpretiert. Die makroskopischen Veränderungen einer Rechtsherzhypertrophie wurden zudem schon damals im Kontext von Lungenemphysem, Mitralklappenerkrankungen und Obliteration der Pulmonalarterien gesehen. Die neuere Geschichte der Aufklärung des Lungenhochdrucks beginnt mit der Möglichkeit, Patienten einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zu unterziehen. Als Pioniere dieses Verfahrens sind der Deutsche Werner Forssmann (1904-1979), der in Frankreich geborene André Frédéric Cournand (1895 – 1985) und der Amerikaner Dickinson Woodruff Richards (1895 – 1973) zu nennen, die 1956 gemeinsam den Nobelpreis für Medizin erhielten. Paul Wood publizierte 1958 das pathophysiologische Konzept einer reaktiven PH als Folge einer pulmonalen Vasokonstriktion. Die ausführlichste anatomische Beschreibung von 156 Krankheitsfällen gelang Wagenvoort aus den Niederlanden im Jahre 1970. Auf der ersten Weltkonferenz zur PH 1973 in Genf wurde erstmals der klinischen Bedeutung und der Komplexität der Pathologie Rechnung getragen. Es folgten die WHO-Konferenzen in Evian 1998, in Venedig 2003 und in Dana Point 2008.

Einer der klinisch bedeutsamen Erfolge dieser Weltkonferenzen war die Beschreibung von Risikofaktoren, die zur Ausbildung einer PH führen können. Dies mündete letztlich in der Etablierung einer klinischen Klassifikation, die zuletzt in Dana Point noch einmal überarbeitet wurde.

II.2. Physiologie der pulmonalen Hämodynamik

Die Physiologie der pulmonalen Zirkulation unterscheidet sich sehr von der anderer Organe. Durch den unterschiedlichen Aufbau der Gefäßwände mit muskulären bis zu nicht-muskulären Anteilen entsteht ein niedriger Perfusionswiderstand. Dadurch kann bei Zunahme des HZVs der PAP annähernd konstant gehalten werden, wofür in Ruhe nicht perfundierte Gefäßareale rekrutiert werden. Dies bedeutet, dass der

Strömungswiderstand mit zunehmender Durchblutung noch weiter reduziert wird. Ferner ist eine aktive Vasodilatation durch Freisetzung von PGI₂ und NO möglich.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zu anderen Organen ist der sog. Euler-Liljestrand-Mechanismus. Hierunter versteht man die reflektorische Vasokonstriktion pulmonaler Gefäße bei alveolärer Hypoxie. Diese autoregulatorische Funktion der Lunge unterscheidet sich von der hypoxieinduzierten Vasodilatation anderer Organsysteme - als Reaktion auf einen reduzierten Sauerstoffpartialdruck.

Dadurch wird verhindert, dass Blut die Lunge passieren kann, ohne oxygeniert zu werden. Diese sogenannte „Shunt-Perfusion“ wird also minimiert und somit die Oxygenierung optimiert.

II.3. Pathophysiologie der Pulmonalen Hypertonie

Für die Entwicklung einer PH sind drei Faktoren von entscheidender Bedeutung:

- 1.- Die pulmonale Vasokonstriktion
- 2.- Chronische Umbauvorgänge in der Lungenstrombahn (pulmonalvaskuläres Remodeling, z. B. mit Proliferation von Endothel- und glatten Muskelzellen mit Ausbildung einer Intimafibrose und Ausbildung von plexiformen Läsionen)
- 3.- und in-situ-Thrombosen [2-4].

II.3.1. Vasokonstriktion

Bei der anhaltenden pulmonalen Vasokonstriktion steht u.a. die Endotheldysfunktion im Vordergrund. Über eine verminderte Expression der endothelialen NO-Synthetase und der PGI₂-Synthase kommt es zu einem gestörten Gleichgewicht zwischen vasodilatatorischen (z. B. Stickstoffmonoxid, Prostacyclin) und vasokonstriktorischen Botenstoffen (z. B. Thromboxan, Endothelin, Serotonin) zu Gunsten der Letztgenannten. Dies führt zu einer permanenten Vasokonstriktion im Lungenkreislauf [5-7]. Hinzu kommt die Beobachtung, dass die Konzentration der Prostazyklinsynthase bei der idiopathischen PAH, der portalen pulmonalen Hypertonie sowie der HIV-

assoziierten PH reduziert ist [8]. Zum anderen kommt es über eine Dysfunktion spannungsabhängiger Kaliumkanäle zu einer gestörten Membrandepolarisation und in der Folge zu einer weiteren Erhöhung des Gefäßmuskeltonus über eine zunehmende intrazelluläre Kalziumkonzentration [9].

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die hypoxieinduzierte Vasokonstriktion. Fällt also der Sauerstoffpartialdruck pO_2 bzw. der pO_2/pCO_2 -Quotient in den Alveolen ab, so führt dies, wie bereits erwähnt, zu einer reflektorischen Vasokonstriktion. Hier spielt möglicherweise die Einwirkung von lokal freigesetztem Histamin und Serotonin eine wichtige Rolle [10].

Der hypoxischen Vasokonstriktion kommt, aus physiologischer Sicht, eine bedeutsame Aufgabe für den Erhalt des optimalen Gasaustauschs zu. Sie ist als physiologische Antwort der Lunge auf die sich ständig ändernden lokalen Ventilationsbedingungen zu sehen. Durch Anpassung der Perfusion an die Ventilation entsteht eine suffiziente Antwort auf eine alveoläre Hypoxie. Dies wird durch den sog. Euler-Liljestrand-Mechanismus beschrieben. Minderbelüftete Lungenareale reagieren mit einer Erhöhung des Gefäßtonus präkapillärer Lungengefäße. Daraus resultiert eine Drosselung des Blutflusses zugunsten besser belüfteter Areale. Von Euler und Liljestrand beschrieben 1946 erstmals das Phänomen der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion. Schon durch vergleichsweise milde Hypoxie (<80 mmHg) können die kompensierenden Mechanismen der HPV ausgelöst werden [11]. Die Kontraktion wird durch die Stimulation mehrerer Signalwege eingeleitet, die letztendlich eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration bewirken [12]. Ihre Intensität hängt von der Stärke und Dauer der alveolären Hypoxie ab. Von Euler und Liljestrand fanden bei ihren Untersuchungen heraus, dass der pulmonal-arterielle Druck während Ventilationsphasen mit einer O_2 -Konzentration von 10% ansteigt. Dieser Anstieg war reversibel und kehrte in Phasen der Ventilation mit Raumluft auf den Ausgangswert zurück.

Die hypoxische Vasokonstriktion kann in zwei Phasen eingeteilt werden, eine akute und eine chronische. In der ersten, der akuten Phase kommt es innerhalb von Sekunden zum Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes, der nach wenigen Minuten wieder nachlässt. In der chronischen Phase kommt es zu einer zunehmenden Vasokonstriktion, die wiederum andere pathophysiologische Vorgänge der PH, wie das Remodeling, einleitet. Die chronische, permanent anhaltende, in der kompletten

Lunge stattfindende, hypoxische Vasokonstriktion ist diejenige Phase der HPV, die in der Pathophysiologie der PH beobachtet wird.

Eine schematische Darstellung mit molekularer Erklärung der hypoxischen Vasokonstriktion ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

II.3.2. Remodeling

Eine chronische Proliferation von Endothel- und Gefäßmuskelzellen und eine reduzierte Apoptosefähigkeit dieser Zellen münden in einer Mediahypertrophie, Entstehung einer Neointima mit Intimafibrose und einer vermehrten Bildung von extrazellulärer Matrix [13]. Histologisch erscheint das Vollbild des Remodelingprozesses als zwiebelschalenartig konzentrisch verengtes Pulmonalgefäß oder als sogenannte plexiforme Läsion [14-16]. In der Summe führen diese Vorgänge zu Obliterationen kleinerer Arterien und Arteriolen und dadurch zu einer zusätzlichen Verminderung des Lumenquerschnittes und folglich zu einem Widerstandsanstieg im Lungenkreislauf. [4]

II.3.3. In-situ-Thrombosen

In-situ-Thrombosen spielen ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung eines Lungenhochdrucks und sind klassische Zeichen der schweren PH. Bei der Obduktion von Patienten mit ausgeprägter PH findet man sie regelmäßig in den kleinen Ästen der Pulmonalarterien Thrombusmaterial [3]. Nun ist bei Thrombosen in Gefäßen mit einem Durchmesser unter 200 µm in aller Regel von in-situ-Thrombosen und nicht von thrombembolischen Ereignissen auszugehen. Dabei verkleinern diese Thrombosen den Gefäßquerschnitt, erhöhen den Widerstand der Lungengefäße und können zusätzlich Umbauvorgänge aktivieren, welche wieder zu Lasten des Lumens gehen [2]. Auch durch das oben bereits genannte Ungleichgewicht zwischen Thromboxan und PGI₂, eine verstärkte Serotoninaktivität und erhöhte Plasminogenaktivatorinhibitoren und Fibrinopeptid A – Spiegel zeigt sich bei PH-Patienten eine erhöhte Plättchenaktivität. Dazu kommt der verminderte Fluss in den kleinen Lungengefäßen, bedingt durch den erhöhten Flusswiderstand. Diese Veränderungen führen in der Summe zur Ausbildung von in-situ-Thrombosen, die auch diesen circulus vitiosus weiter fördern [2, 3, 17].

II.3.4. Genetik

Das Auftreten familiär gehäufter PAH-Erkrankungen, sowie die Tatsache, dass die o.g. Risikofaktoren nicht bei allen gefährdeten Personen zur Ausbildung einer PH führen, sprechen für das Vorliegen einer genetischen Prädisposition. Gegenwärtig sind zwei Gendefekte bekannt. Zum einen eine Mutation auf Chromosom 2q33, die zu einer Fehlfunktion des Bone Morphogenetic Rezeptors 2 (BMPR-2) führt, der an der Regulation des TGF- β pathway beteiligt ist. Dieser wiederum ist einer der regulatorischen Wege des antiremodeling beim Gesunden. Ungefähr jeder fünfte Patient mit einer solchen Mutation bildet einen klinisch immanenten Lungenhochdruck aus. Bei ca. 60% der familiären Form der PH ist die genannte Mutation gefunden worden [18]. Zudem ist ein Defekt im ALK-1 Gen mit dem Auftreten einer PAH assoziiert (mit und ohne Vollbild eines Morbus Rendu-Osler).

II.3.5. Neurohumorale Aktivierung

Bei der neurohumoralen Aktivierung handelt es sich um die Sezernierung von Stresshormonen, die unter speziellen Stresssituationen vermehrt zur Geltung kommt. Eine solche Stresssituation stellt z.B. der periphere Sauerstoffmangel dar. Um einen angemessenen Sauerstoffgehalt zu gewährleisten, versucht der Körper durch eine Herzfrequenzerhöhung das Herzzeitvolumen (HZV) und somit auch den Sauerstoffgehalt konstant zu halten. Durch den pulmonalen Hochdruck und den daraus resultierenden erhöhten Widerstand wird die Stresssituation des Herzens verstärkt. Wichtige Stresshormone sind Adrenalin, Noradrenalin und das BNP.

II.3.5.a. Stellenwert des Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Bei der PH kommt es im Rahmen der neurohumoralen Aktivierung zu einem Anstieg von Hormonen, die eine vermehrte Arbeitsleistung und Schädigung des Herzens bzw. die entsprechenden Gegenregulationsmechanismen widerspiegeln. Das natriuretische Peptidsystem ist ein solches Beispiel. Die physiologisch bedeutsamsten Vertreter sind nach heutigem Kenntnisstand das ANP (atriales natriuretisches Peptid) und das Brain Natriuretic Peptide (BNP). Während das ANP im initialen Versuch aus Rattenherzen gewonnen werden konnte [19], wurde das BNP ursprünglich im Schweinehirn nachgewiesen [20].

Bei progredienter Herzinsuffizienz kommt es zu einer zunehmenden Produktion und Sezernierung von BNP.

Wesentlich ist anzumerken, dass für die Sezernierung des BNP eine Volumenbelastung alleine nicht ausreichend ist, sondern erst die Druckbelastung mit Ausbildung eines Lungenhochdruckes dazu führt [21]. Die Senkung der kardialen Vor- und Nachlast wird über die natri- und diuretische sowie die zentralnervöse Wirkung und direkte vasodilatierende Effekte von BNP erreicht [22].

Die Höhe der BNP- aber auch der NT-proBNP-Konzentration im Blut korreliert gut mit dem Schweregrad einer Herzleistungsschwäche: je höher dieser Wert, desto ausgeprägter ist die Herzinsuffizienz. Dies wurde zunächst beschrieben für die Linksherzinsuffizienz unterschiedlicher Genese [22, 23]. Hier spricht ein hoher BNP-Wert für eine ausgeprägte Linksherzbelastung mit negativer Korrelation zur funktionellen Leistungsfähigkeit und Prognose. Mittlerweile ist die Einbeziehung von BNP-Konzentrationen in die Therapieentscheidungen für Patienten mit Linksherzinsuffizienz etabliert.

Allerdings konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass es auch bei isolierter Rechtsherzinsuffizienz, wie beim Lungenhochdruck, zu einem Anstieg des BNP und des NT-proBNP kommt. Die Interpretation dieser Konstellation weist hin auf die Funktion des BNP als kardiales Stresshormon, im Rahmen der neurohumoralen Aktivierung, ähnlich wie das Adrenalin und das Noradrenalin, wobei gerade Letztere nur unzureichende Marker sind und der klinischen Wertigkeit des BNP und NT-proBNP unterliegen [24]. Die Konzentrationen für BNP und NT-proBNP sind geschlechts- und altersabhängig. Zudem besteht ein Zusammenhang mit der Nierenfunktion; dies gilt besonders für das NT-proBNP. Es wird renal eliminiert und kann deshalb auch bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Das BNP selbst wird bereits im Blut von Endopeptidasen abgebaut und ist deshalb in geringerem Maße von der Nierenfunktion des Patienten abhängig.

II.4. Risikofaktoren (Tabelle 1)

Die Risikofaktoren für den Lungenhochdruck lassen sich in sichere, sehr wahrscheinliche, mögliche und unwahrscheinliche Risikofaktoren unterscheiden. Zur Gruppe der „sicheren Risikofaktoren“ zählt man u.a. die Appetitzügler, wie Aminorex und Fenfluramin, das weibliche Geschlecht und die HIV-Infektion.

Die weitere Einteilung ist der Tabelle 1 zu entnehmen [25].

II.5. Definitionen und Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie

II.5.1. Pulmonale Hypertonie

Bis zur WHO Konferenz in Dana Point wurde die PH als Erhöhung des pulmonalen Mitteldruckes (PAPmean) auf ≥ 25 mmHg definiert [26]. Allerdings sind die Normwerte für den meanPAP differenzierter zu betrachten. Das Ergebnis einer großen retrospektiven Datenanalyse zeigt nämlich, dass der Normwert für den meanPAP bei ≤ 20 mmHg liegt. Als Folge dessen verbleibt ein Graubereich von PA-Mitteldrücken von 21-24 mmHg. Dabei ist die Erhöhung des Lungendruckes die Folge einer Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR), die letztlich in einer Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV) mit nachfolgender, zum Tode führender Rechtsherzinsuffizienz mündet.

Die bis vor kurzem gültige Definition eines Anstiegs des PAPmean > 30 mmHg unter Belastung wurde verworfen, nachdem Untersuchungen zeigten, dass bei Lungengesunden unter Belastung weit höhere Druckwerte physiologisch sein können. Diese sind von Alter und Geschlecht des Probanden abhängig [27, 28].

II.5.2. PVR, HZV und HF - deren Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung

Eine wichtige Größe zur Bestimmung der pulmonalvaskulären Funktion ist der pulmonale Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance, PVR). Er berechnet sich aus dem Druckabfall über die pulmonale Strombahn und wird bestimmt über den pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAPm) und den linksatrialen Druck, der näherungsweise durch den mittleren pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWPm) definiert ist (transpulmonaler Druckgradient = PAPm-PCWPm). Gemäß dem Ohmschen Gesetz stellt das Herzzeitvolumen (HZV) den Blutfluss über diesen Druckabfall dar, so dass sich der pulmonale vaskuläre Widerstand (PVR) wie folgt berechnet:

$$PVR = (PAPm - PCmean) / HZV [13, 25]$$

Als Herzzeitvolumen (HZV) wird das Volumen bezeichnet, welches das Herz innerhalb einer Minute in den Kreislauf pumpt. Berechnet wird es durch die Multiplikation aus Herzschlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF).

Wie bereits im Kapitel II.5. „Definitionen“ beschrieben, ist die PH durch einen erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldruck gekennzeichnet. Dieser nimmt initial mit Progredienz der Erkrankung zu, kann aber bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz und dekompenziertem rechtem Ventrikel absinken. Durch diese Abnahme des PAPmeans

bei schwerem Krankheitsstatus, mit gleichzeitiger Reduktion des HZVs, bleibt dementsprechend der PVR auch bei fortgeschrittener Erkrankung konstant hoch. Aus diesem Grund dienen der PAPmean als Definitions-, der PVR und das HZV jedoch als bessere Verlaufsparemeter der PH. Eine Skizze des Krankheitsverlaufs, bezogen auf das PAPmean und den PVR, kann man der Abbildung 2 entnehmen.

Durch den Umbau der Lungengefäße und Abnahme des HZV kommt es bei zunehmender Erkrankung typischerweise zu einer Reduktion des arteriellen und gemischtvenösen Sauerstoffpartialdruckes. Das Sauerstoffdefizit versucht der Körper u.a. durch eine Zunahme der Herzfrequenz zu kompensieren, um somit eine adäquate Versorgung der Organe mit Sauerstoff zu gewährleisten. Ein zusätzlicher Grund für eine Herzfrequenzzunahme im Verlauf einer PH-Erkrankung ist die dauerhaft erhöhte Druckbelastung des rechten Herzens mit einer darauffolgenden Dilatation des rechten Ventrikels und einer weiteren Abnahme der rechtsventrikulären Pumpfunktion. Dies macht sich durch eine Reduzierung des HZV mit Progredienz der PH bemerkbar. Kompensatorisch kommt es zu einer Steigerung der Herzfrequenz im Sinne einer Erfordernis-Tachykardie.

Ein wesentlicher Faktor, der als Prognoseparameter dieser chronischen Erkrankung dient, ist die Fähigkeit der Chronotropie, d.h. die Anpassungsfähigkeit der Herzfrequenz an eine Belastungssituation. Patienten, die unter Belastung eine adäquate Herzfrequenzzunahme aufweisen, haben eine bessere Prognose als solche, die keine angemessene Herzfrequenzsteigerung zeigen [29].

II.5.3. Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie nach Dana Point 2009

Nach der Klassifikation der WHO, erstellt auf der EVIAN-Konferenz 1998, modifiziert in Venedig 2003 [26] und aktualisiert in Dana Point [30], wird die Pulmonale Hypertonie in unterschiedliche Krankheitsbilder und assoziierte Erkrankungen aufgeteilt.

Die daraus resultierende klinische Klassifikation (Tabelle 2) basiert auf den Gemeinsamkeiten histomorphologischer Veränderungen, klinischer Präsentation und gemeinsamem Ansprechen auf das klinische Management.

Die PH wird bezüglich ihrer Ätiologie in 5 Unterklassen eingeteilt: einen herausragenden Stellenwert genießt die Klasse I. Als besondere Untergruppe ist hier die idiopathische PAH (iPAH) zu nennen. Vermutlich war der von Romberg beschriebene Fall der erste einer solchen isolierten PAH. Nach den Daten des

National Health Institute (NIH), die von D`Alonzo 1991 publiziert wurden, beträgt die mediane Überlebenszeit ca. 2,8 Jahre nach Diagnosestellung, was besonders dramatisch ist, weil zu diesem Zeitpunkt hauptsächlich junge Frauen < 40 Jahren registriert worden waren [31]. Da es sich um eine seltene (damalige jährliche Inzidenz 1-2 Erkrankungsfälle pro 1 Million Einwohner), aber schwere Erkrankung handelte, wurde ihr der Status einer „orphan disease“ zuerkannt. Bei 6-11% der iPAH-Fälle hat man zudem eine familiäre Häufung beobachtet. Dank des genetischen Hintergrunds wurde deshalb in Dana Point die Untergruppe der „vererbaren PAH“ eingeführt. [25, 32, 33]

Nach neueren Registerdaten aus Frankreich ist die Häufigkeit der PAH allerdings größer als zunächst vermutet. Die geschätzte Inzidenz geht von 2,4 Erkrankungsfällen pro 1 Million und Jahr und einer Prävalenz von 15 Fällen pro 1 Million Einwohner aus, davon 6 iPAH-Fälle/ Million. Es ist allerdings weiterhin zu befürchten, dass es eine größere Dunkelziffer von nicht diagnostizierten - aber erkrankten - Personen gibt, was dem Umstand geschuldet ist, dass die Symptome einer PAH zwar klassisch, aber unspezifisch sind. Trotz der oben dokumentierten zunehmenden Aufmerksamkeit für diese Erkrankungsgruppe, dauert es nach den Daten des französischen Registers im Mittel noch immer 27 Monate von Symptombeginn bis zur Diagnose der PAH. Erfreulicherweise ist - nach diesen deskriptiven Daten - das erwartete 1-Jahres Überleben der dort zusammengefassten Studienpopulation von ca. 72% auf 88% angestiegen [3].

Ferner werden dieser Gruppe Erkrankungen zugeordnet, die im Verlauf zu einer PH führen können. Wichtig zu erwähnen sind die assoziierten Formen im Rahmen von Kollagenosen oder kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien. Bei den Kollagenosen ist hier vor allem die limitierte Sklerodermie (CREST-Syndrom: Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörungen, Sklerodaktylie und Teleangiektasien) zu nennen [34]. Hinzu kommen die Assoziationen mit der HIV-Infektion oder aber mit der Einnahme von Appetitzüglern (z.B. Aminorex und Fenfluramin) [35]. Diese Medikamente gehören zu der Gruppe von Substanzen, die zumindest als Teil ihrer Wirkung die Serotoninwirkung verstärken.

Ebenfalls wichtige Erkrankungen innerhalb dieser ersten Gruppe der PH-Klassifikation sind die sog. pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und die pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH). Diese seltenen Lungenerkrankungen wurden bisher, nach der veralteten Venedig-Klassifikation, der Gruppe II zugeordnet.

In der Gruppe II dieser Klassifikation werden Linksherzerkrankungen zusammengefasst, auf die jedoch in der weiteren Arbeit aufgrund ihrer doch unterschiedlichen Pathogenese im Vergleich zu den präkapillären Formen nicht weiter eingegangen werden soll. Hierbei handelt es sich um die postkapilläre Form der PH, bei der die Erhöhung des PAPmean Folge einer Druckerhöhung im venösen Schenkel der Lungenstrombahn ist. Als wichtiges Unterscheidungsmerkmal zur präkapillären Form dient der PCWP, der bei der PH, basierend auf Linksherzerkrankungen, definitionsgemäß $> 15\text{mmHg}$ beträgt. Von Bedeutung ist dabei noch der Transpulmonale Druckgradient (TPG), also die Differenz zwischen dem PAPmean und dem PCWP. Bei „überproportionalen“ Werten des TPG ($>12\text{mmHg}$) kann von einer präkapillären Mitbeteiligung der PH ausgegangen werden, sodass eine spezifische Therapie ggf. eingeleitet werden kann. Als wichtige Erkrankungen der Dana Point Klasse II sind hier Herzklappenvitien, Herzinsuffizienz mit reduzierter oder erhaltener linksventrikulärer Funktion oder Herzrhythmusstörungen zu erwähnen [36].

In Gruppe III erfasst man die hypoxämischen Lungenerkrankungen, die zu einer PH führen können. Hier scheint ein wesentlicher pathophysiologischer Teilaspekt die chronische alveoläre Hypoxie zu sein, die dann im Rahmen einer chronischen hypoxischen Vasokonstriktion zu einer Erhöhung des pulmonalen Druckes führen. Allerdings muss man davon ausgehen, dass in dieser Gruppe zwar zur PH prädisponierende Krankheiten zusammengefasst werden, jedoch ist vor dem Hintergrund, dass die pathophysiologischen Zusammenhänge bei den interstitiellen Lungenerkrankungen sehr komplex sind, weil offensichtlich die alveoläre Hypoxie nur ein Teilaspekt der zur Pathogenese der PH beitragenden Komponenten ist [37]. Als wesentlichste Erkrankung dieser Gruppe ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zu erwähnen. Weiter sind das Schlafapnoe-Syndrom, die chronische Höhenkrankheit oder interstitielle Lungenerkrankungen, wie die Lungenfibrose, dieser Gruppe zugeordnet.

Die Gruppe IV der Dana Point-Klassifikation erfasst die PH basierend auf rezidivierenden Lungenembolien. Diese Form der PH wird CTEPH (chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie) genannt.

In der Gruppe V dieser Einteilung erfasst man die restlichen Erkrankungen, die durch ihre Pathophysiologie bzw. ihren Krankheitsverlauf in einer PH münden können. Als Beispiele sind hier die Sarkoidose und die Histiozytose X zu nennen.

II.6. Klinik

Das klinische Bild einer Pulmonalen Hypertonie kann stark variieren und sich zu Beginn der Erkrankung sehr diskret zeigen. Die Symptome sind zwar klassisch, aber unspezifisch und nicht pathognomonisch. Nur in 20% der Fälle ist eine volle Symptomausprägung zu erkennen, die auf eine PH schließen lässt. [25]

Klassischerweise klagen Patienten über rasche Ermüdung mit Leistungsknick und belastungsabhängiger Dyspnoe. Möglicherweise werden diese Symptome von einer diskreten Lippenzyanose begleitet. Ebenfalls werden Schwindelanfälle bis hin zur Synkope und Angina pectoris-ähnliche Beschwerden von Patienten angegeben.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es über die Druck- und Volumenbelastung des rechten Herzens zu einer Rechtsherzbelastung, wodurch sich bei der klinischen Untersuchung Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz, wie z. B. die Halsvenenstauung, periphere Ödeme und eine Stauungsleber bemerkbar machen können. Weiter kann eine Ruhe – und Belastungs-Tachykardie als Zeichen einer inadäquaten Chronotropie bei fortgeschrittener Erkrankung auftreten. Von differentialdiagnostischer Bedeutung bei der körperlichen Untersuchung sind Zeichen einer Kollagenose. So sollte auf Hautveränderungen, eine Raynaud-Symptomatik oder Teleangiektasien geachtet werden.

II.7. Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie

Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik der PH ist ein sicherer, routinemäßiger und systematischer Weg zur Diagnosestellung und Diagnosesicherung von großer Bedeutung. Dabei wird sowohl auf nicht-invasive, als auch auf invasive Methoden zurückgegriffen.

II.7.1. Anamnese und Körperliche Untersuchung

Eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung stellen den ersten Schritt der Diagnose dar. Dabei ist auf die oben genannten Risikofaktoren (Tabelle 1) und die klinischen Symptome zu achten. Da die Genese einer PH mannigfaltige Ursachen haben kann, sind Auffälligkeiten in der Anamnese unbedingt zu erfragen (z. B. Auftreten der Luftnot nach größeren operativen Eingriffen – Verdacht auf Lungenembolie, Hautveränderungen bei Kollagenosen oder Drogen- bzw. Appetitzüglereinnahme). Wichtig zu erfragen sind auch z.B. Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Synkopen, thorakale Schmerzen oder Beinödeme.

Die körperliche Untersuchung ist eine unabdingbare Basismaßnahme, die Hinweise auf eine PH geben kann. Aszites, gestaute Halsvenen und Beinödeme sprechen für schwerwiegende Fälle der PH mit deutlicher Rechtsherzbelastung. Eine zentrale Zyanose und die pulmonale Kachexie sind Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung. Die Auskultation des Herzens kann charakteristische Befunde zeigen. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigt sich als ein systolisches Geräusch mit punctum maximum über dem 3.-5. ICR rechts parasternal ohne Fortleitung. Ein diastolisches Decrescendo-Geräusch mit punctum maximum über dem 2. ICR links parasternal deutet auf eine Pulmonalklappeninsuffizienz hin. Die Auskultation der Lunge ist abhängig von der Grunderkrankung und ist bei der PAH typischerweise unauffällig.[25]

II.7.2. EKG

Das EKG kann typische Veränderungen im Verlauf der PH, als Zeichen der Rechtsherzbelastung, aufzeigen. Wichtig sind hier zu nennen: (überdrehter) Rechtstyp, (inkompletter) Rechtsschenkelblock, deszendierende ST-Streckenveränderung in V2-V4 und horizontale ST-Senkungen in II, III, aVF [25]. Ein normales EKG schließt jedoch eine PH nicht aus; Sensitivität bzw. Spezifität betragen 55 bzw. 70% und in 13% der Fälle finden sich im EKG keine typischen Rechtsherzbelastungszeichen [38]. Ein Beispiel-EKG ist in Abbildung 3 dargestellt. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sind bei der Pulmonalen Hypertonie selten; mit einer Inzidenz von 3% werden supraventrikuläre Tachykardien beobachtet. Wesentliche Beispiele sind hier das Vorhofflimmern und das Vorhofflattern [39].

II.7.3. Echokardiographie

Dieses Untersuchungsverfahren bietet von allen nicht-invasiven Methoden die höchste Sensitivität und gilt als die wichtigste Screeningmethode. Leichte bzw. gut kompensierte Formen der PH können jedoch nur schwer abgebildet werden. Zudem ist die Zuverlässigkeit der Echokardiographie bei chronischen Lungenerkrankungen eingeschränkt [20]. Naturgemäß sind auch adipöse Patienten zuweilen echokardiographisch recht schwierig zu untersuchen. Typische morphologische Veränderungen, wie Dilatation des rechten Vorhofs und Ventrikel bis hin zur Kompression des linken Herzens, Pumpleistungsdefizite oder Klappenveränderungen sind zu erkennen. Bei Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz lässt sich zudem

über die Geschwindigkeit des zurückfließenden Blutstromes der Druck während der Systole in der Pulmonalarterie abschätzen [25, 40]. Die typischen Befunde einer Echokardiographie bei einem pulmonalen Hypertonus ist der Abbildung 4 zu entnehmen.

II.7.4. Belastungsuntersuchungen

II.7.4.a. Spiroergometrie

Sie dient der Beurteilung von Schweregrad, Prognose und Verlauf der Erkrankung und kann Hinweise auf die Ätiologie geben. Die Belastung sollte so ausgewählt werden, dass der Patient ca. 10 bis 15 Minuten belastet wird, weil dann die Aussagekraft der Untersuchung am größten ist. Gemessene Parameter bei der Spiroergometrie sind u.a.: die maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO₂), VE/VCO₂-Quotient, Blutdruckverhalten oder die Sauerstoffsättigung. [41]

Die Spiroergometrie ist ein nichtinvasives Messverfahren, bei dem unter ergometrischer Belastung die Ventilation und der Gasaustausch gemessen werden. Mit dieser Untersuchungsmethode können die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit und die Zusammenhänge zwischen der Belastung und der Herzförderleistung, dem Sauerstoffverbrauch und der Ventilation der Lunge aufgezeigt werden.

II.7.4.b. 6-Minuten-Gehstrecke

Die Bestimmung der 6-Minuten-Gehstrecke stellt einen submaximalen Belastungstest dar. Dabei legt der Patient über einen Zeitraum von 6 Minuten, in einem ihm angemessenen Tempo, eine gewisse Wegstrecke zurück, welche abgemessen und dokumentiert wird. Sie korreliert mit dem klinischen, aber auch dem hämodynamischen Schweregrad der Erkrankung (z. B. inverse Korrelation mit dem pulmonalvaskulären Widerstand PVR) [25, 42].

II.7.5. Bildgebende Verfahren

II.7.5.a. Röntgen-Thorax

Zur Diagnose der PH gehören auch bildgebende Verfahren. Im Vordergrund steht hier die Röntgenaufnahme in zwei Ebenen. Typische Veränderungen, die auf das Vorliegen eines Lungenhochdrucks schließen lassen, sind im postero-anterioren Strahlengang eine Verbreiterung des Herzschattens in der Transversalebene, ein

prominentes Pulmonalissegment, dilatierte zentrale Pulmonalarterien, sowie eine verlängerte sternale Kontaktfläche im seitlichen Strahlengang. Bei einer zugrunde liegenden Lungenerkrankung lassen sich möglicherweise eine interstitielle Zeichnungsvermehrung und/oder Hinweise auf ein Emphysemaspekt erkennen [25, 38]. Ein typisches Beispiel eines Röntgen-Thorax eines PH-Patienten ist in Abbildung 5 dargestellt.

II.7.5.b. Computertomographie / Pulmonalisangiographie / Ventilations-Perfusions-Szintigraphie / MRT

Die erweiterten radiologischen Verfahren ergänzen die weitere bildgebende Diagnostik. Die Computertomographie (CT) steht hier mit dem zusätzlichen CT-Angiographiemodus an erster Stelle. Darüber hinaus wird gerade im hoch auflösenden Modus (High Resolution CT- HRCT) die Beurteilung des Lungenparenchyms möglich [43]. Hier können v.a. Lungenparenchymerkrankungen diagnostiziert werden. Milchglastrübungen, verdickte intra- und interlobuläre Septen, mediastinale Lymphadenopathien und Pleuraergüsse können mit einem HRCT sehr gut dargestellt werden [43]. Die kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung kann, gemeinsam mit der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, nicht nur eine CTEPH diagnostizieren [44], sondern erlaubt darüber hinaus auch die Beurteilung von mediastinalen, intrapulmonalen und pleuralen Prozessen.

Die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie (V/Q-Scan) bleibt, zusammen mit der kontrastmittelunterstützten Computertomographie und der Pulmonalisangiographie, die Methode der Wahl zur Diagnosesicherung einer CTEPH. Sensitivität und Spezifität des V/Q-Scans betragen zwischen 90 und 100%, sodass ein normaler Perfusionsbefund eine CTEPH mit hinreichender Sicherheit ausschließt. Ein V/Q-Scan sollte bei jeder PH Bestandteil der Diagnostik sein [25, 45]. Durch diese Untersuchungen kann eine mögliche Operabilität eines CTEPH-Patienten festgestellt werden [46].

II.7.6. Lungenfunktionsuntersuchung

Eine ausführliche Lungenfunktionsuntersuchung mit Spirometrie, Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse gehört zur Routinediagnostik der PH. Klassischerweise kann dabei gerade die iPAH unauffällig sein. In der Blutgasanalyse

besteht bei der iPAH meist eine Hyperventilation mit reduziertem Kohlendioxidpartialdruck und meist (niedrig) normalem Sauerstoffpartialdruck.

Bei Vorliegen einer bestimmten Lungenerkrankung, die in ihrem Verlauf zu einer PH führen kann, wie z.B. der Lungenfibrose oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung COPD, kann die Lungenfunktionsuntersuchung die entsprechende Ventilationsstörung zeigen. Häufig finden sich, bei Vorliegen einer relevanten PH, eine starke Diffusionsstörung, die im Vergleich zur ventilatorischen Einschränkung überproportional ausgeprägt ist. [25, 47].

II.7.7. Stellenwert der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei der Pulmonalen Hypertonie

Der Rechtsherzkatheter, auch Swan-Ganz-Katheter genannt, ist seit seiner Einführung durch H. J. C. Swan und W. Ganz im Jahr 1970 ein wichtiges und seither unverzichtbares Instrument in der Diagnostik von Störungen der Herzleistung, des großen und kleinen Kreislaufs und des physiologischen Zusammenspiels von Herz, Lunge und des Flüssigkeitsregimes im gesamten Kreislauf. Mit Hilfe des Rechtsherzkatheters sind genaue Messungen des Füllungsdrucks von rechtem Vorhof und rechter Herzkammer, des pulmonalarteriellen Drucks und pulmonalen Verschlussdrucks (sog. „Wedge“-Druck), der Herzauswurfleistung, der venösen, gemischt-venösen und pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung des Blutes möglich.

Die Rechtsherzkatheterisierung wurde erstmals von Werner Forßmann durchgeführt, wofür er 1956 - wie bereits einleitend erwähnt - gemeinsam mit André Frédéric Cournand und Dickinson Woodruff Richards den Nobelpreis für Medizin erhielt. Bei dieser Untersuchung wird der Katheter durch den rechten Vorhof und die rechte Herzkammer in die Lungenstrombahn vorgeschoben. Der Ballon, der sozusagen als „Segel“ dient, um den Katheter mit dem Blutstrom vorwärts zu ziehen, ist dabei geöffnet.

Deshalb wird er auch als Einschwemmkatheter bezeichnet. Als Zugangsweg dient hier die Vena femoralis, jugularis, subclavia oder brachialis.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung gilt als Standarddiagnostik der Pulmonalen Hypertonie zur Diagnosestellung. Nur durch die sog. „blutige“ Messung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes wird die Diagnose der PH gestellt bzw. gesichert. Außerdem dient sie durch die Bestimmung anderer hämodynamischer Parameter, wie

das HZV und das PVR, wie oben beschrieben, der Verlaufskontrolle der PH. Die aktuellen Leitlinien der PH-Diagnostik bzw. Therapie empfehlen die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung vor jeder Therapieänderung, ca. 6 Monate nach Beginn einer spezifischen Therapie und bei klinischer Verschlechterung zur Verlaufsbestimmung der pulmonalen Hämodynamik.

Da es sich bei jeder Durchführung eines Rechtsherzkatheters um eine invasive Maßnahme handelt, ist diese auch mit Komplikationen behaftet, wie sie jeder invasiven Technik mehr oder weniger eigen sind. So ist in der umfangreichen Literatur im Gefolge der Rechtsherzkatheterisierung von Sepsis, besonders auch bakterieller Endokarditis, mechanischen Schäden der Trikuspidal- und Pulmonalklappen sowie Thrombosen der großen Venen berichtet worden.

Aus diesem Grund ist es wichtig, dass diese Untersuchung nur in Zentren mit großer Erfahrung durchgeführt wird. In diesen Zentren ist die Komplikationsrate einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einer Mortalität von 0,055% und einer Morbidität von 1,1%, sehr niedrig [48].

Einen wesentlichen Aspekt während der Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung und wichtigen Schritt zur Optimierung der Therapie bei PH-Patienten zeigte der französische Mediziner Sitbon in seiner Vasoreagibilitätsstudie. Hier wurden die hämodynamischen Parameter des Lungenkreislaufs bei iPAH-Patienten nach einer Stickstoffmonoxidinhalation (NO) oder intravenösen Applikation von Epoprostenol untersucht und mit dem zuvor gemessenen Ausgangswert verglichen. Bei der inhalativen Applikation von NO handelt es sich um eine Therapieoption bei akuten Fällen der PH, z.B. im Rahmen eines ARDS, aber auch bei der chronischen PH, wodurch eine auf das pulmonale Gefäßsystem beschränkte Vasodilatation erzielt wird [49, 50]. Diese Therapieoption ist jedoch nicht etabliert, u.a. durch die kurze Halbwertszeit des NO und durch die Gefahr eines Rebound-Phänomens [51].

Als positive Vasoreagibilität wird eine Reduktion des PAPmeans um 10 mmHg vom Ausgangswert auf <40 mmHg bei normalem HZV nach der Inhalation bezeichnet. Solche Patienten wurden anschließend mit einer Hochdosis Calciumkanalblocker behandelt. Jedoch wurde in dieser Studie festgestellt, dass nur ein kleiner Teil der Patienten für diese Therapieoption in Frage kommt (<10%). Eine Evaluation der CCB-Hochdosis-Therapie sollte nach 3 Monaten erfolgen. Als Erfolg der CCB-

Langzeittherapie wird die Verbesserung der hämodynamischen Parameter in der Rechtsherzkatheteruntersuchung nach 3-4 Monaten bei gleichzeitiger Verbesserung der funktionellen Klasse auf NYHA I oder II charakterisiert. Diese Beobachtungen wurden jedoch wiederum nur bei einem kleinen Teil der sog. „Responder“ beobachtet, welche eine Langzeitprognose von mindestens 5 Jahren aufwiesen [52-54].

Die Messung intrakardialer Drucke ist, wie beschrieben, ein wesentlicher Bestandteil einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Bei den Drucken im rechten Herzen handelt es sich um den rechtsatrialen Druck (RA), auch zentralvenöser Druck (ZVD) genannt, den rechtsventrikulären Druck (RV), den pulmonalarteriellen Druck (PAP) und den Pulmonalkapillardruck, den sog. Wedge-Druck (PCWP), der idealerweise dem Druck im linken Vorhof (LA) entspricht. Entsprechend den unterschiedlichen Druckverhältnissen im venösen Kreislauf sind unterschiedliche, typische Druckkurven zu beobachten. Diese sind der Abbildung 6 zu entnehmen.

Im Druckverlauf des PCWP und des ZVD unterscheidet man zwischen einer a- und v-Welle. Beim PCWP erscheinen diese zeitlich etwas verzögert im Vergleich zu der LA-Druckkurve. Die a-Welle ist ein positiver Ausschlag direkt nach der p-Welle im EKG. Der Normwert liegt bei bis zu 9 mmHg im RA und bis zu 12 mmHg im LA. Bei der v-Welle handelt es sich um einen positiven Ausschlag nach der T-Welle im EKG. Die Normwerte liegen hierfür bei ca. 6mmHg im RA und bis zu 15 mmHg im LA. Die letztgenannten Werte sind aussagefähig für die Unterscheidung zwischen einer prä- oder postkapillären PH.

Bei den Ventrikeldruckkurven ist unmittelbar vor dem systolischen Steilanstieg bei Sinusrhythmus eine kleine Vorhofkontraktion zu erkennen. Der enddiastolische Druck wird unmittelbar vor Beginn des systolischen Steilanstiegs gemessen, entsprechend dem Zeitpunkt des R-Zacken-Gipfels im EKG. Der Normwert für den rechtsventrikulären enddiastolischen Druck (RVEDP) liegt bei 4-8 mmHg, für den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) bei 6-11 mmHg.

Des Weiteren wird, essentiell für die Diagnosesicherung der PH, der pulmonalarterielle Blutdruck errechnet. Nach optimaler Platzierung des Katheters in der Pulmonalarterie werden der systolische und der diastolische Druck gemessen. Daraus ergibt sich der Pulmonalarterielle Mitteldruck PAPmean. Der Normwert liegt bei unter 20 mmHg.

Das Herzzeitvolumen (HZV) kann entweder nach Fick berechnet oder durch die Thermodilutionsmethode bestimmt werden. Bei dieser Methode erfolgt die Injektion

eines Indikators mit niedriger Temperatur (4-8°C) über einen im Swan-Ganz-Katheter befindlichen Injektionskanal, dessen Austrittsöffnung im rechten Vorhof liegt. Die anschließende zeitliche Messung der Indikatorkonzentration im Blutkreislaufsystem erfolgt im Stamm der rechten oder linken Arteria pulmonalis. Als Indikator wird eine auf 4-8°C gekühlte 0,9 prozentige NaCl-Lösung verwendet, die dem Blut eine bestimmte Wärmemenge entzieht. Dadurch werden im Gefäß stromabwärts fortlaufend Temperaturänderungen verursacht und mit Hilfe eines Thermistors, der sich in einer definierten Entfernung vom Injektionsort befindet, registriert. Aus dem zeitlichen Verlauf der so abgeleiteten Temperaturkurve lässt sich das HZV bestimmen. Aus den oben gemessenen Parametern lassen sich weitere wichtige hämodynamische Parameter errechnen. Dazu gehören der pulmonalvaskuläre Widerstand PVR und der Herzindex (Cardiac Index CI, auch Herzindex HI genannt). Er ist ein Parameter zur Beurteilung der Herzleistung und berechnet sich aus dem Herzminutenvolumen und der Körperoberfläche. Die Einheit ist l/min/m². Eine wichtige Rolle spielt der Herzindex zum Monitoring der Hämodynamik und Kreislaufdaten. Dieser ist ein Parameter zur Beurteilung der Herzleistung und berechnet sich aus dem Herzminutenvolumen und der Körperoberfläche. Die Einheit ist l/min/m², der Normwert liegt zwischen 2,5 und 4 l/min/m².

II.8. Funktionelle Schweregrade (NYHA-Klassifikation)

Die PH kann nach der New York Heart Association (NYHA) in 4 Schweregrade eingeteilt werden, wobei die NYHA-Klasse I die leichteste und NYHA-Klasse IV die schwerste Form der PH darstellen. Die genauen Definitionen sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Wichtig ist, dass dies nur eine funktionelle und keine generelle Schweregradeinteilung ist. Der eigentliche Schweregrad der Erkrankung wird über die pulmonale Hämodynamik erfasst, welche im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen und errechnet wird. [25]

II.9. Therapien

Bei der Pulmonalen Hypertonie handelt es sich um eine Erkrankung, die primär keine kurative Zielsetzung kennt. Der Verlauf ist im Regelfall chronisch-progredient. Das Ziel der Behandlung des Lungenhochdrucks ist, eine Besserung oder zumindest eine Stabilisierung einer gewissen Belastbarkeit des Patienten zu erreichen, sodass dieser alltägliche Aufgaben meistern bzw. seinem Beruf nachgehen kann und damit eine

gewisse Lebensqualität erhalten bleibt. Dabei steht die Verhinderung der Rechtsherzbelastung bzw. -dekompensation als mögliche Hauptkomplikation im Vordergrund. Studien haben gezeigt, dass bereits innerhalb kurzer Beobachtungszeit nach Therapiebeginn eine relative Reduktion der Letalität um 43% und eine Reduktion der Hospitalisierungsrate um 60% eintritt [55].

Bei den Therapieoptionen unterscheidet man zwischen spezifischen, unspezifischen und operativen Behandlungsvarianten. Die unterschiedlichen Signalwege der spezifischen Therapiemöglichkeiten sind der Abbildung 7 zu entnehmen.

II.9.1. Nicht spezifische Therapieoptionen

II.9.1.a. Allgemeinmaßnahmen

Psychologische und soziale Betreuung sind, wie bei allen chronischen Erkrankungen, von großer Bedeutung. PH-Patienten sollten zu körperlicher Aktivität bzw. körperlichem Training motiviert werden. Hiermit können positive Ergebnisse erzielt werden. Jedoch sollte dieses Training nur in Einrichtungen durchgeführt werden, die mit Pulmonaler Hypertonie ausgiebig Erfahrung haben [56]. Eine körperliche Überanstrengung muss auf jeden Fall vermieden werden, weil Synkopen oder eine akute Rechtsherzdekompensation auftreten können.

Ein weiterer Punkt, der angesprochen werden muss, ist eine Schwangerschaft. PH-Patientinnen sollten eine Schwangerschaft vermeiden, denn durch diese kommt es zu einer Volumenzunahme im mütterlichen Kreislauf und somit zu einer zunehmenden Volumenbelastung für das schon durch die PH vorbelastete rechte Herz. Es entsteht auch eine Gefährdung für das Ungeborene. Die Mortalität einer schwangeren PH-Patientin liegt bei ca. 25-30%. Eine entsprechende Beratung sowie eine zuverlässige Kontrazeption sind notwendig, wobei auf pharmakokinetische Interaktionen mit PAH-Medikamenten hinzuweisen ist, da die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt werden kann [57].

Die Atem- bzw. Krankengymnastik hat in den letzten Jahren an besonderen Stellenwert gewonnen, sodass eine gezielte, spezifische physikalisch-medizinische Therapie zu empfehlen ist. Eine Arbeit, entstanden an der Universität Heidelberg, zeigte deutliche Verbesserungen u.a. der Belastbarkeit, der 6-Minuten-Gehstreckenuntersuchung und der Lebensqualität der mit einer gezielten Atemtherapie behandelten PH-Patienten [58]. Reisen in Höhen zwischen 1500-2000 m sollen, in Abhängigkeit von dem Sauerstoffpartialdruck, vermieden werden.

Während Flugreisen ist sicherzustellen, dass eine Sauerstoffsättigung >90% beibehalten wird.

Des Weiteren werden Influenza- und Pneumokokken-Impfungen empfohlen. [25]

II.9.1.b. Calciumkanalblocker

Die CCB-Therapie wird als Hochdosistherapie angewandt. Sie kann bei Patienten mit einer iPAH bzw. einer FPAH vorgenommen werden. Die Patienten sollten jedoch bei einer zuvor durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einer signifikanten pulmonalen Vasoreaktivität reagiert haben [54]. Genauer wurde bereits im Kapitel „Stellenwert der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei der Pulmonalen Hypertonie“ erörtert.

II.9.1.c. Diuretika

Diese stellen ebenfalls eine wichtige Behandlungsoption dar. Dabei können langwirksame, kaliumsparende Präparate, wie z.B. die Aldosteronantagonisten oder Schleifendiuretika verwendet werden. Letztgenannte sollten bei dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz bzw. erhöhtem zentralvenösem Druck als Zeichen der Rechtsherzbelastung zum Einsatz kommen. Eine Kombination beider Präparate ist anzustreben. [25]

II.9.1.d. Antikoagulation

Eine Antikoagulation wird bei der PAH gemäß der aktuellen Leitlinien allgemein empfohlen [59]. Dieses gründet sich zum einen auf das o. g. Auftreten von in-situ-Thrombosen und zum anderen auf pro- und retrospektive Studien, die einen Überlebensvorteil für antikoagulierte Patienten mit iPAH zeigten [60]. Für Patienten mit einer iPAH bzw. einer FPAH, wird die Antikoagulation mit Phenprocouron (Marcumar®) mit dem INR-Zielwert 1,5 bis 2,5 durchgeführt. Patienten, die eine PH auf Grund einer oder mehrerer Lungenembolien (CTEPH, Dana Point IV) aufweisen bzw. Patienten mit prothrombotischen Risikofaktoren, sind mit einem INR-Wert zwischen 2,5 und 3,5 einzustellen. Patienten der WHO-Gruppe III stellen nur in Ausnahmefällen eine Indikation zur Antikoagulation dar. Alle anderen PH-WHO-Subgruppen sollten, wenn nötig, ebenfalls mit dem INR-Wert zwischen 1,5 und 2,5 antikoaguliert werden. [25]

II.9.1.e. Sauerstofflangzeittherapie (LTOT)

Die Sauerstofflangzeittherapie (LTOT) stellt eine wichtige Therapieoption dar, wobei deren Nutzen bisher ausschließlich für Patienten mit fortgeschrittener COPD und Zeichen einer PH aufgezeigt wurde [61]. Gegenwärtig ist eine LTOT nach den aktuellen Empfehlungen bei Patienten mit PH dann einzuleiten, wenn eine nächtliche O₂-Entsättigung von SaO₂<85% bzw. ein Sauerstoffpartialdruck (paO₂) < 60 mmHg nachgewiesen wird. Diese Art der Therapie kann, gerade bei Patienten mit prominenter Hypoxämie, eine symptomatische Besserung bewirken. Während einer Sauerstofflangzeittherapie sollte der O₂ für mindestens 16 Stunden am Tag verabreicht werden [62].

II.9.2. Spezifische Therapieoptionen

Vorweg ist zu erwähnen, dass die im Folgenden angeführte Medikation für die spezifische Therapie der pulmonalen Hypertonie nur für die Dana Point-Klasse I zugelassen ist. Die unterschiedlichen molekularen Signalwege der spezifischen Medikation der PH-Therapie sind der Abbildung 7 dargestellt.

II.9.2.a. Prostaglandinderivate

Der klassische Vertreter der therapeutisch eingesetzten Prostacycline ist das PGI₂, das vasodilatierende, antiproliferative und antithrombotische Effekte induziert. [63, 64]. Um das o.g. Defizit an vasodilatierenden bzw. antiproliferativen Mediatoren auszugleichen, kann die Substitution von Prostazyklin und seinen stabilen Analoga entweder als kontinuierliche intravenöse (Epoprostenol/Iloprost), als subkutane Infusion (Treprostinil) oder als Aerosol (Iloprost) erfolgen; die Verabreichung in Tablettenform (Beraprost) steht außerdem zur Verfügung.

Die systemische Verabreichung der Prostaglandinderivate dient Patienten mit schwerer PH (NYHA III-IV). Diese Therapie ist jedoch in Deutschland nicht zugelassen. Die Therapie ist sehr teuer, kompliziert in der Handhabung und kann für den Patienten aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Kieferschmerzen, Kopfschmerzen oder Diarrhoe, unangenehm sein [65, 66]. Ebenfalls schwierig gestaltet sich die Dosierung der Substanzen. Zur Applikation ist beispielsweise ein dauerhaft verbleibender zentraler Venenkatheter erforderlich, bei dem es oft zu Entzündungsreaktionen kommen kann.

Beispiele für eine i.v.-Therapie sind das Epoprostenol oder das Iloprost, wobei letztere gewisse Vorteile aufweist, weil es sich um ein stabileres Analogon mit höherer Halbwertszeit handelt. [67]. Allerdings besteht für den systemischen Einsatz von Iloprost bisher keine Zulassung.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der subcutanen Applikation mit Trepostenil. Dosisabhängig zeigte sich in einer Studie zwar eine verbesserte Leistungsfähigkeit, gemessen an der 6-Minuten-Gehstrecke, allerdings führte die Infusion häufig zu schmerzhaften lokalen Reaktionen (85%), mit der Folge, dass die Maximaldosierung nur in ~ 25% der Fälle erreicht wurde und es bei 8% zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie kam [68].

Beraprost, ein weiteres stabiles Prostanoid, wird oral appliziert. Der positive Nutzen einer initialen Studie [69] konnte in einer Folgestudie langfristig jedoch nicht nachgewiesen werden [70].

Iloprost ist ein stabiles Prostazyklinanalogon, welches u.a. inhalativ verabreicht werden kann. Durch die pulmonale selektive Applikation können systemische Nebenwirkungen der Substanz minimiert werden. Darüber hinaus erscheint eine intrapulmonal selektive Wirkung möglich, indem die Substanz als Aerosol vorzugsweise in die Lungenareale gelangt, welche auch ventiliert sind, so dass das Blut von wenig ventilierten in gut ventilierte Areale umgeleitet wird. Die Überlegenheit einer inhalativen Verabreichung gegenüber der unselektiven systemischen Applikation konnte im klinischen Einsatz nachgewiesen werden [71], wobei Studien zeigen, dass die Forschung mit der intravenösen Gabe von Prostacyclinen zuletzt deutliche Fortschritte gezeigt hat und in der Zukunft bei der spezifischen PH-Therapie eine wesentliche Rolle spielen wird. Derzeit ist diese Therapieoption u.a. eine wichtige Option bei Patienten, die vor einer Lungentransplantation stehen als sog. „Bridging to Transplant-Konzept“. Durch die mehrmalige inhalative Verabreichung von Iloprost lässt sich klinisch eine Verbesserung der Belastbarkeit, der Funktionsklasse und der Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittener PAH erzielen [72, 73]. In Deutschland besteht eine Zulassung von inhalativem Iloprost für die idiopathische PAH im funktionellen WHO-Stadium III, die einen wichtigen Bestandteil der Behandlung dieser Patienten darstellt [25].

II.9.2.b. Endothelin-Rezeptorantagonisten (ETRA)

Klassifiziert werden die ETRA in selektive Rezeptorenblocker und nichtselektive bzw. duale ETA- und ETB-Rezeptorenblocker. Derzeit befinden sich unterschiedliche, sowohl selektive als auch duale ETRA in der klinischen Anwendung. Eine Aktivierung der auf der glatten Muskelzelle gelegenen Rezeptoren bewirkt eine Vasokonstriktion sowie deren Proliferation.

Die Applikation erfolgt per os. Bosentan ist seit Juni 2002 in Deutschland ein zugelassenes Medikament für die Behandlung der PAH in den Funktionsklassen II und III. Zur Zulassung führten zwei durchgeführte Studien, die die Effizienz von oral appliziertem Bosentan belegten [74]. Dieses Medikament ist insgesamt gut verträglich, jedoch muss auf seine Hepatotoxizität hingewiesen werden. In 10% der Fälle werden erhebliche Leberschäden beobachtet, mit der Folge, dass dies in 3-5% der Fälle zu einem Therapieabbruch führte. Nach Dosisreduktion bzw. Absetzen ist jedoch innerhalb von Tagen mit einer Normalisierung der Leberenzyme zu rechnen [75]. Aus diesem Grund sind regelmäßige Transaminasenkontrollen zur eventuellen Dosisanpassung unerlässlich. Wichtig zu erwähnen ist die teratogene Eigenschaft von Bosentan, sodass eine Schwangerschaft unter Bosentan-Therapie kontraindiziert ist [76].

Weitere Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, die jedoch selektiv den ETA-Rezeptor blockieren, sind Sitaxentan und das Ambrisentan. Die Wirksamkeit des Sitaxentan wurde im Rahmen von zulassungsrelevanten Studien (STRIDE-1 und 2) untersucht und aufgezeigt [77]. Wegen der Hepatotoxizität ist Sitaxentan jedoch vom Markt genommen worden. Ambrisentan ist ein ebenfalls selektiver ETA-Rezeptorantagonist und zeigte im Rahmen der Studien ARIES-1 und -2 eine gute therapeutische Wirksamkeit. Die Lebertoxizität ist gegenüber Bosentan und Sitaxentan deutlich geringer, was auf seine unterschiedliche chemische Struktur zurückgeführt wird [78].

II.9.2.c. Phosphodiesterase-5-Hemmer

Phosphodiesterase-5-Hemmer sind Substanzen, die das cGMP-abbauende Enzym Phosphodiesterase V hemmen und somit die Konzentration von intrazellulärem zyklischem Guanosinmonophosphat erhöhen, was wiederum eine vasodilatatorische Wirkung aufweist. [79]. Beispiele hierfür sind das Sildenafil oder das Tadalafil. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Therapie mit Sildenafil bei Patienten mit einer iPAH, interstitieller Lungenerkrankung- oder CTEPH-assoziiertes PH für Patienten in

einer Funktionsklasse III/IV. Die Wirksamkeit der Substanz ist in der SUPER-1- Studie belegt worden [80]. Weitere PDE-5-Inhibitoren, wie das Tadalafil, sind nach Beendigung entsprechender klinischer Studien für die Therapie der Pulmonalen Hypertonie zugelassen [81, 82]. Die größten Therapieerfolge mit PDE5i werden bei Kombinationstherapien mit Bosentan oder einem Prostanoid beobachtet. Die PDE5i-Therapie ist seit Oktober 2005 in Deutschland zugelassen [25].

II.9.2.d. Kombinationstherapien

Ein Trend in Richtung Kombination spezifischer Therapieoptionen ist zu beobachten und es ist zu erwarten, dass solche Kombinationen langfristig zu einer Verbesserung der PH führen und künftig Standard der PH-Therapie sein werden. Durch diese erhofft man sich eine längerfristig bessere Wirkung gegenüber einer Monotherapie. Die bislang dazu vorliegenden Daten weisen auf eine hohe Sicherheit der Kombinationstherapie hin und liefern erste Hinweise für verbesserte Behandlungsergebnisse mit einem Kombinationsregime [83-86]. Allerdings ist die Datenlage hierzu noch unzureichend. Am gebräuchlichsten ist derzeit die Kombination eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten mit einem PDE-5-Inhibitor.

Eine erst vor kurzem eingeleitete klinische Medikamentenstudie (AMBITION) soll den Unterschied zwischen einer Monotherapie (Bosentan oder Tadalafil) und einer dualen Therapie (Bosentan und Tadalafil) vergleichen.

Der offizielle Therapiealgorithmus wird in der Abbildung 8 beschrieben.

II.9.3. Operative Therapiemöglichkeiten

II.9.3.a. Pulmonale Thrombarterektomie

Bei rezidivierenden oder schwerwiegenden Lungenembolien im Rahmen einer CTEPH kann die operative Entfernung der Thromben bzw. eines Teiles der Lunge eine Therapieoption sein. Infolge des umfangreichen operativen Eingriffs stellt diese Variante jedoch ein großes Risiko für den Patienten dar [25].

II.9.3.b. Lungentransplantation

Die Lungentransplantation (LTX) stellt eine mögliche Therapieoption für PH-Patienten dar. Es empfiehlt sich aber, zuvor alle konservativen Therapiemöglichkeiten auszuschöpfen. Die Indikation für eine LTX wird engmaschig definiert. Zum einen sollte eine NYHA-Klassifikation >III vorliegen und es sollten hämodynamische

Parameter wie folgt bestehen: PAPmean > 55mmHg, systolischer arterieller Blutdruck <120 mmHg, CI < 2 l/min/m² und eine ZVD > 15mmHg. Auf funktioneller Basis müsste z.B. eine 6MWT von < 332m vorliegen. Es besteht die Möglichkeit einer uni-bzw. bilateralen oder einer Herz-Lungen-Transplantation, wobei die bilaterale Lungentransplantation am häufigsten durchgeführt wird [87]

II.10. Ausblick

Aufgrund der geringen Anzahl spezifischer Therapiemöglichkeiten ist die Entwicklung der Therapieforschung der Pulmonalen Hypertonie ein wichtiger Zukunftsaspekt. Viele, aktuell in Phase II oder III laufende Medikamentenstudien versprechen gute Ergebnisse und erlangen gegebenenfalls die Zulassung der Medikamente als spezifische Therapie der PH.

Ein Beispiel für eine Therapieoption der Zukunft ist das Aviptadil (vasointestinales Peptid/VIP). Bei diesem Hormon handelt es sich um ein Peptid mit vasodilatatorischer Wirkung, das u.a. in der Lunge produziert wird. Bei der Untersuchung von PH-Erkrankungen wurde festgestellt, dass Patienten mit einem pulmonalen Hochdruck zwar niedrigere VIP-Werte, jedoch überhöhte Aviptadil-Rezeptor-Konzentrationen aufweisen. Erste Studien zeigten positive Effekte: so wurde eine Entspannung der hämodynamischen Parameter nach der Inhalation einer kleinen Dosis Aviptadil beobachtet. [88]

Ein weiteres Beispiel ist das Imatinib. Hierbei handelt es sich um einen Tyrosinkinase-Inhibitor, ein Zytostatikum, das u.a. zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie herangezogen wird. Bei der Therapie der pulmonalen Hypertonie soll es das Remodeling eindämmen. Anfängliche Studien haben signifikante Verbesserungen der hämodynamischen Parameter bei Patienten mit schwergradiger PH gezeigt. Jedoch konnte eine deutliche Verbesserung der Belastbarkeit, im Sinne einer Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke, nicht beobachtet werden. Patienten, die bereits an einer fortgeschrittenen PH leiden, profitierten mehr von einer solchen Therapie als Patienten mit moderater PH. [89].

Riociguat ist ein neuwertiger Arzneistoff, der derzeit klinisch auf seine Wirksamkeit bei PH-Patienten untersucht wird. Es handelt sich um einen Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, ein wichtiges Enzym im Stickstoffmonoxid-Signalweg. Im Moment wird in klinischen Studien der Phase III untersucht, ob Riociguat als neues Medikament zur Behandlung von zwei Formen der pulmonalen Hypertonie eingesetzt

werden kann, der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) sowie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH).

Weitere Medikamentenstudien erproben derzeit die Möglichkeit neuer Therapienansätze.

Eine Übersicht der aktuellen Medikamentenstudien der PH, die derzeit im Klinikum Großhadern durchgeführt werden, ist der Tabelle 4 zu entnehmen.

III. Hypothese und Fragestellung

Inhalative Testungen während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung sind wichtige und standardisierte Verfahren zur Optimierung der Diagnose bzw. Therapie der Pulmonalen Hypertonie.

Es existieren viele Studien darüber. Die vielleicht bekannteste ist, wie bereits beschrieben, die Arbeit des Franzosen O. Sitbon. Er untersuchte die akute Vasoreagibilität unter inhalativem NO oder intravenösem Iloprost als Prädiktor für die Erfolgsaussichten einer Therapie mit hochdosierten Kalziumkanalblockern [52].

In unserer Studie haben wir ebenfalls die Auswirkung einer kurzzeitigen Sauerstoffapplikation bei Patienten mit PH untersucht. Es stellte sich die Frage, welche hämodynamischen Veränderungen im Lungenkreislauf dabei zu beobachten sind. Des Weiteren stellten wir uns die Frage, ob diese Beobachtungen in Zusammenhang mit dem Langzeitüberleben der PH-Patienten stehen. Die Prognose der iPAH-Patienten beträgt, wie bereits erwähnt, nach Diagnosestellung unbehandelt ca. 2,8 Jahre; unter einer spezifischen Therapie kann die Prognose fast verdoppelt werden. Mit unserer Studie haben wir untersucht, ob durch spezifische hämodynamische Veränderungen nach der O₂-Applikation diese Angaben über die Prognose unserer Patienten ergänzt werden können.

Die hypoxische Vasokonstriktion als wichtiger pathologischer Mechanismus der Erkrankung (auch Euler-Liljestrand-Mechanismus genannt) wurde schon in der Einleitung besprochen. Sinnvoll ist die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, solange die Hypoxie einen relativ kleinen oder gut begrenzten Teil der Lunge betrifft. Bei generalisierten Hypoxien, wie zum Beispiel der PH, kommt es hingegen in der gesamten Lunge zu einer Vasokonstriktion und durch den verstärkten Gefäßwiderstand zu einer stark negativen Wirkung auf das Herz. Wir haben u.a. untersucht, ob eine Hypoxie als Ausgangswert in einer Baseline und die Zunahme des Sauerstoffpartialdruckes bzw. die Differenz des pO₂ (Δ pO₂) nach kurzzeitiger O₂-Inhalation eine Auswirkung auf die Prognose der PH-Patienten zeigen.

Ein anderer signifikanter Aspekt bei der PH ist die Herzinsuffizienz, die im Verlauf der Erkrankung zum Tode der Patienten führen kann. Ein aussagefähiger hämodynamischer Parameter, der den Grad der Herzinsuffizienz aufzeigt, ist u.a. die Herzfrequenz. Es wurde untersucht, ob gewisse Änderungen der Herzfrequenz, also

die Fähigkeit der Chronotropie unter Sauerstoff eine Auswirkung auf das Langzeitüberleben der PH-Patienten hat.

Untersucht wurden prinzipiell Patienten aus allen Dana-Point-Gruppen, anschließend erfolgte die Trennung unseres gesamten Studienkollektivs in eine Gesamtpopulation, eine PAH-Patienten- und eine non-PAH-Patienten-Gruppe. Eine genaue Untergliederung nach der Dana Point-Klassifikation erfolgte jedoch dabei nicht. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien bzw. die Charakterisierung der Studienteilnehmer sind in Punkt IV. „Methodik“ dieser Arbeit detailliert dargestellt.

Eine Untersuchung der bereits bestehenden spezifischen Medikation auf die hämodynamische Reaktion unter Sauerstoff erfolgte in dieser Studie nicht.

Zusammenfassend lautet unsere Hypothese:

Die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion hat bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie eine geringere pathophysiologische Bedeutung als bei Patienten mit PH im Rahmen von chronischen Lungenerkrankungen. Zur Prüfung dieser Hypothese untersuchten wir systematisch Patienten mit unterschiedlichen PH-Formen mittels RHK und führten dabei eine Testung mit Sauerstoff (5l/min) durch. Ziele der Untersuchung waren:

1. Beschreibung der Effekte von Sauerstoff auf bei verschiedenen PH-Formen
2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Akuteffekten des Sauerstoffs und der Langzeitprognose dieser Patienten.

IV. Methoden

IV.1. Studiendesign, Ein –und Ausschlusskriterien

Bei unserer monozentrischen Kohortenstudie wurden im Zeitraum von Januar 2001 bis April 2007 insgesamt 104 klinisch stabile Patienten mit einer bekannten oder erstdiagnostizierten PH eingeschlossen. Ein wesentliches Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer postkapillären PH, definiert als ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck > 15 mmHg.

Patienten, die zum Zeitpunkt der Rechtsherzkatheteruntersuchung an einer bösartigen Tumorerkrankung litten bzw. an einer Erkrankung, die per se mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einhergeht, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patienten unter 18 Jahren nahmen nicht an der Studie teil.

Ein zusätzlicher Aspekt für den Einschluss eines Patienten in diese Studie war die zu diesem Zeitpunkt bestehende spezifische Therapie der PH. Auf eine etablierte, seit mindestens 3 Monaten bestehende Therapie wurde geachtet, ohne dabei zwischen einer Mono-/Dual- oder einer Tripeltherapien zu unterscheiden.

Es ist zu berichten, dass die Mehrzahl der Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, zum Zeitpunkt ihres Einschlusses Therapie-nativ waren, also keine spezifische Therapie der PH erhielten (n=90). 8 Patienten erhielten inhalatives Iloprost, 4 von ihnen Bosentan, und je ein Patient Sildenafil bzw. hochdosierte Calciumkanalblocker. Bezüglich der unspezifischen Therapie erhielten 23 Patienten eine Sauerstofflangzeittherapie (LTOT), ein Patient erhielt einen Betablocker und 2 ein Digitoxinpräparat.

Alle Medikamente, außer der LTOT, wurden ca. 12 Stunden vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung abgesetzt. Die Sauerstofflangzeittherapie wurde ca. 2 Stunden vor dem Rechtsherzkatheter pausiert.

IV.2. Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK)

IV.2.1. Allgemeine Daten

Nach Beachtung der Ausschlusskriterien für die Teilnahme an dieser Studie gaben alle Patienten nach einem ausführlichen und aufklärenden Gespräch, bei dem mögliche Risiken der bevorstehenden Rechtsherzkatheteruntersuchung erörtert und der Ablauf der inhalativen Testung mittels O₂ besprochen wurden, über die Teilnahme

an dieser Studie eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Einwilligung des Patienten erfolgte mittels der Unterzeichnung des entsprechenden Aufklärungsbogens mindestens 24 Stunden vor dem geplanten Eingriff.

Während der kompletten Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden die Vitalparameter der Patienten fortlaufend beobachtet. Der arterielle Blutdruck (Normwert 100-140/70-95mmHg) wurde regelmäßig manuell gemessen, die Sauerstoffsättigung (Normwert >95%) bzw. die Herzfrequenz (Normwert 60-100/min) bestimmt (Sauerstoffsättigungsmessgerät Hand-Held Pulse Oximeter 3303, BCI International, USA) und mittels eines sog. Patientenmonitors (Recor Registriersystem E287E, Siemens, Deutschland) eine dauerhafte EKG-Ableitung zur Überwachung der Patienten vorgenommen. Gleichzeitig wurden die unterschiedlichen Druckverhältnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung, abhängig von der Lokalisation des Katheters, registriert bzw. aufgezeichnet. Die radiologische Durchleuchtung des Patienten zur Lokalisation des Katheters erfolgte mittels einer C-Bogen-Röntgenröhre (Siremobil 2000, Siemens, Deutschland)

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden relevante hämodynamische Parameter des Lungenkreislaufs gemessen, aus denen sich wiederum andere Parameter errechnen ließen. Die Untersuchung wurde mit einem Swan-Ganz-Katheter (Criti-Cath; Becton Dickinson; Temse, Belgium, Abbildung 9) und einem arteriellen Katheter (Cordis, Johnson & Johnson, Miami, Florida) vollzogen. Das HZV wurde anhand der Thermodilutionsmethode (Cardiac Output Computer 9520A; Edwards Laboratories; Data Ana, USA) bestimmt. In seltenen Ausnahmefällen (instabile Katheterlage) erfolgte die Bestimmung nach dem Fickschen Prinzip [90, 91].

Der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAPmean) wird aus einem systolischen (Normwert bis 30 mmHg) und einem diastolischen (Normwert bis 15 mmHg) Wert bestimmt. Der Mittelwert liegt, wie bereits erwähnt, bei einem lungengesunden Menschen unter 20 mmHg.

Ein weiterer Parameter, der zu messen war, ist der Pulmonale Verschlussdruck (PCPW), der als Wedge-Druck bezeichnet wird. Er entspricht dem Druck im linken Vorhof. Sein Normwert liegt bei 5-15 mmHg. Der Zentrale Venendruck (ZVD) entspricht dem Druck im rechten Vorhof, dem Ort, an dem er auch gemessen wird. Er sollte zwischen 2 und 8 mmHg liegen. Ein höherer Wert spricht für eine Rechtsherzbelastung.

Aus diesen im RHK gemessenen Parametern lassen sich nun weitere Parameter berechnen. Dazu gehören der Pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR), mit dem Normwert $\leq 2,5$ WE (Wood Einheiten), und der Systemische Vaskuläre Widerstand (SVR), mit einem Normwert von ca. 12-20 WE. Zu guter Letzt wurde ebenfalls der Cardiac Index (CI) (Normwert: 2,5-4l/min/m²) errechnet. Die jeweiligen Formeln, mit denen man diese Parameter berechnet, sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Außerdem erfolgte bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung die Bestimmung des Sauerstoff- und des Kohlendioxidpartialdruckes (paO₂ / paCO₂), (POCT Blutanalyse, AVOXimeter 4000, International Technidyne Corp., New Jersey, USA). Des Weiteren wurde die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) bestimmt. Die entsprechenden Normwerte finden sich ebenfalls in Tabelle 5.

IV.2.2. Ablauf der Sauerstofftestung

Zunächst wurden die Ausgangswerte, die sog. Baseline, gemessen. Die Messung wurde nach optimaler und gesicherter Platzierung des Katheters in der Arteria pulmonalis durchgeführt. Nach Stabilisierung der kontinuierlich gemessenen Werte (Atem- und Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, arterieller Blutdruck, PAP) wurden oben beschriebene Parameter gemessen bzw. errechnet.

Daraufhin erhielt der Patient den Sauerstoff über eine Nasenbrille (5l/min) für ca. 10 Minuten. Schließlich wurden die oben erwähnten Werte unter laufender Sauerstoffgabe erneut gemessen bzw. errechnet.

IV.2.3. Erfassung und Dokumentation der Parameter

Hierfür erstellten wir eine sog. „Rechtsherzkathetermaske“ (Tabelle 6) mit Microsoft-Excel©. Zunächst wurden allgemeine Daten des Patienten wie Geburtsdatum, Alter, Tag der Katheteruntersuchung, Körpergröße, Gewicht und Geschlecht eingetragen. Des Weiteren wurden die PH-Klassifizierung und die aktuelle Therapie des Patienten festgehalten. Die Maske enthält ferner die gemessenen Parameter, aus denen sich dann automatisch, durch programmierte aktive Felder, die zu berechnenden Parameter ergeben. Der Unterschied zwischen den Baseline- und O₂-Parameter wurde anschließend in absoluten und relativen Werten angegeben.

IV.3. Überlebensdaten

Die Beobachtungsperiode begann mit dem Tag der Rechtsherzkatheteruntersuchung und endete mit dem Tod des Patienten oder nach einer Lungentransplantation. Insgesamt wurden im Verlauf dieser Studie 8 Patienten transplantiert. Sie wurden in der Zeit vor ihrer Transplantation als „lebend“ bewertet, nach der Transplantation jedoch bei der weiteren Überlebensbewertung nicht berücksichtigt und aus dem Kollektiv zensiert.

Alle Patienten, die im Verlauf dieser Studie gestorben sind, verstarben an kardiopulmonalem Versagen.

IV.4. Statistische Auswertung

Die gemessenen bzw. errechneten Parameter wurden - wie bereits erwähnt - in einer sog. Rechtsherzkathetermaske erfasst. Anschließend erfolgte eine Auflistung der zu untersuchenden Parameter anhand einer Microsoft-Excel-Tabelle©. Diese wiederum wurde in eine SPSS 15.0© transformiert zur Durchführung der statistischen Auswertung. Die Ergebnisse sind in Mittelwerten, Median und als Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Der Vergleich der Parameter wurde, basierend auf der Normalverteilung, durch den T-Test oder dem Mann-Whitney-Test durchgeführt. Die Auswirkung des Sauerstoffs auf die hämodynamischen Tests bzw. auf die Blutgase wurde mit dem T-Test errechnet. Bei dem Vergleich mehrerer Parameter wurde der ANOVA-Test – in Verbindung mit der Bonferroni-Korrektur (correction for multiple testing) herangezogen. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

V. Ergebnisse

V.1. Patientencharakteristik (Tabelle 7)

Insgesamt wurden 104 Patienten in diese Studie eingeschlossen, wobei das weibliche Geschlecht gering überwog (54,8%). Nach der Dana-Point-Klassifikation von 2009 sind 56 Patienten der WHO-Gruppe I zugeteilt worden. Die Gruppe dieser PAH Patienten umfasste solche mit idiopathischer PAH (n=38), Sklerodermie assoziierter PAH (n=11), kapillärer Hämangiomatose (n=2), persistierendem Ductus Arteriosus (n=2), atrialem oder ventrikulärem Septumdefekt (jeweils n=1) und solche mit portopulmonaler Hypertension (n=1). Der Gruppe der Patienten mit chronischer Lungenerkrankung und PH (Dana-Point-Gruppe III) gehörten 20 Patienten an. In der Gruppe der Patienten mit einer CTEPH (Dana-Point-Gruppe IV) waren 22 Patienten erfasst. Der Dana-Point-Klasse V wurden 6 Patientenzugeteilt.

Insgesamt wurden 3 große Patientengruppen gebildet und miteinander verglichen. Die PAH-Patienten (n=56), die Non-PAH-Gruppe (n=48), also Dana-Point-Gruppen III (n=20), IV (n=22) und V (n=6), und die Gesamtpopulation (n=104).

V. 2. Häodynamische Beobachtung

V.2.1. Gesamtpopulation (Tabelle 8)

In der Gesamtpopulation, wie auch in allen Untergruppen, wurden nach Sauerstoffapplikation keine negativen Auswirkungen auf die pulmonale Häodynamik bzw. Blutgase beobachtet.

Erwartungsgemäß stiegen der Sauerstoffpartialdruck ($\Delta pO_2 +54,8 \pm 3.9$ mmHg), die arterielle ($\Delta SaO_2 +8,8 \pm 0,7$ %) und die gemischt venöse Sauerstoffsättigung ($\Delta SvO_2 +8,8 \pm 0,8$ %) an (alle $p < 0.001$). Zudem fielen die Herzfrequenz ($\Delta HF -4,9 \pm 0,7$ Schläge/Minute), das Herzzeitvolumen ($\Delta HZV -252 \pm 30$ ml) und der mittlere Pulmonalisdruck ($\Delta mPAP -4 \pm 0.4$ mmHg), signifikant ab (jeweils $p < 0.001$). Darüber hinaus war die PVR ebenfalls unter Sauerstoffgabe geringer im Vergleich zur Baseline ($\Delta PVR -0,5 \pm 0,1$ WE). Während der systemische Blutdruck und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck sich nicht wesentlich änderten, nahm der rechtsatriale Druck ab ($\Delta ZVD -0,3 \pm 0,1$ mmHg, $p < 0.05$) und der systemische Widerstand stieg an ($\Delta SVR 1.6 \pm 0.3$ WU; $p < 0.001$). Alle Effekte waren 15 Minuten nach Beendigung der Sauerstoffgabe nicht mehr nachweisbar.

V.2.2. PAH-Patienten

In dieser Patientengruppe konnten nach der Sauerstofftestung wichtige und interessante Ergebnisse erzielt werden. Patienten mit einer PAH reagierten nach der Inhalation von Sauerstoff, wie zu erwarten, mit einer Verbesserung der Oxygenierung. Eine signifikante Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes war zu beobachten ($\Delta pO_2 +61 \pm 5.5$ mmHg). Betrachtet man die Sauerstoffsättigung, war auch hier eine deutliche Verbesserung zu verzeichnen ($\Delta SaO_2 +7.4 \pm 0.9$ %). Ein interessantes Ergebnis erbrachte die Beobachtung der gemischtvenösen Sättigung. Diese veränderte sich signifikant mit einer deutlichen Zunahme unter der Sauerstoffinhalation ($\Delta SvO_2 +8.1 \pm 1.1$ %). Alle genannten Verbesserungen der Oxygenierung unter der Sauerstoffapplikation waren statistisch signifikant ($p < 0.001$). Gleichzeitig zur o.g. Verbesserung der Oxygenierung war bei diesen Patienten eine Reduktion der Herzfrequenz zu beobachten ($\Delta -3.5 \pm 0.9$ beats*min⁻¹). Eine weitere wichtige Beobachtung war die erhebliche Abnahme des pulmonalarteriellen Mitteldruckes nach der Sauerstofftestung ($\Delta -3.3 \pm 0.5$ mmHg). Außerdem wurde eine Reduktion des Herzzeitvolumens diagnostiziert ($\Delta -221 \pm 37$ ml). Alle drei zuletzt genannten Beobachtungen wurden mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ objektiviert. Auffällig war, dass der pulmonalvaskuläre Widerstand PVR sich bei Patienten der PAH-Gruppe nicht signifikant änderte.

V.2.3. Non-PAH-Patienten

Bei den Patienten dieser Gruppe wurden ebenfalls wichtige und interessante Beobachtungen gemacht. Die Sauerstoffapplikation führte hier zu einer Verbesserung der Oxygenierung. Der Sauerstoffpartialdruck nahm unter der kurzzeitigen Sauerstoffapplikation erwartungsgemäß signifikant zu (pO_2 , $\Delta +45 \pm 4.6$ mmHg). Die Sauerstoffsättigung erhöhte sich ebenfalls wesentlich ($\Delta SaO_2 10.3 \pm 1.2$ %), wie auch die gemischtvenöse Sättigung ($\Delta SvO_2 +9.7 \pm 1.1$ %). Alle diese Ergebnisse wurden mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ beobachtet. Zusätzlich zu den Veränderungen der Oxygenierung wurde eine erhebliche Reduktion der Herzfrequenz (HR $\Delta -6.5 \pm 1$ beats*min⁻¹) beobachtet. Auch bei den Patienten der non-PAH-Gruppe wurde eine deutliche Reduktion des Herzzeitvolumens (CO, $\Delta -290 \pm 49$ ml) unter Sauerstoff und eine ebenfalls signifikante Abnahme des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (mPAP $\Delta -4.9 \pm 0.6$ mmHg) diagnostiziert. Auch bei diesen Ergebnissen betrug die Signifikanz $p < 0,001$. Von großer Bedeutung war die Feststellung bezüglich des PVRs, bei

welchem eine bedeutsame Reduktion mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ beobachtet werden konnte.

V.3. Auswirkung der Sauerstoffinhalation auf eine Hypoxämie (Abbildung 10)

Wie bereits oben bei den Ergebnissen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den einzelnen Patientengruppen beschrieben, führt die Sauerstoffinhalation zu einer Verbesserung der Oxygenierung und der Hämodynamik. Betrachtet man nur die Gesamtpopulation, ist Folgendes zu registrieren: die verbesserte Oxygenierung wurde bei allen Schweregraden der Hypoxämie festgestellt, unabhängig von deren Ausgangswert während der Baseline-Testung. Wichtig dabei war, dass weder der signifikante Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldruckes noch der des Herzzeitvolumens von dem Ausgangswert des Sauerstoffpartialdruckes abhängig war. Anders ist es jedoch, wenn man die signifikante Reduktion der Herzfrequenz betrachtet. Interessant ist, dass nur Patienten mit einem Ausgangs- $pO_2 < 65$ mmHg in der Baseline mit einer darauffolgenden signifikanten Reduktion der HF reagierten.

V.4. Charakteristik der überlebenden und verstorbenen Patienten (Tabelle 9)

Im Durchschnitt wurden die Patienten über einen Zeitraum von 27 ± 6 Monaten [Median 25.1 Monate; minimum 0.2 to maximum 73.3 Monate] beobachtet. Insgesamt verstarben 28 Patienten (27%) an kardiopulmonalem Versagen. Patienten, die im Verlauf unserer Studie eine Lungen-/Herzlungen transplantation erhielten, wurden in der Folge aus der Studie ausgeschlossen ($n = 4$).

Im Rahmen dieser Studie führten wir einen Vergleich zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten durch. Es wurden zusätzlich die beiden Gruppen PAH und non-PAH gegenübergestellt. Nicht-Überlebende wiesen höhere BNP-Werte zum Zeitpunkt des Rechtsherzkatheterdatums auf, als Zeichen der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Des Weiteren kann man höhere HR-Werte unter Sauerstoff bei den verstorbenen Patienten diagnostizieren. Hier zeigt sich also eine schlechtere chronotrope Fähigkeit der Nicht-Überlebenden. Beide Beobachtungen wurden mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ gemacht.

Außerdem wiesen die verstorbenen Patienten in der Baseline eine niedrigere Sauerstoff- und gemischtvenöse Sättigung auf. Dies könnte ein Zeichen eines zunehmend gestörten Gasaustausches sein. Für diese Ergebnisse ergab sich eine statistische Signifikanz von jeweils $p < 0.01$.

Vergleicht man nun zusätzlich PAH- (n= 56) mit non-PAH-Patienten (n= 48) untereinander, ist festzustellen, dass es in der PAH-Gruppe keine Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen gibt.

Anders ist es bei den non-PAH-Patienten. Hier zeigen die Verstorbenen höhere BNP-Werte (n=20; 41.7%) und HR-Werte unter Sauerstoff auf (beide $p<0,05$). Der Sauerstoffpartialdruck und die gemischtvenöse Sättigung in der Baseline sind bei diesen Patienten, im Vergleich zu den PAH-Patienten, niedriger ($p<0,05$). Interessant ist hier auch die Beobachtung, die im Bezug auf das PVR gemacht worden ist. Die Überlebenden der non-PAH-Gruppe weisen mit einer höheren Widerstandsreduktion eine bessere Akutantwort auf die Sauerstofftestung auf als die Verstorbenen derselben Gruppe.

V.5. Überlebenseinschätzung anhand der akuten hämodynamischen Antwort auf Sauerstoff (Abbildung 11)

Basierend auf den hämodynamischen Veränderungen während der Akuttestung mit Sauerstoff wurde das Langzeitüberleben der Patienten untersucht.

Betrachtet man die Gesamtpopulation, bleibt festzuhalten, dass während der Sauerstoffapplikation die Überlebenden eine Herzfrequenz im Durchschnitt von 72/min aufzeigten.

45 Patienten hatten Herzfrequenzen unter 72/min während der Sauerstoffapplikation. 10 dieser Patienten, also 22,2%, starben nach einer mittleren Beobachtungszeit von 58 Monaten (49,37 bis 65,53 Monaten). 59 Patienten hatten während der Akuttestung einen höheren HF-Wert als 72/min. Aus dieser Patientengruppe starben 22 (37,3%) bei einer mittleren Beobachtungszeit von 42,3 Monaten (33,5 bis 51 Monaten) ($p<0,01$). Das heißt, dass Patienten, die unter Sauerstoff diese chronotrope Wirkung mit einer HF-Reduktion auf einen Wert <72 /min zeigten, eine bessere Langzeitprognose aufwiesen, als solche, die diese Wirkung nicht hatten. Diese Entwicklung wurde bei non-PAH-Patienten bzw. in der Gesamtpopulation beobachtet, nicht jedoch isoliert in der PAH-Gruppe.

Des Weiteren muss erwähnt werden, dass die absolute Herzfrequenzdifferenz Δ HF bzw. der HF-Ausgangswert in der Baseline keine signifikante Aussage über die Langzeitprognose der Patienten ergibt. Diese Beobachtung gilt sowohl für die Gesamtpopulation, als auch für die Untergruppen der PAH-und non-PAH-Gruppen.

V.6. Risikoeinschätzung

V.6.1. Gesamtpopulation

Betrachtet man alle 104 mit Sauerstoff getesteten Patienten, so lässt sich eine schlechtere Prognose bei Patienten mit einem BNP-Wert von >180 pg/ml [hazard ratio 2.2; range 1.1 to 4.5; $p<0.05$], einer SaO₂ von $< 88\%$ und einer SvO₂ $<58\%$ in der Baseline vorhersagen. Die Herzfrequenz über 72/min [hazard ratio 2.1; range 1 to 4.6, $p<0.05$] unter Sauerstoffinhalation ist ein weiterer Parameter, der eine höhere Mortalität der Patienten prognostiziert.

V.6.2. PAH –und nonPAH

Die Risikoeinschätzung lässt sich ebenfalls für die PAH-Patienten und non-iPAH-Patienten beschreiben.

Beobachtet man gesondert die PAH-Gruppe, so ergibt sich hier allein durch eine SvO₂ $<58\%$ in der Baseline [hazard ratio 3.3; range 1 to 11, $p<0.05$] eine schlechtere Prognose für solche Patienten.

In der non-PAH-Gruppe erwiesen sich ein BNP-Wert >160 pg/ml [hazard ratio 3.4; range 1.4 to 8.4; $p<0.01$], ein pO₂ <65 mmHg [hazard ratio 3.2; range 1.3 to 7.8; $p<0.05$], eine SaO₂ $<88\%$ [hazard ratio 4; range 1.2 to 13.6; $p<0.05$] und eine SvO₂ $<58\%$ [hazard ratio 2.8; range 1.1 to 6.9; $p<0.05$] in der Baseline als prognostisch ungünstig. Wesentlicher Unterschied zur PAH-Gruppe ist die Reaktion der Herzfrequenz der getesteten Patienten. Wie bei der Gesamtpopulation lässt sich bei der nonPAH-Gruppe feststellen, dass Patienten, die unter Sauerstoff eine niedrigere Herzfrequenz als 72/min aufzeigen, eine bessere Prognose haben, als diejenigen, bei denen diese chronotrope Reaktion nicht zu beobachten war.

VI. Diskussion

VI.1. Zusammenfassung

In dieser Studie haben wir den kurzzeitigen Effekt einer Sauerstoffapplikation bezüglich möglicher hämodynamischer Veränderungen im Lungenkreislauf während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie beobachtet und analysiert. Gleichzeitig haben wir untersucht, ob es eine Beziehung zwischen diesen Veränderungen und der Langzeitprognose für PH-Patienten gibt.

Der Sauerstoff führt zu einer mäßigen, jedoch signifikanten Reduktion der Herzfrequenz und einer damit assoziierten Abnahme des Herzzeitvolumens, welches wiederum eine Abnahme des PAPmeans zulässt und somit zu einer Entspannung der Hämodynamik im Lungenkreislauf führt. Diese Beobachtung wurde sowohl in der Gesamtpopulation als auch in beiden Subgruppen beobachtet. Wichtig ist, dass diese Beobachtung unabhängig von einem bestimmten Hypoxämielevel bzw. von dem Ausgangswert des Sauerstoffpartialdrucks in der Baseline ist.

Des Weiteren wurde bei den Patienten der nonPAH-Gruppe bzw. der Gesamtpopulation eine signifikante PVR-Reduktion als Zeichen einer durch den Sauerstoff induzierten aktiven Gefäßdilatation beobachtet. Die Widerstandsreduktion in der Gesamtpopulation ist dementsprechend auf Grund der PVR-Erniedrigung der non-PAP-Patienten zurückzuführen. Die PAH-Patienten haben hier keinen Einfluss.

Ein wesentliches Ergebnis unserer Arbeit war die Feststellung, dass eine chronotrope Antwort auf die Sauerstoffapplikation auf einen Herzfrequenzwert unter 72/min in der Gruppe der Gesamtpopulation bzw. bei den non-PAH-Patienten eine signifikant längere Langzeitprognose dieser Patienten aufzeigte.

VI.2. Myokardialer Stress und neurohumorale Aktivierung

Unter kardiogenem Stress versteht man Bedingungen, sowohl im arteriellen, als auch im pulmonalen Kreislaufsystem, die die Herzleistung belasten und im Verlauf einschränken.

Die Hypoxämie ist hierfür ein geeignetes Beispiel. Zum einen resultiert sie aus dem kardiogenen Stress und zum anderen unterstützt sie diesen. Durch die Hypoxämie kommt es zu einem peripheren Sauerstoffmangel. Dieser kann zusätzlich durch verschlechterte Gasaustauschverhältnisse, basierend auf einer entsprechenden

Krankheitsätiologie, forciert werden. Verminderte Flussverhältnisse und eine zunehmende Rechtsherzinsuffizienz im pulmonalen Kreislauf, die sich im Verlauf einer Pulmonalen Hypertonie negativ verändern, verstärken die Hypoxämie und führen zu einer Zunahme des peripheren O₂-Mangels. Bei diesem kardiogenen Stress kommt es zu einer verstärkten neurohumoralen Aktivierung, die sich durch eine zunehmende Sekretion von Katecholaminen manifestiert. Diese Mehrproduktion neurohumoraler Stoffe erhöht die b-adrenerge Stimulation des Herzens, was mit entsprechenden Anstieg der Herzfrequenz verbunden ist. Der HF-Anstieg kann somit zunächst als Kompensationsmechanismus einer Herzinsuffizienz angesehen werden. Dabei wird das durch eine Herzinsuffizienz verursachte verminderte Schlagvolumen und das damit einhergehende verminderte HZV zunächst mit einer erhöhten HF bzw. Tachykardie kompensiert. Eine verminderte Herzleistung kann also vorübergehend durch eine erhöhte Herzfrequenz ausgeglichen werden [92-94].

Bei allen beschriebenen Gruppen, der Gesamtpopulation, PAH-Patienten und der non-PAH-Gruppe wurde, nach Sauerstoffapplikation, eine signifikante Reduktion des PAPmeans, der HR und des HZVs beobachtet. Ein Ansatz zur Erklärung dieser Beobachtung ist die Verminderung der neurohumoralen Aktivierung unter Sauerstoff. Durch eine verminderte sympathische Antwort wird das Herz geringerem Stress ausgesetzt und besitzt somit die Fähigkeit, effizienter zu arbeiten.

Das BNP, wie oben beschrieben, dient als Biomarker der Herzinsuffizienz, bei gut erhaltener Nierenfunktion als Verlaufsparemeter der PH. Das BNP dient jedoch gleichermaßen als Gegenspieler des kardiogenen Stresses bzw. der Herzinsuffizienz. Hierfür sind u.a. die diuretische und die pulmonale vasodilatative Wirkung des BNP's verantwortlich. Durch eine vermehrte Wasserausscheidung kommt es zu einer Entlastung und durch eine pulmonale Vasodilatation zu einer Nachlastsenkung des Herzens. [24, 91, 95, 96].

Bei der neurohumoralen Aktivierung kann man eine akute und eine chronische Phase unterscheiden. Die akute Aktivierung wurde in einer klinischen Studie, bei der die Plasmakonzentration des natriuretischen Peptids vor und nach einer kurzzeitigen Iloprost-inhalation während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen wurde, untersucht. Hier zeigte sich, neben einer signifikanten Besserung der hämodynamischen Parameter, auch eine signifikante Reduktion des natriuretischen Peptids [97].

Bei der Erfassung einer chronischen Phase der neurohumoralen Aktivierung nutzt man nicht-invasive Verlaufsparemeter. Regelmäßige BNP- und 6-MWT-Kontrollen werden hierbei eingesetzt, u.a. weil eine klinische Studie zeigen konnte, dass eine Korrelation zwischen steigenden BNP-Werten bzw. Abnahme der zurückgelegten Distanz beim 6-MWT und einer Verschlechterung der hämodynamischen Parameter besteht [98].

VI.3. Anpassungsfähigkeit des Herzens

Eine Sauerstoffapplikation kann ein Ansatz für die Anpassungssituation sein und wird in dieser Studie diskutiert. Das menschliche Herz hat die Fähigkeit, sich an bestimmte Belastungssituationen anzupassen. Bei zunehmender Belastung nimmt die Herzfrequenz entsprechend zu. Diese Fähigkeit des Herzens wird als prognostisch günstiger Faktor angesehen [99]. Viele Studien wurden hier im Rahmen eines 6-Minuten-Gehstrecke-Tests durchgeführt. Patienten, die während der Belastungsuntersuchung eines 6-MWT eine adäquate Herzfrequenzsteuerung verzeichnen, weisen eine bessere Prognose auf als solche, die dies nicht können [100]. Das Herz kann sich den individuellen Belastungen anpassen und so eine suffiziente und effektive Leistung erbringen. Dies spricht für eine kontrollierte, physiologische neurohumorale Aktivierung [101].

Eine zunehmende Herzinsuffizienz, die sich mit einer Reduktion des Herzzeitvolumens bemerkbar macht, kann, wie bereits oben beschrieben, anfangs durch erhöhte Herzfrequenzwerte kompensiert werden. Fehlt diese Anpassungsfähigkeit, spricht dies für eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz.

Die Hauptbeobachtung der kurzzeitigen Sauerstoffapplikation war die Reduktion der Herzfrequenz und des pulmonalarteriellen Mitteldruckes, sowie eine Abnahme des Herzzeitvolumens. Inzwischen ist bei Linksherzerkrankungen bekannt, dass sich eine medikamentös induzierte Herzfrequenzerniedrigung, z.B. durch Beta-Blocker, prognostisch günstig auswirkt.

Die Herzfrequenz als potentieller Prognosefaktor bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bzw. mit einer Linksherzerkrankung wurde schon früher untersucht. In einer großen klinischen Studie (BAEUTIFUL-Studie) wurde u.a. der Hypothese nachgegangen, ob Patienten mit einer systolischen Pumpfunktionsstörung, entsprechend einer Linksherzerkrankung, mit hohen HF-Werten eine schlechtere Langzeitprognose aufweisen.

Ein wichtiges Ergebnis der besagten Studie war, dass Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und linksventrikulärer Dysfunktion mit HF-Werten $> 70/\text{min}$ eine schlechtere Langzeitprognose haben, als Patienten mit geringerer HF. Die Mortalität bzw. das Vorkommen von Herzkreislaufereignissen steigt mit höheren Herzfrequenzwerten kontinuierlich an. Daraus folgt, dass die Herzfrequenz bei KHK-Patienten einen wichtigen Risikofaktor darstellt, der nicht nur als Baselineparameter, sondern auch als sog. Follow-up-Marker dient [102].

Darüber hinaus wurde untersucht, wie solche Patienten mit hohen Herzfrequenzwerten auf eine Procoloran-Therapie reagieren, sprich, ob eine medikamentöse HF-Senkung bei Patienten mit Linksherzerkrankung die Prognose dieser Patienten verbessert. Es wurde nachgewiesen, dass diese Patienten eine geringere Anzahl ischämischer Ereignisse zeigen. Eine Reduktion der Mortalität konnte jedoch nicht belegt werden [103].

Man könnte sich also die Frage stellen, warum Pulmonale Hypertonie-Patienten nicht ebenfalls mit einem niedrig dosierten Beta-Blocker therapiert werden, um so die Herzfrequenz zu mindern und eine signifikant bessere Langzeitprognose zu erzielen. Arbeiten haben gezeigt, dass die beta-adrenerge Blockade bei Mäusen zu einer Verbesserung der rechtsventrikulären Pumpleistung führt und pathologische Umbauvorgänge im Ventrikel aufhält [104]. Eine andere Arbeit widerlegt jedoch diese Hypothese: In einer klinischen Studie wurde bei Patienten mit portopulmonaler Hypertonie eine deutliche Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik und eine signifikante Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtstrecken-Tests nach Absetzen einer Beta-Blockertherapie beobachtet [105]. Bisher existiert keine Studie, die ein Benefit einer Beta-Blocker-Therapie bei Patienten mit PAH aufzeigt, sodass eine Reduktion der Herzfrequenz durch eine beta-adrenerge Blockade bei Pulmonale Hypertonie-Patienten zu vermeiden ist, um somit die chronotrope Fähigkeit des Herzens aufrecht zu erhalten.

Die von uns erhobenen Befunde sprechen dafür, dass die chronotrope Adaptation des Herzens auch bei PH-Patienten eine prognostisch bedeutende Rolle spielt.

VI.4. Mechanismen der Verbesserung der hämodynamischen Parameter

Es ist bekannt, dass der Sauerstoff eine antagonisierende Wirkung auf eine Vasokonstriktion hat [106]. Diese aktive vasodilatatorische Wirkung führt zu einer beobachteten Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes in der

Gesamtpopulation und in der non-PAH-Gruppe. In der Gruppe der PAH-Patienten wurde diese Beobachtung nicht gemacht. Die vasodilatierende Wirkung lässt sich u.a. folgendermaßen erklären:

Wie bereits im Einleitungsteil dieser Arbeit beschrieben, wird der PVR folgendermaßen errechnet:

$$PVR = (PAP_{\text{mean}} - PCWP) / HZV$$

Der PCWP ist in diesem Fall als konstante Größe anzusehen und wird deshalb bei den Rechnungen nicht beachtet, d.h. der transpulmonale Gradient wurde hier als konstante Größe angesehen und entspricht in diesem Fall dem PAPmean. Bei allen 3 Vergleichsgruppen wurde eine Reduktion des PAPmeans und des HZVs gemessen. Ist jedoch der prozentuelle Anteil der Reduktion beider Parameter gleich bzw. ähnlich, bleibt die PVR konstant, wie es bei der PAH-Gruppe zu beobachten ist. Anders ist es, wenn der Anteil der PAPmean-Reduktion größer ist als der des HZVs. Hier ist die Konsequenz eine Reduktion des PVRs, wie es bei der Gesamtpopulation und der nonPAH-Gruppe zu sehen ist. Dies bedeutet, dass die hypoxische Vasokonstriktion bei den non-PAH-Patienten an der Entwicklung der PH aktiv beteiligt ist und durch den Sauerstoff antagonisiert wird, was bei den PAH-Patienten nicht der Fall ist. Der entscheidende Effekt wurde nur in der non-PAH-Gruppe registriert und wird daher auf die Gesamtpopulation übertragen. Die aktive Vasodilatation durch PVR-Reduktion in der Gesamtpopulation erfolgt demnach nur durch den Anteil der non-PAH-Patienten. Diesem Befund liegt die Annahme einer aktiven Gefäßregulation zugrunde, induziert durch den Sauerstoff. Durch die Möglichkeit, die Gefäße weiter und enger zu stellen, kann der PVR aktiv reguliert werden.

Diese Beobachtung wurde bei den PAH-Patienten nicht gemacht. Dies könnte durch die unterschiedliche Gewichtung der pathophysiologischen Mechanismen bedingt sein. So könnte das Remodeling bei diesen Patienten eine wichtigere Rolle spielen, was zu einem Elastizitätsverlust der Gefäße führt und somit eine Änderung der Wandspannung erschwert.

Wie bereits einleitend erwähnt, wird die hypoxische Vasokonstriktion bei der Hypoxie-assoziierten pulmonalen Hypertonie als Hauptursache und wesentlicher Pathomechanismus angesehen. Hier sind die chronischen Lungenerkrankungen, wie die COPD, zu erwähnen. Diese entsprechen der Pulmonalen Hypertonie Klasse III nach Dana Point. Durch die Hypoxie kommt es zudem zu einem Anstieg des pCO₂, was wiederum die Vasokonstriktion unterstützt.

Der Sauerstoff dient hier als Stimulator der Stickstoffmonoxidproduktion. Durch das zwar kurzfristige, jedoch überschüssige Angebot an Sauerstoff wird vermehrt NO produziert, was gleichzeitig zu einer vasodilatatorischen Wirkung führt [107, 108]. Dadurch kann dem wichtigen pathophysiologischen Mechanismus der hypoxischen Vasokonstriktion entgegengewirkt werden. Es ist jedoch bekannt, dass PH-Patienten, durch das Remodeling, eine geringere NO-Produktion haben als Lungengesunde [108]. Von Bedeutung ist auch, dass solche Patienten, getriggert durch die chronische Hypoxie, einen gestörten Katabolismus des asymmetrischen Dimethylarginin (ADMA) aufweisen [109]. Bei dem ADMA handelt es sich um einen Stoff, der die NO-Synthase hemmt. Die NO-Synthase ist wiederum ein Enzym, das die Bildung des NOs katalysiert. Durch seine Hemmung wird folglich weniger NO gebildet. PH-Patienten weisen höhere ADMA-Werte auf, sodass die NO-Synthase vermehrt inhibiert wird und es dadurch zur einer verminderten NO-Produktion kommt. Es ist bekannt, dass der ADMA-Spiegel mit dem Schweregrad der epithelialen Dysfunktion korreliert [110]. In dieser Studie wurden jedoch keine NO- und ADMA-Messungen vorgenommen, sodass die beschriebenen Phänomene zwar im Einklang mit den geschilderten molekularen Vorgängen stehen, hier jedoch nicht bewiesen werden können.

Die weiteren Pathomechanismen der PH, das Remodeling und die Thrombosen-in-situ werden zudem durch das NO ebenfalls beeinflusst und z.T. antagonisiert.

Eine weitere wichtige Wirkung des NO ist die Vorbeugung von Gefäßverschlüssen, da es die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten hemmt. Durch die Inhibition der Gefäßproliferation wird zudem das Remodeling gehemmt.

Obwohl in dieser Studie die Mechanismen der Verbesserung der Hämodynamik nicht untersucht wurden, konnten mit den oben genannten und bereits bekannten physiologischen Veränderungen unter Sauerstoff im pulmonalen Kreislaufsystem diverse Kompensationsmöglichkeiten des Sauerstoffs aufgezeigt werden.

VI.5. Oxygenierung

Die kurzfristige Sauerstoffapplikation hat, wie oben aufgezeigt, bei der Gesamtpopulation wie in allen Subgruppen, signifikante Verbesserungen der hämodynamischen Parameter erzielt.

Interessant ist dabei jedoch, dass diese Beobachtungen bereits bei einer moderaten Hypoxämie zu verzeichnen sind. Dies bedeutet, dass sogar Patienten, die klinisch

eventuell noch unauffällig sind, schon signifikant von dieser kurz andauernden Sauerstoffgabe profitieren.

Die Patienten dieser Studie haben im Durchschnitt vor der Sauerstoffapplikation einen Sauerstoffpartialdruck von 64 mmHg aufgewiesen. Man spricht hier von einer „moderaten Hypoxämie“. Unter Sauerstoff wurde ein durchschnittlicher pO₂ von 119 mmHg gemessen. Auch bei der arteriellen und der gemischtvenösen Sättigung wurden signifikante Verbesserungen beobachtet. Die arterielle Sauerstoffsättigung stieg von 88 auf 96% und die gemischtvenöse Sättigung von 56 auf 65% an. Eine interessante Beobachtung ist die Oxygenierung im Vergleich der PAH- und nonPAH-Gruppe. In der Baseline wiesen die PAH-Patienten höhere SaO₂-Werte auf.

Dieser Umstand lässt sich so erklären, dass es bei nonPAH-Patienten durch eine vermehrte neurohumorale Aktivierung zu vermehrtem kardiogenem Stress kommt. Im Verlauf kommt es schließlich zu einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Diese vermehrte neurohumorale Aktivierung ist bei PAH-Patienten nicht zu beobachten. Daraus resultiert bei diesen Patienten eine bessere Herzleistung, was zu einer besseren Sauerstoffaufnahme bzw. besseren Antwort auf die O₂-Applikation führt.

Zur Indikationsstellung für eine mögliche Sauerstofflangzeittherapie wird u.a. der pO₂-Wert herangezogen. PH-Patienten, die über 3 Monate einen pO₂-Wert unter 60 mmHg aufzeigen, kommen für eine mögliche LTOT in Frage. Diese Daten gelten für COPD-Patienten, die dadurch bedingt eine bemerkenswerte Lebensverlängerung aufweisen. [61, 62]. Es stellt sich deshalb die Frage, ob PH-Patienten nicht bereits zu einem früheren Zeitpunkt von einer LTOT profitieren, da sie schon mit einer moderaten Hypoxämie und den bereits bekannten Wirkungsmechanismen des Sauerstoffs eine signifikante Oxygenierung aufweisen. Dazu muss jedoch gesagt werden, dass bei dieser Studie nur eine kurzfristige Sauerstoffwirkung getestet wurde und nicht eine Langzeitapplikation. Aus diesem Grund ist diesbezüglich keine fundierte Aussage möglich.

VI.6. Langzeitprognose

Wie bereits beschrieben, wurde bei allen Vergleichsgruppen eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz, des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und des Herzzeitvolumens unter Sauerstoff beobachtet. Ebenfalls bereits erwähnt wurde, dass die Patienten, die eine solche Veränderung der hämodynamischen Parameter

aufzeigten, eine bessere Langzeitprognose hatten, als solche, bei denen es nicht der Fall war.

Ein weiterer wesentlicher Punkt für eine bessere Langzeitprognose war ein niedriger BNP-Wert vor der Sauerstofftestung. Diese Beobachtung wurde bereits vor unserer Untersuchung, als erneutes Zeichen der neurohumoralen Aktivierung, erkannt. Patienten mit hohen BNP-Ausgangswerten hatten eine schlechtere Prognose als solche, bei denen sich der BNP-Wert noch im physiologischen Bereich befand.

Eine wesentliche Beobachtung dieser Studie besteht in der signifikanten Herzfrequenzreduktion unter 72/min der Gesamtpopulation und der nonPAH-Patienten unter Sauerstoff. Erwähnenswert dabei ist, dass die Herzfrequenz ohne Sauerstoffapplikation, also die HF in der Baseline, keine Aussagen über die Langzeitprognose der Patienten erlaubt. Patienten, die diese chronotrope Fähigkeit aufzeigten, hatten im Verlauf eine bessere Langzeitprognose als solche, die es nicht taten. Sie wiesen eine bessere Anpassungsfähigkeit des Herzens unter Sauerstoff auf. Eine besondere und interessante Beobachtung ist auch, dass die Herzfrequenzdifferenz, also die absolute Änderung der HF vor und nach der Sauerstoffinhalation (Δ HF), keine signifikante Aussage über die Langzeitprognose gab. Die signifikante Aussage über die Langzeitprognose unserer non-PAH-Patienten bzw. der Gesamtpopulation war also allein die negative Chronotropie auf eine $HF < 72/\text{min}$, unabhängig von dem HF-Ausgangswert und von Δ HF.

Wir haben beobachtet, dass vor der Sauerstoffapplikation bei den non-PAH-Patienten höhere HF-Werte gemessen wurden, nämlich im Durchschnitt um ca. 5/min. Dies interpretieren wir als Zeichen der kardialen Belastung und somit als einen partiellern oder beginnenden „Dekompensationsstatus“. Durch die O₂-Applikation erfolgt nun eine Differenzierung der PH-Patienten; dabei ist nicht entscheidend, um wie viel sich die HF während der O₂-Gabe verändert, sondern in welche Richtung sie sich begibt und ab welchem Wert sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Langzeitprognose ergibt. Durch die Sauerstoffgabe lassen sich PH-Patienten identifizieren, die noch über eine physiologische Chronotropie verfügen. Es stellt sich hieraus die Frage nach dem bestmöglichen erreichbaren HF-Wert unter Sauerstoff. Betonen muss man noch, dass die Untersuchung bei einem durchschnittlichen Sauerstoffpartialdruck von 64,5 mmHg, d.h. bei einer Partialinsuffizienz, durchgeführt wurde. Unsere Patienten befanden sich im Durchschnitt in einem moderaten Sauerstoffmangel.

Betrachtet man isoliert nur die PAH-Patienten, ist diese chronotrope Adaptation nicht zu beobachten. Das Δ HF sowie der HF-Ausgangswert in der Baseline geben hier ebenfalls keine signifikanten Aussagen über das Langzeitüberleben der PAH-Patienten. Der Grund dafür, dass eine Reduktion der Herzfrequenz $<72/\text{min}$ keine signifikante Aussage über die Langzeitprognose der PAH-Patienten gibt, liegt u.a. in der unterschiedlichen Gewichtung der Pathophysiologie dieser Patienten im Vergleich zu den non-PAH-Patienten. Bei Letztgenannten steht die hypoxische Vasokonstriktion im Vordergrund (pO₂ Baseline PAH-Patienten: 66,5mmHg; pO₂ Baseline non-PAH-Patienten: 61,5mmHg) und wird deshalb bereits durch die kurzfristige Sauerstoffapplikation gegenreguliert.

Dies ist durch den vermehrten hypoxischen Stress der non-PAH-Patienten bedingt. Hinweisend hierfür sind die niedrigeren Sauerstoffsättigungs- und höheren Herzfrequenzwerte in der Baseline (PAH-Patienten: SaO₂-Mittel: 89,4%; HF-Mittel: 76,8/min; non-PAH-Patienten SaO₂-Mittel: 85,3%; HF-Mittel: 81,1). Es ist davon auszugehen, dass die Grunderkrankung unserer non-PAH-Patienten zu einer erhöhten kardialen Belastung führt, die sich in höheren HF-Werten widerspiegelt. Sie weisen jedoch andererseits eine höhere Kompensationsfähigkeit auf, die sich durch die erhaltene chronotrope Anpassungsfähigkeit zeigt.

Ein anderer Ansatz, der die vermehrte hypoxische pulmonale Vasokonstriktion bei non-PAH-Patienten erklärt, könnten erhöhte ADMA- und niedrigere NO-Plasmawerte sein als bei den PAH-Patienten. Diese würden eine Vasokonstriktion begünstigen. Diese Parameter wurden jedoch in unserer Studie nicht gemessen, sodass dieser Erklärungsansatz spekulativ bleibt.

Ein Parameter, der eine Aussage über die Prognose bei PAH-Patienten zulässt, ist die gemischtvenöse Sättigung. Steigt sie unter Sauerstoff an, leben diese Patienten länger als jene, die keine signifikante Zunahme dieses hämodynamischen Parameters aufweisen. Umgekehrt wurde nachgewiesen, dass PAH-Patienten, die eine gemischtvenöse Sättigung unter O₂ $<58\%$ haben, eine schlechtere Langzeitprognose aufzeigen, als solche mit einem höheren Wert. Dies ist ein Zeichen dafür, wie wichtig eine dauerhafte Sauerstoffapplikation für diese Gruppe ist.

VI.7. Einschränkungen der Studie

Insgesamt müssen Einschränkungen der Aussagekraft dieser Studie dargestellt werden. Ein wesentlicher Punkt hierbei ist die neurohumorale Aktivierung. So wurde in dieser Studie das BNP nur vor dem Rechtsherzkatheter und nicht mehr während oder anschließend im Verlauf gemessen. Ferner wurden andere Stresshormone, wie Adrenalin oder Noradrenalin, nicht bestimmt. Somit können wir über die Entwicklung des BNPs bzw. anderer Hormone keine Aussage treffen.

Es muss auch gesagt werden, dass die Patienten bereits vor dem RHK im Durchschnitt erhöhte BNP-Werte aufzeigten, sodass man bereits vor der Sauerstoffinhalation von einer angemessenen neurohumoralen Aktivierung der Patienten ausgehen kann.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass in dieser Studie nur die Akuttestung mit Sauerstoff untersucht wurde. Wie der Sauerstoff bei einer LTOT wirkt, war nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Die einzelnen Mechanismen, die zu der Verbesserung der Hämodynamik im Lungenkreislauf unter Sauerstoff führten, wurden in unsere Studie nicht untersucht. Aus diesem Grund können wir diesbezüglich keine weitere Stellungnahme abgeben. Jedoch ist zu erwähnen, dass diese signifikanten hämodynamischen Veränderungen unter kurzfristiger Sauerstoffapplikation bei Patienten mit chronischer pulmonalarterieller Hypertonie zuvor nicht beobachtet bzw. beschrieben wurden.

Ein Punkt, der ggf. für weitere Forschungsprojekte interessant wäre, ist eine Dosis-Antwort-Kurve bezüglich des Sauerstoffs und dessen Wirkung. In unserer Studie haben wir die einmalige, kurzfristige, über einen bestimmten Zeitraum definierte Wirkung des Sauerstoffs bei Patienten mit bekannter Pulmonaler Hypertonie getestet. Die hämodynamischen Veränderungen unter mehr oder weniger Sauerstoff, während längerem oder kürzerem Zeitraum wurden nicht untersucht.

VI.8. Ausblick

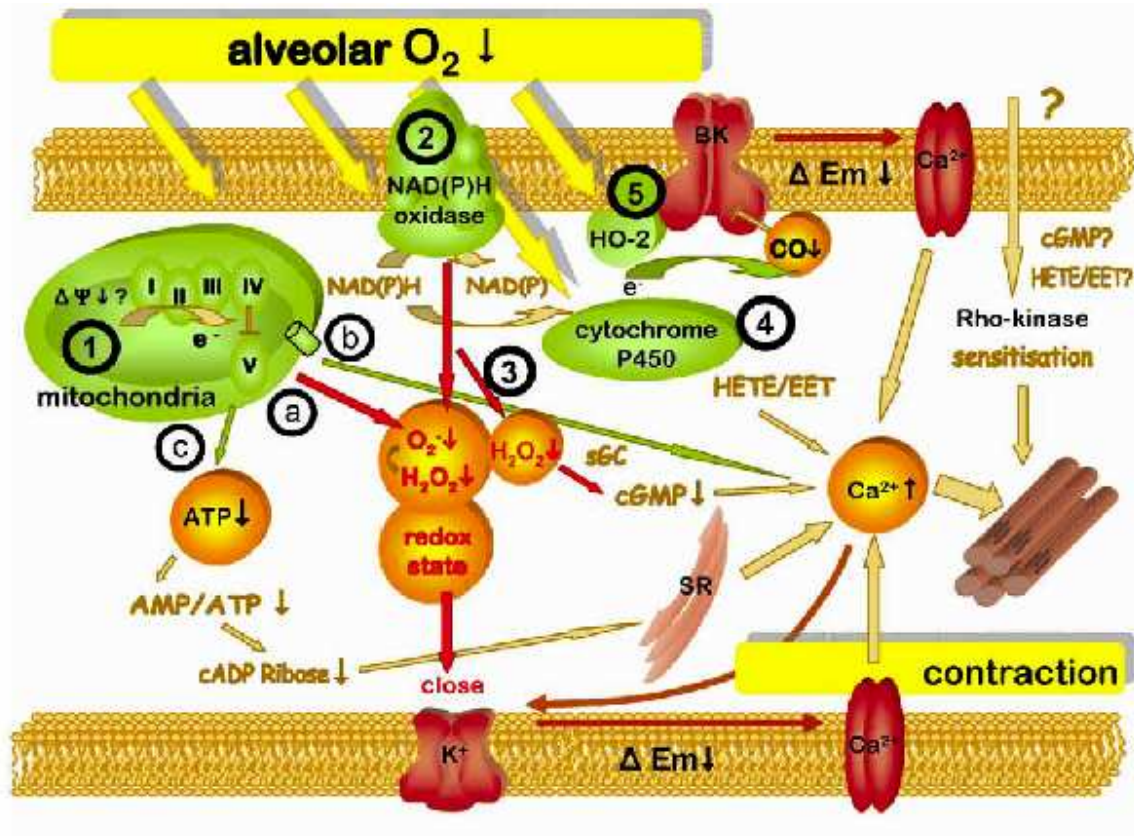
Man muss sich die Frage stellen, welchen klinischen Vorteil man aus dieser Studie ziehen kann. Es ist festzuhalten, dass die beobachteten Veränderungen der hämodynamischen Parameter unter Sauerstoff zwar signifikant, jedoch relativ geringfügig sind. Es bleibt weiterhin offen, welchen klinischen Vorteil diese Patienten davon haben.

Betrachtet man eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie, so sei noch einmal auf eine Reduktion der Herzfrequenz unter 72/min bei Patienten der nonPAH-Gruppe bzw. der Gesamtpopulation hingewiesen. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Messung der Herzfrequenz, vor und nach der Sauerstoffapplikation, nicht-invasiv, einfach und kostengünstig zu realisieren ist. Dies könnte ein Ansatz für eine weitere nicht-invasive Diagnostik mit Angabe über die Prognose der PH-Patienten sein: die kurzzeitige Sauerstoffinhalation – ein Stimulus, mit dem man die Verminderung des kardiogenen Stresses abschätzen kann und die Prognose eines PH-Patienten leicht oder zumindest leichter zu bestimmen ist.

Die Idee „Sauerstoff-Herzfrequenzveränderungen-Langzeitüberleben“ kann evtl. in Zukunft anhand einer prospektiven Studie mit einer Sauerstofflangzeittestung und gleichzeitiger Beobachtung der Herzfrequenz vor und während der Untersuchung analysiert werden.

VII. Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Molekularer Mechanismus der hypoxischen Vasokonstriktion



[111] Weissmann, N., et al.

Tabelle 1: Risikofaktoren der Pulmonalen Hypertonie

Gesicherte Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none">- weibliches Geschlecht- Appetitzügler (Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin)
Sehr wahrscheinliche Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none">- portale Hypertonie bei Leberzirrhose- Kollagen-vaskuläre Krankheiten- Kongenitaler Links-Rechts-Shunt- Amphetamin, L-Thyptophan
Mögliche Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none">- Schilddrüsenerkrankungen- Schwangerschaft- systemische Hypertonie- Chemotherapeutika- Kokain
Assoziation mit pulmonaler arterieller Hypertonie; unwahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none">- Adipositas- Antidepressiva- orale Kontrazeptiva- Östrogentherapie- Nikotin

[41]

Abbildung 2: Progression der Pulmonalen Hypertonie

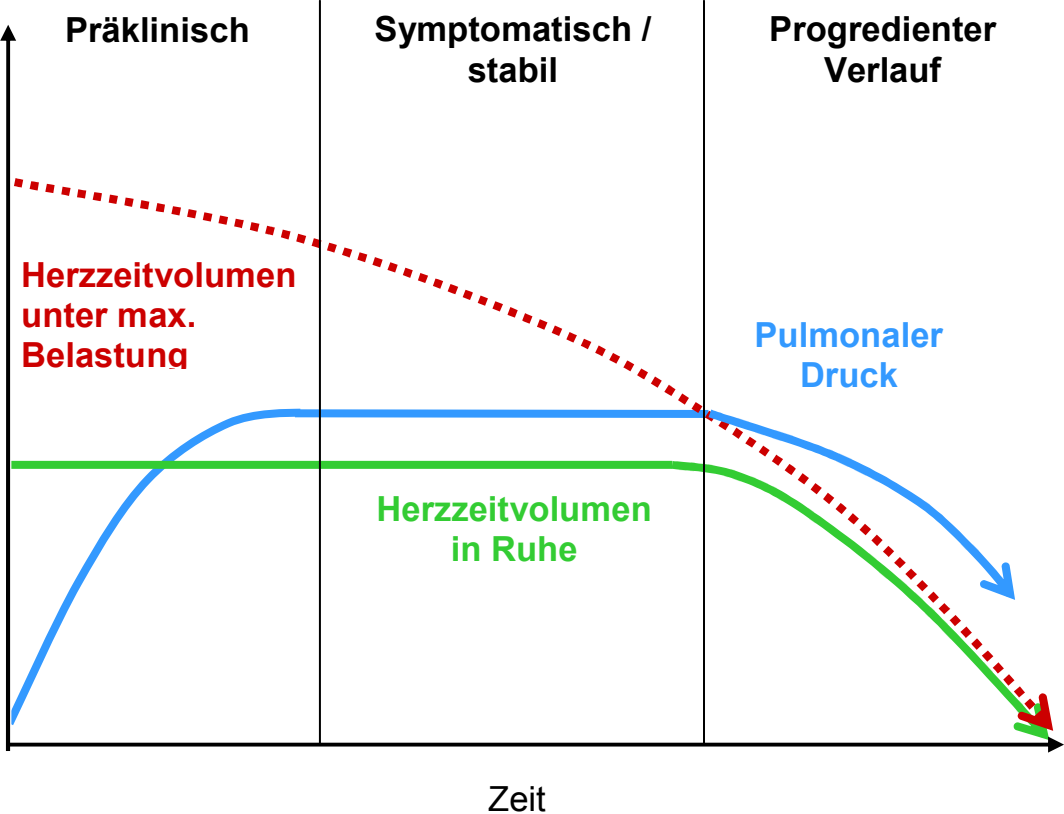
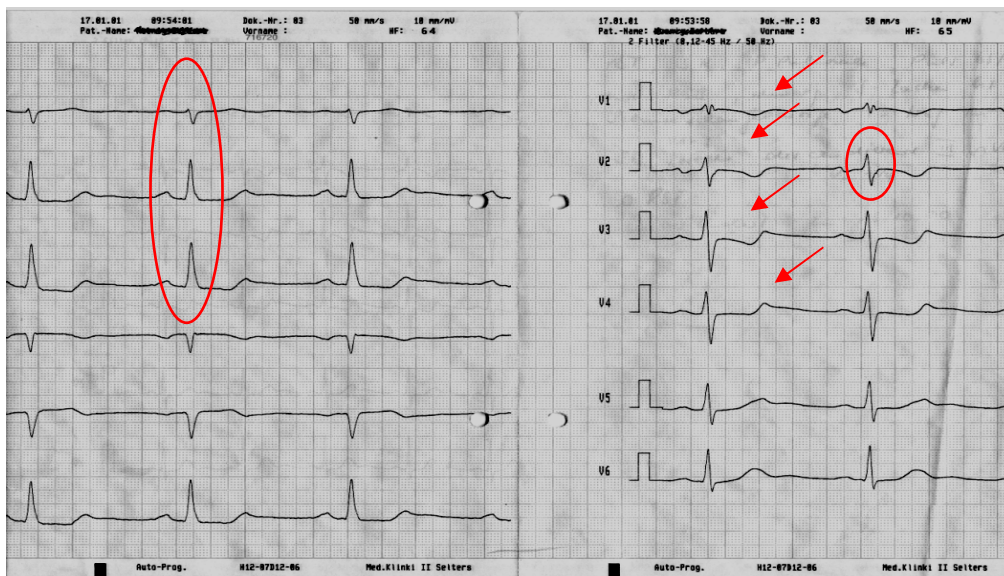


Tabelle 2: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie nach Dana Point 2009

<p>I. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)2. erbliche pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH)<ol style="list-style-type: none">1. BMPR22. ALK1, Endoglin (mit oder ohne hereditärer hämorrhagischer Teleangiectasie)3. Unbekannt3. Drogen- und Toxin- induziert4. Assoziierte Pulmonalarterielle Hypertonie (APAH); bei:<ol style="list-style-type: none">1. Kollagenosen2. HIV-Infektion3. Portaler Hypertension4. Angeborener systemisch-pulmonalen Shunts (u. a. Herzfehler)5. Bilharziose6. Chronisch hämolytischer Anämie5. Persistierender pulmonalarterieller Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) <p>I' pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD pulmonary veno- occlusive disease) und/oder pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH)</p>
<p>II. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens</p> <ol style="list-style-type: none">1. Systolische Dysfunktion2. Diastolische Dysfunktion3. Herzklappenerkrankungen (Mitral- oder Aortenklappenfehler)
<p>III. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie</p> <ol style="list-style-type: none">1. Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung2. Interstitieller Lungenerkrankung3. Schlafapnoe-Syndrom4. Alveolärer Hypoventilation5. Chronischer Höhenkrankheit6. Anlagebedingter Fehlbildungen
<p>IV. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH)</p>
<p>V. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechnismen</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie2. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonare Langerhanszellenhistiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis3. Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen4. Andere: Obstruktion durch Tumore, fibrosierende Mediastinitis, chronischer Nierenausfall mit Dialyse

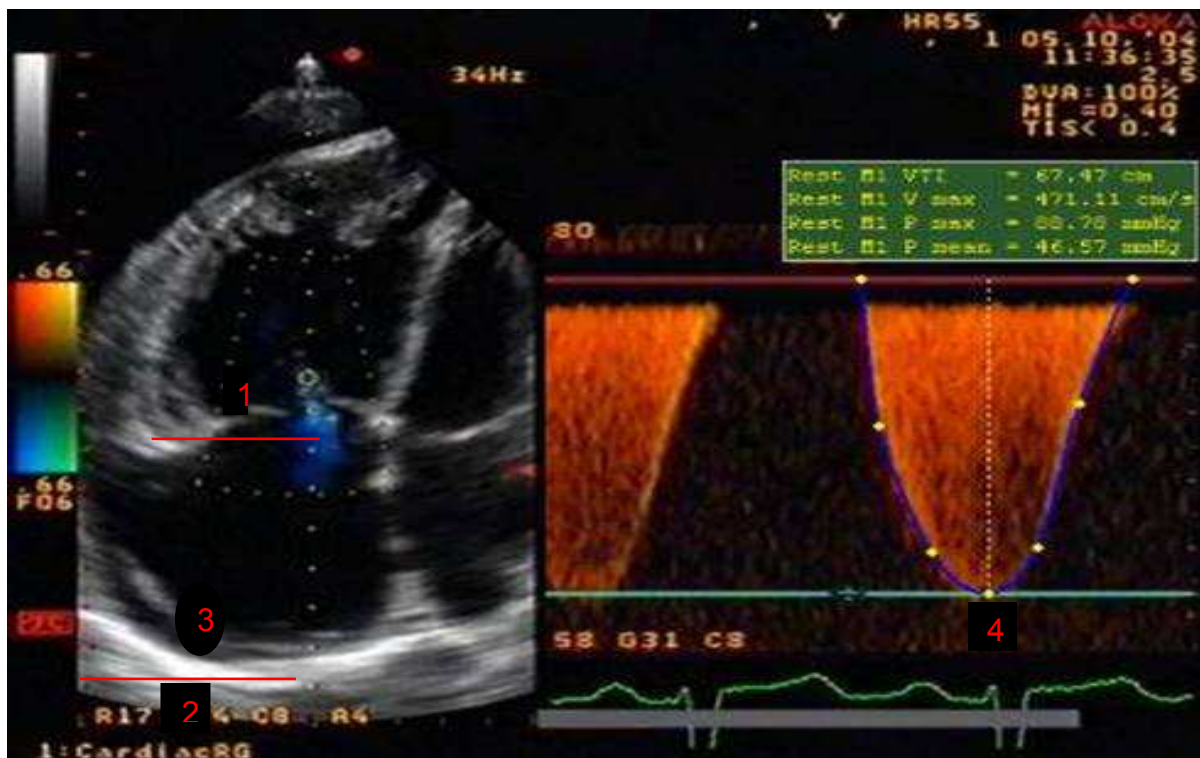
[41]

Abbildung 3: Typische EKG-Veränderungen eines PH-Patienten



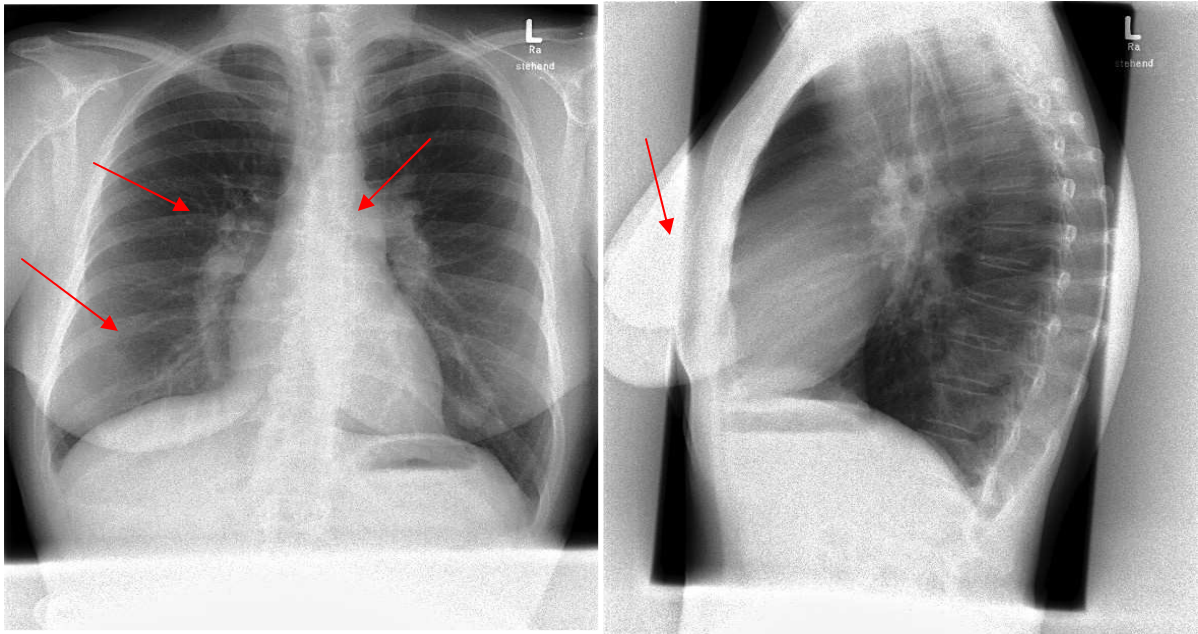
Beschreibung: Rechtstyp, T-Negativierung über der Vorderwand, inkompletter Rechtsschenkelblock

Abbildung 4: Echokardiographische Veränderungen eines PH-Patienten



Beschreibung: 1= dilatierter rechter Vorhof, 2= dilatierter rechter Ventrikel, 3= Jet an der Trikuspidalklappe bei Trikuspidalinsuffizienz, 4= erhöhter Druckgradient an Trikuspidalklappe

Abbildung 5: Radiologische Veränderungen eines PH-Patienten



Beschreibung:

Zentrale Pulmonalarterien vergrößert, prominentes Pulmonalissegment,

Kalibersprung, vergrößerte sternale Kontaktfläche

Abbildung 6: Venöse Druckkurven im Lungenkreislauf

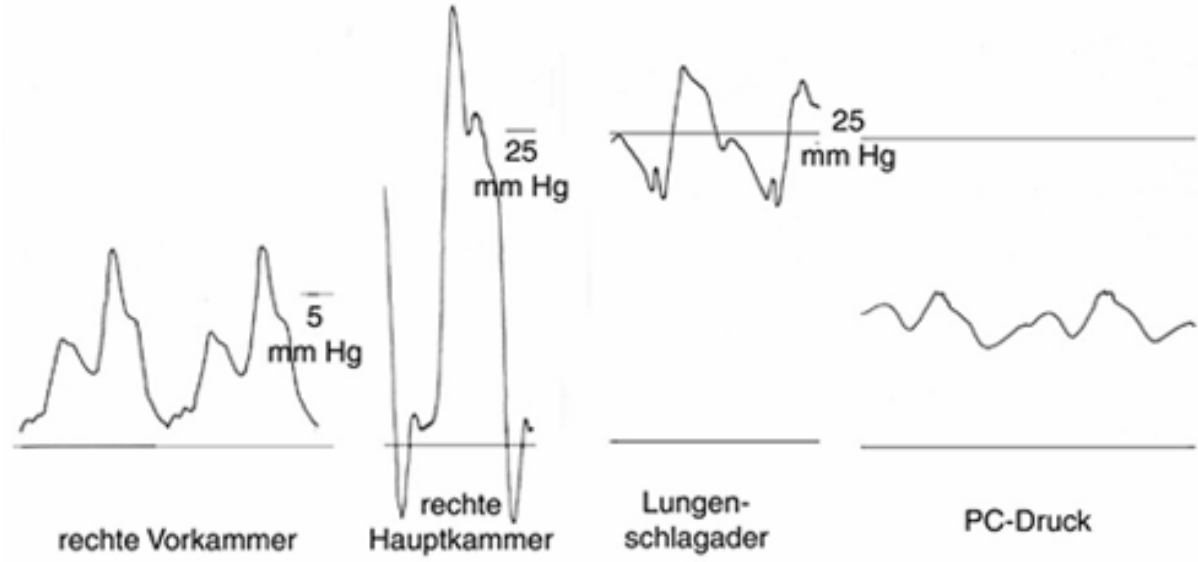
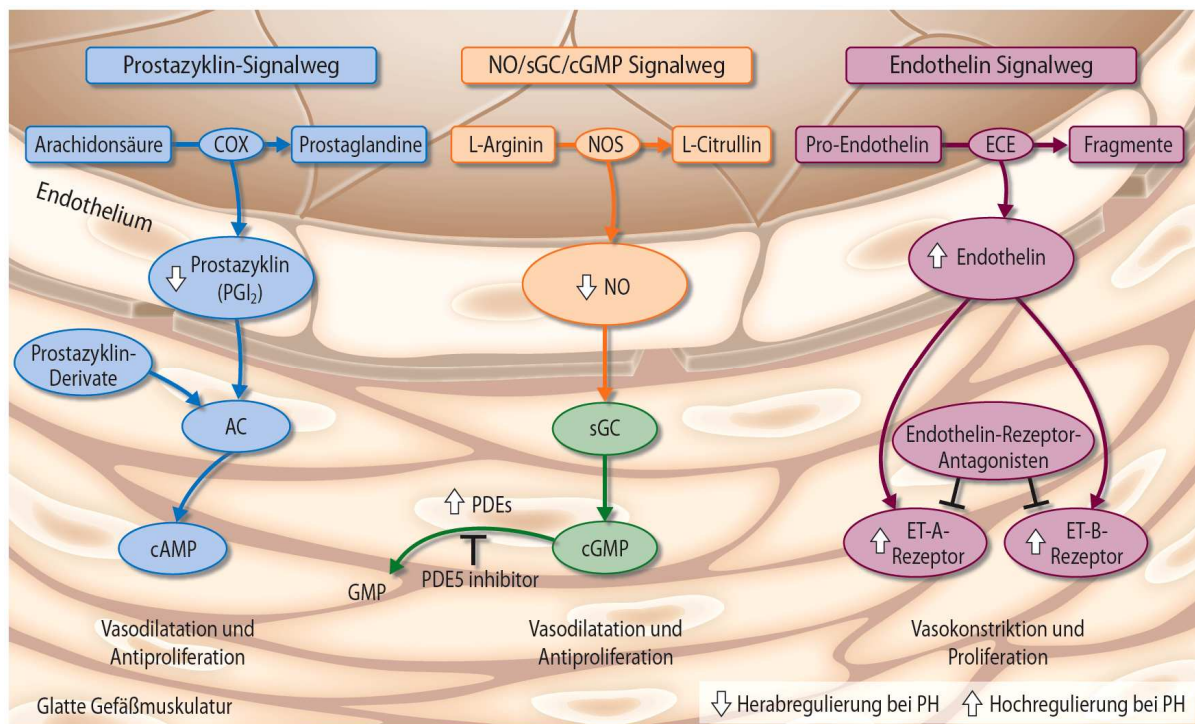


Tabelle 3: Funktionelle Klassifikation nach NYHA

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

Abbildung 7: Signalwege der spezifischen Therapien

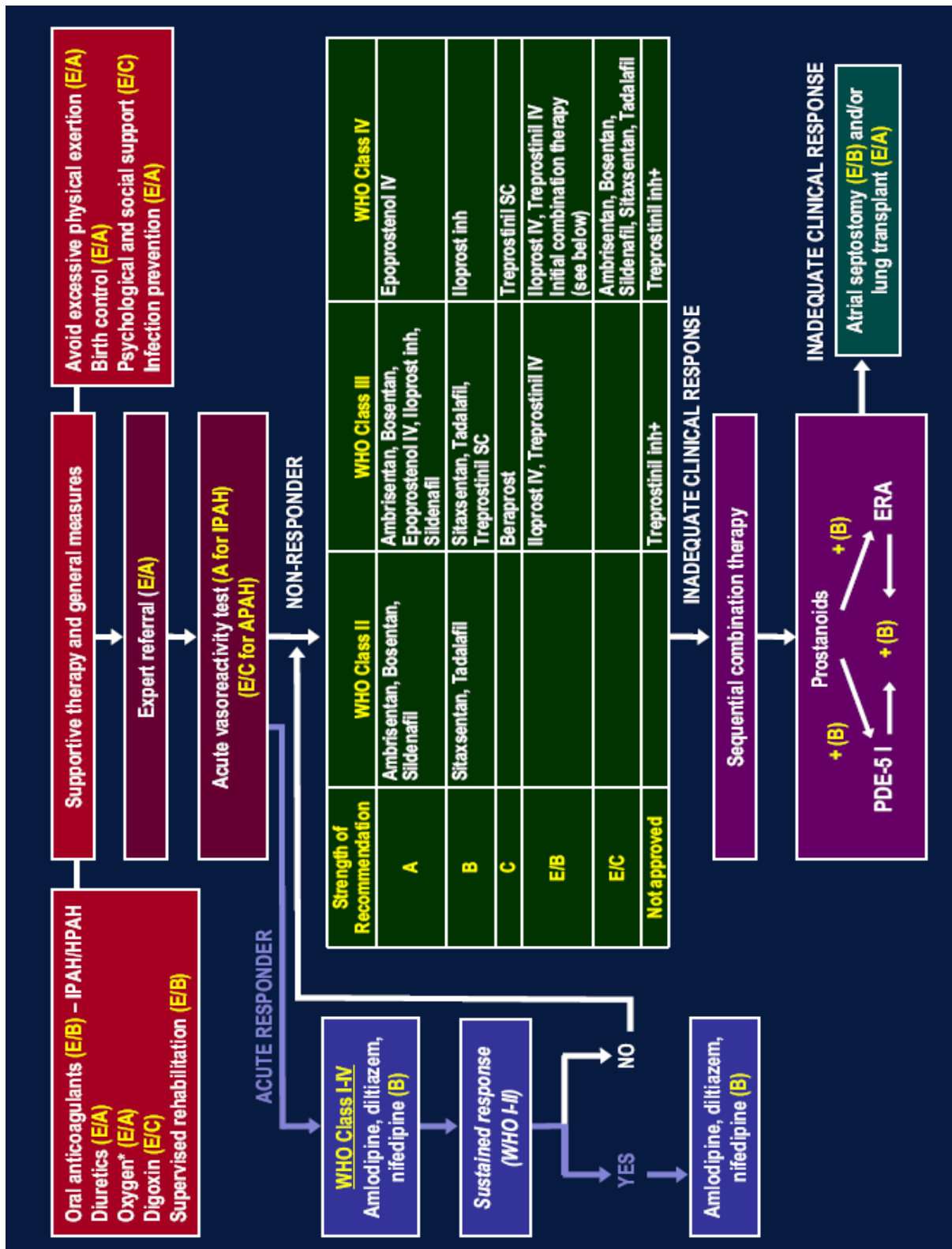


© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008

Legende:

COX = Cyclooxygenase, AC = Adenylatzyklase, cAMP = zyklisches Adenosin-Monophosphat, sGC = lösliche Guanylatzyklase, cGMP = zyklisches Guanosin-Monophosphat, NOS = NO-Synthase, PDEs = Phosphodiesterase, ECE = Endothelin Converting Enzyme, ET-A = Endothelin-A-Rezeptor

Abbildung 8: Therapiealgorithmus, Dana Point 2009

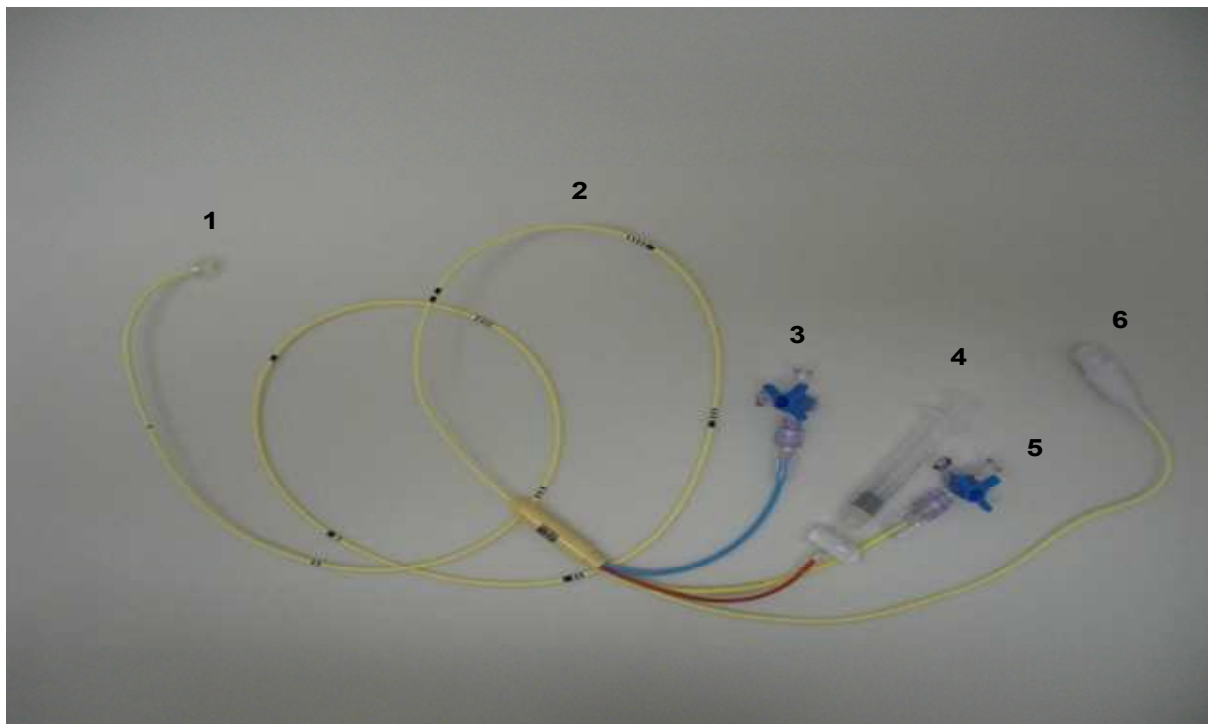


Barst et al., JACC, 2009

Tabelle 4: Aktuelle medikamentöse PH-Studien im Klinikum Großhadern

Studienname	Indikation	Wirkstoff
Cicletanin-PAH	IPAH,FPAH, ass.PAH	Cicletanin
GSK-AMB	IPAH,FPAH, ass.PAH	Ambrisentan+Tadalafil
IMPRES	IPAH,FPAH, ass.PAH	Imatinib mesylate
CHEST I und II	CTEPH	sGC-Aktivator (Riociguat)
PATENT I und II	IPAH	sGC-Aktivator (Riociguat)
TERPAH	IPAH / ass.PAH	Tergurid
AMBITION	IPAH	Bosentan/Tadalafil/Bosentan+Tadalafil
Bayer 12166	IPAH	sGC-Aktivator (Riociguat)
Bayer 12916	Fibrose	sGC-Aktivator (Riociguat)
Pfizer	Ass. PAH	Zusätzlich Sildenafil auch stabile Bosentan-Therapie

Abbildung 9: Swan-Ganz-Katheter



Legende:

- 1= Ballon
- 2= doppelumiger Katheter
- 3= proximaler Schenkel
- 4= Spritze für Ballon
- 5= distaler Schenkel (mit Anschluss für Druckmessung)
- 6= Anschluss HZV-Messung

Tabelle 5: Hämodynamische und Normwerte der Parameter des Lungenkreislaufs

Gemessenen Parameter	PAPmean (<20mmHg) HZV (5-6l) HR (60-100 bpm) PCWP (5-12 mmHg) ZVD (2-8 mmHg)
Errechnete Parameter	PVR= (PAPmean - PCWP / HZV) (2-3 WE) SVR= (MAP - ZVD / HZV) (8-20 WE) CI=SV*HF/KÖ
Blutgasanalyse	saO2 (95-99%) svO2 (70-80%) paO2 (72-107 mmHg) paCO2 (35-46 mmHg)

Legende:

PAPmean= pulmonalarterieller Mitteldruck, HZV= Herzzeitvolumen, HR= Heart rate

PCWP= pulmonalkapillärer Verschlussdruck , ZVD= zentralvenöser Druck, PVR= pulmonalvaskulärer Widerstand, SVR= peripherer Gefäßwiderstand, CI= Herzindex,

saO2=Sauerstoffsättigung, svO2=gemischtvenöse Sättigung,

paO2=Sauerstoffpartialdruck , paCO2= Kohlendioxidpartialdruck

Tabelle 6: Rechtsherzkathetermaske

	Baseline	Sauerstoff
Name		
Geb.-Datum		
RHK-Datum		
Diagnose		
Therapie		
<i>Groesse</i>		
<i>Gewicht</i>		
<i>Koef</i>		
HF		
RR Sys		
RR Dia		
RR mittel		
HZV		
SVR		
CI		
PAP Sys		
PAP Dia		
PAP mittel		
PCWP		
PVR		
PAPmittel diff		
PAPdiff.rel.		
ZVD		
PVR diff		
PVR diff rel.		
Sa O2		
Sv O2		
pa O2		
pa Co2		
Bemerkungen		

Legende:

Koef=Körperfläche, HF= Herzfrequenz, RR sys= systolischer arterieller Blutdruck, RRdia= diastolischer arterieller Blutdruck, HZV= Herzzeitvolumen, CI= Herzindex, SVR= systemischer vaskulärer Widerstand, PAP sys= systemischer pulmonalarterieller Blutdruck, PAP dia= diastolischer pulmonalarterieller Blutdruck, PAP mittel= pulmonalarterieller Mitteldruck, PCWP= pulmonal kapillärer Wedge Druck, PVR= pulmonalvaskulärer Widerstand, PAPmittel diff= Differenz des pulmonalarteriellen Mitteldruckes, PAPmittel rel= relative Differenz des pulmonalarteriellen Mitteldruckes, ZVD= zentralvenöser Druck, PVR diff= Differenz des pulmonalvaskulären Widerstandes, PVR diff rel= relative Differenz des pulmonalvaskulären Widerstandes, SaO2= Sauerstoffsättigung, SvO2= gemischtvenöse Sättigung, paO2= Sauerstoffpartialdruck, paCO2= Kohlendioxidpartialdruck

Tabelle 7: Patientencharakteristik

	Gesamtpopulation (n=104)	PAH (n=56)	Non-PAH (n=48)
Geschlecht m/f	57/47	16/40	31/17
Alter	55.4 ± 1.5	54.6 ± 2.3	56.5 ± 2

Dana-Point-Klasse I (n)	56	56	-
iPAH	38	38	-
Scleroderma	11	11	-
PDA	2	2	-
Cap. hemangiomatosis	2	2	-
ASD	1	1	-
VSD	1	1	-
Portopulmonary	1	1	-
Dana-Point-Klasse III (n)	20	-	20
IPF	10	-	10
Unclear PF	3	-	3
Post TBC	3	-	3
COPD	2	-	2
CF	2	-	2
Dana-Point-Klasse IV (n)	22	-	22
Peripheral CTEPH	22	-	22
Dana-Point-Klasse V (n)	6	-	6
Sarcoidosis	6	-	6

Fortsetzung Tabelle 7: Patientencharakteristik

	Gesamtpopulation (n=104)	PAH (n=56)	Non-PAH (n=48)
--	-------------------------------------	-----------------------	---------------------------

HF [Schläge/min]	78.8 ± 1.4	76.8 ± 1.8	81.1 ± 2.1
CO [l/min]	4. ± 0.1	4 ± 0.1	4 ± 0.1
PAPmean [mmHg]	46.4 ± 1.3	47 ± 1.8	45.5 ± 1.8
PVR [WE]	10.1 ± 0.5	10.2 ± 0.6	10 ± 0.7
SAPmean [mmHg]	95.7 ± 1.49	95.5 ± 2	96.1 ± 2.3
PCWP [mmHg]	8.9 ± 0.4	9.1 ± 0.5	8.6 ± 0.5
SvO₂ [%]	56.5 ± 1	57.6 ± 1.2	55.2 ± 1.6
pO₂ [mmHg]	64.5 ± 1.7	66.5 ± 2.2	61.5 ± 2.4
SaO₂ [%]	87.5 ± 0.8	89.4 ± 1	85.3 ± 1.3 *
pCO₂ [mmHg]	37.5 ± 0.8	37.6 ± 1.1	37.3. ± 1.2

Legende:

iPAH= idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, PDA= korrigierter persistierender Ductus Arteriosus, ASD= korrigierter Atriumseptumdefekt, VSD= korrigierter Ventrikelseptumdefekt, IPF=idiopathische Lungenfibrose, COPD=chronisch-obstruktive Lungenerkrankung obstructive pulmonary disease,

CF= zystische Fibrose, CTEPH=chronisch thromboembolische PH, HZV=

Herzzeitvolumen, HF= Herzfrequenz, PAPmean= Pulmonalarterieller Mitteldruck,

PVR= Pulmonalvaskulärer Widerstand, SAP= systemischer arterieller Blutdruck,

PCWP=pulmonal kapillärer Wedge Druck, SvO₂= Gemischtvenöse Sättigung, pO₂=

Sauerstoffpartialdruck, SvO₂=Gemischvenöse Sättigung, SaO₂= Sauerstoffsättigung.

*=p<0.05

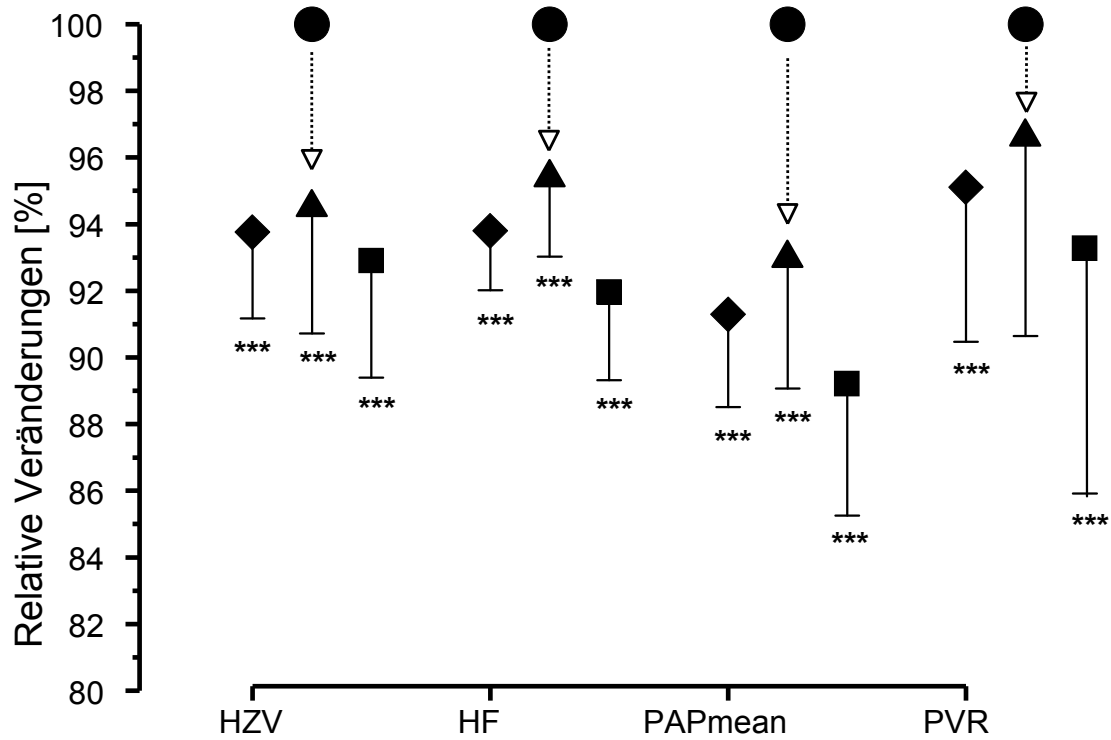
Tabelle 8: Akute hämodynamische Veränderungen der Gesamtpopulation während der Sauerstoffapplikation

	Baseline	Oxygen	Significance
SAP mean [mmHg]	95.4±1.4	94.7±1.5	NS
SVR [WE]	23±0.7	24.7±0.8	p<0.001
RAP [mmHg]	7.1±0.4	6.8±0.4	p=0.01
HZV [l/min]	4.0±0.1	3.8±0.1	p<0.001
HF [Schläge/min]	78.9±1.5	74±1.5	p<0.001
PAPmean [mmHg]	46.4±1.3	42.3±1.3	p<0.001
PVR [WU]	10.1±0.5	9.6±0.5	p<0.001
pO2 [mmHg]	63.9±1.6	118.7±4.8	p<0.001
SvO2 [%]	55.8±1	64.5±0.9	p<0.001
SaO2 [%]	87.5±0.9	96.2±0.5	p<0.001

Legende:

SAP= systemischer arterieller Blutdruck, SVR= systemischer vaskulärer Widerstand, RAP= Zentraler Venendruck, HZV= Herzzeitvolumen, HF= Herzfrequenz, PAPmean= Pulmonalarterieller Mitteldruck, PVR= Pulmonalvaskulärer Widerstand, pO2= Sauerstoffpartialdruck, SvO2=Gemischvenöse Sättigung, SaO2= Sauerstoffsättigung

Abbildung 10: Hämodynamische Veränderungen nach Sauerstoffapplikation



Legende:

HZV= Herzzeitvolumen, HF= Herzfrequenz, PAPmean= Pulmonalarterieller

Mitteldruck, PVR= Pulmonalvaskulärer Widerstand

Kreise= Baseline-Werte, Raute= Gesamtpopulation, Dreieck= PAH-Patienten,

Quadrat= nonPAH-Patienten

***=p<0.001

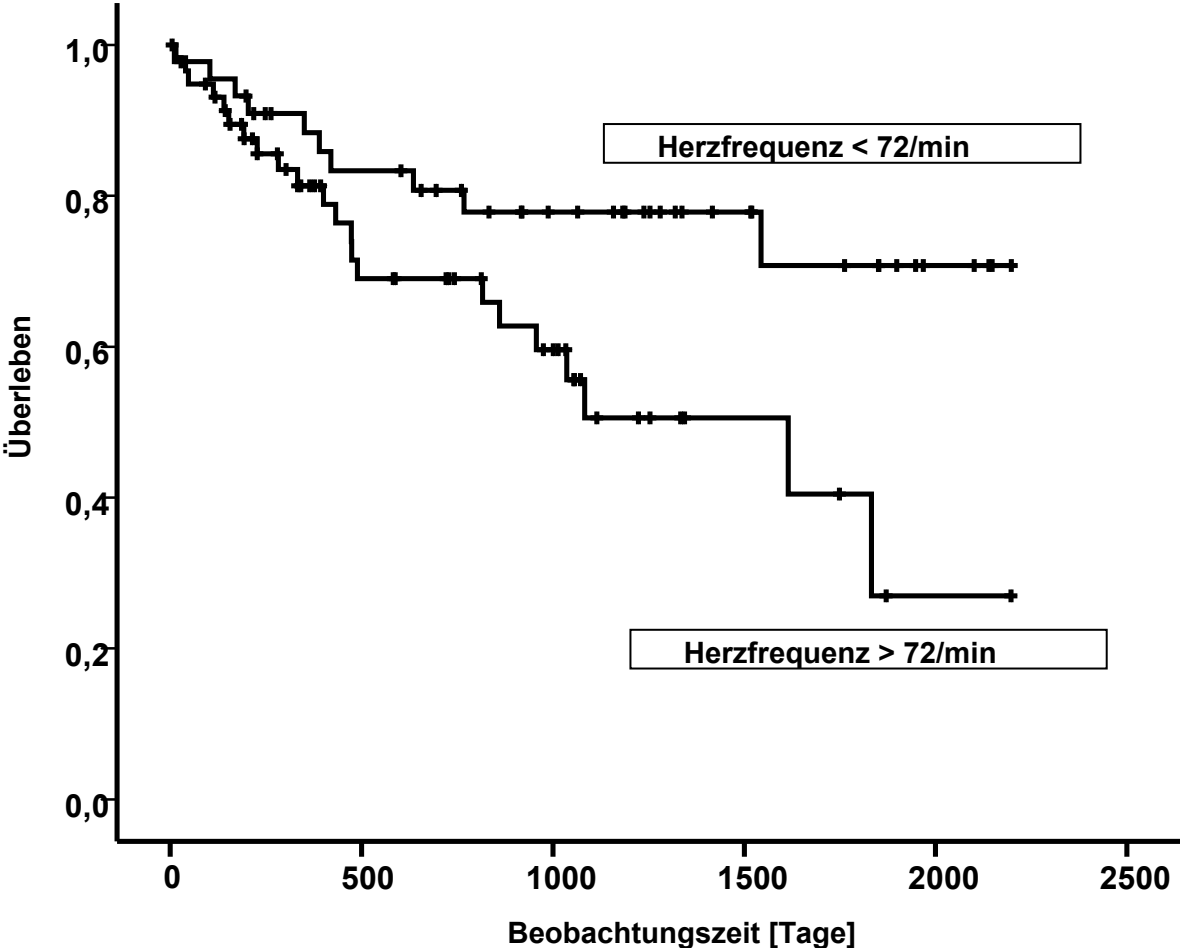
Tabelle 9: Charakteristik der Überlebenden, Verstorbenen

	Überlebende	Verstorbene	p-Value
Alter [Jahre]	54.3±1.9	57.7±2.7	NS
BNP [pg/ml]	165.7±25.8	302.1±76.5	p<0.05
HZV Baseline [l/min]	4.1±0.1	3.8±0.2	NS
HZV Sauerstoff [l/min]	3.9±0.1	3.5±0.2	NS
HF Baseline [beats*min ⁻¹]	77.2±1.7	82.4±2.5	NS
HF Sauerstoff [beats*min ⁻¹]	72.2±1.8	78.7±2.5	p<0.05
PAPmaen Baseline [mmHg]	46.7±1.6	45.7±2.2	NS
PAPmean Sauerstoff [mmHg]	42.5±1.6	41.9±1.9	NS
PVR Baseline [WU]	9.8±0.5	10.8±0.9	NS
PVR Sauerstoff [WU]	9.2±0.5	10.5±0.9	NS
pO ₂ Baseline [mmHg]	66.7±2	60.5±2.8	NS
pO ₂ Sauerstoff [mmHg]	120.4±6.3	107.5±5.6	NS
SaO ₂ Baseline [%]	88.7±1	85±1.3	p<0.05
SaO ₂ Sauerstoff [%]	96.1±0.7	96.6±0.5	NS
SvO ₂ Baseline [%]	58.3±1.1	52.2±1.9	p<0.01
SvO ₂ Sauerstoff [%]	65.1±0.9	63.1±2.2	NS

Legende:

BNP=brain natriuretic peptide, HZV= Herzzeitvolumen, HF= Herzfrequenz,
 PAPmean= Pulmonalarterieller Mitteldruck, PVR= Pulmonalvaskulärer Widerstand,
 pO₂= Sauerstoffpartialdruck, SaO₂= Sauerstoffsättigung, SvO₂=Gemischvenöse
 Sättigung

Abbildung 11: Auswirkung auf das Überleben einer chronotropen Antwort auf die kurzfristige Sauerstoffapplikation



VII. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Behr für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe bedanken und sein Vertrauen, welches er mir für die Durchführung und Vollendung dieser Arbeit schenkte. Ebenfalls bedanke ich mich für die ständige wertvolle und konstruktive Unterstützung.

Als nächstes gilt mein Dank Herrn Dr. Hanno Leuchte für seine außergewöhnliche Betreuung und Unterstützung während meiner Doktorarbeit. Durch seine medizinische und menschliche Beihilfe wurde ich nicht nur wissenschaftlich, sondern auch charakterlich stark geprägt.

Ein großes „Danke“ geht ferner an die komplette Arbeitsgruppe: Tobias Meis, Jens Caligari, Phillip Mernitz, Özcan Sönmez, Christoph Prächtel und Shani Haziraj. Mit Euch habe ich gelernt als Mannschaft zu arbeiten, mit der Folge, dass gute und schöne Freundschaften entstanden sind.

Herzlichst bedanken möchte ich mich ebenfalls bei dem gesamten pneumologischen Schwerpunkt, mit dem Sekretariat, den Schwestern, Pflegern und den MTAs. Auch Ihr habt einen wesentlichen Anteil zu dieser Arbeit beigetragen.

Schließlich möchte ich mich besonders bei meiner Familie bedanken, vorne weg bei meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichten, sowie meiner Schwester Teresa, welche mir stets halfen, mir Kraft schenkten und immer für mich da waren.

Un saludo especial se lo dedico a toda mi familia y amigos en Sevilla que siempre me ha apoyado durante mi carrera de medicina y durante este trabajo. Los momentos que he pasado con vosotros me dieron siempre mucha fuerza.

VIII. Literraturverzeichnis

1. Hoeper, M.M., [*Pulmonary hypertension - historical development, current therapy and perspectives*]. *Pneumologie*, 2010. **64**(9): p. 577-82.
2. Wagenvoort, C.A., *The pathology of primary pulmonary hypertension*. *J Pathol*, 1970. **101**(4): p. Pi.
3. Fuster, V., et al., *Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis*. *Circulation*, 1984. **70**(4): p. 580-7.
4. Rubin, L.J., *Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension*. *Am J Cardiol*, 1995. **75**(3): p. 51A-54A.
5. Christman, B.W., et al., *An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 1992. **327**(2): p. 70-5.
6. Giaid, A. and D. Saleh, *Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(4): p. 214-21.
7. Olschewski, H., et al., *Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension*. *J Lab Clin Med*, 2001. **138**(6): p. 367-77.
8. Tuder, R.M., et al., *Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(6): p. 1925-32.
9. Yuan, J.X., et al., *Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension*. *Circulation*, 1998. **98**(14): p. 1400-6.
10. Golino, P., [*Clinical significance of endothelial dysfunction: studies of human coronary circulation in vivo*]. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1993. **82**(42): p. 1177-81.
11. Weissmann, N., et al., *Hypoxic vasoconstriction in buffer-perfused rabbit lungs*. *Respir Physiol*, 1995. **100**(2): p. 159-69.
12. Aaronson, P.I., et al., *Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms and controversies*. *J Physiol*, 2006. **570**(Pt 1): p. 53-8.
13. Humbert, M., et al., *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 13S-24S.
14. Cool, C.D., et al., *Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and*

- heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. Am J Pathol, 1999. 155(2): p. 411-9.*
15. Tudor, R.M., et al., *Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. Am J Pathol, 1994. 144(2): p. 275-85.*
 16. Tudor, R.M., et al., *Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. J Pathol, 2001. 195(3): p. 367-74.*
 17. Frank, H., et al., *The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. Chest, 1997. 112(3): p. 714-21.*
 18. Deng, Z., et al., *Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet, 2000. 67(3): p. 737-44.*
 19. de Bold, A.J., et al., *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci, 1981. 28(1): p. 89-94.*
 20. Sudoh, T., et al., *A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature, 1988. 332(6159): p. 78-81.*
 21. Nagaya, N., et al., *Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. Am Heart J, 1998. 136(2): p. 297-301.*
 22. Omland, T., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation, 1996. 93(11): p. 1963-9.*
 23. Kruger, S., et al., *brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol, 2002. 40(4): p. 718-22.*
 24. Nootens, M., et al., *Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. J Am Coll Cardiol, 1995. 26(7): p. 1581-5.*
 25. Hoeper, M.M., et al., *[Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]. Pneumologie, 2010. 64(7): p. 401-14.*
 26. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 5S-12S.*

27. Kovacs, G., et al., *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review*. Eur Respir J, 2009. **34**(4): p. 888-94.
28. Badesch, D.B., et al., *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
29. Provencher, S., et al., *Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 114-20.
30. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S43-54.
31. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(9): p. 1023-30.
32. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med, 1991. **115**(5): p. 343-9.
33. Leuchte, H.H., et al., *Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension*. Chest, 2004. **125**(2): p. 580-6.
34. Launay, D., et al., *Aerosolized iloprost in CREST syndrome related pulmonary hypertension*. J Rheumatol, 2001. **28**(10): p. 2252-6.
35. Abenhaim, L., et al., *Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group*. N Engl J Med, 1996. **335**(9): p. 609-16.
36. Rosenkranz, S., et al., *[Cologne Consensus Conference on pulmonary hypertension 2010. Guidelines for diagnosis and therapy of pulmonary hypertension]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135** Suppl 3: p. S64-6.
37. Behr, J., *[Pulmonary hypertension in lung diseases]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133** Suppl 6: p. S196-8.
38. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. Ann Intern Med, 1987. **107**(2): p. 216-23.
39. Tongers, J., et al., *Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension*. Am Heart J, 2007. **153**(1): p. 127-32.
40. Arcasoy, S.M., et al., *Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(5): p. 735-40.
41. Olschewski, H., et al., *[Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]*. Clin Res Cardiol, 2007. **96**(5): p. 301-30.

42. Guyatt, G.H., et al., *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Can Med Assoc J, 1985. **132**(8): p. 919-23.
43. Resten, A., et al., *Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(1): p. 65-70.
44. Reichelt, A., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography*. Eur J Radiol, 2009. **71**(1): p. 49-54.
45. Tunariu, N., et al., *Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension*. J Nucl Med, 2007. **48**(5): p. 680-4.
46. Wilkens, H., et al., *[Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135 Suppl 3**: p. S125-30.
47. Hoeper, M.M., et al., *Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2007. **29**(5): p. 944-50.
48. Hoeper, M.M., et al., *Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(12): p. 2546-52.
49. Pepke-Zaba, J., et al., *Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension*. Lancet, 1991. **338**(8776): p. 1173-4.
50. Rossaint, R., et al., *Inhaled nitric oxide: its effects on pulmonary circulation and airway smooth muscle cells*. Eur Heart J, 1993. **14 Suppl I**: p. 133-40.
51. Miller, O.I., et al., *Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide*. Lancet, 1995. **346**(8966): p. 51-2.
52. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.
53. Jing, Z.C., et al., *Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2009. **33**(6): p. 1354-60.
54. Montani, D., et al., *Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1898-907.
55. Galie, N., et al., *A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J, 2009. **30**(4): p. 394-403.

56. Mereles, D., et al., *Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2006. **114**(14): p. 1482-9.
57. Lane, C.R. and T.K. Trow, *Pregnancy and pulmonary hypertension*. *Clin Chest Med*, 2011. **32**(1): p. 165-74.
58. Grunig, E., et al., *Effect of Exercise and Respiratory Training on Clinical Progression and Survival in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension*. *Respiration*, 2011.
59. Barst, R.J., et al., *Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S78-84.
60. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 1992. **327**(2): p. 76-81.
61. Celli, B.R. and W. MacNee, *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. *Eur Respir J*, 2004. **23**(6): p. 932-46.
62. *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party*. *Lancet*, 1981. **1**(8222): p. 681-6.
63. Moncada, S., et al., *An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation*. *Nature*, 1976. **263**(5579): p. 663-5.
64. Rubin, L.J., et al., *Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial*. *Ann Intern Med*, 1990. **112**(7): p. 485-91.
65. McLaughlin, V.V., *Medical management of primary pulmonary hypertension*. *Expert Opin Pharmacother*, 2002. **3**(2): p. 159-65.
66. Sitbon, O., et al., *Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol*. *Thorax*, 2005. **60**(12): p. 1025-30.
67. Leuchte, H.H. and J. Behr, *Iloprost for idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2005. **3**(2): p. 215-23.
68. Simonneau, G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind,*

- randomized, placebo-controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(6): p. 800-4.
69. Galie, N., et al., *Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(9): p. 1496-502.
70. Barst, R.J., et al., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2119-25.
71. Olschewski, H., et al., *Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(2): p. 600-7.
72. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.* N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 322-9.
73. Hoeper, M.M., et al., *Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue.* N Engl J Med, 2000. **342**(25): p. 1866-70.
74. Holm, P. and A. Franco-Cereceda, *Haemodynamic influence and endothelin-1 plasma concentrations by selective or non-selective endothelin receptor antagonists in the pig in vivo.* Acta Physiol Scand, 1999. **165**(2): p. 163-8.
75. Mylona, P. and J.G. Cleland, *Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure.* Cardio.net Editorial Team. Eur J Heart Fail, 1999. **1**(2): p. 197-200.
76. Treinen, K.A., et al., *Developmental toxicity and toxicokinetics of two endothelin receptor antagonists in rats and rabbits.* Teratology, 1999. **59**(1): p. 51-9.
77. Barst, R.J., et al., *Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan.* J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(10): p. 2049-56.
78. Galie, N., et al., *Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2.* Circulation, 2008. **117**(23): p. 3010-9.
79. Ghofrani, H.A., et al., *Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial.* Lancet, 2002. **360**(9337): p. 895-900.
80. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med, 2005. **353**(20): p. 2148-57.

81. Ghofrani, H.A., et al., *Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(7): p. 1488-96.
82. Galie, N., et al., *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2894-903.
83. Simonneau, G., et al., *Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2008. **149**(8): p. 521-30.
84. McLaughlin, V.V., et al., *Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(11): p. 1257-63.
85. Hoeper, M.M., et al., *Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2005. **26**(5): p. 858-63.
86. Galie, N., L. Negro, and G. Simonneau, *The use of combination therapy in pulmonary arterial hypertension: new developments*. Eur Respir Rev, 2009. **18**(113): p. 148-53.
87. Orens, J.B., *Lung transplantation for pulmonary hypertension*. Int J Clin Pract Suppl, 2007(158): p. 4-9.
88. Leuchte, H.H., et al., *Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2008. **32**(5): p. 1289-94.
89. Ghofrani, H.A., et al., *Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension Patients with Inadequate Response to Established Therapy*. Am J Respir Crit Care Med, 2010.
90. Leuchte, H.H., et al., *Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(4): p. 360-5.
91. Leuchte, H.H., et al., *Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(5): p. 764-70.
92. Holverda, S., et al., *Impaired stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8): p. 1732-3.
93. Nootens, M., et al., *Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension*. Am J Cardiol, 1995. **75**(5): p. 374-7.
94. Laskey, W.K., et al., *Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(2): p. 406-12.

95. Leuchte, H.H., et al., *Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(7): p. 744-50.
96. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **31**(1): p. 202-8.
97. Wiedemann, R., et al., *Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(4): p. 1130-6.
98. Leuchte, H.H., et al., *Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension*. *Chest*, 2005. **128**(4): p. 2368-74.
99. Serwe, K.M., et al., *Effectiveness of long and short bout walking on increasing physical activity in women*. *J Womens Health (Larchmt)*, 2011. **20**(2): p. 247-53.
100. Reesink, H.J., et al., *Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. **133**(2): p. 510-6.
101. Swigris, J.J., et al., *Heart Rate Recovery after 6 Minute Walk Test Predicts Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. *Respirology*, 2010.
102. Fox, K., et al., *Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9641): p. 817-21.
103. Metra, M., et al., *[Heart rate: a risk factor or an epiphenomenon?]*. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2010. **11**(3): p. 209-20.
104. Bogaard, H.J., et al., *Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. **182**(5): p. 652-60.
105. Peacock, A. and K. Ross, *Pulmonary hypertension: a contraindication to the use of {beta}-adrenoceptor blocking agents*. *Thorax*, 2010. **65**(5): p. 454-5.
106. Moradkhan, R. and L.I. Sinoway, *Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(13): p. 1013-6.
107. Edwards, A., C. Cao, and T.L. Pallone, *Cellular Mechanisms Underlying Nitric Oxide-Induced Vasodilation of Descending Vasa Recta*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010.
108. Sim, J.Y., *Nitric oxide and pulmonary hypertension*. *Korean J Anesthesiol*, 2010. **58**(1): p. 4-14.

109. Kato, G.J., et al., *Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in sickle cell disease: abnormal levels and correlations with pulmonary hypertension, desaturation, haemolysis, organ dysfunction and death*. Br J Haematol, 2009. **145**(4): p. 506-13.
110. Yildirim, A.O., et al., *Increased protein arginine methylation in chronic hypoxia: role of protein arginine methyltransferases*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006. **35**(4): p. 436-43.
111. Weissmann, N., et al., *Oxygen sensors in hypoxic pulmonary vasoconstriction*. Cardiovasc Res, 2006. **71**(4): p. 620-9.

IX. Publikationen / Posterpräsentationen / sonstige Arbeiten

Originalarbeiten:

Leuchte, H. H., C. Baezner, R. A. Baumgartner, D. Bevec, G. Bacher, C. Neurohr, and J. Behr.

Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension.

Eur Respir J 2008; 32:1289-1294.

Posterpräsentation:

Leuchte HH, Baezner CJ, Mernitz P, Baumgartner RA, Neurohr C, Behr J.

Hemodynamic response to supplemental oxygen in chronic pulmonary hypertension.

Pneumouupdate, Innsbruck Österreich 2008

Submitted:

Hanno H. Leuchte, Carlos Baezner, Rainer A. Baumgartner, Philipp

Mernitz, Claus Neurohr, and Juergen Behr.

An acute hemodynamic response to supplemental oxygen in chronic pulmonary hypertension

ATS 2008: Leuchte HH, C. Baezner, R. Baumgartner, C. Neurohr, M. El Nounou, J. Behr

Favourable hemodynamic effects of supplemental oxygen in pulmonary hypertension

Sonstige Arbeiten:

Leuchte H, Bätzner C, Mernitz P, Baumgartner R, Neurohr C, Behr J.

Auswirkung von Sauerstoffinhalation auf die Hämodynamik bei chronisch pulmonaler Hypertonie – Implikationen für die Prognose.

Pneumologie 2009; 63: S51, V330.

Leuchte H, Bätzner C, Baumgartner R, Bevec D, Bacher G, Neurohr C, Behr J.

Inhalation von Aviptadil bei pulmonaler Hypertonie – acute hämodynamische Effekte.

Pneumologie 2009; 63: S73, P329.

Leuchte H, Mernitz P, Bätzner C, El-Nounou M, Baumgartner R, Huppmann P, Zimmermann G, Neurohr C, Behr J.

Funktionelle Klassifikation bei idiopathischer Lungenfibrose – Neues Instrument zur Risikostratifizierung.

Pneumologie 2009; 63: S4, V335.

Leuchte HH, Mernitz P, El Nounou M, Baezner CJ, Baumgartner RA, Huppmann P, Zimmermann G, Neurohr C, Behr J.

CPET for risk stratification in idiopathic lung fibrosis (IPF)

Pneumouupdate, Innsbruck Österreich 2008

Leuchte HH, Mernitz P, El Nounou M, Baezner CJ, Baumgartner RA, Zimmermann G, Neurohr C, Huppmann P, Behr J.
Functional Classification in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) - New Tool for Risk Stratification
Pneumouupdate, Innsbruck Österreich 2008

ATS 2008: Leuchte HH, C. Baezner, R. Baumgartner, C. Neurohr, M. El Nounou, J. Behr
Favourable hemodynamic effects of supplemental oxygen in pulmonary hypertension