

Aus der  
Medizinische Klinik und Poliklinik V  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

**Bedeutung der pulmonalen Hypertonie nach Lungentransplantation**

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

vorgelegt von  
Julia Englmeier  
aus Ingolstadt  
2015



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Jan Groetzner  
Prof. Dr. Oliver Eickelberg  
Prof. Dr. Arnold W. Trupka

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Claus Neurohr  
Dr. med. Patrick Huppmann

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

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.2015



Für meine Eltern



---

**INHALTSVERZEICHNIS**

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | <i>Einführung</i>  | 1         |
| 1.2      | <i>Lungentransplantation</i>   | 1         |
| 1.2.1    | Indikationsspektrum  | 1         |
| 1.2.2    | Wahl des Transplantationsverfahrens                                  | 2         |
| 1.2.3    | Organverfügbarkeit und Warteliste                                    | 3         |
| 1.2.4    | Immunsuppression   | 4         |
| 1.2.5    | Komplikationen nach Transplantation                                  | 4         |
| 1.2.5.1  | Infektionen  | 5         |
| 1.2.5.2  | Chronisches Transplantatversagen                                     | 5         |
| 1.2.5.3  | Nebenwirkung von Immunsuppressiva                                    | 6         |
| 1.2.6    | Nachsorge  | 6         |
| 1.2.7    | Langzeitüberleben  | 6         |
| 1.3      | <i>Pulmonale Hypertonie</i>  | 7         |
| 1.3.1    | Entstehung und Klassifikation  | 7         |
| 1.3.2    | Pathophysiologie   | 8         |
| 1.3.3    | Diagnostik   | 9         |
| 1.3.3.1  | 6-Minuten-Gehtest  | 9         |
| 1.3.3.2  | Laborparameter   | 10        |
| 1.3.4    | Therapie   | 10        |
| 1.4      | <i>Zusammenfassung und Fragestellung</i>                             | 10        |
| <b>2</b> | <b>Material und Methoden</b>   | <b>13</b> |
| 2.1      | <i>Studiendesign</i>   | 13        |
| 2.2      | <i>Studiendurchführung</i>   | 14        |
| 2.3      | <i>Klassifikation des Bronchiolitis obliterans Syndroms</i>          | 15        |
| 2.4      | <i>Echokardiographie</i>   | 16        |
| 2.4.1    | Trikuspidalinsuffizienz und maximale Geschwindigkeit des Rückflusses | 18        |
| 2.4.2    | Systolischer Pulmonalarteriendruck                                   | 18        |
| 2.4.3    | Tricuspid annular plane systolic excursion                           | 18        |
| 2.4.4    | Durchmesser der rechten Kammer und Fläche des rechten Vorhofs        | 19        |
| 2.4.5    | Beurteilung des linken Herzens                                       | 19        |
| 2.5      | <i>Laborparameter</i>  | 19        |
| 2.6      | <i>Röntgenthorax</i>   | 20        |
| 2.7      | <i>Elektrokardiogramm</i>  | 20        |
| 2.8      | <i>6-Minuten-Gehtest</i>   | 21        |
| 2.9      | <i>Lungenfunktionsmessung und Blutgasanalyse</i>                     | 22        |
| 2.10     | <i>Diffusionskapazität</i>   | 23        |
| 2.11     | <i>Rechtsherzkatheter</i>  | 23        |
| 2.12     | <i>Statistik</i>   | 24        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>25</b> |
| 3.1      | <i>Gesamtkollektiv</i>   | 25        |
| 3.2      | <i>Schallbarkeit</i>   | 25        |

---

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.3      | <i>Patientenspektrum</i> .....   | 27        |
| 3.4      | <i>Grunderkrankungen</i> .....   | 29        |
| 3.5      | <i>Echokardiographie als Screeningmethode für pulmonale Hypertonie</i> .....   | 30        |
| 3.5.1    | Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie .....  | 32        |
| 3.5.2    | Röntgen-Thorax-Aufnahme .....  | 32        |
| 3.5.3    | Elektrokardiogramm .....   | 33        |
| 3.5.4    | Laborparameter.....  | 34        |
| 3.5.4.1  | Kreatinin.....   | 34        |
| 3.5.4.2  | Brain Natriuretic Peptide, N-terminales Pro-Brain Natriuretic Peptide.....   | 37        |
| 3.6      | <i>Pulmonale Hypertonie vor und nach Transplantation</i> .....   | 41        |
| 3.7      | <i>Vergleich der funktionellen Ergebnisse</i> .....  | 42        |
| 3.7.1    | 6-Minuten-Gehtest .....  | 42        |
| 3.7.2    | Borg-Skala .....   | 43        |
| 3.7.3    | Lungenfunktionsmessung und Blutgasanalyse.....   | 44        |
| 3.7.3.1  | Sauerstoffpartialdruck .....   | 44        |
| 3.7.3.2  | Diffusionskapazität .....  | 45        |
| 3.7.3.3  | Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde.....   | 46        |
| 3.7.3.4  | Vitalkapazität.....  | 47        |
| 3.7.3.5  | Totalkapazität.....  | 48        |
| 3.8      | <i>Pulmonale Hypertonie und Bronchiolitis-obliterans- Syndrom</i> .....  | 48        |
| 3.9      | <i>Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, pulmonale Hypertonie und Transplantationsverfahren</i> .....                              | 52        |
| 3.10     | <i>Vergleich des Transplantationsverfahrens bei pulmonaler Hypertonie</i> .....  | 52        |
| 3.11     | <i>Grunderkrankungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie</i> .....   | 54        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b> .....  | <b>56</b> |
| 4.1      | <i>Einführung</i> .....  | 56        |
| 4.2      | <i>Limitierende Faktoren</i> .....   | 56        |
| 4.2.1    | Grenzen der Echokardiographie.....   | 56        |
| 4.3      | <i>Bewertung der Echokardiographie als nicht invasive Untersuchungsmethode zur Detektion einer Pulmonalen Hypertonie</i> ..... | 57        |
| 4.3.1    | Schallbarkeit .....  | 57        |
| 4.3.2    | Ausschluss einer Linksherzerkrankung als Ursache der Pulmonalen Hypertonie .....   | 58        |
| 4.4      | <i>Beurteilung von EKG, Röntgen-Thorax und Laborwerten und Vergleich der Ergebnisse</i> .....                                  | 58        |
| 4.5      | <i>Vergleich der funktionellen Ergebnisse</i> .....  | 60        |
| 4.5.1    | 6-Minuten-Gehtest .....  | 60        |
| 4.5.2    | Lungenfunktionsparameter und Blutgasanalyse .....  | 60        |
| 4.6      | <i>Pulmonale Hypertonie vor und nach Transplantation</i> .....   | 61        |
| 4.7      | <i>Bedeutung des Transplantationsverfahrens</i> .....  | 61        |
| 4.8      | <i>Pulmonale Hypertonie und Bronchiolitis-obliterans-Syndrom</i> .....   | 62        |
| 4.9      | <i>Transplantationsindikation und Pulmonale Hypertonie</i> .....   | 64        |
| 4.10     | <i>Ausblick</i> .....  | 64        |

---

|          |                                    |           |
|----------|------------------------------------|-----------|
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....       | <b>66</b> |
| <b>6</b> | <b>Verzeichnisse</b> .....         | <b>68</b> |
| 6.1      | <i>Literaturverzeichnis</i> .....  | 68        |
| 6.2      | <i>Abkürzungsverzeichnis</i> ..... | 75        |
| <b>7</b> | <b>Danksagung</b> .....            | <b>78</b> |

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung

Seit der ersten Lungentransplantation (LTX) 1963 steigt die Zahl der Transplantationen weltweit und liegt nach Angaben der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) derzeit bei ca. 3000 Patienten jährlich (Christie et al. 2010). Somit hat sich die Lungentransplantation zu einer wichtigen lebensverlängernden Therapieoption bei einer Vielzahl von Lungenerkrankungen im Endstadium entwickelt (Dierich et al. 2009). Neben dem chronischen Transplantatversagen leiden viele Patienten nach Lungentransplantation an rezidivierenden Infektionen (Tonelli et al. 2012). Viele Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium entwickeln zusätzlich eine Pulmonale Hypertonie (PH). In einigen Fällen ist die PH auch alleinige LTX-Indikation. Ob die PH vor LTX auch nach LTX eine Rolle spielt und ob es einen Zusammenhang zwischen chronischem Transplantatversagen und PH im Sinne einer sich begünstigenden pathophysiologischen Krankheitsentstehung gibt ist weitgehend unklar. Während man zu den meisten Komplikationen nach LTX zahlreiche Studien findet, gibt es zu Ursachen und Folgen der PH nach LTX kaum Daten. Inwiefern die Entwicklung der PH auch das funktionelle Ergebnis nach LTX beeinflusst, wurde in bisherigen Studien nicht ermittelt. Lediglich eine Studie über den Zusammenhang zwischen dem Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) und der PH findet man in diesem Kontext (Nathan et al. 2008).

## 1.2 Lungentransplantation

### 1.2.1 Indikationsspektrum

Die Indikation zur Lungentransplantation wird für ein breites Spektrum von verschiedensten Grunderkrankungen gestellt. Wie das Register der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation im Jahresbericht 2011 zeigt, ist dabei die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit 35 % aller Transplantierten die häufigste Transplantationsursache im Zeitraum von 1995 bis 2010, gefolgt von idiopathischer Lungenfibrose (IPF) mit 23 % und Mukoviszidose (CF) mit 17 %. In größerem Abstand folgen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (6 %) und idiopathische pulmonale Hypertonie (IPH) (3 %) (Christie et al. 2011).

### 1.2.2 Wahl des Transplantationsverfahrens

1988 entwickelte Patterson eine en bloc Transplantation, in der das Empfängerherz erhalten werden konnte (Patterson et al. 1988). Sie wurde 1990 durch die komplikationsärmere und bis heute verwendete sogenannte sequentielle Lungentransplantation abgelöst (Pasque et al. 1990). Auch die Einzellungentransplantation (SLTX) wurde nun vermehrt eingesetzt.

Die Etablierung der Einzellungentransplantation vermied einige technische Probleme, schränkte aber auch das Indikationsspektrum ein. Insbesondere bei Patienten mit präoperativer pulmonaler Hypertonie, die durch die zur Transplantation führende Lungenerkrankung verursacht ist, werden bessere Ergebnisse mit der Doppellungentransplantation (DLTX) erzielt (Neurohr et al. 2010). Demnach folgt die Munich Lung Transplant Group (MLTG) folgender Regel bei der Wahl des Verfahrens: bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose ohne relevante PH wird eine SLTX durchgeführt, während Patienten mit relevanter präoperativer PH (PAPm > 35mmHg) oder einer suppurativen Lungenerkrankung (z.B. CF) beide Lungenflügel transplantiert werden (Neurohr et al. 2010). Patienten mit IPF und relevanter PH zeigen eine signifikant bessere 1-Jahres-Überlebensrate und ein längeres BOS-freies Intervall bei Doppellungentransplantation im Gegensatz zur Einzellungentransplantation (Neurohr et al. 2010).

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit dem funktionellen Ergebnis nach DLTX versus SLTX befassen. Ein wichtiger Faktor bei der Wahl des Transplantationsverfahrens ist die Grunderkrankung des Patienten und dabei vor allem das Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie (Neurohr et al. 2010). Eine SLTX bei vorbestehender, schwerer PH führt häufig zu perioperativen Problemen im Sinne des Reperfusionsschadens, bis hin zum primären Transplantatversagen, weil der hypertrophierte rechte Ventrikel zu hohe Drücke im Lungenkreislauf aufbaut.

Die Knappheit der Organe spricht dafür, die Lungen eines Spenders im SLTX-Verfahren für zwei Transplantatempfänger zu verwenden und führt letztlich dazu, dass

die Wahl des richtigen Transplantationsverfahrens weiterhin umstritten ist. Auf jeden Fall bleibt die SLTX, die mit einem geringeren Operationstrauma und kürzeren Operationszeiten verbunden ist, ein attraktives Verfahren, vor allem bei Patienten ohne PH. So zeigt sich schon in der Wahl des geeigneten Transplantationsverfahrens, dass die pulmonale Hypertonie eine wichtige Rolle im gesamten Prozess der Transplantation spielt.

### **1.2.3 Organverfügbarkeit und Warteliste**

Wie bei vielen anderen Organen sind auch die Wartelisten derer, die auf eine neue Lunge hoffen, lang. Jeder sechste Patient verstirbt während der Wartezeit (Dierich et al. 2009). 2011 warteten 580 Patienten in Deutschland auf eine Spenderlunge, das sind 3,4 % mehr als 2010. Transplantiert wurden im gleichen Jahr 325 (57 Einzellungen- und 268 Doppellungentransplantationen) Patienten. 48,8 % warten höchstens 5 Monate, 17,2 % dagegen länger als 2 Jahre (Oosterlee and Rahmel 2011). Generell ist die Wartezeit für SLTX ca. 6 Monate kürzer als die für DLTX (Christie et al. 2010). Viele Patienten entwickeln aber auf der Warteliste eine zusätzliche PH und eignen sich dann, auf Grund der signifikant schlechteren 1-Jahres-Überlebensrate, weniger gut für ein SLTX-Verfahren (Nathan et al. 2008; Neurohr et al. 2010).

Die Registrierung von Empfänger und Spender sowie die Verteilung der Organe regelt in Deutschland und sechs weiteren europäischen Ländern die Stiftung Eurotransplant international mit Sitz in Leiden (Eurotransplant International Foundation Annual Report 2011, <http://www.eurotransplant.org>). Nur ca. 20 % der potenziellen Organspender eignen sich auch für eine Lungenentnahme, da die Anforderungen an den idealen Spender hoch sind (Alter < 55 Jahre, maschinelle Beatmung < 48 h, normales Röntgenbild, < 20 Packungsjahre Nikotinkonsum, bronchoskopisch kein putrides Sekret, Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>)/ inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO<sub>2</sub>) > 300 mmHg (Dierich et al. 2009). Aufgrund des herrschenden Organmangels werden die Spenderkriterien aber nach und nach aufgeweicht. So werden mittlerweile auch Spender akzeptiert, die beispielsweise einen begrenzten Nikotinabusus (De Soyza et al. 2001) oder eine pulmonale Grunderkrankung in der Anamnese haben (Ghosh et al. 1990). Auch über Spender, die älter als 55 Jahre sind, wird diskutiert. So zeigen Studien keine signifikant unterschiedlichen Langzeitergebnisse bei Patientengruppen mit Spenderlungen von über/unter 55-Jährigen (Pizanis et al. 2010).

Auch die Einführung des Lungenallokations-Scores 2011 in Deutschland hat die Wartesituation verbessert (Strüber and Reichenspurner 2011). In diesen fließen die Sterblichkeit auf der Warteliste und das Risiko der Lungentransplantation ein; er berechnet so auf der Basis von Daten aus der Datenbank des *United Network for Organ Sharing* den individuellen Transplantationsvorteil jedes Patienten. Zusätzlich zur Dringlichkeit werden nun auch die Erfolgsaussichten einer Transplantation berücksichtigt (Strüber and Reichenspurner 2011). Verfügbare Organe werden bei Kompatibilität so dem Patienten mit dem größten Überlebensvorteil zugeteilt.

### 1.2.4 Immunsuppression

Gerade weil das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) eine der häufigsten Todesursachen darstellt (siehe 1.2.5.2) und möglicherweise die Entwicklung einer PH nach LTX begünstigt (Nathan et al. 2008), ist eine effektive lebenslängliche Immunsuppression unerlässlich (Knoop et al. 2010). Die aktuell empfohlene First-Line Therapie setzt sich aus drei Medikamenten zusammen, der sogenannten Triple-Therapie (Neurohr and Behr 2011). Neben einem Calcineurin- und einem Zellzyklus-Inhibitor kommt auch ein orales Corticosteroid zur Anwendung (Neurohr and Behr 2011). Als Calcineurin-Inhibitor wird zunehmend Tacrolimus statt Cyclosporin A eingesetzt, während unter den Zellzyklus-Inhibitoren international Mycophenolat Mofetil der Vorzug vor Azathioprin gegeben wird (Neurohr et al. 2009; Christie et al. 2011; Neurohr and Behr 2011).

### 1.2.5 Komplikationen nach Transplantation

Nach erfolgter Transplantation unterscheidet man zwischen frühpostoperativen Komplikationen und solchen, die sich erst im Verlauf entwickeln. Zu den erstgenannten gehören die primäre Transplantatdysfunktion, bronchiale Komplikationen, Infektionen und die akute Abstoßungsreaktion (Zheng et al. 2008). Wichtige langfristige Komplikationen sind Infektionen, das chronische Transplantatversagen und Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (Dierich et al. 2009; Neurohr et al. 2009; Parada et al. 2010). Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob auch die PH zu einer relevanten Komplikation nach LTX zählt. Während es über die meisten der genannten Komplikationen zahlreiche Studien gibt, ist die Bedeutung der PH nach LTX in der Literatur kaum beschrieben. Zur Bedeutung der PH nach LTX gibt es zwei Aspekte:

1. Prädisponiert die PH vor LTX zu peri-und postoperativen Komplikationen?

### 2. Ist die PH nach LTX eigenständiger Risikofaktor?

#### 1.2.5.1 Infektionen

Die führende Todesursache im ersten Jahr nach Transplantation ist die Infektion (Avery 2006; Wahidi et al. 2009; Sims and Blumberg 2011). Infektionen werden insbesondere nach Lungentransplantation durch lange Beatmungszeiten, den ständigen Kontakt des Transplantats zur Außenwelt und der durch Denervierung verursachten Beeinträchtigung des Hustenreflexes sowie der mukoziliären Clearance begünstigt. Auch die Immunsuppression, die Ischämie des Spenderbronchus, die Unterbrechung des Lymphabflusses und Infektionen in der Spenderlunge spielen eine wichtige Rolle (Klepetko and Aigner 2010).

#### 1.2.5.2 Chronisches Transplantatversagen

Die Bronchiolitis obliterans als Korrelat einer chronischen Transplantatdysfunktion betrifft nach den ersten 5 Jahren 50-70 % aller Transplantierten. Die Bronchiolitis obliterans ist ein entzündlich-fibroproliferativer Prozess, der vor allem die kleinen Atemwege betrifft (Estenne et al. 2002). Die genaue Pathogenese ist bis heute ungeklärt. Sie ist ab dem ersten Jahr nach Transplantation die vorrangige Todesursache (Christie et al. 2011) und zeigt sich in unterschiedlichen Verläufen. Bei einigen Patienten kommt es zur akuten respiratorischen Insuffizienz, während bei anderen Patienten eine stetige respiratorische Verschlechterung auffällt. Histologisch ist die Bronchiolitis obliterans selbst mittels chirurgischer Lungenbiopsie schwer zu erfassen, weswegen 1993 der Begriff „Bronchiolitis-obliterans-Syndrom“ eingeführt wurde (Estenne et al. 2002). Ziel war es, ein Klassifikationssystem zu schaffen, welches mit einfachen nicht-invasiven Methoden möglichst sensitiv und spezifisch das Syndrom nachweisen konnte (Estenne et al. 2002). Dieses Klassifikationssystem bedient sich verschiedener Parameter aus der Lungenfunktion. Das Syndrom bezeichnet eine Verschlechterung der Organfunktion durch eine Obstruktion der Atemwege. Andere Ursachen müssen dabei ausgeschlossen werden. Neben der akuten Abstoßungsreaktion zählen die lymphozytäre Bronchitis/Bronchiolitis und die Non-Compliance bei der Immuntherapie zu den wahrscheinlichsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines BOS. Die Bedeutung von Infektion und verlängerten Ischämiezeiten ist umstritten (Estenne et al. 2002). Ob die Pulmonale Hypertonie ein Risiko für Entwicklung der BOS darstellt ist u.a. Gegenstand dieser Arbeit.

Die PH als solche entspringt einer Erkrankung der Lungengefäße und kann zu Überlastung und Schädigung des rechten Ventrikels führen. Sie könnte so perioperative Komplikationen begünstigen und ein späteres Transplantatversagen fördern. Durch irreversible Schäden des RV-Myokards könnte die PH die Prognose insgesamt verschlechtern und eine PH nach LTX möglicherweise begünstigen.

### *1.2.5.3 Nebenwirkung von Immunsuppressiva*

Durch die notwendige immunsuppressive Therapie wird eine Reihe von Komplikationen verursacht. Akutes oder chronisches Nierenversagen können durch die nephrotoxische Wirkung vieler Immunsuppressiva bedingt werden (Stallone et al. 2009). Diese Tatsache spielt bei der Labordiagnostik der PH eine Rolle, da es durch eine Einschränkung der Nierenfunktion zu falsch hohen Messwerten der bei PH erhöhten Laborparameter kommen kann (Leuchte et al. 2006). Ebenso ist die Knochenmarks-Toxizität eine wichtige Nebenwirkung der Immunsuppressiva. Durch die dauerhafte Einnahme von Glucocorticoiden kann es darüber hinaus zu Osteoporose, Bluthochdruck und zu Diabetes mellitus kommen (Schacke et al. 2002).

### **1.2.6 Nachsorge**

Die Gratwanderung zwischen Organabstoßungen und Infektionen bedarf einer intensiven und regelmäßigen Nachsorge der transplantierten Patienten. Die Kontrolluntersuchungen beinhalten bisher neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung eine umfassende Laborkontrolle einschließlich der Medikamentenspiegel für Immunsuppressiva. Darüber hinaus werden routinemäßig Lungenfunktionsuntersuchungen und Belastungstests durchgeführt. In regelmäßigen Abständen erfolgen eine Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie und Lavage sowie eine Bildgebung mittels Röntgen-Thorax-Aufnahmen und Computertomografie (Gottlieb et al. 2004).

### **1.2.7 Langzeitüberleben**

Zu den häufigsten akuten perioperativen Todesursachen zählen septisch verlaufende Infektionen, Zytomegalievirus(CMV)-Infektionen, Transplantatversagen, Herzversagen und Abstoßungsreaktionen (Dumoncaux et al. 2009). Die meisten Patienten sind aber 6-8 Wochen nach dem Eingriff wieder nahezu voll belastungsfähig und das eigentliche Risiko stellen die Langzeitkomplikationen dar (Cooper et al. 1994). Jährlich werden die

Überlebenszeiten nach LTX von der ISHLT publiziert. Das Langzeitüberleben wird mit 88 % nach drei Monaten, 79 % nach einem Jahr, 64 % nach drei Jahren, sowie 53 % nach 5 Jahren und 30 % nach 10 Jahren angegeben (Christie et al. 2011). Jedoch variiert diese Zahl je nach Grunderkrankung, was sich durch die spezifischen Altersverteilungen der einzelnen Erkrankungen erklären lässt. COPD und IPF weisen mit 25 % bzw. 26 % eine eher geringe Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren auf, während bei Patienten mit CF oder pulmonalarterieller Hypertonie mit 43,7 % bzw. 41,2 % noch knapp die Hälfte 10 Jahre überleben (Knoop et al. 2010). Die häufigsten Todesursachen dabei stellen Infektionen und das chronische Transplantatversagen im Sinne eines BOS dar. Inwieweit die PH vor und nach LTX das Überleben nach LTX beeinflusst wurde bisher nicht systematisch untersucht.

## **1.3 Pulmonale Hypertonie**

### **1.3.1 Entstehung und Klassifikation**

Die schwere PH ist eine seltene Erkrankung und schränkt körperliche Belastbarkeit und Lebenserwartung erheblich ein (Olschewski et al. 2007). Leichtere Formen sind häufiger und betreffen vor allem Patienten mit chronischen Erkrankungen der Lunge. Nach den Guidelines der European Society of Cardiology liegt eine PH vor, wenn in Ruhe ein pulmonaler Mitteldruck (mPAP) von 25 mmHg erreicht wird. Für Mitteldrücke zwischen 21 und 24 mmHg ist noch unklar ob sie eine klinische Bedeutung haben (Galie et al. 2009). Diese Werte gehen auf eine World Health Organisation (WHO) - Definition aus dem Jahre 1975 zurück (Olschewski et al. 2007). Der pulmonale Mitteldruck steigt mit dem Alter und dem Body-Mass-Index leicht an (Olschewski et al. 2007).

Insgesamt teilt man die PH nach ihrer Ursache in fünf Gruppen ein. Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH), zu der auch die idiopathische PAH zählt, wird von der PH infolge von Linksherzerkrankungen, von der PH infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, von chronisch thrombo-embolischer PH und zuletzt von PH mit unklarem oder multifaktoriellen Mechanismus unterschieden. Die Entwicklung einer PH infolge eines BOS kann demzufolge zur dritten Gruppe gezählt werden.

Diese klinische Klassifikation wurde während der 4. PAH-Weltkonferenz 2009 in Dana Point, Kalifornien, beschlossen und ersetzt die Venedig-Klassifikation von 2003 (Galie et al. 2009). Zuvor wurde die PH in primäre PH (PPH) und sekundäre PH eingeteilt, wobei unter PPH die jetzige idiopathische PH verstanden wird und die sekundäre PH aus einer zugrunde liegenden Krankheit entsteht (Galie et al. 2009).

Die Entstehung der PH kann also vielfältige Ursachen haben und ist oft mit einer Grunderkrankung assoziiert. Für die präkapilläre PH gilt die chronisch obstruktive Lungenerkrankung als die häufigste Ursache in den Industrienationen (Olschewski et al. 2007). Neben der COPD führen restriktive Erkrankungen wie die IPF zur PH. So entwickeln viele Patienten mit transplantationspflichtiger Lungenerkrankung im Endstadium ihres pulmonalen Leidens eine zusätzliche PH. Die PH bei Lungenerkrankungen entsteht vermutlich durch einen Verlust an Lungengefäßen mit in der Folge gesteigerten pulmonalen Gefäßwiderstand bei normalem Herzzeitvolumen (Wright et al. 2005).

### **1.3.2 Pathophysiologie**

Die pathophysiologischen Vorgänge bei den einzelnen Formen der PH weisen große Ähnlichkeiten auf, so dass sie nicht gesondert besprochen werden müssen (Olschewski et al. 2001). Druckveränderungen im kleinen Kreislauf der Lungenstrombahn werden retrograd fortgeleitet, so dass ein Druckanstieg in allen Abschnitten daraus resultiert und ein uniformes Krankheitsbild entsteht (Nagasaka et al. 1984). Die pulmonalvaskuläre Endothelzelle ist die primäre Effektorzelle der PH und wird von den je nach Pathogenese aus unterschiedlichen Gründen veränderten mechanischen Druck-, Scher-, und Dehnungskräften beeinflusst (Peacock 1999). Die Imbalance in der Freisetzung von vasodilatativen und vasokonstriktiven Substanzen mit einem deutlichen Übergewicht an vasokonstriktiven Mediatoren bewirkt die Dysfunktion des Endothels (Olschewski et al. 2001). So konnten verschiedenste Studien nachweisen, dass bestimmte Vasodilatoren, z. B. Prostazyklin, bei der PH eingeschränkt produziert werden (Badesch et al. 1989), während der Vasokonstriktor Endothelin-1 vermehrt produziert wird (Stewart et al. 1991). Durch den erhöhten Widerstand kommt es zur Proliferation und Hypertrophie der Gefäßmedia (Wagenvoort 1960). Daran sind auch die verminderte Expression bzw. Aktivität von spannungsabhängigen Kaliumkanälen beteiligt (Platoshyn et al. 2000). Auch zirkulierende Leukozyten und Thrombozyten sind an den hyperthrophen Prozessen

beteiligt, da sie zusätzlich Wachstumsfaktoren freisetzen (Cirillo et al. 1999). Somit umfasst die PH nicht nur eine Änderung der Lungenhämodynamik sondern auch ein komplexes zelluläres Geschehen in der Lungengefäßwand und an den korpuskuläre Blutbestandteilen (Olschewski et al. 2001).

### **1.3.3 Diagnostik**

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung, die erste richtungsweisende Ergebnisse liefern können, gibt es eine Reihe von technischen Untersuchungen, die in der Diagnostik der PH eine mehr oder weniger große Rolle spielen. Hierzu zählen das Elektrokardiogramm, die Echokardiographie, die Spiroergometrie, der 6-Minuten-Gehtest, bildgebende Verfahren wie die Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen, die Perfusionsszintigraphie, die Computertomographie (CT) und die Pulmonalisangiographie sowie der Rechtsherzkatheter (RHK) als Goldstandard in der Diagnostik der PH (Olschewski et al. 2007).

Die Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz zur PH bei chronischen Lungenerkrankungen umfassen die diagnostischen Algorithmen (Hoepfer et al. 2011). Die Basisdiagnostik besteht demzufolge aus 5 Untersuchungen, die einen ersten Anhalt geben und stets anzuwenden sind. Dazu gehören die Anamnese und die körperliche Untersuchung, das EKG, die Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen und die echokardiographische Untersuchung. Ergibt sich hieraus ein Anhalt für eine PH, erfolgen Untersuchungen zur Ätiologie, wie die Lungenfunktionstestung mit Messung der Diffusionskapazität, die Blutgasanalyse (BGA) und weitere bildgebende Verfahren (Hoepfer et al. 2011). Kann eine zugrundeliegende Erkrankung diagnostiziert werden, erfolgt in erster Linie deren Therapie. Kann keine Grunderkrankung festgestellt werden, wird ein Rechtsherzkatheter durchgeführt und eine gezielte Therapie angestrebt. Zur Verlaufskontrolle eignen sich neben der klinischen Einschätzung der 6-Minuten-Gehtest und die Echokardiographie (Olschewski et al. 2007).

#### *1.3.3.1 6-Minuten-Gehtest*

Das besondere Augenmerk gilt dem 6-MWD als Maß für die körperliche Belastbarkeit und als Prognoseparameter. Distanzen > 500 m gelten als normal, Distanzen < 300 m sind mit einer schlechten Prognose verbunden. Schlechte Ergebnisse korrelieren invers mit der Überlebensrate von Patienten mit PH (Leschke et al. 2009). So war die

Überprüfung der körperlichen Belastbarkeit beim Vorliegen einer PH nach LTX einer der wesentlichen Bestandteile dieser Arbeit. Eine Verschlechterung der Belastbarkeit führt letztlich zu einer eingeschränkten Lebensqualität der LTX-Patienten

### *1.3.3.2 Laborparameter*

Bei der Blutentnahme werden insbesondere das Brain Natriuretic Peptide (BNP), das N-terminale-Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-Pro-BNP) und der Kreatininwert gemessen. Das physiologisch aktive BNP und das NT-Pro-BNP sind Spaltprodukte des Hormons Pro-BNP, welches bei vermehrter kardialer Volumen- und Druckbelastung überwiegend in den Ventrikeln sezerniert wird (Mukoyama et al. 1990). Auf Grund einer längeren Plasmahalbwertszeit (60-120 min) ist das NT-Pro-BNP ein stabilerer Marker in der Diagnose und Verlaufskontrolle der PH (Sagnella 2001). Voraussetzung für die Relevanz dieses Tests ist die Gleichheit der Nierenfunktion beider Gruppen. Diese wurde anhand des Kreatininwerts getestet. Bei eingeschränkter Nierenfunktion werden falsch erhöhte NT-Pro-BNP- und BNP-Werte ermittelt und die Beurteilbarkeit ist somit eingeschränkt (Leuchte et al. 2007).

### **1.3.4 Therapie**

Eine Heilung der PH ist bis heute nicht möglich (Olschewski et al. 2007). Wie schon erwähnt, ist die Therapie der Wahl bei der Behandlung der sekundären PH die Therapie der Grunderkrankung. Ultima ratio ist die Lungentransplantation. Bevor Mitte der 90iger Jahre eine PH-spezifische Medikation für die idiopathische PAH eingeführt wurde, betrug die mittlere Lebenserwartung nach Diagnosestellung 2,8 Jahre (D'Alonzo et al. 1991). Heute gibt es verschiedene Therapieoptionen. Die verschiedenen Medikamentenklassen, aus denen die derzeitige Monotherapie besteht, sind Prostazyklin-Analoga (subkutan, intravenös oder inhalativ), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Endothelinrezeptorantagonisten und Calciumkanalblocker (Anderson and Nawarskas 2010; Fuso et al. 2011).

## **1.4 Zusammenfassung und Fragestellung**

Die Lungentransplantation ist ein seit Anfang der 90iger Jahre etabliertes Verfahren zu Behandlung von Lungenerkrankungen im Endstadium. Weltweit werden derzeit ca. 3000 Patienten jährlich transplantiert (Christie et al. 2011). Die Transplantation wird

eingesetzt, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Bei den zur Transplantation führenden Erkrankungen handelt es sich allen voran um die COPD, gefolgt von der IPF und der CF. Die idiopathische PAH als Indikation zur LTX ist seit 1990 von damals 12 % auf heute 3 % zurückgegangen. Dies liegt wesentlich an der verbesserten Pharmakotherapie (Christie et al. 2011). Trotzdem entwickeln viele Patienten durch die bestehende Grunderkrankung eine zusätzliche pulmonale Hypertonie. Damit gilt die PH als eine wichtige präoperative Komplikation. Herauszufinden, wie sich die PH nach LTX entwickelt, und ob die PH das funktionelle Ergebnis nach LTX beeinflusst, war Ziel der vorliegenden Arbeit.

Viele postoperative Komplikationen sind dank der verbesserten Immunsuppression und der Infektionsprophylaxe seltener geworden. Die Fünfjahresüberlebensrate liegt dadurch heute mindestens bei 50 %. Dennoch sind gerade im Vergleich zu Transplantationen anderer solider Organe die Ergebnisse noch nicht zufriedenstellend (Christie et al. 2011). Die Ursachen dafür sind vielfältig. Infektionen spielen nach wie vor eine große Rolle, denn die Lunge ist im Gegensatz zu anderen Organen durch den ständigen Gasaustausch mit der Umwelt für pathogene Keime leichter erreichbar. Auch das BOS als Korrelat zu chronischem Transplantatversagen ist verantwortlich für ein schlechteres funktionelles Ergebnis und eine niedrigere Lebenserwartung (Christie et al. 2010). Ob auch die PH vor und nach LTX eine relevante Komplikation nach LTX darstellt und das funktionelle Ergebnis beeinflusst, wird im Verlauf dieser Arbeit erläutert. Folgende Fragestellungen sollen nun im Rahmen dieser Arbeit diskutiert werden.

1. Ist die Echokardiographie eine sinnvolle nicht-invasive Methode zur Detektion einer PH nach LTX?
2. Korreliert die in der Echokardiographie gestellte Diagnose einer PH mit den Rechtsherzbelastungszeichen im EKG, der Röntgen-Thorax-Aufnahme und den BNP- und NT-Pro-BNP-Werten?
3. Ist die PH vor LTX eine persistierende Erkrankung und inwieweit führt sie durch peri- und postoperative Komplikationen zu einer schlechteren Prognose?

4. Haben die Grunderkrankung, das Transplantationsverfahren und das BOS einen Einfluss auf die Entwicklung einer PH nach LTX?
5. Ist die PH nach LTX ein Faktor für ein reduziertes Ergebnis im 6-Minuten-Gehtest?
6. Liefern BGA und Lungenfunktionsparameter zusätzliche Informationen und ist das funktionelle Ergebnis von lungentransplantierten Patienten mit PH nach LTX insgesamt schlechter als das von lungentransplantierten Patienten ohne PH nach LTX?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Bedeutung der pulmonalen Hypertonie nach Lungentransplantation. Ziel war es, eine PH nach LTX mit einfachen, nicht invasiven Untersuchungen zu erkennen, Daten zum funktionellen Ergebnis zu erfassen und diese auf Unterschiede zu untersuchen. Das Vorliegen einer PH wurde mittels Echokardiographie untersucht. Der 6-MWD wurde zur Bewertung der körperlichen Belastbarkeit angewandt. An weiteren Untersuchungen wurden ein EKG, eine Laboruntersuchung, eine Lungenfunktionsmessung mit Bestimmung der DLCO und eine BGA durchgeführt. Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme wurde bei allen Patienten im Rahmen des Nachsorgeprogramms nach LTX angefertigt und musste nicht eigens für die Studie aufgenommen werden. Außerdem wurden die Ergebnisse des Rechtsherzkatheters, der routinemäßig vor jeder LTX durchgeführt wird, verwendet um das Vorhandensein einer PH vor LTX zu beurteilen. Diese Studie befasst sich also sowohl mit dem funktionellen Ergebnis der Patienten mit PH nach LTX als auch mit möglichen Einflussfaktoren zur Entwicklung einer PH.

Von Oktober 1991 bis Februar 2010 wurden 404 Patienten, die am Klinikum der Universität München Standort Großhadern von der Munich Lung Transplant Group transplantiert wurden, in einer Datenbank erfasst. Die Datenbank enthält Untersuchungsergebnisse aus der Lungenfunktion, der Bronchoskopie, des RHK vor und ggfs. nach LTX, Laboruntersuchungen und die Spenderdaten. Die Datenbank wird regelmäßig mit aktuellen Untersuchungsergebnissen ergänzt.

Die Patienten wurden im Verlauf ihrer Nachsorgeuntersuchungen im Rahmen der vorliegenden Studie konsekutiv und prospektiv auf pulmonale Hypertonie untersucht. Von Januar 2009 bis einschließlich Dezember 2009 konnten dabei konsekutiv 79 Patienten, von den zum Zeitpunkt der Studie 214 lebenden lungentransplantierten Patienten, im Rahmen der Studie untersucht werden.

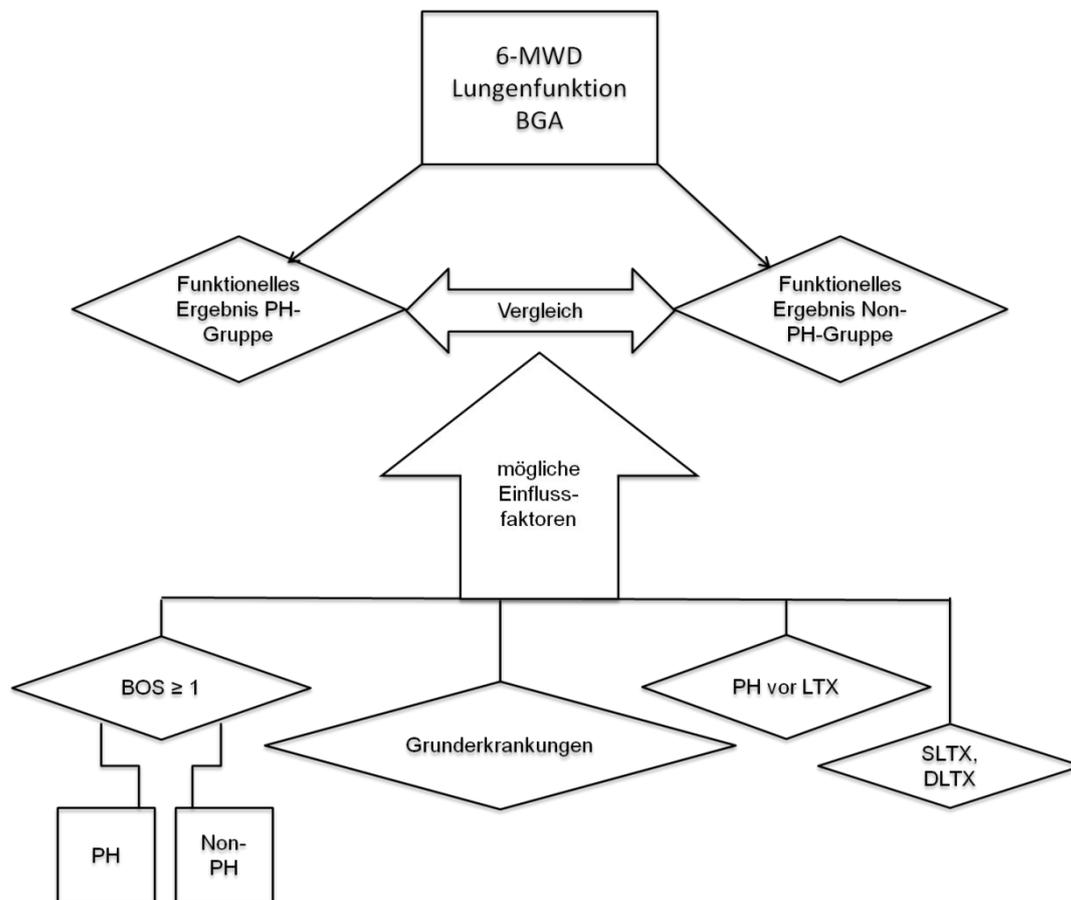
Voraussetzung dafür war mindestens 6 Monate klinische Stabilität (keine akute Infektion in den letzten 3 Monaten; stabiler FEV1-Verlauf; keine Änderung des BOS-Stadiums) bei Patienten, die im Klinikum der Universität München Standort Großhadern mittels SLTX- bzw. DLTX-Verfahren transplantiert worden waren und deren Transplantation mindestens 6 Monate zurücklag. Von den insgesamt 124 LTX-Patienten, die sich im Studienzeitraum zur

Nachsorge vorstellten, wurden somit 79 (64%) in die Studie eingeschlossen, 33 (27%) erfüllten die Einschlusskriterien nicht und 12 (9%) konnten aus logistischen Gründen nicht eingeschlossen werden.

## 2.2 Studiendurchführung

79 Patienten, die sich aktuell in medizinischer Betreuung nach LTX in der pneumologischen Ambulanz befinden, wurden mittels Echokardiographie auf PH untersucht. Neben der Echokardiographie wurden die Patienten einem 6-Minuten-Gehtest, einer Lungenfunktionsmessung mit Messung der Diffusionskapazität, einer BGA, einer Blutentnahme mit Bestimmung des BNP, NT-Pro-BNP und des Kreatininwerts und einem EKG unterzogen. Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme lag bereits vor, da sie im Nachsorgeprogramm der LTX-Patienten enthalten ist.

Alle Untersuchungen erfolgten in den jeweiligen Abteilungen des Universitätsklinikums. Anhand des Ergebnisses der Echokardiographie wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit echokardiographischen Zeichen einer PH (PH-Gruppe) und Patienten ohne Zeichen einer PH in der Echokardiographie (Non-PH-Gruppe) wurden demnach einander gegenübergestellt. Röntgen-Thorax-Aufnahme, EKG und die Labordiagnostik wurden dabei als ergänzende Untersuchungen zur Echokardiographie als nicht invasive Methode zu Untersuchung der PH evaluiert, während die anderen der oben genannten Untersuchungen das funktionelle Ergebnis beider Gruppen ermitteln sollten. Folgende Grafik fasst den Studienverlauf zusammen:



**Abbildung 2.1: Grafik zum Studiendesign.** Der Gruppe mit echokardiographischem Nachweis einer pulmonaler Hypertonie (PH) wurde eine Gruppe ohne PH gegenübergestellt. Die PH wurde in der Herzchographie ermittelt. Verglichen wurde das funktionelle Ergebnis aus: 6-Minuten-Gehtest (6-MWD), Lungenfunktion (Lufu), Blutgasanalyse (BGA). Die Grunderkrankung, die PH vor Lungentransplantation und das Transplantationsverfahren Doppel- versus Einzellungentransplantation (DLTX, SLTX) wurden als mögliche Einflussfaktoren diskutiert. Patienten mit einer  $BOS \geq 1$  wurden nochmals in eine Gruppe mit und ohne PH unterteilt und miteinander verglichen.

## 2.3 Klassifikation des Bronchiolitis obliterans Syndroms

Die Diagnose und Klassifikation des BOS erfolgte nach den Richtlinien und Definitionen der International Society for Heart and Lung Transplantation (Estenne et al. 2002). Der Begriff BOS wird verwendet, wenn eine bronchiale Obstruktion auf eine vermutete chronische Abstoßung zurückzuführen ist. Die Bezeichnung BO dagegen ist Ausdruck einer histologisch gesicherten Diagnose (Estenne et al. 2002). Das BOS ist definiert als signifikante Verringerung der Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung, FEV1-Wert) in Bezug auf den Mittelwert der beiden besten FEV1-Werte nach Transplantation, die im Abstand von mindestens drei Wochen gemessen wurden (Estenne et al. 2002). Die Messungen müssen ohne vorherige Gabe von inhalativen

Bronchodilatoren durchgeführt werden. Andere, die Lungenfunktion beeinflussende Faktoren, wurden ausgeschlossen. Die Einteilung erfolgt nach folgendem Schema (Tabelle 2.1):

---

|         |  |
|---------|--|
| BOS 0   | FEV1 > 90% des Best FEV1-Wertes und MMEF > 75% des Best MMEF-Wertes    |
| BOS 0-p | FEV1 81%- 90% des Best FEV1-Wertes und MMEF ≤ 75% des Best MMEF-Wertes |
| BOS 1   | FEV1 66%-80% des Best FEV1-Wertes                                      |
| BOS 2   | FEV1 51%-65% des Best FEV1-Wertes                                      |
| BOS 3   | FEV1 ≤ 50% des Best FEV1-Wertes  |

---

**Tabelle 2.1: Einteilung des BOS (Bronchiolitis obliterans Syndrom).** Die Lungenfunktionsparameter FEV 1 (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) und MMEF (maximal mittelexpiratorischer Fluss) dienen zur Einteilung in Schweregrade eines BOS und zur Vereinfachung der Diagnosestellung.

BOS 0-p wurde 2001 zur Früherkennung des BOS eingeführt. Man versteht darunter eine potentielle Vorstufe eines manifesten BOS. BOS 0-p unterscheidet sich von BOS 0 durch einen geringeren FEV1-Wert und durch einen erniedrigten maximalen mittelexpiratorischen Fluss (MMEF)-Wert im Vergleich zu den jeweiligen Best-Werten (Estenne et al. 2002).

## 2.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie des rechten Herzens ist die nicht-invasive Methode zur Beurteilung und zum *Screening* einer pulmonalen Hypertonie mit der größten Sensitivität und Spezifität (Bossone et al. 1999). Alle Patienten wurden mit dem Siemens Acuson CV 70 Echokardiographiegerät transthorakal dopplersonographisch untersucht. Alle Untersuchungen wurden von demselben Untersucher durchgeführt. Bei der Untersuchung wurden TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*), systolischer Pulmonalarteriendruck, die Fläche des rechten Vorhofs (RA-Fläche), der Durchmesser der rechten Kammer (RV-Durchmesser) und die Trikuspidalinsuffizienz (TI) und deren Regurgitationsjet bestimmt. Zur Überprüfung der Linksherzfunktion wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), sowie die Dichtigkeit der Mitral- und Aortenklappe bestimmt. Echokardiographische Untersuchungen wurden als auffällig eingestuft, wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt wurden: TAPSE ≤ 17 mm, sPAP > 36 mmHg

(Galie et al. 2009), RA-Fläche  $\geq 20 \text{ cm}^2$ , Nachweis einer mittelgradigen oder schweren Trikuspidalinsuffizienz, ein TI-Regurgitationsjet  $> 2,8 \text{ m/s}$  und ein RV-Durchmesser  $> 30 \text{ mm}$  (Bossone et al. 1999; Forfia et al. 2006; Rosenkranz 2007). Diese Kriterien sind in Tabelle 2.2 noch einmal zusammengestellt. Der *Myocardial Performance* (TEI)-Index, welcher bei Erhöhung mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Olschewski et al. 2007) und sich aus der Summe der isovolumetrischen Kontraktionszeit und der Relaxationszeit, dividiert durch die linksventrikuläre Auswurfzeit ergibt (St John Sutton and Wiegers 2000) konnte auf Grund von erschwerten Untersuchungsbedingungen bei Patienten mit Thorakotomie nicht regelhaft und zuverlässig bestimmt werden.

Entscheidende echokardiographische Kriterien zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PH sind bei Annahme eines normalen rechtsatrialen Druckes von  $5 \text{ mmHg}$  gemäß den *Guidelines* der *European Respiratory Society* die Folgenden: eine PH ist unwahrscheinlich bei einem sPAP  $\leq 36 \text{ mmHg}$ , einer  $V \text{ max} \leq 2,8 \text{ m/s}$  und ohne weitere echokardiographische Zeichen einer PH; eine PH ist möglich bei einem sPAP  $\leq 36 \text{ mmHg}$ , einer  $V \text{ max} \leq 2,8 \text{ m/s}$  und dem Vorliegen weiterer echokardiographischer Zeichen einer PH oder einem sPAP von  $37\text{-}50 \text{ mmHg}$  und einer  $V \text{ max}$  von  $2,9\text{-}3,4 \text{ m/s}$  mit oder ohne weitere echokardiographische Zeichen einer PH; eine PH ist wahrscheinlich bei einem sPAP  $> 50 \text{ mmHg}$  und einer  $V \text{ max} > 3,4 \text{ m/s}$  mit oder ohne weitere echokardiographische Zeichen einer PH (Galie et al. 2009). Patienten unserer Studie wurden zur Gruppe der PH-Patienten gezählt, sobald das Vorliegen einer PH gemäß den genannten Kriterien möglich erschien.

|                 |   |  |                        |
|-----------------|---|--|------------------------|
| V max           | Maximale Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe |  | $> 2,8 \text{ m/s}$    |
| TAPSE           | Tricuspid annular plane systolic excursion                        |  | $\leq 17 \text{ mm}$   |
| sPAP            | Systolischer pulmonalarterieller Druck                            | $\text{sPAP} \triangleq V \text{ max}^2 \times 4$<br>+ CVP | $> 36 \text{ mmHg}$    |
| RV- Durchmesser | Enddiastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels               |  | $\geq 30 \text{ mm}$   |
| RA-Fläche       | Enddiastolische Fläche des rechten Atriums                        |  | $\geq 20 \text{ mm}^2$ |

**Tabelle 2.2: Zeichen einer Pulmonalen Hypertonie (PH) in der Echokardiographie..**  
*Vmax*, maximale Geschwindigkeit der Regurgitation; *CVP*, zentraler Venendruck.

### 2.4.1 Trikuspidalinsuffizienz und maximale Geschwindigkeit des Rückflusses

In der modifizierten, d.h. nach links gekippten, parasternalen kurzen Achse lassen sich farbdopplersonographisch eine Trikuspidalinsuffizienz und die maximale Geschwindigkeit des Rückflusses darstellen. Der Rückfluss stellt sich echokardiographisch als Farbwolke im rechten Vorhof dar, dem sogenannten Regurgitationsjet. Die Darstellung ist auch im apikalen Vierkammerblick möglich (Zeydabadinejad 2006). Eine Trikuspidalinsuffizienz findet sich bei 74 % der PH-Patienten (Ommen et al. 2000). Die Bestimmung der maximalen Geschwindigkeit des Regurgitationsjets dient einer Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (siehe 2.4.2).

### 2.4.2 Systolischer Pulmonalarteriendruck

Mit dem *continuous-wave* Doppler lässt sich der systolische pulmonalarterielle Druck bei bestehender Trikuspidalinsuffizienz quantitativ abschätzen. Im Vierkammerblick oder der modifizierten parasternalen und apikalen Achse lässt sich mithilfe der Farbdopplerechokardiographie ein Regurgitationsjet an der Trikuspidalklappe messen. Mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung nach Halte und Angelson kann über die maximale Flussgeschwindigkeit der Regurgitation ( $V_{max}$ ) der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVP<sub>sys</sub>) berechnet werden.

$$RVP_{sys} \approx 4 \times (V_{max})^2$$

**Formel 2.1:** Bernoulli- Gleichung nach Halte und Angelson

Durch Addition des zentralen Venendrucks (CVP), der dem rechtsatrialen Druck (RA-Druck) entspricht und sich mithilfe des Jugularvenenflusses abschätzen lässt, erhält man den sPAP. Der geschätzte RA-Druck beträgt maximal 5 mmHg wenn die Vena cava inferior bei Inspiration komplett kollabiert (Zeydabadinejad 2006).

$$sPAP = 4 \times (V_{max})^2 + CVP$$

**Formel 2.2:** Berechnung des pulmonalarteriellen Drucks

### 2.4.3 Tricuspid annular plane systolic excursion

Die TAPSE wird mittels M-Mode im apikalen Vierkammerblick gemessen. Die TAPSE entspricht der Entfernung der Bewegung des Trikuspidalanulus von Enddiastole zur

Endsystole. Von einem Normalwert spricht man, wenn die Distanz größer als 20 mm ist (Zeydabadinejad 2006). Eine Rechtsherzbelastung, wie sie bei der PH auftritt, führt zu einer Einschränkung der Bewegung des Trikuspidalanulus (Mathai et al. 2011).

### **2.4.4 Durchmesser der rechten Kammer und Fläche des rechten Vorhofs**

Die Größenverhältnisse des rechten Herzens werden in der linksparasternalen langen Achse des rechten Herzens, dem sogenannten „Zweikammerblick des rechten Herzens“ bestimmt. Hierbei wird durch Kippen des Schallkopfes aus der standardisierten parasternalen langen Achse nach lateral eine Darstellung der langen Achse des rechten Herzens erreicht. So können der Durchmesser der rechten Kammer und die Fläche des rechten Vorhofs bemessen werden, die zur Abschätzung der Druckbelastung des rechten Herzens benötigt werden. Ein simultaner Vergleich von Morphologie und Funktion zwischen den linken und rechten Herzhöhlen erhält man im apikalen Vierkammerblick, allerdings ist hier der rechte Ventrikel nur begrenzt darstellbar (Zeydabadinejad 2006).

### **2.4.5 Beurteilung des linken Herzens**

Zur Beurteilung des linken Herzens wurden die Dichtigkeit der Aorten- und Mitralklappe, sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in der Echokardiographie beurteilt. Die Ejektionsfraktion dient der Beurteilung der globalen systolischen Funktion des linken Ventrikels. Sie berechnet sich aus der Differenz aus enddiastolischem und endsystolischem linksventrikulärem Volumen in %. Normal ist ein Wert über 55 % (Flachskampf 2006).

## **2.5 Laborparameter**

Eine Laboruntersuchung wurde bei allen Patienten durchgeführt. Dabei lag das Augenmerk insbesondere auf dem NT-Pro-BNP und dem BNP. PH-Gruppe und Non-PH-Gruppe wurden auf statistisch signifikante Unterschiede im BNP- und NT-Pro-BNP-Level (in pg/ml) überprüft. Auch wenn der Blutspiegel von NT-Pro-BNP- und BNP-Werten stark von Alter und Geschlecht abhängt, kann bei BNP-Werten  $< 100$  pg/ml und NT-Pro-BNP-Werten  $< 300$  pg/ml eine kardiale Druck- bzw. Volumenbelastung nahezu ausgeschlossen werden (Tabbibizar and Maisel 2002). Zur Überprüfung der Nierenfunktion wurde der Serumkreatinin-Wert in der Klinischen Chemie (in mg/dl) ermittelt und auf Gruppengleichheit überprüft. Der Serumkreatinin-Wert gilt als erhöht bei Werten  $> 1,0$  mg/dl (Alters- und Geschlechtsabhängig).

## 2.6 Röntgenthorax

Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme wurde nicht eigens für die Studie, sondern im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung angefertigt. Ein Röntgenbild gehört zur Basisdiagnostik bei pulmonaler Hypertonie und kann im Falle einer symptomatischen Erkrankung folgende Veränderungen aufweisen (Olschewski et al. 2007):

- ein dilatiertes Pulmonalsegment
- dilatierte zentrale Pulmonalarterien
- eine verlängerte sternale Kontaktfläche
- einen verbreiterten Transversaldurchmesser des Herzens
- eine Vergrößerung des rechten Herzens

Bei 90% der Patienten mit diagnostizierter PH im fortgeschrittenen Stadium weist die Röntgen-Thorax-Aufnahme obengenannte Veränderungen auf. Die Abwesenheit von radiologischen Zeichen schließt eine PH allerdings nicht aus (Ungerer et al. 1983; Galie et al. 2004; Hoeper et al. 2010).

## 2.7 Elektrokardiogramm

Ein Ruhe-12-Kanal-EKG gehört zur Standardnachsorge von LTX-Patienten und wurde in der kardiologischen Abteilung des Klinikums der Universität München (GE CardioSoft V6.51 (1), Schreibgeschwindigkeit 50 mm/s, 10 mm/mV) angefertigt. Sensitivität und Spezifität liegen bei 55 bzw. 70 %, ein nicht pathologisches EKG schließt eine PH nicht aus (Olschewski et al. 2007). Es wurde auch der Rhythmus beurteilt, um ein Vorhofflimmern zu diagnostizieren. Bei PH finden sich im EKG folgende Rechtsherzbelastungszeichen (Tabelle 2.3):

---

EKG-Kriterien einer Rechtsherzbelastung

---

Steil- bis Rechtstyp

SI/SII/SIII – Typ

Positiver Sokolow-Index ( $RV1 + SV5 \geq 1,05 \text{ mV}$ )

$QRS \geq 0,11 \text{ sec}$ , OUP > 0,03 sec (V1-V2)

Konvexbogige ST-Streckensenkung

Biphasisches bis präterminal negatives T (V1-V3)

P dextroatriale

---

**Tabelle 2.3: Zeichen einer Rechtsherzbelastung im EKG.** Diese Kriterien wurden zur Beurteilung des EKG angewandt (Beuckelmann 1997). OUP: oberer Umschlagpunkt; PH, Pulmonale Hypertonie;

## 2.8 6-Minuten-Gehtest

Die Messung der Distanz, die ein Patient in 6 Minuten zurücklegen kann, hat sich als Prognoseparameter etabliert. Unter standardisierten Bedingungen soll ein Patient in einem für ihn gerade noch angenehmen Tempo die größtmögliche Distanz zurücklegen (Brooks 2002). Die Durchführung und Auswertung erfolgt nach den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS 2002). Das subjektive Belastungs- und Dyspnoeempfinden wurde von den Patienten in der Borg-Skala (Tabelle 2.4 ) eingeordnet

---

|     |                            |
|-----|----------------------------|
| 0   | Keine Atemnot              |
| 0,5 | Sehr, sehr leichte Atemnot |
| 1   | Sehr leichte Atemnot       |
| 2   | Leichte Atemnot            |
| 3   | Mittelmäßige Atemnot       |
| 4   | Beschwerte Atmung          |
| 5   | Schwere Atmung             |
| 6   |                            |
| 7   | Sehr schwere Atmung        |
| 8   |                            |
| 9   | Sehr, sehr schwere Atmung  |
| 10  | Maximale Atemnot           |

---

**Tabelle 2.4: Modifizierte Borg-Skala (Borg and Linderholm 1970).** Patienten müssen nach dem 6-Minuten-Gehtest ihren Dyspnoegrad auf einer Skala von 1-10 einordnen.

## 2.9 Lungenfunktionsmessung und Blutgasanalyse

Die Lungenfunktionsdiagnostik und die BGA gehören zum Nachsorgeprogramm von lungentransplantierten Patienten. In der Lungenfunktion (Jäger® Masterscreen® Body) wurde neben den Lungenfunktionsparametern die Diffusionskapazität bestimmt. Auch eine BGA wurde angefertigt (Radiometer, Copenhagen). In beiden Patientengruppen wurden die Vitalkapazität (VK, in % vom Sollwert), die Diffusionskapazität (in % vom Sollwert), das forcierte Expirationsvolumen in einer Sekunde (in % vom Sollwert), die Totalkapazität (TLC, in % vom Sollwert) und der Sauerstoffpartialdruck in der BGA (in mmHg) verglichen. Der FEV1-Wert und die Vitalkapazität treffen Aussagen über die Ventilationssituation der Lunge. Bei der PH kann eine leichte Ventilationsstörung bestehen (Hoepfer et al. 2010). In der BGA zeigen sich meist eine mäßige Erniedrigung des Sauerstoffpartialdrucks und eine durch die Hyperventilation bedingte Erniedrigung des Kohlendioxidpartialdrucks ( $p\text{CO}_2$ ) (Hoepfer et al. 2010). Die Lungenfunktionstestungen wurden gemäß den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl durchgeführt (Quanjer et al. 1993).

## 2.10 Diffusionskapazität

Die Messung der Diffusionskapazität beruht auf der Bestimmung des sog. Kohlenmonoxid-(CO)-Einatemzug-Transferfaktors ( $T_{LCO}$ ). Nach forcierter Ausatmung bis zur Residualkapazität erfolgt eine maximale Inspiration eines Gasgemischs aus Helium, Stickstoff und Kohlenstoffmonoxid. Nach 10-sekündiger Apnoephase in Inspirationsstellung wird die forcierte expiratorische Vitalkapazität gemessen. In der ausgeatmeten Luft wird der CO-Anteil gemessen und damit indirekt die Menge des ins Blut diffundierten Anteils bestimmt. Praktischerweise wird der Wert als prozentuale Abweichung von der Norm gesunder Probanden angegeben. Da der  $T_{LCO}$  abhängig von der CO-Transportkapazität des Hämoglobins und damit von der Lungendurchblutung ist, ist er ein empfindlicher Parameter zur Detektion von Lungengefäßerkrankungen. (Pellegrino et al. 2005) In der Regel ist die Diffusionskapazität bei PH auf 60-80% des Solls reduziert. (Mukerjee et al. 2004)

## 2.11 Rechtsherzkatheter

Alle Patienten der MLTG wurden vor der Lungentransplantation routinemäßig einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) unterzogen. Bei dieser Untersuchung wird ein Ballon-Katheter (Swan-Ganz) über die Vena femoralis (nach Punktion nach Judkins) eingeschwenkt. Systolische, diastolische und mittlere Drücke werden in den Pulmonalarterien, dem rechten Vorhof und der rechten Kammer dokumentiert. Das Herzzeitvolumen wird nach der Thermodilutionsmethode bestimmt. Außerdem werden der pulmonal vaskuläre Gefäßwiderstand, der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (Wedge-Druck, PAWP) und der Herzindex (Herzindex = Herzzeitvolumen/Körperoberfläche) ermittelt. Die Diagnose einer PH wurde definitionsgemäß bei einem mittleren pulmonal-arteriellen Druck  $\geq 25$  mmHg gestellt (Galie et al. 2009). Der PAWP ist nötig, um eine PH bei Linksherzerkrankung differentialdiagnostisch zu erkennen (Galie et al. 2009). Tabelle 2.5 gibt die Referenzwerte im RHK wieder.

|      |   | sytolisch | diastolisch | Mitteldruck |                            |
|------|---|-----------|-------------|-------------|----------------------------|
| PAP  | Pulmonalarterieller Druck               | 16-30     | 4-13        | 9-18        | mmHg                       |
| RVP  | Rechtsventrikulärer Druck               | 20-30     | 2-8         |             | mmHg                       |
| RAP  | Rechtsatrialer Druck                    |           | < 10        |             | mmHg                       |
| HZV  | Herzzeitvolumen                         |           | 4-7         |             | l/min                      |
| HI   | Herzindex (HZV/KOF)                     |           | 3-3,3       |             | l/min/m <sup>2</sup>       |
| PVR  | Pulmonal vaskulärer<br>Gefäßwiderstand  |           | 45-120      |             | Dyn*s<br>*cm <sup>-5</sup> |
| PAWP | Pulmonal-arterieller<br>Verschlussdruck |           | 4-15        |             | mmHg                       |

**Tabelle 2.5: Referenzbereiche im Rechtsherzkatheter; KOF, Körperoberfläche;**

## 2.12 Statistik

Statistische Berechnungen wurden mit der SPSS-Version 16.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. In den Tabellen und Abbildungen werden alle Ergebnisse als Absolutwerte bzw. als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standard-error of the mean = Standardabweichung durch Wurzel der Anzahl der Patienten n) angegeben. Häufigkeitsvergleiche der demographischen Daten wurden bei metrischer Skalierung mit dem t-Test für unabhängige Stichproben und bei kategorialer Skalierung mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Bei Datensätzen  $n \leq 5$  wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Unterschiede wurden bei  $p < 0,05$  als signifikant angesehen. Zur Überprüfung der Korrelation zwischen Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Auch hier galt statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$ .

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv (n=79) besteht aus Patienten mit folgenden Grundcharakteristika:

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| Frauen, n (%)                 | 41 (51,9 %) |
| Alter (in Jahren)             | 54,4 ± 1,2  |
| Zeit nach LTX (in Monaten)    | 61,8 ± 9,7  |
| BOS- Stadium ≥ 1, n (%)       | 18 (23,8 %) |
| DLTX, n, (%)                  | 56 (70,9 %) |
| mPAP ≥ 25 mmHg im RHK vor LTX | 49 (62,0 %) |
| Grunderkrankung, n (%)        |             |
| • <i>IPF</i>                  | 26 (32,9 %) |
| • <i>COPD</i>                 | 15 (19,0 %) |
| • <i>CF</i>                   | 10 (12,7 %) |
| • <i>sonstige</i>             | 28 (35,4 %) |

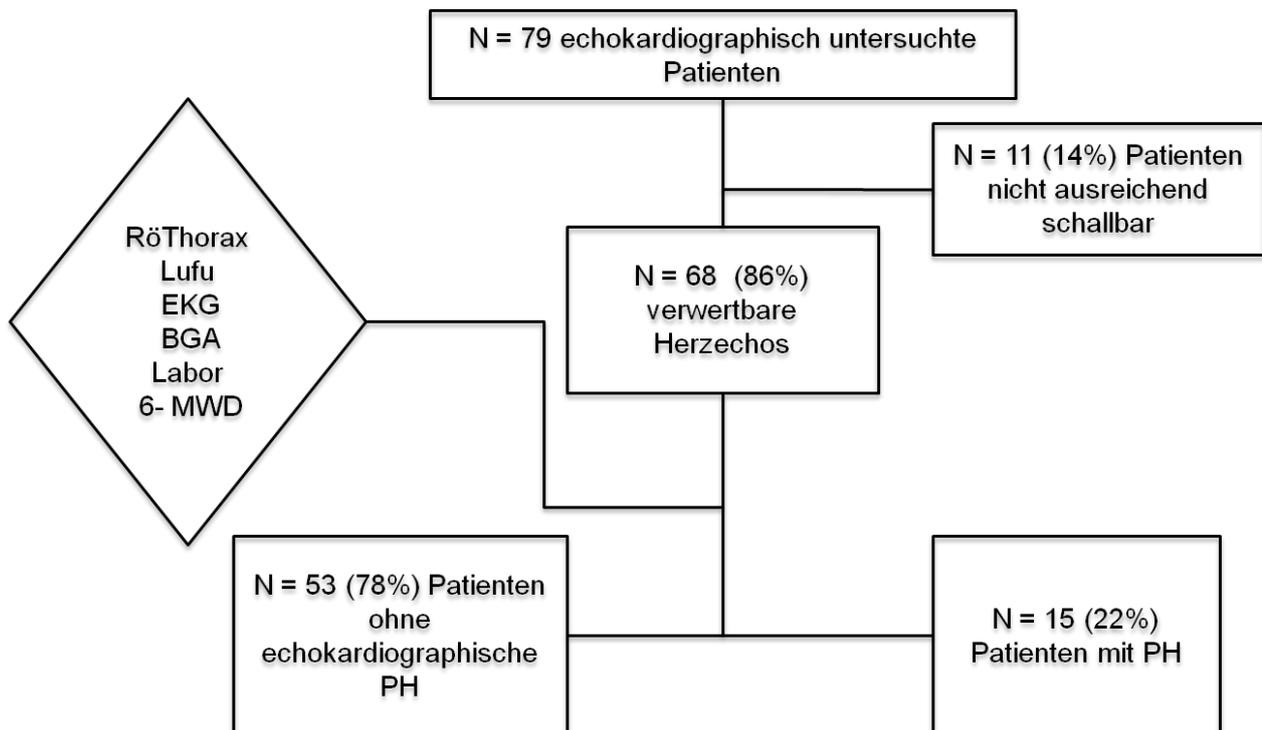
**Tabelle 3.1: Grundcharakteristika der Studienpatienten (n=79).** PH, pulmonale Hypertonie; LTX, Lungentransplantation; DLTX, Doppellungentransplantation; BOS, Bronchiolitis obliterans Syndrom; IPF, idiopathische Lungenfibrose; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CF, zystische Fibrose; sonstige (siehe 3.4), mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck; RHK, Rechtsherzkatheter;

#### 3.2 Schallbarkeit

Bei allen 79 Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Bei 11 Patienten (14 %) konnte dabei auf Grund von erschwerten Schallbedingungen keine Aussage über das Vorliegen einer PH getroffen werden. Diese Patienten wurden nicht in die weitere Analyse mit einbezogen. Tabelle 3.2 vergleicht die Charakteristika der ausgeschlossenen Patienten mit den Charakteristika der in die Analyse eingeschlossenen Patienten. Hier gibt es einen statistischen Unterschied beim

Transplantationsverfahren. In die Studie eingeschlossene Patienten erhielten signifikant häufiger eine Doppellunge als ausgeschlossene Patienten ( $p = 0,012$ ).

Die restlichen 68 Patienten (86 %) wurden in eine Gruppe mit PH und eine Gruppe ohne echokardiographische Hinweise auf PH eingeteilt. Dies veranschaulicht folgende Abbildung:



**Abbildung 3.1: Schallbarkeit der transplantierten Patienten.** Von den 79 echokardiographisch untersuchten Patienten konnte bei 11 Patienten keine Aussage über das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (PH) getroffen werden. 6-Minuten-Gehtest (6-MWD), Lungenfunktion (Lufu), Blutgasanalyse (BGA), Laborwerten, Röntgen-Thorax-Aufnahme (RöThorax), Elektrokardiogramm (EKG);

|                                       | Eingeschlossene<br>Patienten (n=68) | Ausgeschlossene<br>Patienten (n=11) | p-Wert        |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Frauen, n (%)                         | 35 (51,5)                           | 6 (54,5 %)                          | 0,850         |
| Alter (in Jahren)                     | 52,3 ±10,7                          | 58,8 ± 2,7                          | 0,145         |
| Zeit nach LTX (in Monaten)            | 54,8 ± 35,3                         | 41,2 ± 14,8                         | 0,377         |
| BOS- Stadium ≥ 1, n (%)               | 14 (20,6%)                          | 4 (36,4 %)                          | 0,247         |
| DLTX, n, (%)                          | 51 (75%)                            | 5 (45,5 %)                          | <b>0,012*</b> |
| imPAP ≥ 25 mmHg im RHK<br>vor LTX (%) | 45 (66,2%)                          | 4 (36,4 %)                          | 0,130         |
| Grunderkrankung, n (%)                |                                     |                                     | 0,264         |
| • <i>IPF</i>                          | 22 (32,4 %)                         | 4 (36,4 %)                          |               |
| • <i>COPD</i>                         | 11 (16,2 %)                         | 4 (36,4 %)                          |               |
| • <i>CF</i>                           | 10 (14,7 %)                         | 0                                   |               |
| • <i>sonstige</i>                     | 25 (36,8 %)                         | 3 (27,3 %)                          |               |

**Tabelle 3.2:** Grundcharakteristika der ausgeschlossenen Studienpatienten (n=11). PH, pulmonale Hypertonie; LTX, Lungentransplantation; DLTX, Doppellungentransplantation; BOS, Bronchiolitis obliterans Syndrom; IPF, idiopathische Lungenfibrose; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CF, zystische Fibrose; sonstige (siehe 2.3.6), PH, pulmonale Hypertonie; mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck; RHK, Rechtsherzkatheter; p < 0,05;

### 3.3 Patientenspektrum

Beide Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in den Grundcharakteristika Geschlecht, Zeit nach LTX, PH vor LTX und Grunderkrankung. Im Transplantationsverfahren gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied. Unter 3.10 wird diese Tatsache genauer erläutert. Auch das BOS-Stadium unterscheidet sich mit einem Trend zur Signifikanz in den Gruppen. So haben 6 (46,7 %) Patienten mit echokardiographisch nachweisbarer PH ein BOS- Stadium ≥ 1, in der Gruppe ohne PH sind es 8 (15,1%). Dies zeigt mit einem p- Wert von 0,065 einen Trend zum statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (siehe auch 3.8). Auch in der Altersverteilung beider Gruppen kann man einen Trend zum statistischen Unterschied

## Ergebnisse

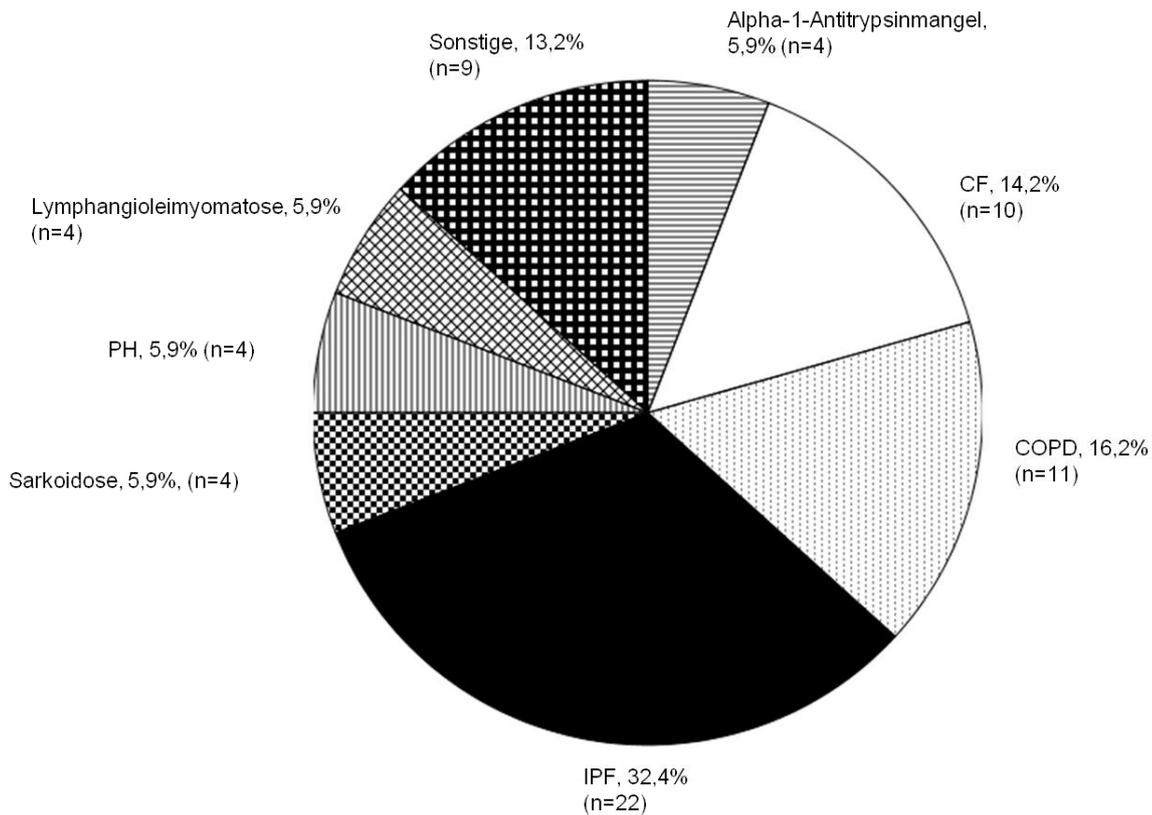
erkennen. Folgende Tabelle vergleicht die Grundcharakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten:

| Gruppe                                  | LTX-Patienten <u>mit</u><br>echokardiographischem<br>Nachweis einer PH | LTX-Patienten <u>ohne</u><br>echokardiographischen<br>Nachweis einer PH | p-<br>Wert    |
|---|--|---|---------------|
| Anzahl der<br>Patienten, n (%)          | 15 (22,1 %)  | 53 (77,9 %)   |               |
| Frauen, n (%)                           | 7 (47 %)   | 28 (53 %)   | 0,897         |
| Alter (in Jahren)                       | 56,9 ± 2,1   | 51,1 ± 1,5  | 0,075         |
| Zeit nach LTX<br>(in Monaten)           | 60,4 ± 10,5  | 53,2 ± 4,7  | 0,488         |
| BOS- Stadium ≥<br>1, n (%)              | 6 (40,0 %)   | 8 (15,1 %)  | 0,065         |
| DLTX, n, (%)                            | 8 (53,3 %)   | 43 (81,1 %)   | <b>0,043*</b> |
| mPAP ≥ 25<br>mmHg im RHK<br>vor LTX (%) | 10 (71,4 %)  | 35 (70,0 %)   | 1,000         |
| Grunderkrankung,<br>n (%)               |  |   | 0,493         |
| IPF                                     | 4 (26,7%)  | 18 (33,8%)  | 0,346         |
| COPD                                    | 4 (26,7%)  | 7 (13,4%)   | 0,112         |
| CF                                      | 1 (6,6%)   | 9 (16,9%)   | 0,088         |
| sonstige                                | 6 (40,0%)  | 19 (35,9%)  | 0,277         |

**Tabelle 3.3: Gegenüberstellung der Grundcharakteristika der Patientengruppen (PH und Non-PH).** PH, pulmonale Hypertonie; LTX, Lungentransplantation; DLTX, Doppellungentransplantation; BOS, Bronchiolitis obliterans Syndrom; IPF, idiopathische Lungenfibrose; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CF, zystische Fibrose; sonstige (siehe 3.4), PH, pulmonale Hypertonie; mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck; RHK, Rechtsherzkatheter;  $p < 0,05$ ;

### 3.4 Grunderkrankungen

Die Grunderkrankungen verteilen sich in der Studiengruppe folgendermaßen: zu den häufigsten Diagnosen vor Transplantation zählen die IPF (32,4 %), die COPD (16,2 %), und die CF (14,7 %). Alle anderen Erkrankungen fallen in die Gruppe mit sonstigen Erkrankungen (36,8%). Dazu gehören homozygoter alpha-1-Antitrypsinmangel Lymphangioliomyomatose, idiopathische PAH und Sarkoidose mit jeweils 5,9 % sowie Bronchiektasen und Lungenemphysem mit 2,9 %. Kartagener-Syndrom, Histiozytose X, systemischer Lupus erythematoses und Kollagenosen traten mit einer Häufigkeit von 1,5 % unter allen Patienten auf. Abbildung 3.2 stellt die Verteilung der Grunderkrankungen im Patientenkollektiv grafisch dar. Damit verteilen sich die Grunderkrankungen anders als im Register der ISHLT. Hier ist die COPD mit 35,5 % die häufigste Transplantationsindikation. Darauf folgen aber ebenso die IPF und CF als Gruppen der häufigsten zur LTX führenden Erkrankungen (Christie et al. 2010).



**Abbildung 3.2: Verteilung der Grunderkrankungen im Studienkollektiv.** CF, cystische Fibrose; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; IPF, idiopathische Lungenerkrankung; PH, pulmonale Hypertonie;

### 3.5 Echokardiographie als Screeningmethode für pulmonale Hypertonie

Bei 15 Patienten (22 %) wurde anhand der gewählten Kriterien zur Beurteilung der echokardiographischen Untersuchung (siehe 2.4) eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert. Parameter zur Beurteilung waren TAPSE in mm, sPAP in mmHg, die rechtsatriale Fläche in cm<sup>2</sup>, der Regurgitationsjet über der Trikuspidalklappe in m/s und der rechtsventrikuläre Durchmesser. Folgende Tabelle zeigt, wie viele der gewählten Parameter bei PH-Patienten jeweils positiv waren:

| PH-Patienten (n = 15) | Anzahl der positiven Echokardiographie-Parameter |
|-----------------------|--|
| 4                     | 3  |
| 4                     | 2  |
| 3                     | 4  |
| 2                     | 5  |
| 2                     | 1  |

**Tabelle 3.4: Verteilung der PH-positiven Parameter in der Echokardiographie.** Von einer pulmonalen Hypertonie wurde ausgegangen, wenn mindestens einer der fünf Parameter pathologisch verändert war. PH, pulmonale Hypertonie;

Die in Tabelle 3.5 dargestellten Parameter zeigen signifikante Unterschiede bezüglich dem maximalen Druck über der Pulmonalklappe (sPAP) ( $p < 0,001$ ), dem Vorhandensein einer mittleren bis schweren Trikuspidalinsuffizienz ( $p < 0,001$ ), der TAPSE ( $p < 0,001$ ) und dem TI- Regurgitationsjet ( $p < 0,001$ ). In der rechtsatrialen Fläche unterscheiden sich beide Gruppen signifikant voneinander ( $p < 0,01$ ). Im rechtsventrikulären Durchmesser gibt es zwar einen leichten Unterschied im Mittelwert beider Gruppen, jedoch wird kein statistisches Signifikanzniveau erreicht ( $p = 0,495$ ). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion liegt im Normbereich und unterscheidet sich mit durchschnittlich 70,0 % in der PH Gruppe und 68,8 % in der Non-PH-Gruppe nicht voneinander ( $p = 0,706$ ).

| Parameter   | LTX-Patienten <u>mit</u><br>echokardiographischem<br>Nachweis einer<br>PH( n=15) | LTX-Patienten <u>ohne</u><br>echokardiographischen<br>Nachweis einer<br>PH(n=53) | p-Wert   |
|---|--|--|----------|
| sPAP (mmHg)   | 37,8 (± 3,7)   | 11,6 (± 0,9)   | < 0,001* |
| RA-Fläche (cm <sup>2</sup> )                                | 19,2 (± 1,5)   | 14,0 (± 0,4)   | < 0,01*  |
| RV-Durchmesser (cm)   | 35,8 (± 3,4)   | 33,4 (± 0,7)   | 0,495    |
| TAPSE (mm±)   | 22,1 (± 1,3)   | 27,9 (± 0,6)   | < 0,001* |
| TI-Regurgitationsjet (m/s ±)                                | 2,9 (± 0,34)   | 1,6 (± 0,42)   | < 0,001* |
| Trikuspidalinsuffizienz<br>(mittel-, höhergradig), n<br>(%) | 13 (86,67 %)   | 11 (20,75 %)   | < 0,001* |
| LV-EF (%)   | 70,0 (± 2,4)   | 68,8 (± 1,6)   | 0,706    |

**Tabelle 3.5: Echokardiographieparameter (Mittelwert ± SEM) und p-Wert bei PH- und Non-PH-Patienten;** PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer pulmonalarterieller Druck; RA- Fläche, rechtsatriale Fläche; RV- Durchmesser, rechtsventrikulärer Durchmesser; TAPSE, Tricuspid annular plane systolic excursion; TI, Trikuspidalinsuffizienz; LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SEM, Standard-error of the mean; , p< 0,05;

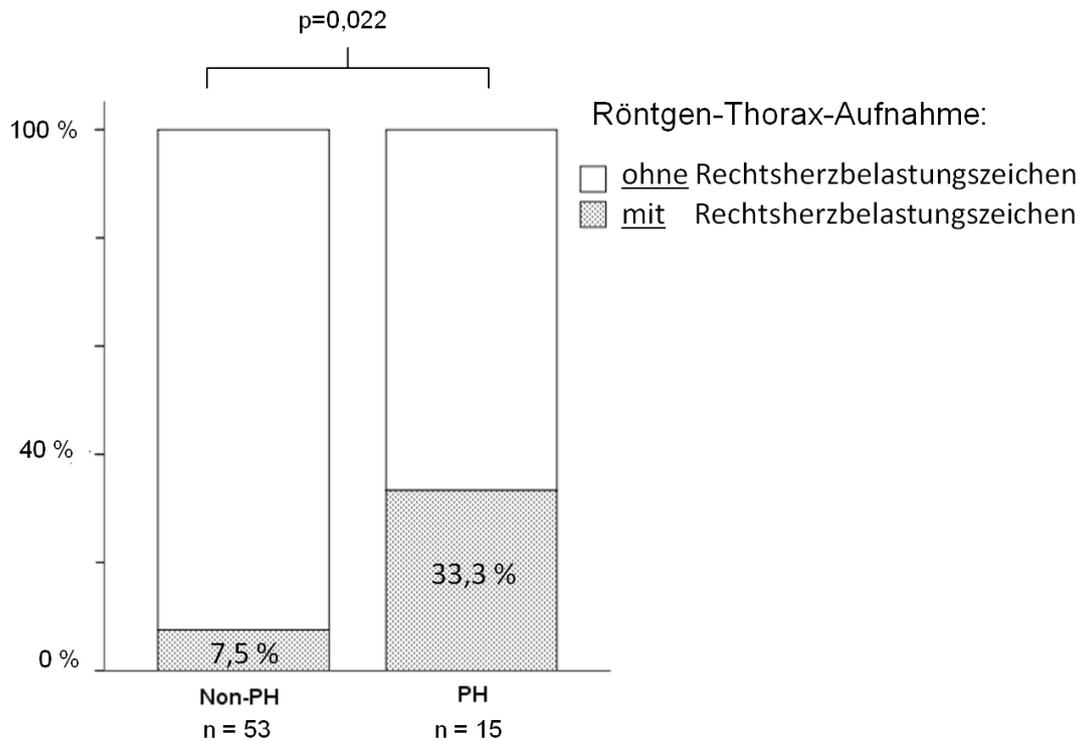
### 3.5.1 Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie

Bei insgesamt 14 (20,6 %) Patienten zeigte sich in der Echokardiographie eine geringe Mitralinsuffizienz, davon sind 8 Patienten (57,1 %) aus der PH-Gruppe und 6 Patienten (11,2) aus der Non-PH-Gruppe. Damit besteht die Mitralklappeninsuffizienz signifikant häufiger in der PH-Gruppe (p = 0,001). Bei 4 Patienten (7,5 %) besteht eine leichte Aorteninsuffizienz. Hier gibt es keine unterschiedliche Verteilung in den Gruppen.

### 3.5.2 Röntgen-Thorax-Aufnahme

Die Röntgen-Thorax-Aufnahmen aller Patienten wurden auf Rechtsherzbelastungszeichen hin überprüft. Unter 2.6 werden die Zeichen einer Rechtsherzbelastung im Röntgenbild beschrieben, nach denen die Röntgen-Thorax-Aufnahmen beurteilt wurden. Es zeigt sich ein höherer Prozentsatz an Aufnahmen mit Rechtsherzbelastungszeichen in der PH-Gruppe (33,3 %) im

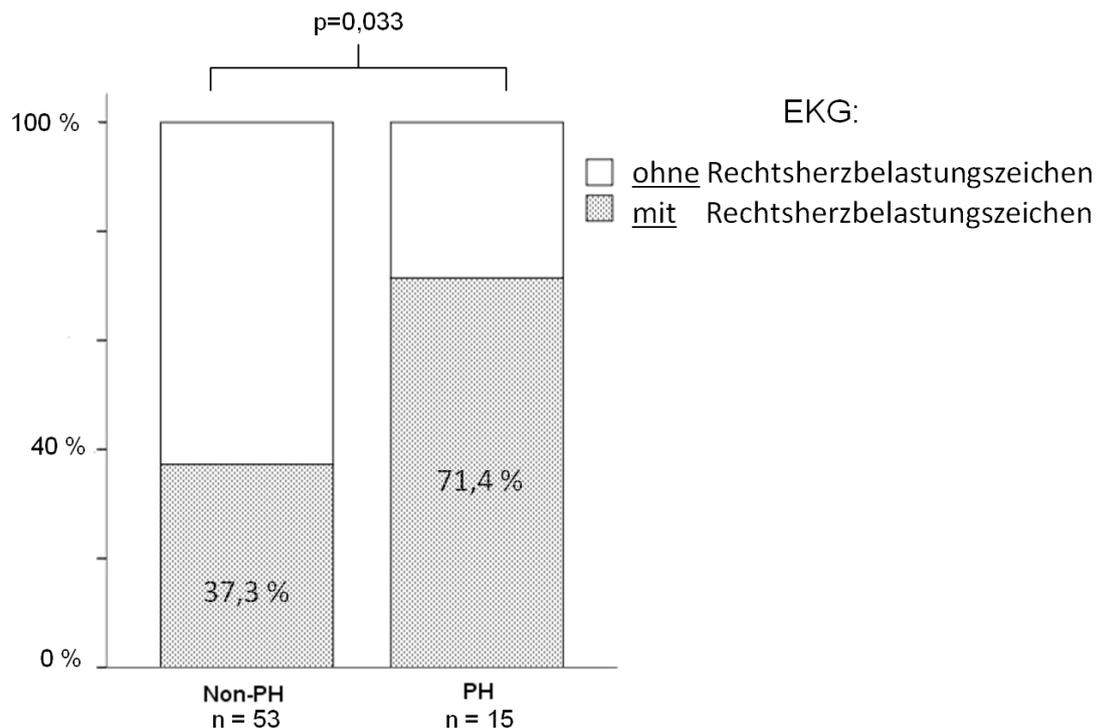
Vergleich zur Non-PH-Gruppe (7,5 %). Nach dem exakten Test nach Fisher liegt der p-Wert bei  $p = 0,022$ .



**Abbildung 3.3: Balkendiagramm:** Rechtsherzbelastungszeichen im Röntgenthorax bei PH- und Non-PH-Patienten; Anzahl in %; Der Unterschied ist statistisch signifikant. PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,022^*$ ;

### 3.5.3 Elektrokardiogramm

Das EKG der Patienten wurde nach den Gesichtspunkten beurteilt, die in Tabelle 2.3 zusammengestellt wurden. Es zeigt sich ein deutlich höherer Prozentsatz an EKGs mit Rechtsherzbelastungszeichen in der PH-Gruppe ( $n = 10$ ; 71,4 %) im Vergleich zur Non-PH-Gruppe ( $n = 19$ ; 37,3 %). Nach dem exakten Test nach Fisher liegt der p-Wert bei  $p = 0,033$ . Zwei Patienten (4 %) zeigten Vorhofflimmern im EKG, einer davon mit echokardiographischem Hinweis auf PH.



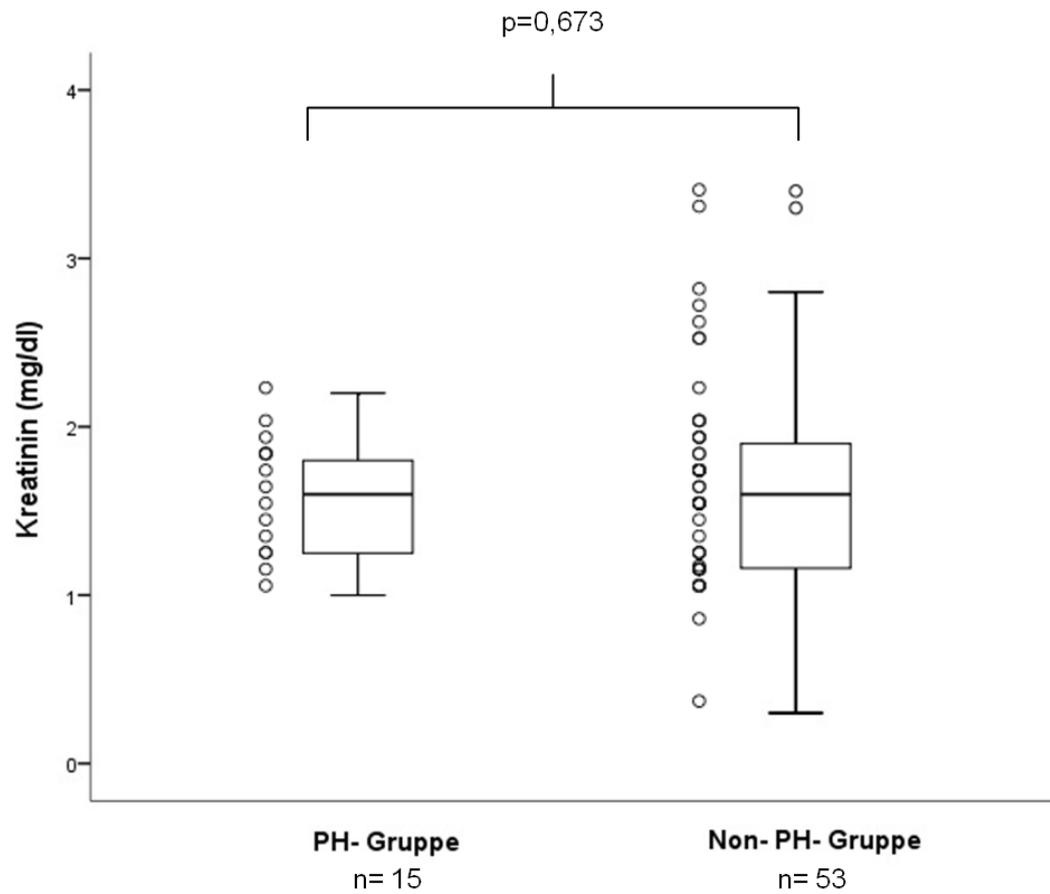
**Abbildung 3.4: Balkendiagramm:** Rechtsherzbelastungszeichen im EKG bei PH- und Non-PH-Patienten; Anzahl in %; Der Unterschied ist statistisch signifikant. PH, pulmonale Hypertonie; EKG, Elektrokardiogramm;  $p=0,033^*$ ;

### 3.5.4 Laborparameter

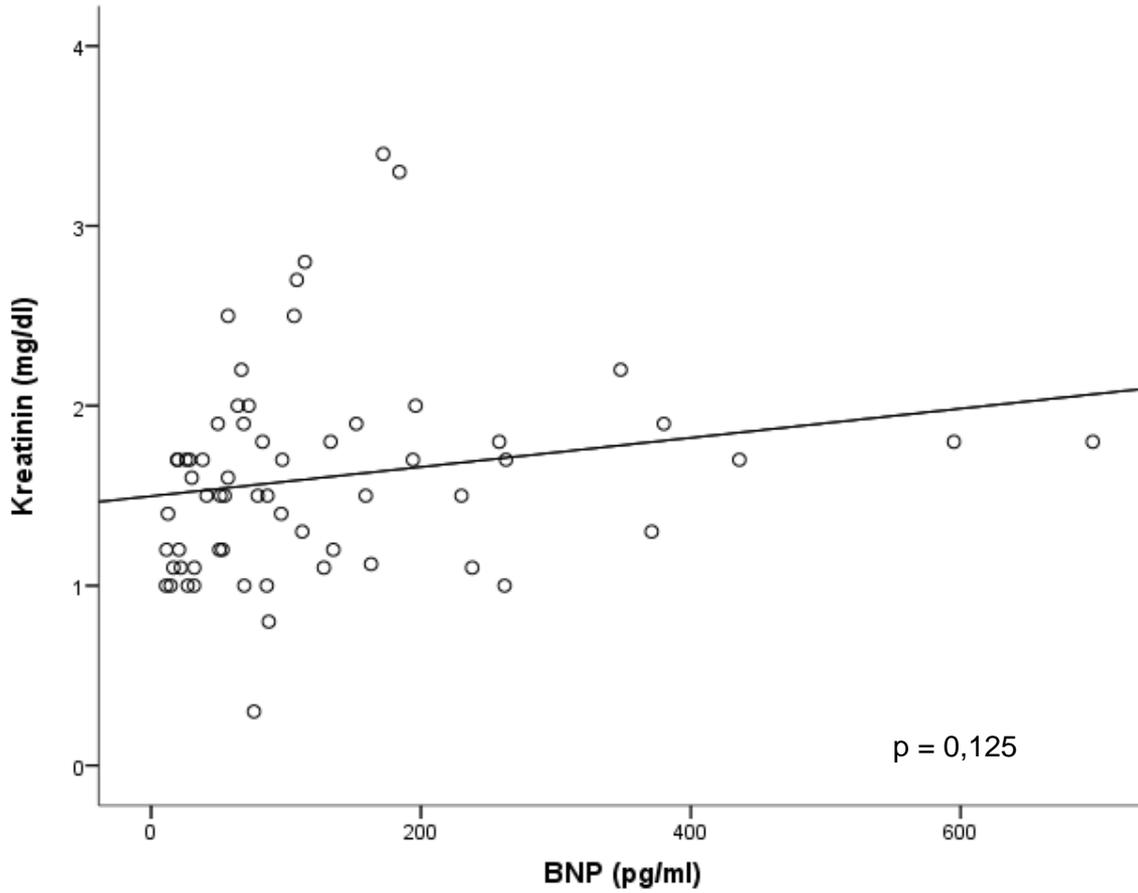
#### 3.5.4.1 Kreatinin

Zur Überprüfung der Nierenfunktion beider Gruppen wurde der Kreatininwert verglichen. Im t-Test für unabhängige Stichproben kann kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. In der PH-Gruppe beträgt der Mittelwert  $1,58 \pm 0,09$  mg/dl; in der Non-PH-Gruppe ist es  $1,64 \pm 0,08$  mg/dl. Der p-Wert liegt bei  $p=0,673$  (Abbildung 3.5). Es wird also angenommen, dass der Kreatininwert und damit die Nierenfunktion in beiden Gruppen vergleichbar sind.

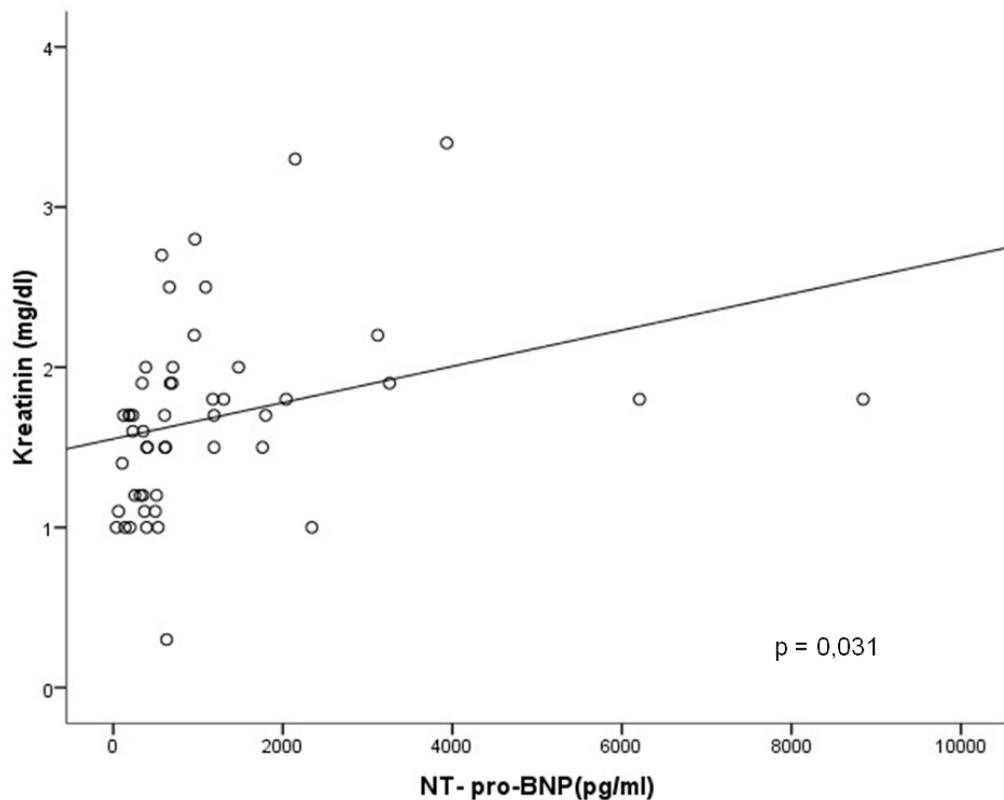
Im einfachen Streudiagramm zeigt sich eine schwache Korrelation zwischen BNP und Kreatinin (Abbildung 3.6). Bei steigenden Kreatinin-Werten kommt es zu erhöhten BNP-Werten. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,197 ist bei einem Niveau von  $p < 0,05$  zweiseitige Signifikanz nicht gegeben. Die Korrelation zwischen NT-pro-BNP und Kreatinin erreicht mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,305 zweiseitige Signifikanz ( $p = 0,031$ ) (Abbildung 3.7).



**Abbildung 3.5: Box- and Whisker-Plot und Punktwolke.** Kreatininkonzentration in der PH- und Non-PH-Gruppe; PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,673$ ;



**Abbildung 3.6: Streudiagramm.** Korrelation zwischen BNP und Kreatinin mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,197. Statistische Signifikanz ist nicht gegeben. BNP, Brain Natriuretic Peptide;  $p = 0,125$ ;

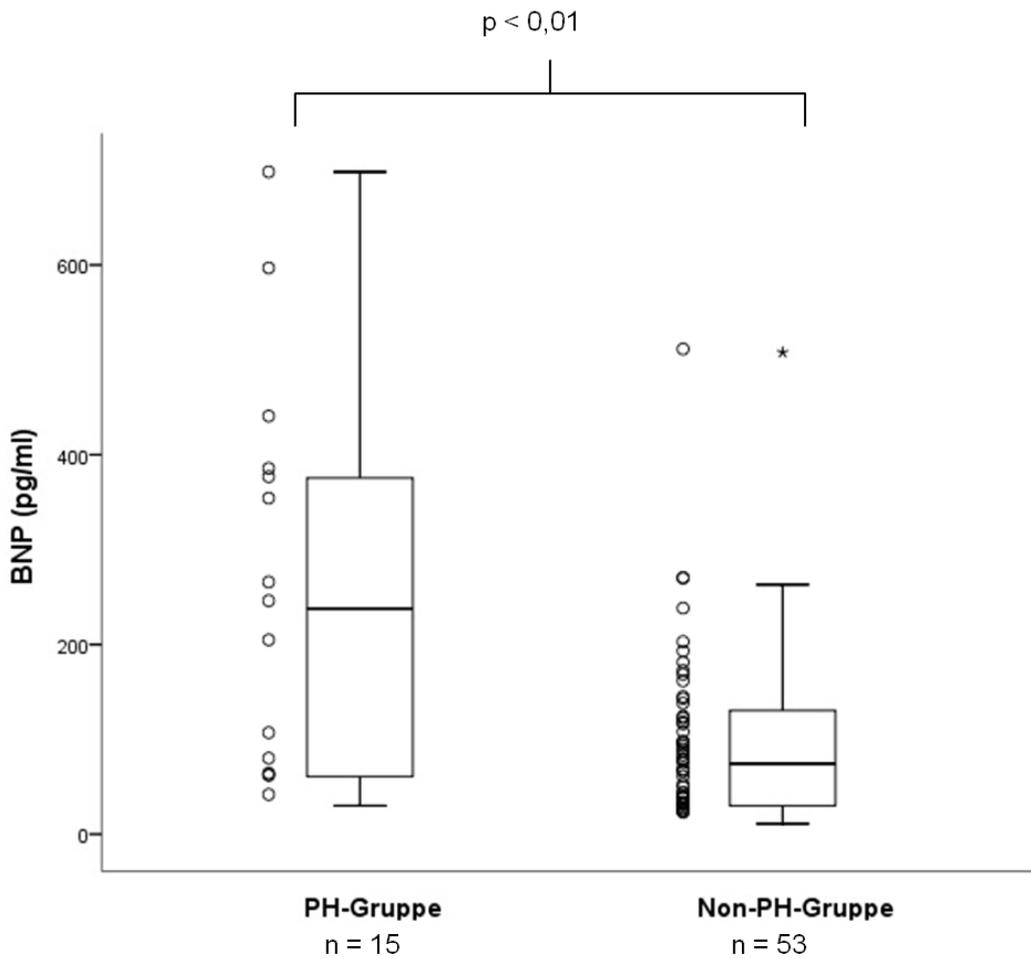


**Abbildung 3.7: Streudiagramm.** Korrelation zwischen NT-pro-BNP und Kreatinin mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,305. Statistische Signifikanz ist gegeben. NT-pro-BNP, N- terminales-Pro-Brain Natriuretic Peptide;  $p = 0,031$ ;

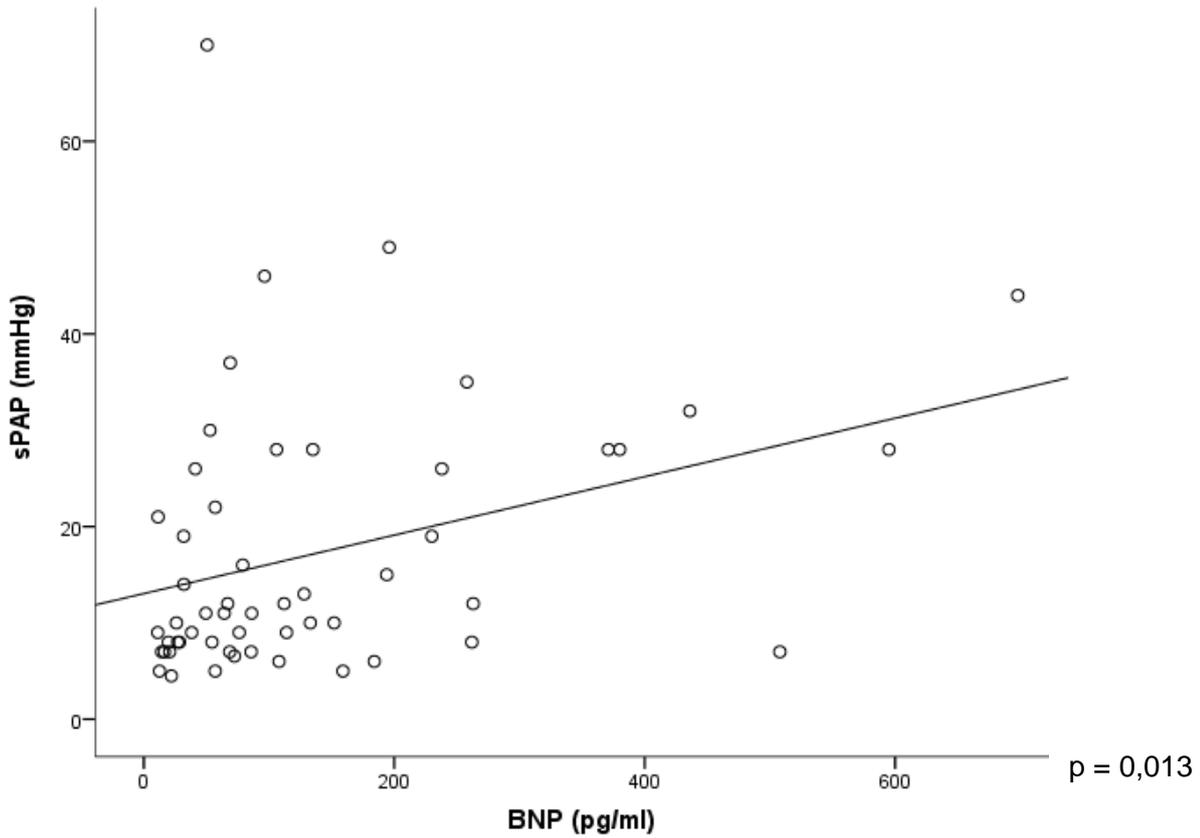
### 3.5.4.2 Brain Natriuretic Peptide, N-terminales Pro-Brain Natriuretic Peptide

Die Patientengruppen unterscheiden sich statistisch signifikant in ihren BNP- und NT-Pro-BNP-Werten. BNP erreicht in der PH-Gruppe einen Mittelwert von  $258 \pm 54,4$  pg/ml. In der Gruppe ohne Nachweis von PH hat BNP einen statistischen Mittelwert von  $95,4 \pm 13,2$  pg/ml. Der p-Wert ist mit  $p \leq 0,01$  signifikant (Abbildung 3.8). In Abbildung 3.9 sieht man eine schwach positive Korrelation zwischen dem systolischen Pulmonalarteriendruck und dem BNP-Level. Der Korrelationskoeffizient von BNP und sPAP beträgt 0,337 (Korrelation nach Pearson). Die Korrelation ist auf dem Niveau von  $p < 0,05$  (2-seitig) signifikant. Zwischen systolischem Pulmonalarteriendruck und dem NT-Pro-BNP-Level besteht keine signifikante Korrelation ( $p=0,108$ ), Abbildung 3.10.

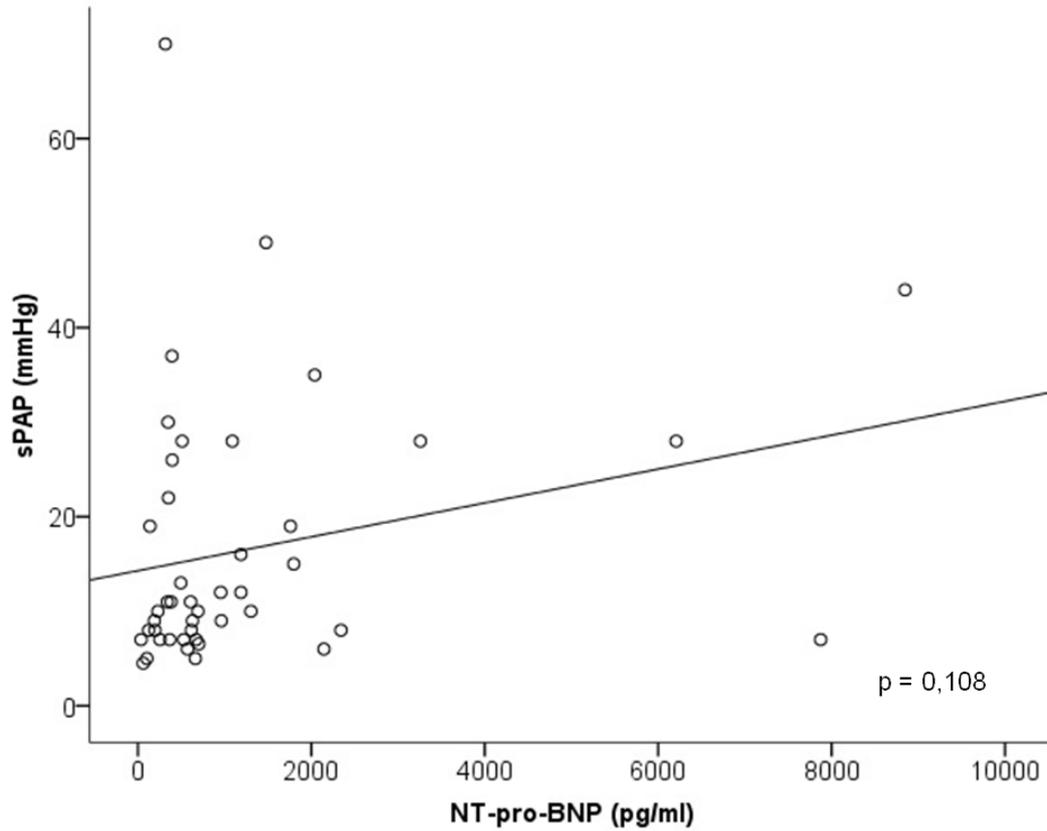
NT-Pro-BNP beträgt im Mittel  $2421,6 \pm 850,5$  pg/ml in der PH-Gruppe und  $957 \pm 214$  pg/ml in der Non-PH-Gruppe. Mit  $p < 0,02$  ist der Unterschied statistisch signifikant (Abbildung 3.11).



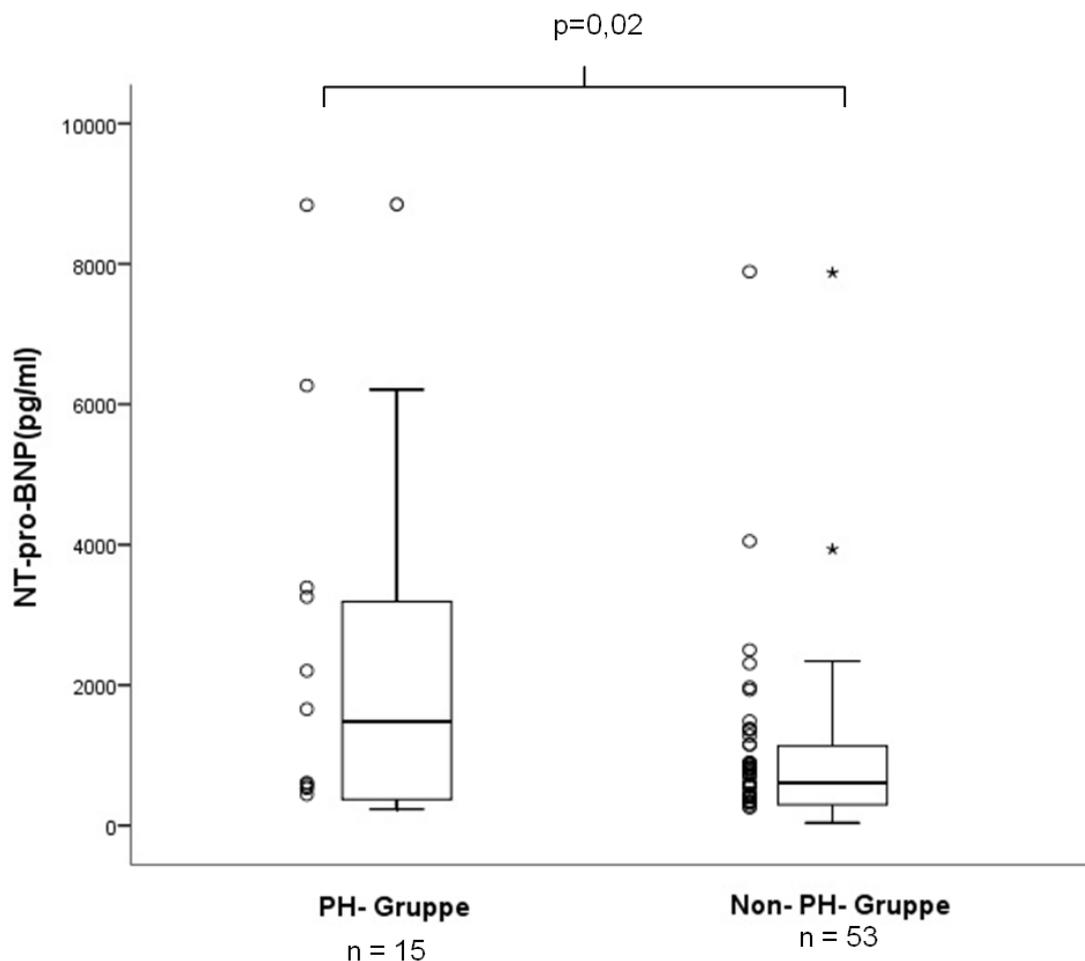
**Abbildung 3.8: Box- and Whisker-Plot und Punktwolke.** BNP-Werte (in pg/ml) bei Patienten mit und ohne PH. Der Unterschied ist hoch signifikant. BNP, Brain Natriuretic Peptide, PH, pulmonale Hypertonie;  $p > 0,01^*$ ;



**Abbildung 3.9: Streudiagramm.** Korrelation von BNP und sPAP mit einem Korrelationskoeffizient von 0,337. 2-seitige Signifikanz ist gegeben. sPAP, systolischer pulmonal- arterieller Druck, BNP, Brain Natriuretic Peptide;  $p = 0,013^*$ ;



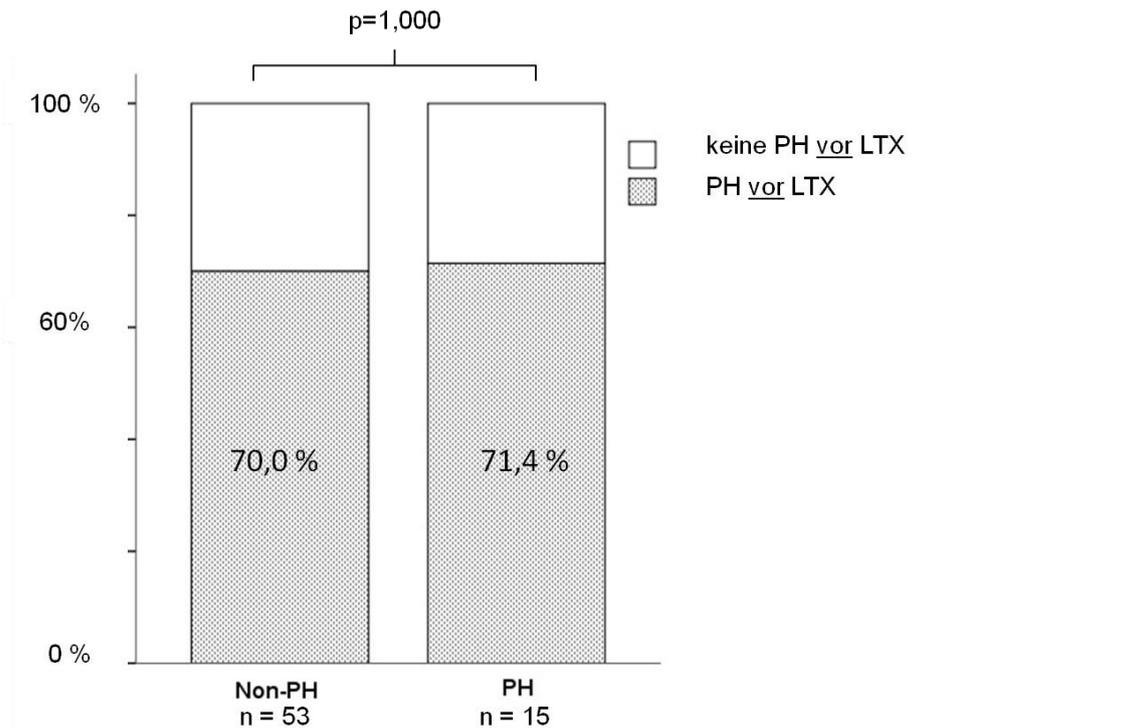
**Abbildung 3.10:** Korrelation von NT-Pro-BNP und sPAP mit einem Korrelationskoeffizient von 0,246. 2-seitige Signifikanz ist nicht gegeben. sPAP, systolischer pulmonal-arterieller Druck, NT-Pro-BNP, N-terminales Pro-Brain Natriuretic Peptide;  $p = 0,108$ ;



**Abbildung 3.11: Box- and Whisker-Plot und Punktwolke.** NT-Pro-BNP (in pg/ml) bei Patienten mit und ohne echokardiographischen Verdacht auf PH. Der Unterschied ist statistisch signifikant. NT-pro-BNP, N-terminalen Pro-Brain Natriuretic Peptide, PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,02^*$ ;

### 3.6 Pulmonale Hypertonie vor und nach Transplantation

Im RHK wurden unter anderem die pulmonal-arteriellen Drücke, der pulmonal-vaskuläre Widerstand und das HZV bestimmt. Eine PH besteht bei einem mPAP  $\geq 25$  mmHg (Galie et al. 2009). 71,4 % (n = 10) der Patienten mit PH hatten auch vor der Transplantation eine Pulmonale Hypertonie. Bei 28,6 % (n = 4) der Patienten mit PH nach Transplantation war zuvor keine PH bekannt. Bei Patienten ohne PH nach LTX hatten 70 % (n=35) eine PH vor LTX, bei 30% (n = 20) war vor und nach LTX keine PH festgestellt worden. Damit zeigt sich eine gleiche Verteilung der PH vor LTX in beiden Gruppen.

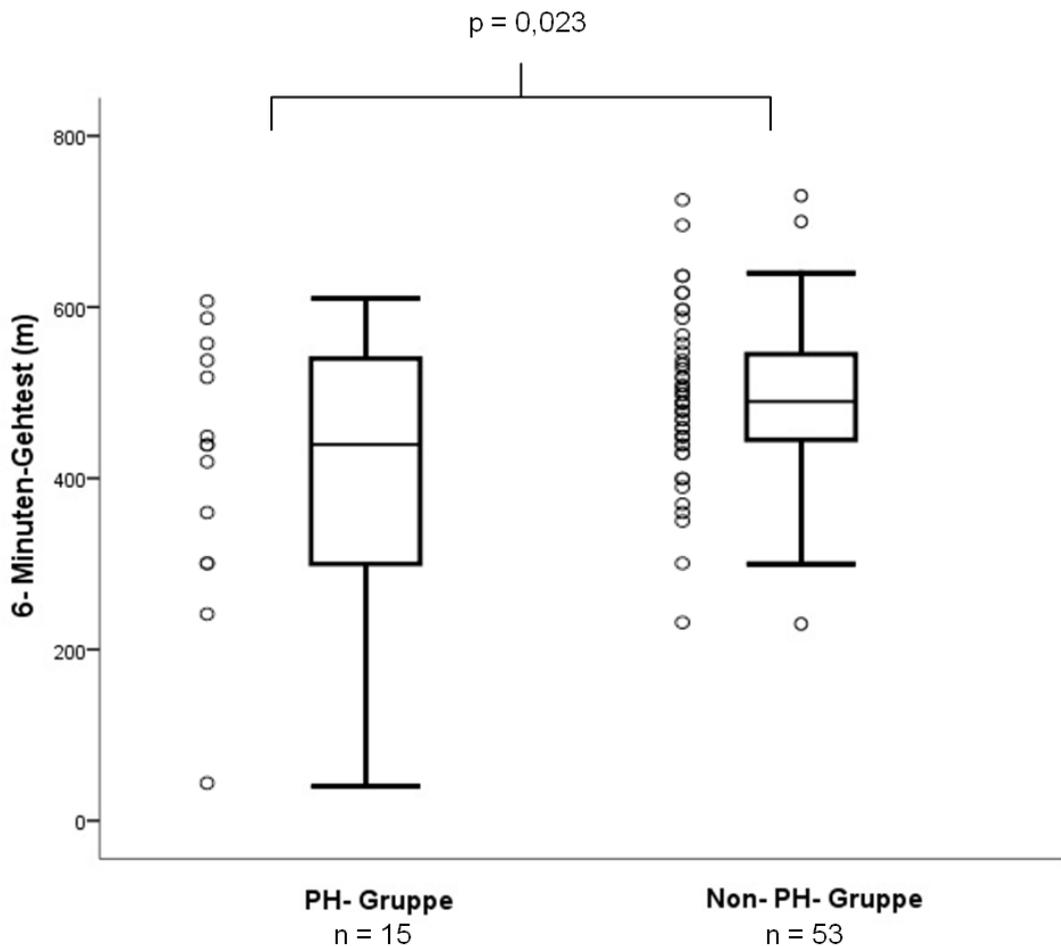


**Abbildung 3.12: Balkendiagramm: PH nach LTX bei Patienten mit und ohne PH vor LTX; PH, pulmonale Hypertonie; LTX, Lungentransplantation;  $p = 1,000$ ;**

### 3.7 Vergleich der funktionellen Ergebnisse

#### 3.7.1 6-Minuten-Gehtest

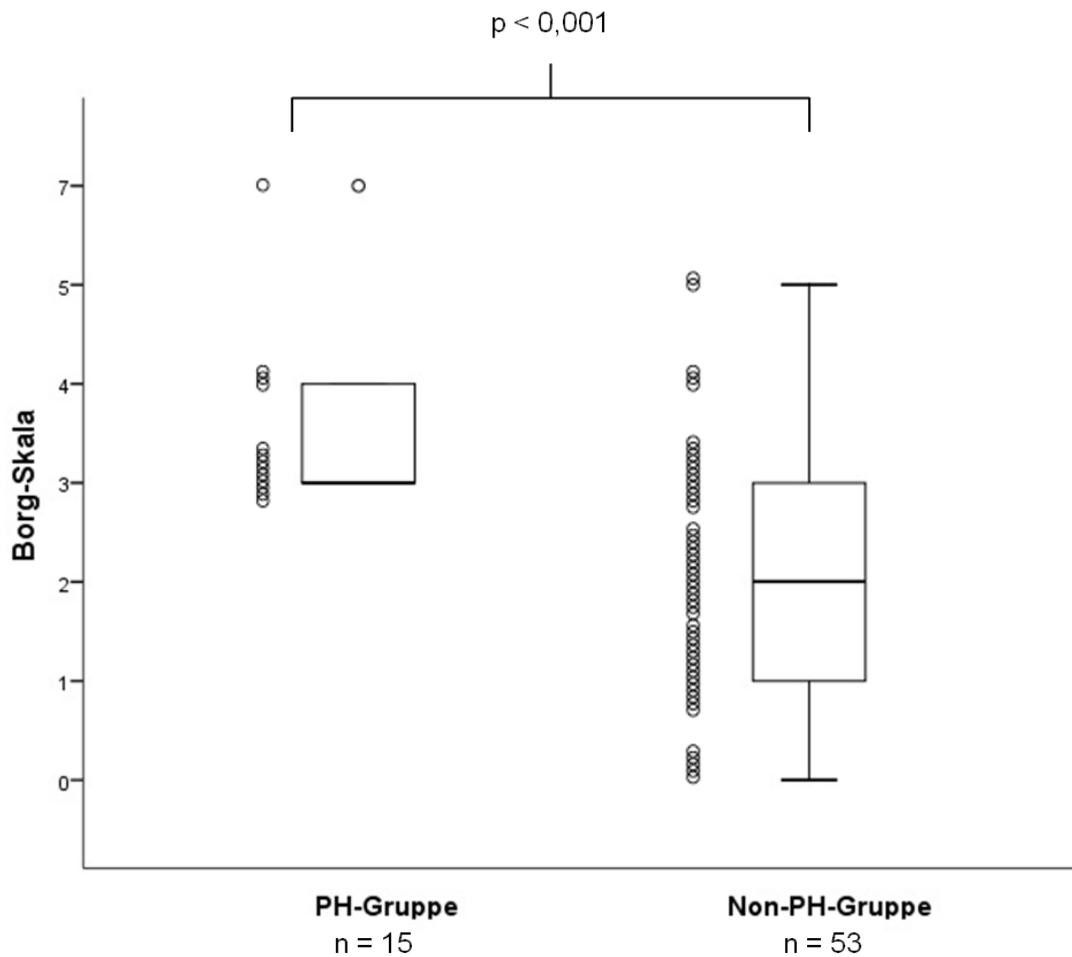
Von den 15 Patienten mit echokardiographischem Verdacht auf PH konnte bei 14 ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt werden. Man erhält einen Mittelwert von  $415 \pm 42$  m. Patienten ohne echokardiographischen Verdacht auf PH (n=48 von 53) liefen im Mittel  $494 \pm 14$  m weit. Damit ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,023$ ).



**Abbildung 3.13: Box- and Whisker-Plot und Punktwolke.** 6-Minuten-Gehtest bei PH- und Non-PH-Patienten. Der Unterschied ist statistisch signifikant. PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,023^*$ ;

### 3.7.2 Borg-Skala

In der Borg-Skala unterscheiden sich die Angaben von PH- und Non-PH-Patienten signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ). Patienten mit PH geben im Mittel einen Dyspnoegrad von  $3,5 \pm 0,3$  an, während es bei Patienten aus der Non-PH-Gruppe im Mittel  $2 \pm 0,2$  ist. Im Box- und Whisker-Plot in Abbildung 3.14 sieht man grafisch dargestellt den erhöhten Dyspnoegrad bei PH- Patienten im Vergleich zu Patienten ohne PH.

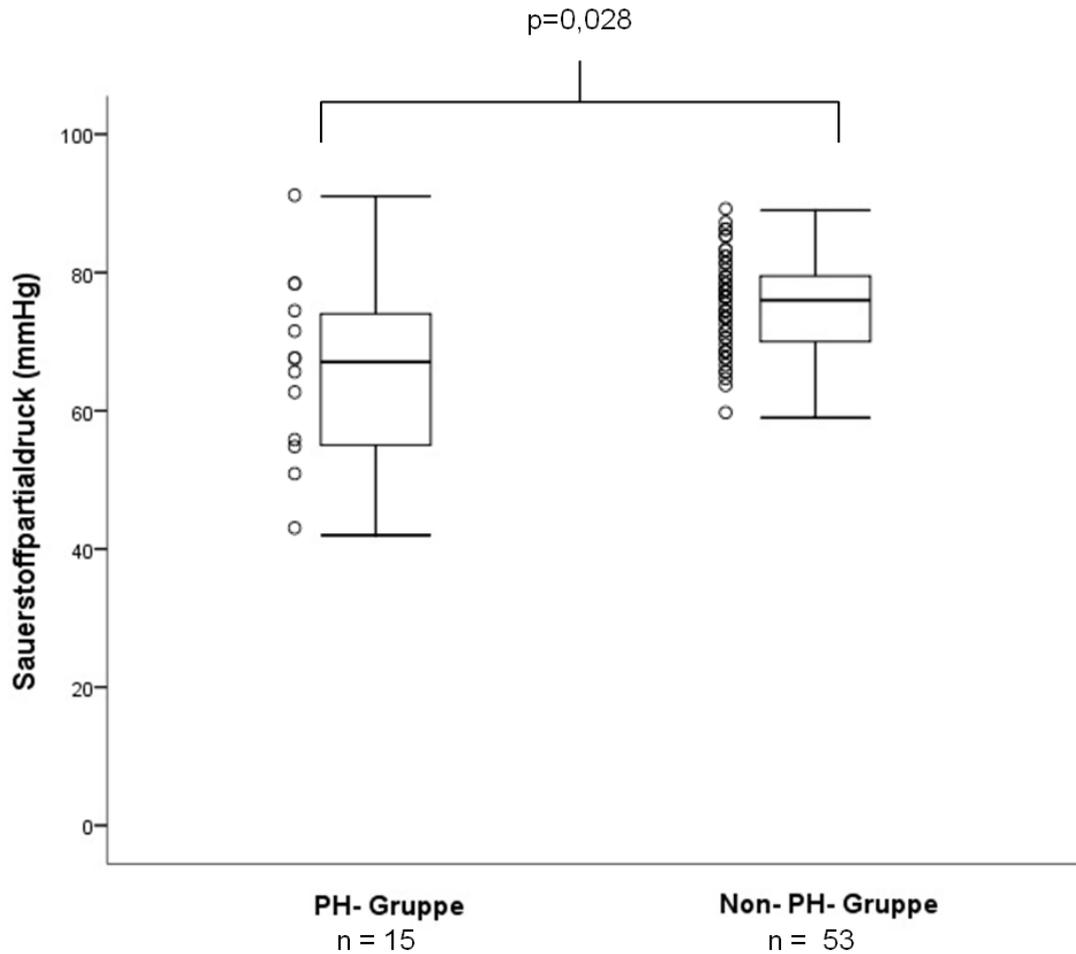


**Abbildung 3.14: Box- and Whisker-Plot und Punktwolke.** Borg-Skala bei PH- und Non- PH- Patienten, Der Unterschied ist statistisch höchst signifikant; PH, pulmonale Hypertonie;  $p < 0,001^*$ ;

### 3.7.3 Lungenfunktionsmessung und Blutgasanalyse

#### 3.7.3.1 Sauerstoffpartialdruck

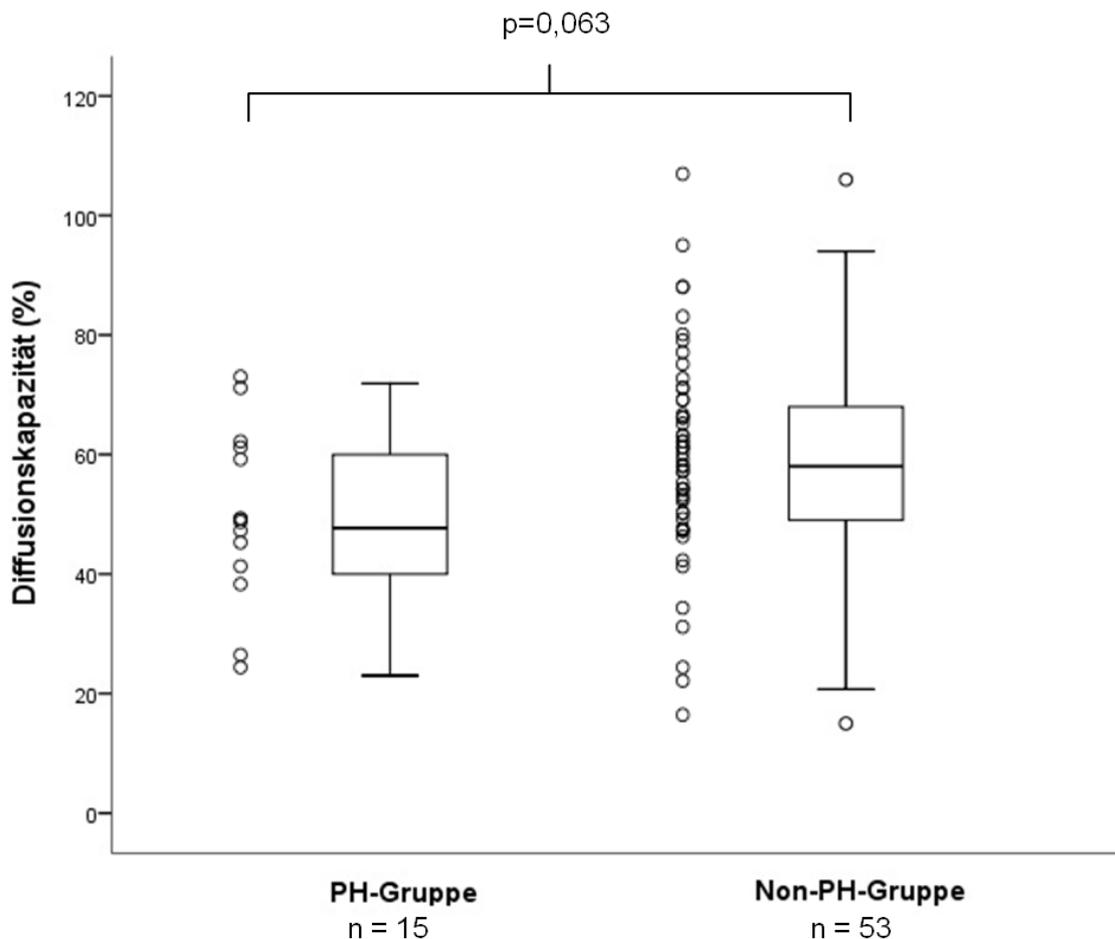
Die Messung des  $pO_2$  ergibt in beiden Gruppen unterschiedliche Werte, die statistische Signifikanz erreichen. Patienten mit PH haben einen mittleren Sauerstoffpartialdruck von  $65,7 \pm 3,7$  mmHg, Patienten ohne PH dagegen  $75,0 \pm 0,9$  mmHg. Der p-Wert liegt bei 0,028. In Abbildung 3.15 sieht man die grafische Darstellung des  $pO_2$  in der PH- und Non- PH- Gruppe.



**Abbildung 3.15: Box- and Whisker-Plot und Punktwolke.** Sauerstoffpartialdruck bei PH- und Non- PH- Patienten. Der Unterschied ist statistisch signifikant. PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,028^*$ ;

### 3.7.3.2 Diffusionskapazität

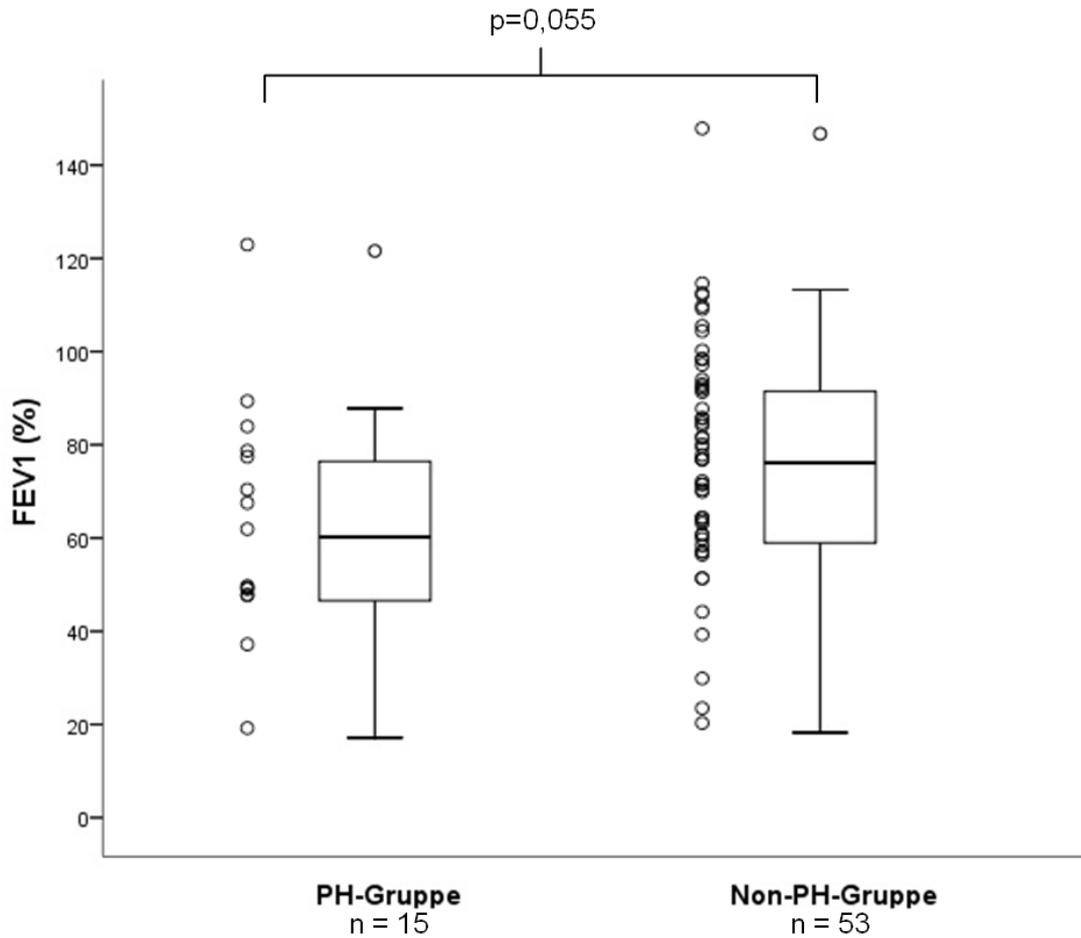
Die in der Bodyplethysmographie bestimmte Diffusionskapazität wurde ebenfalls verglichen. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Patienten aus der PH-Gruppe kamen auf einen Mittelwert von  $48,5 \pm 3,9$  %, während diejenigen ohne PH  $58,2 \pm 2,4$  % erreichten. Dies ergibt einen p-Wert von 0,063. Man sieht also einen Trend hin zur Signifikanz. Die Grafik in Abbildung 3.16 stellt dies dar.



**Abbildung 3.16: Box- and Whisker-Plot und Punktwolke.** Diffusionskapazität bei PH- (n=15) und Non-PH-Patienten (n=53); PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,063$ ;

### 3.7.3.3 Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde

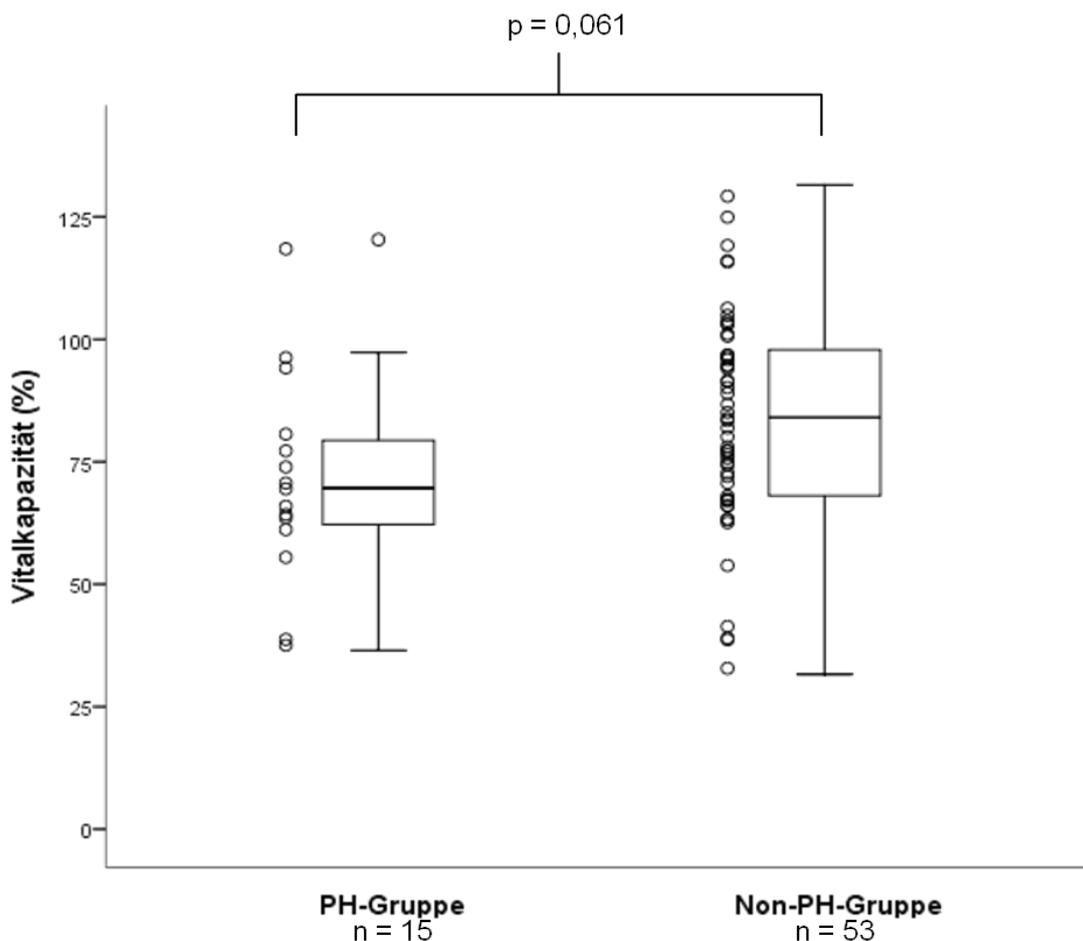
Das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde in % vom Sollwert unterscheidet sich in den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander, jedoch sieht man einen starken Trend ( $p = 0,055$ ). Im Mittel erreichen die Gruppen  $61,7 \pm 6,5$  % (PH) bzw.  $75,9 \pm 2,4$  %, (Non-PH, Abbildung 3.17). Das Verhältnis aus aktuellem FEV1 zu Best-FEV1 ist in beiden Gruppen vergleichbar. Die Gruppe mit PH erreicht hier  $81,3 \pm 9,7$  %, die ohne PH  $88,7 \pm 3,3$  % mit  $p = 0,361$ .



**Abbildung 3.17: Box- and Whisker- Plot und Punktwolke.** FEV1 bei PH- und Non-PH-Patienten; FEV1, forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,055$ ;

#### 3.7.3.4 Vitalkapazität

Patienten mit Pulmonaler Hypertonie unterscheiden sich von denen ohne PH nicht signifikant in der Vitalkapazität (PH:  $71,3 \pm 5,6$  %, Non-PH:  $83,7 \pm 3,1$  %,  $p=0,061$ ). Ein Trend zur statistischen Signifikanz ist allerdings erkennbar.



**Abbildung 3.18: Box- and Whisker-Plot und Punktwolke.** Vitalkapazität bei Patienten mit und ohne PH; PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,061$ ;

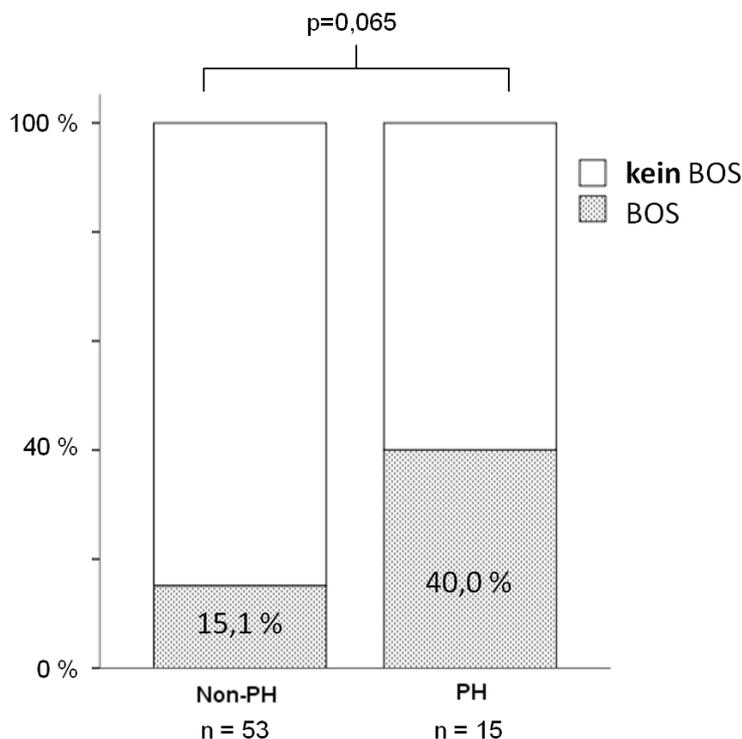
### 3.7.3.5 Totalkapazität

PH- und Non-PH-Gruppe unterscheiden sich nicht in den Mittelwerten der Totalkapazität. PH-Patienten erreichen im Mittel  $89,6 \pm 6,5$  %, Non-PH-Patienten  $87 \pm 2,6$  % vom alters- und geschlechtsspezifischen Sollwert. Der p-Wert beträgt 0,667.

## 3.8 Pulmonale Hypertonie und Bronchiolitis-obliterans-Syndrom

Insgesamt besteht bei 20,6 % ( $n = 14$ ) aller untersuchten Patienten ein BOS. Von den Patienten, bei denen echokardiographische Zeichen einer pulmonalen Hypertonie nachgewiesen werden konnten, leiden 40 % ( $n = 6$ ) auch unter einem Bronchiolitis-obliterans-Syndrom. Von den Patienten ohne PH sind es 15,1 % ( $n = 8$ ).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt mit einem p-Wert von 0,065 einen Trend hin zur statistischen Signifikanz.



**Abbildung 3.19: Balkendiagramm:** Häufigkeitsverteilung der PH bei Patienten mit ( $n=14$ ) und ohne BOS ( $n=54$ ); BOS, Bronchiolitis obliterans Syndrom, PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,065$ ;

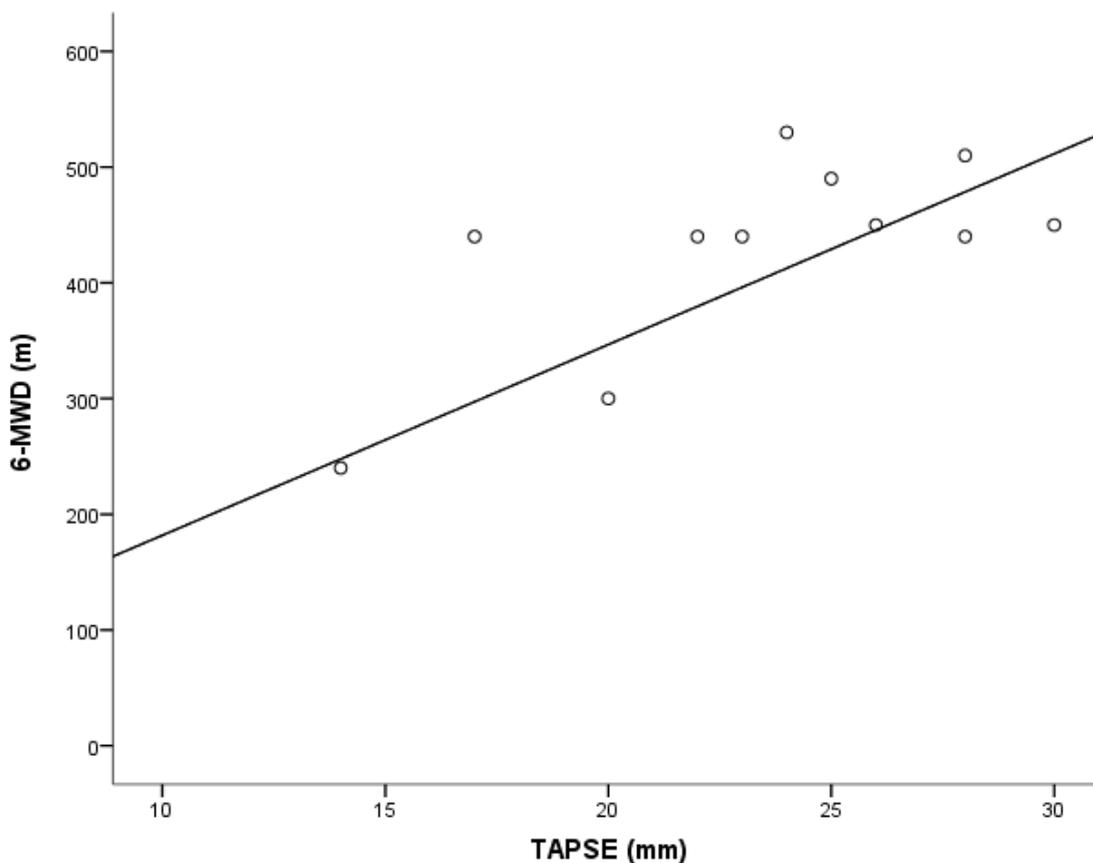
In der 6-MWD zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit PH und BOS im Vergleich zu Patienten mit alleiniger PH ( $p = 0,021$ ). Patienten mit PH und zusätzlicher BOS liefen im Mittel  $292,0 \pm 74,2$  m, Patienten ohne BOS dagegen  $483 \pm 35,7$  m. FEV1 in % vom Sollwert ist bei PH-Patienten ohne BOS höher ( $71,8 \pm 8,3$  %) als bei PH-Patienten mit BOS ( $46,5 \pm 7,6$  %). Der p- Wert zeigt mit  $p = 0,054$  einen starken Trend. Bei allen anderen untersuchten Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 3.6).

Beim Vergleich der Gruppe PH und BOS mit „nur BOS“ zeigt sich mit  $p = 0,018$  ein noch deutlicherer Unterschied im 6-MWD und ein zusätzlicher statistisch signifikanter Unterschied beim  $PO_2$  ( $p = 0,016$ ).

In Abbildung 3.20 sieht man passend zu dem Ergebnis aus Tabelle 3.6 eine deutlich positive Korrelation zwischen TAPSE und 6-MWD bei Patienten mit BOS. Bei

steigender TAPSE, was einer verminderten Rechtsherzbelastung entspricht, nimmt die Gehstrecke mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,563 zu. Zweiseitige Signifikanz wird nicht erreicht, aber man sieht einen starken Trend ( $p = 0,057$ ).

Patienten ohne BOS und ohne PH haben signifikant niedrigere BNP-Werte ( $p = 0,001$ ) und einen Trend hin zu besseren  $pO_2$ - Werten ( $p = 0,073$ ) im Vergleich zu Patienten mit alleiniger PH. Die 6-Minuten-Gehstrecke unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Patienten mit alleiniger PH oder alleiniger BOS und Patienten ohne BOS und ohne PH.



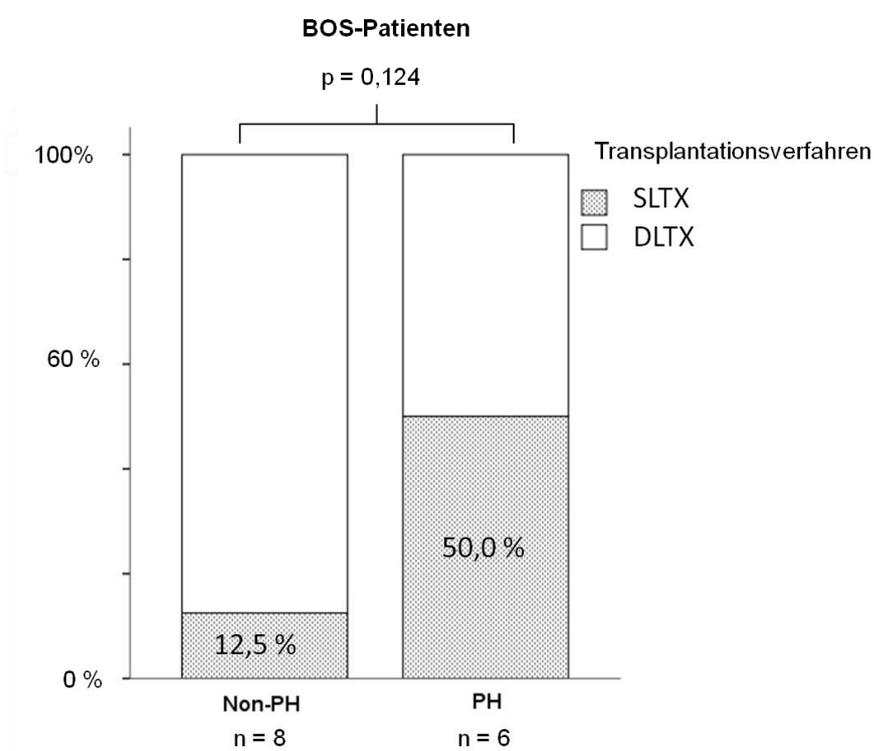
**Abbildung 3.20: Streudiagramm:** Korrelation von TAPSE und 6-MWD bei BOS-Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,057. TAPSE, Tricuspid annular plane systolic excursion; 6-MWD, 6-Minuten-Gehtest;  $p = 0,014$ ;

| Parameter              | Patienten <u>mit</u> BOS |                         |              | Patienten <u>ohne</u> BOS |                          |              | p-Wert       |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|--------------|--------------|
|                        | <u>mit</u> PH<br>(n=6)   | <u>ohne</u> PH<br>(n=8) | p-Wert       | <u>mit</u> PH<br>(n=9)    | <u>ohne</u> PH<br>(n=45) | p-Wert       |              |
| 6- MWD (m)             | <b>292,0 ± 74,2</b>      | 472,7 ± 13,9            | <b>0,018</b> | <b>483,3 ± 35,7</b>       | 498,3 ± 16,1             | 0,697        | <b>0,021</b> |
| pO <sub>2</sub> (mmHg) | <b>60,0 ± 4,5</b>        | 75,3 ± 3,1              | <b>0,016</b> | <b>69,3 ± 5,1</b>         | 75,0 ± 1,0               | 0,073        | 0,237        |
| DLCO (%)               | <b>43,1 ± 4,7</b>        | 46,2 ± 6,9              | 0,735        | <b>52,6 ± 5,7</b>         | 60,3 ± 2,5               | 0,227        | 0,245        |
| FEV 1 (%)              | <b>46,5 ± 7,6</b>        | 59,7 ± 7,8              | 0,260        | <b>71, 8 ± 8,3</b>        | 78,8 ± 3,6               | 0,436        | 0,054        |
| VK (%)                 | <b>62,4 ± 5,7</b>        | 70,2 ± 7,6              | 0,454        | <b>77,2 ± 8,2</b>         | 86,1 ± 3,3               | 0,281        | 0,209        |
| TLC                    | <b>96,4 ± 11,5</b>       | 76,9 ± 8,2              | 0,182        | <b>85,1 ± 8,0</b>         | 88,8 ± 2,6               | 0,582        | 0,414        |
| BNP (pg/ml)            | <b>298,6 ± 120,5</b>     | 76,3 ± 22,7             | 0,126        | <b>231,0 ± 48,3</b>       | 98,7 ± 14,7              | <b>0,001</b> | 0,562        |
| NT-pro-BNP<br>(pg/ml)  | <b>3199,7 ± 1477,36</b>  | 1442 ± 589,1            | 0,214        | <b>1488,0 ± 552,6</b>     | 949,9 ± 233,2            | 0,410        | 0,482        |
| Kreatinin<br>(mg/dl)   | <b>1,6 ± 0,2</b>         | 1,8 ± 0,3               | 0,622        | <b>1,5 ± 0,1</b>          | 1,6 ± 0,8                | 0,655        | 0,237        |

**Tabelle 3.6: Funktionelles Ergebnis (Mittelwert ± SEM) bei BOS-Patienten und Patienten ohne BOS mit und ohne PH.** LTX, Lungentransplantation; PH, pulmonale Hypertonie; 6-MWD, 6- Minuten- Gehtest; spO<sub>2</sub>, Sauerstoffpartialdruck; DLCO, Diffusionskapazität; FEV<sub>1</sub>, forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; VK, Vitalkapazität; TLC, Totalkapazität; BNP, Brain Natriuretic Peptide; NT- pro- BNP, N-terminales Pro- Brain Natriuretic Peptide;

### 3.9 Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, pulmonale Hypertonie und Transplantationsverfahren

7 von 8 Patienten mit BOS und ohne PH wurden mittels Doppellungentransplantation operiert, nur 1 Patient aus dieser Gruppe erhielt eine Einzellunge. Von den Patienten mit BOS und PH wurde die eine Hälfte (n = 3) mittels Doppellungen-, die andere Hälfte mittels Einzellungentransplantationsverfahren operiert. Der Unterschied ist bei insgesamt sehr kleiner Fallzahl nicht signifikant.



**Abbildung 3.21: Balkendiagramm:** Unterschiede im Transplantationsverfahren bei BOS-Patienten mit (n=6) und ohne (n=8) PH; (S)DLTX, (Einzel) Doppellungentransplantation; PH, pulmonale Hypertonie; p = 0,0124;

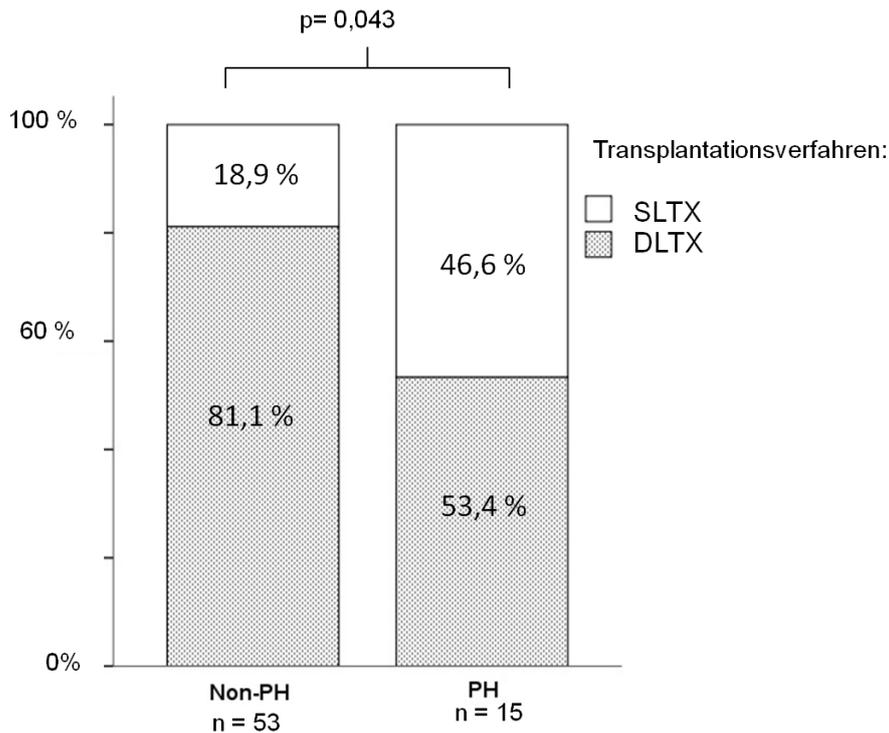
### 3.10 Vergleich des Transplantationsverfahrens bei pulmonaler Hypertonie

Bei den Studienpatienten zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung bei der Wahl des Transplantationsverfahrens. In der PH-Gruppe wurden 46,6 % (n = 7) mittels Einzellungentransplantationsverfahren und 53,3 % (n = 8) mittels Doppellungen-

transplantationsverfahren operiert. In der Non-PH-Gruppe sind es 18,9 % (n = 10) mit SLTX-Verfahren und 81,1 % (n = 43) mit DLTX. Mit  $p = 0,043$  ergibt sich hieraus ein statistisch signifikant höheres Vorkommen an SLTX in der PH-Gruppe (Abbildung 3.22). Innerhalb der PH-Gruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied im funktionellen Ergebnis zwischen SLTX- und DLTX- Patienten (Tabelle 3.7)

| Parameter              | PH- Patienten mit<br><u>DLTX</u> (n=8) | PH-Patienten mit<br><u>SLTX</u> (n=7) | p-Wert |
|------------------------|--|---------------------------------------|--------|
| 6- MWD (m)             | 420,0 ± 81,6                           | 410,0 ± 30,8                          | 0,912  |
| pO <sub>2</sub> (mmHg) | 69,8 ± 4,8                             | 67,9 ± 6,5                            | 0,816  |
| DLCO (%)               | 54,4 ± 6,6                             | 45,9 ± 4,5                            | 0,327  |
| FEV 1 (%)              | 68,1 ± 11,2                            | 54,4 ± 5,4                            | 0,316  |
| VK (%)                 | 80,0 ± 8,6                             | 61,4 ± 4,8                            | 0,100  |
| TLC (%)                | 93,0 ± 5,5                             | 85,6 ± 13,0                           | 0,622  |
| BNP (pg/ml)            | 284,1 ± 65,2                           | 228,2 ± 93,9                          | 0,629  |
| NT-pro-BNP (pg/ml)     | 2533,8 ± 907, 2                        | 2287,0 ± 1654,0                       | 0,894  |
| Kreatinin (mg/dl)      | 1,6 ± 0,1                              | 1,5 ± 0,1                             | 0,693  |

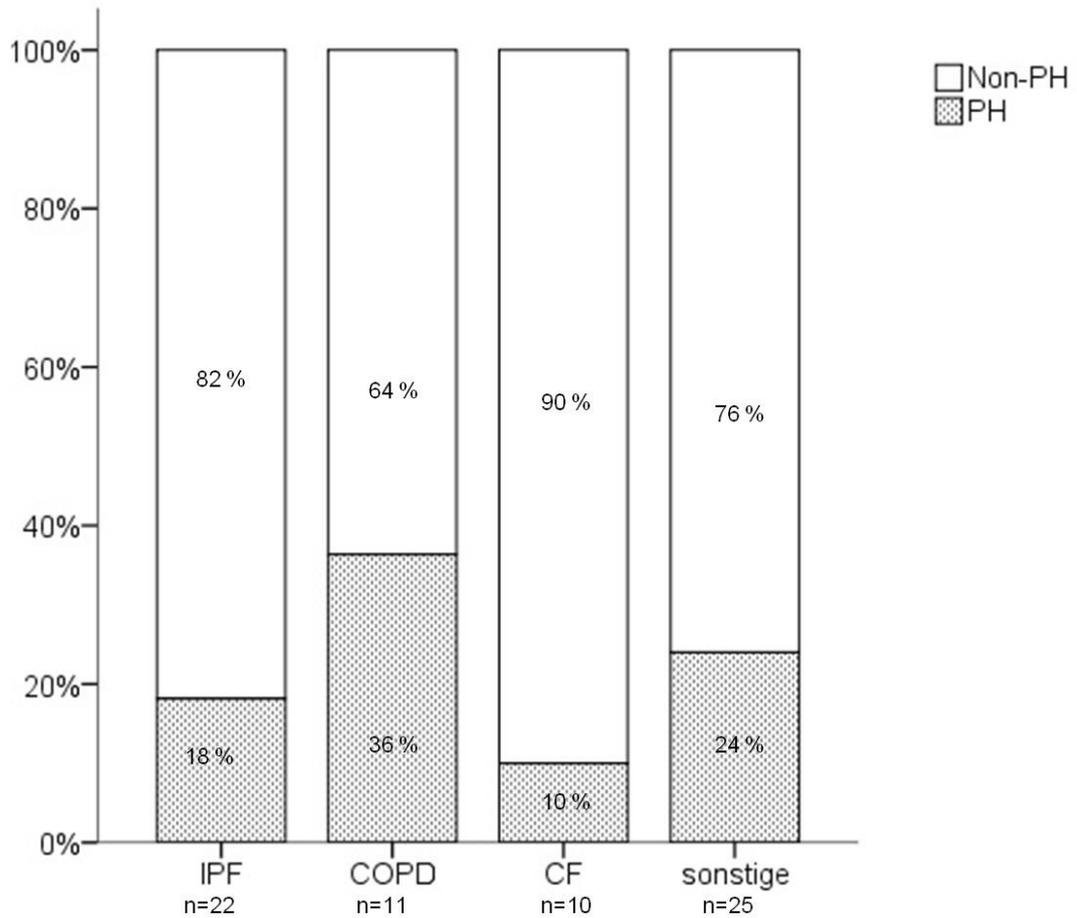
**Tabelle 3.7: Funktionelles Ergebnis (Mittelwert ± SEM) von PH-Patienten mit SLTX gegenüber PH-Patienten mit DLTX; DLTX, Doppellungentransplantation; SLTX, Einzellungentransplantation; PH, pulmonale Hypertonie; 6-MWD, 6- Minuten-Gehtest; spO<sub>2</sub>, Sauerstoffpartialdruck; DLCO, Diffusionskapazität; FEV<sub>1</sub>, forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; VK, Vitalkapazität; TLC, Totalkapazität; BNP, Brain Natriuretic Peptide; NT- pro- BNP, N- terminalen Pro- Brain Natriuretic Peptide;**



**Abbildung 3.22: Balkendiagramm:** Transplantationsverfahren bei PH-Patienten (n=15) und Non-PH-Patienten (n=53). Der Unterschied ist statistisch signifikant. Anzahl in %; DLTX, Doppellungentransplantation, SLTX, Einzellungentransplantation, PH, pulmonale Hypertonie;  $p = 0,043^*$ ;

### 3.11 Grunderkrankungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Abbildung 3.23 stellt bezogen auf die jeweilige Grunderkrankung dar, wie viele Patienten eine PH nach LTX entwickeln. Daraus wird ersichtlich, dass unter den COPD-Patienten 36 % (n= 4) eine PH nach LTX entwickeln. 18% der IPF-Patienten (n=4) entwickeln nach LTX eine PH. Unter den CF-Patienten sind es 10 % (n=1) und bei sonstigen Erkrankungen kam die PH nach LTX in 24 % der Fällen vor. Mit  $p=0,493$  erreichen die Häufigkeitsverteilungen keine statistische Signifikanz.



**Abbildung 3.23: Balkendiagramm: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen bei Patienten mit (n=15) und ohne PH (n=53), Anzahl in % bezogen auf die jeweilige Grunderkrankung; IPF, idiopathische Lungenfibrose; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CF, zystische Fibrose; sonstige (siehe 3.4); PH, pulmonale Hypertonie;**

## **4 DISKUSSION**

### **4.1 Einführung**

2011 wurden in Deutschland 337 Lungen transplantiert, 57 davon im Transplantationszentrum der Universitätsklinik München, Standort Großhadern. Damit ist es das zweitgrößte Zentrum Deutschlands. 79 konsekutive Patienten, die sich im Nachsorgeprogramm nach LTX in der Universitätsklinik befanden, konnten erfasst und auf PH untersucht werden. Dabei wurde die Echokardiographie und somit eine nicht invasive Methode zur Überprüfung auf PH gewählt. Beim Vergleich der PH- mit der Non-PH-Gruppe haben wir Unterschiede in den Grundcharakteristika und dem funktionellen Ergebnis festgestellt und diese mit Daten aus der aktuellen Literatur verglichen. Auch wird im Folgenden diskutiert, welche Einflussfaktoren eine Rolle spielen und ob die Echokardiographie eine verlässliche Methode ist, um eine PH bei LTX-Patienten zu diagnostizieren.

### **4.2 Limitierende Faktoren**

Limitiert ist die vorliegende Arbeit durch unterschiedliche Patientenzahlen in den Gruppen, die geringe Fallzahl in der PH-Gruppe sowie die Heterogenität der Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen. Thematisch ähnliche Arbeiten konnten bei der Untersuchung der Retransplantation bei LTX-Patienten mit PH und BOS 80 Patienten (Nathan et al. 2008), bei der Untersuchung des Outcomes von LTX-Patienten mit präoperativer sekundärer PH 25 Patienten einschließen (Omari et al. 2011).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur um die erste systematische Untersuchung zu diesem Thema.

#### **4.2.1 Grenzen der Echokardiographie**

Die Aussagekraft der Echokardiographie ist bei der Diagnostik der PH limitiert, speziell bei leichteren Formen der PH mit gut kompensierter Rechtsherzfunktion ohne relevante Trikuspidalinsuffizienz. Hinzu kommen technische Einschränkungen durch ein kleines Schallfenster und die Untersucherabhängigkeit (Galie et al. 2004). In der vorliegenden Studie wurde die transthorakale Echokardiographie ausnahmslos vom

gleichen erfahrenen Untersucher (Dr. med. Patrick Huppmann) durchgeführt, um die Untersucherabhängigkeit zu minimieren. Der Tatsache, dass der sPAP methodisch bedingt nur bei Patienten mit bestehender Trikuspidalinsuffizienz gemessen werden kann, kann entgegengesetzt werden, dass bei der Beurteilung des Befundes nicht allein ein erhöhter sPAP als beweisend galt, sondern vielmehr eine ganze Reihe von Parametern berücksichtigt wurden (siehe Tabelle 2.2). Darüber hinaus zeigten Studien, dass bei der Mehrheit der PH-Patienten (74 %) auch eine Trikuspidalinsuffizienz besteht und somit der rechtsventrikuläre Druck bestimmt werden kann (Ommen et al. 2000).

Trotzdem wird die Genauigkeit der Echokardiographie in der Literatur kontrovers diskutiert. Die meisten Studien zeigen eine positive Korrelation (0,57- 0,93) zwischen der Messung des sPAP durch die Echokardiographie und der Goldstandardmessung durch den RHK (Denton et al. 1997). Jedoch gibt es Studien, die nachweisen, dass der sPAP in einigen Fällen über- bzw. unterschätzt wird, wobei eine Unterschätzung mit  $p=0,033$  signifikant häufiger vorkam als eine Überschätzung (Fisher et al. 2009). Weiterhin gibt es mehrere Fallstudien, die falsch positiv gemessene Drücke belegen (Vachieri et al. 1998). Obwohl der Rechtsherzkatheter die zuverlässigste Methode zur Bestimmung des pulmonal-arteriellen Drucks bleibt (Vachieri and Coghlan 2009) und gerade bei erschweren Schallbedingungen zum Einsatz kommt, erwies sich die Echokardiographie in unserer Studie als relativ einfache und verlässliche Methode um den Verdachtsdiagnose einer Pulmonalen Hypertonie nach LTX zu stellen.

### **4.3 Bewertung der Echokardiographie als nicht invasive Untersuchungsmethode zur Detektion einer Pulmonalen Hypertonie**

#### **4.3.1 Schallbarkeit**

Bei 11 Patienten (14 %) konnte aufgrund schlechter Schallbedingungen keine Aussage über das Vorhandensein einer PH getroffen werden. Wie in der Literatur beschrieben, bestehen bei Patienten mit einer Lungengrunderkrankung erschwerte Schallbedingungen. Die Detektion einer PH mit nicht invasiven Mitteln gestaltet sich schwieriger (Carbone et al. 2005). Patienten, bei denen in der Echokardiographie das Vorliegen einer PH nicht beurteilt werden konnte, wurden signifikant häufiger mittels SLTX operiert. Bei Patienten nach SLTX scheinen ungünstigere Schallbedingungen vorzuliegen. Hierzu finden sich in der aktuellen Literatur keine weiteren Studien.

Demzufolge sind die Schallbedingungen bei 86 % der Patienten ausreichend bis gut und die Echokardiographie liefert zufriedenstellende Ergebnisse. In einer Studie über die Aussagekraft der Echokardiographie zur Bestimmung des Druckes im rechten und linken Ventrikel lieferten 71 % und 60 % der Untersuchungen richtige Ergebnisse (From et al. 2011). Vergleicht man die echokardiographischen Parameter, die zur Beurteilung einer PH dienen, zeigen sich signifikante Unterschiede in der PH- und Non-PH-Gruppe. Bis auf den rechtsventrikulären Durchmesser, der eher eine Rolle in der Verlaufskontrolle der PH spielt (Forfia et al. 2006) und sich in der PH- und Non-PH-Gruppe nicht unterscheidet, bestätigt sich bei der Beurteilung der Parameter mit messbaren funktionellen Unterschieden die klinische Relevanz der gewählten Einteilung.

#### **4.3.2 Ausschluss einer Linksherzerkrankung als Ursache der Pulmonalen Hypertonie**

Die Ejektionsfraktion, welche zur Abschätzung der Linksherzfunktion gemessen wurde, lieferte in beiden Gruppen gleiche Werte und lag bei allen Patienten bei über 55 %. Es besteht allerdings ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer geringgradigen Mitralinsuffizienz in den beiden Gruppen. Es zeigte sich in der PH-Gruppe häufiger eine geringgradige Mitralinsuffizienz in der Herzchographie. Aufgrund der leichten Ausprägung und fehlenden weiteren Vitien bei erhaltener LVEF (LVEF > 55 %) ist ein kausaler Zusammenhang von PH und Mitralinsuffizienz nicht sicher anzunehmen. Eine diastolische Herzinsuffizienz, welche vor allem bei SLTX mit vor LTX bestehender COPD oder IPF eine Rolle spielt, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht beurteilt. Auch die Lungenarterienembolie wurde in dieser Studie als mögliche Ursache für die PH nicht ausgeschlossen. Eine retrospektive Studie mit 280 Patienten zeigte eine niedrige Inzidenz (1,78 % ) von Lungenarterienembolie nach Lungentransplantation (Garcia-Salcedo et al. 2010).

#### **4.4 Beurteilung von EKG, Röntgen-Thorax und Laborwerten und Vergleich der Ergebnisse**

Auch das EKG und die Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden bei allen Patienten auf Rechtsherzbelastungszeichen hin untersucht, um die Validität der Echokardiographie abzuschätzen. Zeichen einer Rechtsherzbelastung kamen in der PH-Gruppe signifikant

häufiger vor. Allerdings wird das Auftreten von Rechtsherzbelastungszeichen im EKG und Röntgenthorax mit 55 % bzw. 90 % in der Literatur höher angegeben, als es in dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte (Olschewski et al. 2007). Das Auftreten von Vorhofflimmern wurde im EKG dokumentiert und ein unterschiedliches Vorkommen in den Vergleichsgruppen ausgeschlossen. Vorhofflimmer trat insgesamt nur bei 2 Patienten auf.

Die Bestimmung des BNP- und NT-pro-BNP-Levels gehören ebenfalls zur Diagnostik der PH (Cavagna et al. 2010). Viele Studien belegen den Zusammenhang und prognostischen Wert von PH und einem erhöhten BNP- und NT-Pro-BNP-Level (Leuchte et al. 2006; Casserly and Klinger 2009; Miura et al. 2010; Papakosta et al. 2011). Auch in unserer Studie zeigten sich signifikant erhöhte BNP- und NT-Pro-BNP-Blutplasmakonzentrationen in der PH-Gruppe. Eine positive Korrelation zwischen dem BNP-Level und dem sPAP in der Herzechokardiographie konnte nachgewiesen werden. Zwischen NT-Pro-BNP und sPAP zeigte sich keine Korrelation.

Allerdings zeigten Leuchte et al. in einer Studie über NT-Pro-BNP und Niereninsuffizienz als Prädiktor für die Mortalität bei PH einen Zusammenhang zwischen steigendem NT-Pro-BNP- und in geringerem Maße BNP-Level und einer bestehenden Niereninsuffizienz. Eine Niereninsuffizienz kommt bei 20 % der PH-Patienten vor und führt zu falschhohen Messwerten (Leuchte et al. 2007).

Durch die Nebenwirkungen von Immunsuppressiva, insbesondere durch den Einsatz von Cyclosporin A und Tacrolimus, kann es zur Niereninsuffizienz kommen (Neurohr et al. 2009) und damit zu erhöhten Blutplasmakonzentrationen von BNP und NT-Pro-BNP bei LTX-Patienten (Neurohr et al. 2009). Somit stellt sich die Frage, ob diese Laborparameter zur Beurteilung einer PH bei LTX-Patienten überhaupt geeignet sind. Durch einen Vergleich der Kreatininkonzentration im Blut in beiden Gruppen konnte schließlich bei gleichen Mittelwerten in den Gruppen von einer vergleichbaren Nierenfunktion ausgegangen werden und es konnten somit die signifikant höheren Werte von BNP und NT-Pro-BNP in die Ergebnisse einfließen. Die signifikant höheren BNP- und NT-Pro-BNP-Werte in der PH-Gruppe sprechen für die Relevanz der echokardiografischen Einschätzung.

In der Zusammenschau der Befunde hat sich die Echokardiographie als komplikationslose und leicht durchzuführende Methode bewährt, die es erlaubt, Patienten mit milder PH zu identifizieren.

## **4.5 Vergleich der funktionellen Ergebnisse**

### **4.5.1 6-Minuten-Gehttest**

Zur Beurteilung der Belastungsfähigkeit wurde der 6-Minuten-Gehtest angewandt, welcher in der PH- und Non-PH-Gruppe signifikant unterschiedliche Ergebnisse lieferte. Auch die Ergebnisse der Borg-Skala entsprechen diesem Bild. Patienten mit PH nach LTX sind demzufolge schlechter belastbar als diejenigen ohne PH. Studien zeigen, dass kürzere Gehstrecken bei PH-Patienten mit einer niedrigeren Herzleistung und einer erhöhten Mortalität korrelieren (Miyamoto et al. 2000). So hatten Patienten mit einer 6-MWD von weniger als 332 m eine niedrigere Überlebensrate als Patienten, die weitere Strecken zurücklegten (Miyamoto et al. 2000). In einer anderen Studie untersuchten Seoane et al. den Nutzen des 6-Minuten-Gehtests nach LTX und stellten fest, dass die 6-Minuten-Gehstrecke zwar keinen Prädiktor für die Mortalität darstellt, Patienten mit geringeren Gehstrecken allerdings einen Trend zu einem schlechteren funktionellen Ergebnis insgesamt zeigten (Seoane et al. 2010). Also lassen sich mit der zurückgelegten Distanz im 6-Minuten-Gehtest durchaus Rückschlüsse auf das funktionelle Ergebnis und möglicherweise eine höhere Mortalität ziehen. Die PH nach LTX scheint in dieser Untersuchung einen weiteren Risikofaktor für ein schlechteres Ergebnis darzustellen.

### **4.5.2 Lungenfunktionsparameter und Blutgasanalyse**

Die Lungenfunktionsmessung mit Messung der Diffusionskapazität und die BGA liefern weitere diagnostische Parameter und zeigen bzgl. des Sauerstoffpartialdrucks signifikant niedrigere Werte in der PH-Gruppe. Studien zeigten, dass bei Vorhandensein einer PH nur eine leichte Erniedrigung des  $pO_2$  zu erwarten ist (Galie et al. 2004).

Weitere Lungenfunktionsparameter wie die Diffusionskapazität, der FEV<sub>1</sub>, die TLC und die VC zeigten keine signifikant unterschiedlichen Werte, jedoch einen Trend hin zu schlechteren Werten in der PH-Gruppe.

## 4.6 Pulmonale Hypertonie vor und nach Transplantation

Die PH vor LTX ist in beiden Gruppen, der PH- wie der Non-PH-Gruppe, gleich verteilt. In beiden Gruppen hatten ca. 70 % der Patienten eine PH vor LTX. Die Daten in unserer Kohorte lassen vermuten, dass die PH vor LTX keinen Einfluss auf die Entwicklung nach LTX hat. Eine Studie über den Effekt der PH auf das Posttransplantationsergebnis von Patienten mit einer Lungenerkrankung im Endstadium zeigte keine Unterschiede zwischen Patienten mit PH und Patienten ohne PH vor LTX (Omari et al. 2011). Insbesondere waren BOS-freies Intervall und die Mortalität nach 3 und 5 Jahren in beiden Gruppen gleich (Omari et al. 2011). Eine weitere Studie über Retransplantationen beschäftigte sich mit dem Zusammenhang von PH vor erster und zweiter LTX und dem funktionellen Ergebnis nach Retransplantation von Patienten, die davor unter einer PH litten. Auch in dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten und dem funktionellen Ergebnis vor der ersten und zweiten Transplantation bzw. nach der Retransplantation festgestellt werden (Tonelli et al. 2012). Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass eine PH vor LTX nicht persistiert und auch nicht mit einer PH Post-LTX assoziiert ist, vielmehr handelt es sich bei der PH nach LTX um eine de novo Erkrankung.

## 4.7 Bedeutung des Transplantationsverfahrens

Die SLTX wurde in der PH-Gruppe signifikant häufiger durchgeführt, was vermuten lässt, dass SLTX-Patienten ein größeres Risiko haben eine PH zu entwickeln. Der Zusammenhang lässt sich nächstliegend über die BOS erklären. Studien zur Entwicklung von BOS nach LTX zeigen eine signifikant höhere Inzidenz von BOS nach SLTX (Levine 2002) im Vergleich zur DLTX. Folglich scheint das SLTX-Verfahren das Auftreten einer BOS und damit auch einer PH zu begünstigen.

Vergleicht man in dieser Studie das funktionelle Ergebnis von SLTX-Patienten mit DLTX-Patienten, gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es ergibt sich ein leichter Trend im Vergleich der Vitalkapazität. Hier erreichen DLTX-Patienten mit PH bessere Werte als SLTX-Patienten mit PH. Dieser Befund ist durch die insgesamt verminderte Totalkapazität bei SLTX-Patienten bedingt und wird auch in der Literatur so beschrieben (Mason et al. 2008). Außerdem entspricht der Unterschied zwischen DLTX- und SLTX- Patienten bzgl. der Vitalkapazität in der PH-Gruppe dem in der Non-

PH-Gruppe. Eine Studie mit lungentransplantierten Patienten und IPF als Grunderkrankung zeigt signifikant bessere funktionelle Ergebnisse (6-MWD, DLCO, FVC und Best-FEV1) der Patienten, welche Doppellungen transplantiert wurden (Neurohr et al. 2010). Dies bestätigt eine weitere Studie, welche das Ergebnis von IPF-Patienten und DLTX vs. SLTX untersuchte (Force et al. 2011). Ebenso zeigt sie eine höhere Infektionsrate sowie eine größere Anzahl von BOS als Todesursache bei SLTX-Patienten (Neurohr et al. 2010). Weitere Studien bestätigen dieses Bild, es ergeben sich höhere Mortalitätsraten und ein schlechteres funktionelles Ergebnis bei der SLTX (Mason et al. 2008; Christie et al. 2010).

#### **4.8 Pulmonale Hypertonie und Bronchiolitis-obliterans-Syndrom**

Zu der Überlegung, welche weiteren Einflussfaktoren bei der PH eine Rolle spielen, wurde die Prävalenz von BOS in beiden Gruppen betrachtet. Entsprechend der Annahme, dass das BOS die Entwicklung einer PH begünstigt, zeigte unsere Studie ein häufigeres Vorkommen von BOS in der PH-Gruppe.

In einer komplexen Tabelle (Tabelle 3.6) zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied im 6-Minuten-Gehtest zwischen Patienten mit BOS und PH und den anderen Gruppen. Patienten mit PH und BOS legen deutlich kürzere Distanzen zurück als Patienten mit alleiniger BOS oder PH. Vergleicht man Patienten mit alleiniger BOS oder PH mit Patienten, die weder an PH noch BOS erkrankt sind, ergeben sich keine Unterschiede bzgl. des 6-MWD. Diese Ergebnisse zeigen demnach beim Auftreten von PH und zusätzlichem BOS eine weitere Verschlechterung des funktionellen Ergebnisses.

Der Sauerstoffpartialdruck unterscheidet sich statistisch signifikant zwischen Patienten mit BOS und PH und Patienten mit alleiniger BOS, während der Unterschied zwischen Patienten mit alleiniger PH und Patienten ohne eine der beiden Komplikationen nur einen schwachen Trend zum statistischen Unterschied zeigt. Der FEV-1-Wert ist in der Gruppe mit PH und BOS durchschnittlich schlechter als in der BOS-freien Gruppe mit PH. Zuletzt unterscheidet sich der BNP-Wert in den Gruppen mit PH hochsignifikant von den Gruppen ohne PH. Dies bestärkt die Aussagekraft des BNP-Werts in der Diagnostik der PH. Bei allen anderen Parametern ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Literatur findet man nur wenig über den Zusammenhang von BOS und PH nach LTX. Nathan et al. veröffentlichten 2008 die erste Studie in diesem Kontext. 80 LTX-Patienten mit BOS wurden im RHK auf PH überprüft. 32,5 % hatte dabei einen mPAP > 25 mmHg und damit definitionsgemäß eine PH (Nathan et al. 2008).

Erklärungsversuche für die Komorbidität von PH und BOS findet man in der Literatur dennoch. In einer Studie über mikrovaskuläre Veränderungen von BOS-Patienten wurde gezeigt, dass ein verminderter Durchmesser der Luftwege mit einer verminderten Blutversorgung derselben assoziiert ist (Luckraz et al. 2006). Durch die reduzierte Anzahl an versorgenden Gefäßen erhöht sich der Druck in den übrigen Gefäßen. Da Drücke im kleinen Kreislauf retrograd übertragen werden (Nagasaka et al. 1984), resultiert aus einem Druckanstieg im Bereich der Bronchusversorgung ein Anstieg in der gesamten Lungenstrombahn und damit eine PH. Demzufolge führten eine verminderte Blutversorgung der Bronchien dieser Pathogenese zu einer PH und einem BOS. Was jedoch die Ursache für diese mikrovaskulären Prozesse ist, ist unbekannt. Es gibt gewisse Stimuli wie Hypoämie, chronische Entzündungsreaktion oder starke Scherkräfte, die zu einem *Remodeling* der Widerstandsgefäße mit Zunahme der Wanddicke und Abnahme des Durchmessers und einer verminderten Anzahl an Blutgefäßen in der Lunge führen (Hopkins and McLoughlin 2002). Stimuli dieser Art findet man in einer Vielzahl von chronischen Lungenerkrankungen. So könnten auch Scherkräfte die Häufung der PH bei SLTX erklären, da ja mehr Blut durch die transplantierte Lunge fließt.

Abstoßungsreaktionen, die auch die Lungengefäße betreffen, sind zwar in der Literatur beschrieben, mit einer Inzidenz von 0,5- 1,4 % als Ursache für das gemeinsame Auftreten von BOS und PH eher unwahrscheinlich (Snell et al. 2007).

Hypoxämie kann zur Entwicklung einer PH führen (Olschewski et al. 2001) und ist bei Patienten mit BOS beschrieben (Nathan et al. 2008). Ob sie eine PH verursachen kann bleibt unklar. Zumal die Lungenfunktion von LTX-Patienten besonders engmaschig kontrolliert wird und es deswegen unwahrscheinlich erscheint, dass eine Hypoxämie so lange untherapiert bleibt, bis es zur Entwicklung einer PH kommt. Experimente in Ratten zeigten allerdings einen leichten Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks unter Hypoxämie bereits nach 2 Tagen (Caruso et al. 2010).

Es konnte bestätigt werden, dass die PH wie in vielen anderen chronischen Lungenerkrankungen das funktionelle Ergebnis von BOS-Patienten verschlechtert (Shorr et al. 2005; Lettieri et al. 2006; Trad et al. 2006). Allerdings bleibt der genaue Pathomechanismus, welcher zur gemeinsamen Entwicklung beider Erkrankungen führt unklar.

Nathan et al. untersuchten in ihrer Studie die Prävalenz von PH bei BOS-Patienten. Dabei vertraten sie die Theorie, dass PH als Folge eines BOS auftrete bzw. beide sich durch einen gemeinsamen Risikofaktor bedingen. Wie sich das alleinige Auftreten von PH nach LTX erklären lässt, kann so allerdings nicht erklärt werden. Möglicherweise handelt es sich bei der PH nach LTX auch um eine eigenständige Komplikation nach LTX. Hierzu bedarf es weiterführenden Untersuchungen.

## **4.9 Transplantationsindikation und Pulmonale Hypertonie**

Die Grunderkrankungen waren in beiden Gruppen weitgehend gleich verteilt. COPD war in der PH-Gruppe zwar häufiger Transplantationsursache, allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Bei der Entwicklung von PH bei COPD-Patienten werden ähnliche Faktoren diskutiert wie bei BOS und PH. Hypoxie und ein *Remodeling* der Gefäße spielen eine Rolle (Zakyntinos et al. 2011). Der genaue Zusammenhang ist nicht vollständig verstanden (Minai et al. 2010).

## **4.10 Ausblick**

Zusammenfassend kann man sagen, dass an möglichen Einflussfaktoren, die zum Auftreten einer PH nach LTX führen, vor allem das BOS in Betracht gezogen werden sollten. BOS und PH scheinen in einigen Fällen in direktem Zusammenhang zu stehen und es sollte weiter abgeklärt werden, ob ein therapeutisches Eingreifen in frühen Phasen der PH zu einem besseren funktionellen Ergebnis insgesamt führt. Den Zusammenhang des gemeinsamen Auftretens von BOS und PH erklären zahlreiche Modelle. Allerdings bleibt unklar, welche Faktoren beim alleinigen Auftreten einer PH eine Rolle spielen. Die Lungenarterienembolie, welche in dieser Arbeit nicht systematisch ausgeschlossen werden konnte, könnte eine Rolle spielen. Die Ursache der PH sollte hierzu durch weitere diagnostische Tests wie eine Lungenzintigraphie oder eine Computertomographie des Thorax weiter untersucht werden. Außerdem

sollte eine invasive PH-Diagnostik zur Bestätigung des echokardiographischen Ergebnisses in Erwägung gezogen werden. Auch scheint es nicht ausgeschlossen, dass das Auftreten einer PH nach LTX eine eigenständige Komplikation nach LTX ist. Fest steht, dass die PH das funktionelle Ergebnis von LTX-Patienten verschlechtert und ein Screening auf PH in der Nachsorge der LTX ein wichtiger Bestandteil sein sollte. Hier hat sich in der vorliegenden Studie die Echokardiographie als einfach durchzuführende und nicht-invasive Methode bewährt.

Nach intensiver Literaturrecherche stellten wir fest, dass die PH nach LTX in der Literatur zwar beschrieben, aber nicht näher untersucht ist. Unsere Studie ist somit die erste, die sich konkret mit dem funktionellen Ergebnis von PH-Patienten nach LTX auseinandersetzt und mögliche Einflussfaktoren diskutiert. Diese Arbeit kann und sollte als Grundlage für weitere Forschung in diesem Bereich dienen. So wirft die abschließende Betrachtung der Ergebnisse Fragen auf, die in weiterführenden Studien aufgegriffen werden können. Wichtige Aspekte hierbei erscheinen mir vor allem die Klärung des genauen Zusammenhangs von BOS und PH sowie die Ursache des alleinigen Auftretens einer PH nach LTX.

Auch wenn die Ergebnisse durch eine geringe Studiengröße limitiert sind, ist es gelungen, die klinische Bedeutung der PH nach LTX zu belegen und eine Basis für weitere Forschung zu schaffen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Lungentransplantation ist ein seit Anfang der 90iger Jahre etabliertes Verfahren zur Behandlung von Lungenerkrankungen im Endstadium. Weltweit werden derzeit 3000 Patienten jährlich lungentransplantiert. Die Transplantation wird eingesetzt wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten erschöpft sind. Allerdings ist die Lebenserwartung nach Lungentransplantation, auch wenn sie mittlerweile bei ca. 50 % nach 5 Jahren liegt, noch nicht zufriedenstellend. Eine der wichtigsten Komplikationen nach Lungentransplantation stellt das chronische Transplantatversagen dar.

Die Pulmonale Hypertonie ist eine Erkrankung, deren Auftreten nach Lungentransplantation bisher kaum untersucht wurde. Die vorliegende Arbeit dient der Erfassung der pulmonalen Hypertonie nach Lungentransplantation, dem Vergleich der Grundcharakteristika und Ergebnisse von Patienten mit und ohne Pulmonale Hypertonie und der Detektion von Einflussfaktoren. Patienten aus dem Nachsorgeprogramm der Munich Lung Transplantation Group wurden konsekutiv und prospektiv mittels Echokardiographie auf pulmonale Hypertonie untersucht. Bei 22 % ergab sich echokardiographisch der Verdacht einer Pulmonalen Hypertonie. Das funktionelle Ergebnis dieser Patienten wurde mit dem der Gruppen ohne Pulmonale Hypertonie verglichen. Die Schallbarkeit war bei 86 % der Patienten ausreichend bis gut und die Echokardiographie erwies sich damit als geeignete Methode, um eine pulmonale Hypertonie zu diagnostizieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben keinen Zusammenhang zwischen einer pulmonalen Hypertonie vor und nach Lungentransplantation. Die pulmonale Hypertonie nach Lungentransplantation scheint keine rekurrente sondern eine de novo Erkrankung zu sein.

Die Einzellungentransplantation kam bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie häufiger vor und scheint ein Auftreten der Pulmonalen Hypertonie zu begünstigen. Dieser Zusammenhang lässt sich über ein zusätzliches Auftreten eines Bronchiolitis-obliterans-Syndroms erklären. Wie in der Diskussion erklärt, führt eine Einzellungentransplantation signifikant häufiger zu einem Bronchiolitis-obliterans-

Syndrom, welches wiederum möglicherweise das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie begünstigt. Zusätzlich könnten die verstärkten Scherkräfte in der transplantierten Lunge zu Entstehung einer PH beitragen.

Beim Vergleich von Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Patienten ohne pulmonale Hypertonie ergaben sich signifikante Unterschiede im 6-Minuten-Gehtest und dem Sauerstoffpartialdruck. Ein Trend hin zur statistischen Signifikanz ergab sich bei mehreren weiteren Lungenfunktionsparametern. Die pulmonale Hypertonie ist assoziiert mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis von lungentransplantierten Patienten. Um die Ursachen der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie nach Lungentransplantation zu evaluieren wurden mögliche Einflussfaktoren diskutiert.

Ein Bronchiolitis-obliterans-Syndrom kam bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie signifikant häufiger vor als bei Patienten ohne pulmonale Hypertonie. Das gemeinsame Auftreten von Pulmonaler Hypertonie und Bronchiolitis-obliterans-Syndrom scheint das funktionelle Ergebnis entscheidend zu verschlechtern. Es besteht der Verdacht, dass ein Bronchiolitis-obliterans-Syndrom zu einer pulmonalen Hypertonie führen kann. Wie sich allerdings das alleinige Auftreten einer Pulmonalen Hypertonie erklären lässt, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht erklärt werden. Hierfür sind weitere Studien erforderlich. Keinen Einfluss auf das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie hat nach den vorliegenden Ergebnissen die Grunderkrankung der Patienten.

Insgesamt ist die Pulmonale Hypertonie eine Erkrankung, die mit relevanter Häufigkeit nach Lungentransplantation auftritt und vor allem bei einem zusätzlichen Bronchiolitis-obliterans-Syndrom die Belastbarkeit und das funktionelle Ergebnis deutlich einschränkt. Im Nachsorgeprogramm nach Lungentransplantation wäre so neben einer regelmäßigen Untersuchung auf ein Bronchiolitis-obliterans-Syndrom auch ein Screening auf Pulmonale Hypertonie sinnvoll. Zwar ist die Pulmonale Hypertonie nicht kurativ behandelbar, aber ein rascher Progress der Erkrankung kann medikamentös in bestimmten Fällen verhindert werden.

Die Pulmonale Hypertonie scheint eine relevante Spätkomplikation nach Lungentransplantation zu sein. Zukünftige Arbeiten werden vor allem auch den Nutzen eines frühzeitigen Screenings und einer medikamentösen Therapie klären müssen.

## 6 VERZEICHNISSE

### 6.1 Literaturverzeichnis

- Anderson, J. R. and J. J. Nawarskas (2010). "Pharmacotherapeutic management of pulmonary arterial hypertension." Cardiol Rev **18**(3): 148-162.
- ATS (2002). "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test." Am J Respir Crit Care Med **166**(1): 111-117.
- Avery, R. K. (2006). "Infections after lung transplantation." Semin Respir Crit Care Med **27**(5): 544-551.
- Badesch, D. B., E. C. Orton, L. M. Zapp, J. Y. Westcott, J. Hester, N. F. Voelkel and K. R. Stenmark (1989). "Decreased arterial wall prostaglandin production in neonatal calves with severe chronic pulmonary hypertension." Am J Respir Cell Mol Biol **1**(6): 489-498.
- Beuckelmann, D. J. (1997). "[Pulmonary hypertension]." Internist (Berl) **38**(10): 1020-1033.
- Borg, G. and H. Linderholm (1970). "Exercise performance and perceived exertion in patients with coronary insufficiency, arterial hypertension and vasoregulatory asthenia." Acta Med Scand **187**(1-2): 17-26.
- Bossone, E., T. H. Duong-Wagner, G. Paciocco, H. Oral, M. Ricciardi, D. S. Bach, M. Rubenfire and W. F. Armstrong (1999). "Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension." J Am Soc Echocardiogr **12**(8): 655-662.
- Brooks, D. G. (2002). "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test." Am J Respir Crit Care Med **166**(1): 111-117.
- Carbone, R., E. Bossone, G. Bottino, A. Monselise and M. Rubenfire (2005). "Secondary pulmonary hypertension--diagnosis and management." Eur Rev Med Pharmacol Sci **9**(6): 331-342.
- Caruso, P., M. R. MacLean, R. Khanin, J. McClure, E. Soon, M. Southgate, R. A. MacDonald, J. A. Greig, K. E. Robertson, R. Masson, L. Denby, Y. Dempsie, L. Long, N. W. Morrell and A. H. Baker (2010). "Dynamic changes in lung microRNA profiles during the development of pulmonary hypertension due to chronic hypoxia and monocrotaline." Arterioscler Thromb Vasc Biol **30**(4): 716-723.
- Casserly, B. and J. R. Klinger (2009). "Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent." Drug Des Devel Ther **3**: 269-287.
- Cavagna, L., R. Caporali, C. Klersy, S. Ghio, R. Albertini, L. Scelsi, R. Moratti, C. Bonino and C. Montecucco (2010). "Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis." J Rheumatol **37**(10): 2064-2070.
- Christie, J. D., L. B. Edwards, A. Y. Kucheryavaya, P. Aurora, F. Dobbels, R. Kirk, A. O. Rahmel, J. Stehlik and M. I. Hertz (2010). "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010." J Heart Lung Transplant **29**(10): 1104-1118.
- Christie, J. D., L. B. Edwards, A. Y. Kucheryavaya, C. Benden, F. Dobbels, R. Kirk, A. O. Rahmel, J. Stehlik and M. I. Hertz (2011). "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011." J Heart Lung Transplant **30**(10): 1104-1122.

- Cirillo, P., P. Golino, M. Ragni, C. Battaglia, F. Pacifico, S. Formisano, C. Buono, M. Condorelli and M. Chiariello (1999). "Activated platelets and leucocytes cooperatively stimulate smooth muscle cell proliferation and proto-oncogene expression via release of soluble growth factors." Cardiovasc Res **43**(1): 210-218.
- Cooper, J. D., G. A. Patterson and E. P. Trulock (1994). "Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. Washington University Lung Transplant Group." J Thorac Cardiovasc Surg **107**(2): 460-470; discussion 470-461.
- D'Alonzo, G. E., R. J. Barst, S. M. Ayres, E. H. Bergofsky, B. H. Brundage, K. M. Detre, A. P. Fishman, R. M. Goldring, B. M. Groves, J. T. Kernis and et al. (1991). "Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry." Ann Intern Med **115**(5): 343-349.
- De Soyza, A. G., J. H. Dark, D. V. Parums, A. Curtis and P. A. Corris (2001). "Donor-acquired small cell lung cancer following pulmonary transplantation." Chest **120**(3): 1030-1031.
- Denton, C. P., J. B. Cailles, G. D. Phillips, A. U. Wells, C. M. Black and R. M. Bois (1997). "Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis." Br J Rheumatol **36**(2): 239-243.
- Dierich, M., T. Fuehner, T. Welte, A. Simon and J. Gottlieb (2009). "[Lung transplantation. Indications, long-term results and special impact of follow-up care]." Internist (Berl) **50**(5): 561-571.
- Dumonceaux, M., C. Knoop, B. Rondelet and M. Estenne (2009). "[Complications of lung transplantation: perioperative complications, acute and chronic rejection.]" Rev Mal Respir **26**(6): 639-653.
- Estenne, M., J. R. Maurer, A. Boehler, J. J. Egan, A. Frost, M. Hertz, G. B. Mallory, G. I. Snell and S. Yousem (2002). "Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria." J Heart Lung Transplant **21**(3): 297-310.
- Fisher, M. R., P. R. Forfia, E. Chamera, T. Houston-Harris, H. C. Champion, R. E. Girgis, M. C. Corretti and P. M. Hassoun (2009). "Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension." Am J Respir Crit Care Med **179**(7): 615-621.
- Flachskampf, F. A., Ed. (2006). Kursbuch Echokardiographie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Force, S. D., P. Kilgo, D. C. Neujahr, A. Pelaez, A. Pickens, F. G. Fernandez, D. L. Miller and C. Lawrence (2011). "Bilateral lung transplantation offers better long-term survival, compared with single-lung transplantation, for younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Ann Thorac Surg **91**(1): 244-249.
- Forfia, P. R., M. R. Fisher, S. C. Mathai, T. Houston-Harris, A. R. Hemnes, B. A. Borlaug, E. Chamera, M. C. Corretti, H. C. Champion, T. P. Abraham, R. E. Girgis and P. M. Hassoun (2006). "Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension." Am J Respir Crit Care Med **174**(9): 1034-1041.
- From, A. M., C. S. Lam, S. R. Pitta, P. V. Kumar, K. A. Balbissi, J. D. Booker, I. M. Singh, P. Sorajja, G. S. Reeder and B. A. Borlaug (2011). "Bedside assessment of cardiac hemodynamics: the impact of noninvasive testing and examiner experience." Am J Med **124**(11): 1051-1057.
- Fuso, L., F. Baldi and A. D. Perna (2011). "Therapeutic strategies in pulmonary hypertension." Front Pharmacol **2**: 21.
- Galie, N., M. M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J. L. Vachiery, J. A. Barbera, M. Beghetti, P. Corris, S. Gaine, J. S. Gibbs, M. A. Gomez-Sanchez, G. Jondeau,

- W. Klepetko, C. Opitz, A. Peacock, L. Rubin, M. Zellweger and G. Simonneau (2009). "Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)." Eur Heart J **30**(20): 2493-2537.
- Galie, N., A. Torbicki, R. Barst, P. Darteville, S. Haworth, T. Higenbottam, H. Olschewski, A. Peacock, G. Pietra, L. J. Rubin, G. Simonneau, S. G. Priori, M. A. Garcia, J. J. Blanc, A. Budaj, M. Cowie, V. Dean, J. Deckers, E. F. Burgos, J. Lekakis, B. Lindahl, G. Mazzotta, K. McGregor, J. Morais, A. Oto, O. A. Smiseth, J. A. Barbera, S. Gibbs, M. Hoeper, M. Humbert, R. Naeije and J. Pepke-Zaba (2004). "Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **25**(24): 2243-2278.
- Garcia-Salcedo, J. A., M. M. de la Torre, M. Delgado, M. Paradela, E. M. Fieira, D. Gonzalez, R. Fernandez and J. M. Borro (2010). "Complications during clinical evolution in lung transplantation: pulmonary embolism." Transplant Proc **42**(8): 3220-3221.
- Ghosh, S., R. Latimer and D. Tew (1990). "Airway obstruction in lungs obtained from an asthmatic donor complicating heart-lung transplantation." Anesthesiology **73**(6): 1270-1271.
- Gottlieb, J., T. Welte, M. M. Hoper, M. Struber and J. Niedermeyer (2004). "[Lung transplantation. Possibilities and limitations]." Internist (Berl) **45**(11): 1246-1259.
- Hoeper, M. M., S. Andreas, A. Bastian, M. Claussen, H. A. Ghofrani, M. Gorenflo, C. Grohe, A. Gunther, M. Halank, P. Hammerl, M. Held, S. Kruger, T. J. Lange, F. Reichenberger, A. Sablotzki, G. Staehler, W. Stark, H. Wirtz, C. Witt and J. Behr (2011). "[Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]." Pneumologie **65**(4): 208-218.
- Hoeper, M. M., H. A. Ghofrani, M. Gorenflo, E. Grunig, D. Schranz and S. Rosenkranz (2010). "[Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]." Pneumologie **64**(7): 401-414.
- Hopkins, N. and P. McLoughlin (2002). "The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodelling, rarefaction or angiogenesis?" J Anat **201**(4): 335-348.
- Klepetko, W. and C. Aigner (2010). Lungentransplantation. Herzchirurgie. Berlin Heidelberg New York, Gerhard Ziemer, Axel Haverich. **IV**: 817-829.
- Knoop, C., M. Dumonceaux, B. Rondelet and M. Estenne (2010). "[Complications of lung transplantation]." Rev Mal Respir **27**(4): 365-382.
- Leschke, M., A. Wadlich, S. Waldenmaier and M. Faehling (2009). "[Diagnostics in pulmonary hypertension]." Internist (Berl) **50**(9): 1086, 1088-1090, 1092-1100.
- Lettieri, C. J., S. D. Nathan, S. D. Barnett, S. Ahmad and A. F. Shorr (2006). "Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis." Chest **129**(3): 746-752.
- Leuchte, H. H., R. A. Baumgartner, M. E. Nounou, M. Vogeser, C. Neurohr, M. Trautnitz and J. Behr (2006). "Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease." Am J Respir Crit Care Med **173**(7): 744-750.
- Leuchte, H. H., M. El-Nounou, J. C. Tuerpe, B. Hartmann, R. A. Baumgartner, M. Vogeser, O. Muehling and J. Behr (2007). "N-terminal pro-brain natriuretic

- peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension." Chest **131**(2): 402-409.
- Levine, S. M. (2002). "Lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome: are two lungs better than one?" Chest **122**(4): 1112-1114.
- Luckraz, H., M. Goddard, K. McNeil, C. Atkinson, L. D. Sharples and J. Wallwork (2006). "Is obliterative bronchiolitis in lung transplantation associated with microvascular damage to small airways?" Ann Thorac Surg **82**(4): 1212-1218.
- Mason, D. P., J. Rajeswaran, S. C. Murthy, A. M. McNeill, M. M. Budev, A. C. Mehta, G. B. Pettersson and E. H. Blackstone (2008). "Spirometry after transplantation: how much better are two lungs than one?" Ann Thorac Surg **85**(4): 1193-1201, 1201 e1191-1192.
- Mathai, S. C., C. T. Sibley, P. R. Forfia, J. O. Mudd, M. R. Fisher, R. J. Tedford, N. Lechtzin, D. Boyce, L. K. Hummers, T. Houston, A. L. Zaiman, R. E. Girgis and P. M. Hassoun (2011). "Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension." J Rheumatol **38**(11): 2410-2418.
- Minai, O. A., A. Chaouat and S. Adnot (2010). "Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective." Chest **137**(6 Suppl): 39S-51S.
- Miura, Y., Y. Fukumoto, K. Sugimura, M. Oikawa, M. Nakano, S. Tatebe, S. Miyamichi, K. Satoh and H. Shimokawa (2010). "Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension." Circ J **74**(9): 1965-1971.
- Miyamoto, S., N. Nagaya, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, M. Fujita, N. Nakanishi and K. Miyatake (2000). "Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing." Am J Respir Crit Care Med **161**(2 Pt 1): 487-492.
- Mukerjee, D., D. St George, C. Knight, J. Davar, A. U. Wells, R. M. Du Bois, C. M. Black and J. G. Coghlan (2004). "Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis." Rheumatology (Oxford) **43**(4): 461-466.
- Mukoyama, M., K. Nakao, Y. Saito, Y. Ogawa, K. Hosoda, S. Suga, G. Shirakami, M. Jougasaki and H. Imura (1990). "Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone." Lancet **335**(8692): 801-802.
- Nagasaka, Y., J. Bhattacharya, S. Nanjo, M. A. Gropper and N. C. Staub (1984). "Micropuncture measurement of lung microvascular pressure profile during hypoxia in cats." Circ Res **54**(1): 90-95.
- Nathan, S. D., O. A. Shlobin, S. Ahmad, S. D. Barnett, N. A. Burton, M. T. Gladwin and R. F. Machado (2008). "Pulmonary hypertension in patients with bronchiolitis obliterans syndrome listed for retransplantation." Am J Transplant **8**(7): 1506-1511.
- Nathan, S. D., O. A. Shlobin, S. Ahmad, J. Koch, S. D. Barnett, N. Ad, N. Burton and K. Leslie (2008). "Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Respiration **76**(3): 288-294.
- Neurohr, C. and J. Behr (2011). "[Immunosuppression and infection prophylaxis after lung transplantation]." Pneumologie **65**(2): 94-102.
- Neurohr, C., P. Huppmann, D. Thum, W. Leuschner, W. von Wulffen, T. Meis, H. Leuchte, R. Baumgartner, G. Zimmermann, R. Hatz, S. Czerner, L. Frey, P. Ueberfuhr, I. Bittmann and J. Behr (2010). "Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Transpl Int **23**(9): 887-896.

- Neurohr, C., P. Huppmann, D. Thum, W. Leuschner, W. von Wulffen, T. Meis, H. Leuchte, R. Baumgartner, G. Zimmermann, R. Hatz, S. Czerner, L. Frey, P. Ueberfuhr, I. Bittmann and J. Behr (2010). "Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Transpl Int.
- Neurohr, C., P. Huppmann, G. Zimmermann, H. Leuchte, R. Baumgartner, R. Hatz, L. Frey, P. Ueberfuhr, I. Bittmann, J. Behr and B. Reichart (2009). "Tacrolimus and mycophenolate mofetil as first line immunosuppression after lung transplantation." Transpl Int **22**(6): 635-643.
- Olschewski, H., M. M. Hoeper, M. M. Borst, R. Ewert, E. Grunig, F. X. Kleber, B. Kopp, C. Opitz, F. Reichenberger, A. Schmeisser, D. Schranz, I. Schulze-Neick, H. Wilkens, J. Winkler and H. Worth (2007). "[Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]." Clin Res Cardiol **96**(5): 301-330.
- Olschewski, H., F. Rose, E. Grunig, H. A. Ghofrani, D. Walmrath, R. Schulz, R. Schermuly, F. Grimminger and W. Seeger (2001). "Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension." J Lab Clin Med **138**(6): 367-377.
- Omari, M. K., S. A. Smith, G. Jacobsen and V. Kaza (2011). "Effect of pulmonary hypertension in patients with end-stage lung disease on posttransplantation outcomes." Transplant Proc **43**(5): 1881-1886.
- Ommen, S. R., R. A. Nishimura, D. G. Hurrell and K. W. Klarich (2000). "Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study." Mayo Clin Proc **75**(1): 24-29.
- Oosterlee, A. and A. O. Rahmel (2011). Eurotransplant International Foundation, Annual Report 2011.
- Papakosta, D., G. Pitsiou, Z. Daniil, M. Dimadi, E. Stagaki, A. Rapti, K. Antoniou, A. Tzouveleki, T. Kontakiotis, S. Tryfon, V. Polychronopoulos and D. Bouros (2011). "Prevalence of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Correlation with Physiological Parameters." Lung.
- Parada, M. T., A. Alba and C. Sepulveda (2010). "Early and late infections in lung transplantation patients." Transplant Proc **42**(1): 333-335.
- Pasque, M. K., J. D. Cooper, L. R. Kaiser, D. A. Haydock, A. Triantafyllou and E. P. Trulock (1990). "Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience." Ann Thorac Surg **49**(5): 785-791.
- Patterson, G. A., J. D. Cooper, B. Goldman, R. D. Weisel, F. G. Pearson, P. F. Waters, T. R. Todd, H. Scully, M. Goldberg and R. J. Ginsberg (1988). "Technique of successful clinical double-lung transplantation." Ann Thorac Surg **45**(6): 626-633.
- Peacock, A. J. (1999). "Primary pulmonary hypertension." Thorax **54**(12): 1107-1118.
- Pellegrino, R., G. Viegi, V. Brusasco, R. O. Crapo, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, C. P. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M. R. Miller, D. Navajas, O. F. Pedersen and J. Wanger (2005). "Interpretative strategies for lung function tests." Eur Respir J **26**(5): 948-968.
- Pizanis, N., J. Heckmann, K. Tsagakis, P. Tossios, P. Massoudy, D. Wendt, H. Jakob and M. Kamler (2010). "Lung transplantation using donors 55 years and older: is it safe or just a way out of organ shortage?" Eur J Cardiothorac Surg.
- Platoshyn, O., V. A. Golovina, C. L. Bailey, A. Limsuwan, S. Krick, M. Juhaszova, J. E. Seiden, L. J. Rubin and J. X. Yuan (2000). "Sustained membrane depolarization and pulmonary artery smooth muscle cell proliferation." Am J Physiol Cell Physiol **279**(5): C1540-1549.

- Quanjer, P. H., G. J. Tammeling, J. E. Cotes, O. F. Pedersen, R. Peslin and J. C. Yernault (1993). "Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society." Eur Respir J Suppl **16**: 5-40.
- Rosenkranz, S. (2007). "Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment." Clin Res Cardiol **96**(8): 527-541.
- Sagnella, G. A. (2001). "Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides." Ann Clin Biochem **38**(Pt 2): 83-93.
- Schacke, H., W. D. Docke and K. Asadullah (2002). "Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids." Pharmacol Ther **96**(1): 23-43.
- Seoane, L., S. Alex, C. Pirtle, M. Gupta, D. E. Taylor, V. G. Valentine and L. M. Arcement (2010). "Utility of the 6-minute walk test following lung transplantation." Ochsner J **10**(4): 227-230.
- Shorr, A. F., D. L. Helman, D. B. Davies and S. D. Nathan (2005). "Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics." Eur Respir J **25**(5): 783-788.
- Sims, K. D. and E. A. Blumberg (2011). "Common infections in the lung transplant recipient." Clin Chest Med **32**(2): 327-341.
- Snell, G. I., A. Boehler, A. R. Glanville, K. McNeil, J. P. Scott, S. M. Studer, J. Wallwork, G. Westall, M. R. Zamora and S. Stewart (2007). "Eleven years on: a clinical update of key areas of the 1996 lung allograft rejection working formulation." J Heart Lung Transplant **26**(5): 423-430.
- St John Sutton, M. and S. E. Wiegers (2000). "The Tei index - a role in the diagnosis of heart failure?" Eur Heart J **21**(22): 1822-1824.
- Stallone, G., B. Infante, G. Grandaliano and L. Gesualdo (2009). "Management of side effects of sirolimus therapy." Transplantation **87**(8 Suppl): S23-26.
- Stewart, D. J., R. D. Levy, P. Cernacek and D. Langleben (1991). "Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease?" Ann Intern Med **114**(6): 464-469.
- Strüber, M. and H. Reichenspurner (2011). "Die Einführung des Lungenallokations-Scores für die Lungentransplantation in Deutschland." Dtsch Arztebl Int **108**(45): A2425-2441.
- Tabbibizar, R. and A. Maisel (2002). "The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure." Curr Opin Cardiol **17**(4): 340-345.
- Tonelli, A. R., I. Timofte, O. A. Minai, M. Baz and O. Akindipe (2012). Pulmonary hypertension before first and second lung transplantation. Gainesville, University of Florida.
- Trad, S., Z. Amoura, C. Beigelman, J. Haroche, N. Costedoat, T. H. Boutin le, P. Cacoub, C. Frances, B. Wechsler, P. Grenier and J. C. Piette (2006). "Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease." Arthritis Rheum **54**(1): 184-191.
- Ungerer, R. G., D. P. Tashkin, D. Furst, P. J. Clements, H. Gong, Jr., M. Bein, J. W. Smith, N. Roberts and W. Cabeen (1983). "Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis." Am J Med **75**(1): 65-74.
- Vachery, J. L., S. Brimiouille, V. Crasset and R. Naeije (1998). "False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography." Eur Respir J **12**(6): 1476-1478.

- Vachery, J. L. and G. Coghlan (2009). "Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis." Eur Respir Rev **18**(113): 162-169.
- Wagenvoort, C. A. (1960). "Vasoconstriction and medial hypertrophy in pulmonary hypertension." Circulation **22**: 535-546.
- Wahidi, M. M., D. A. Willner, L. D. Snyder, J. L. Hardison, J. Y. Chia and S. M. Palmer (2009). "Diagnosis and outcome of early pleural space infection following lung transplantation." Chest **135**(2): 484-491.
- Wright, J. L., R. D. Levy and A. Churg (2005). "Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment." Thorax **60**(7): 605-609.
- Zakynthinos, E., Z. Daniil, J. Papanikolaou and D. Makris (2011). "Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets." Curr Drug Targets **12**(4): 501-513.
- Zeydabadinejad, M. (2006). Echokardiographie des rechten Herzens. Münster, Georg Thieme Verlag.
- Zheng, M. F., Y. H. Zhu, F. Liu and J. Y. Chen (2008). "[Causes of early death after lung transplant: analysis of 30 cases]." Zhonghua Yi Xue Za Zhi **88**(3): 165-167.

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

|                  |  |
|------------------|--|
| 6-MWD            | 6-Minutengehtest   |
| BGA              | Blutgasanalyse   |
| BNP              | Brain Natriuretic Peptide                                |
| BOS              | Bronchiolitis-obliterans-Syndrom                         |
| CF               | Mukoviszidose  |
| COPD             | chronisch obstruktive Lungenerkrankung                   |
| CT               | Computertomographie                                      |
| DLCO             | Diffusionskapazität                                      |
| DLTX             | Doppellungentransplantation                              |
| EKG              | Elektrokardiogramm                                       |
| FEV1             | forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde      |
| FiO <sub>2</sub> | inspiratorische Sauerstoffkonzentration                  |
| HWZ              | Halbwertszeit  |
| IPF              | interstitielle Lungenfibrose                             |
| IPH              | idiopathische pulmonale Hypertonie                       |
| ISHLT            | International Society for Heart and Lung Transplantation |
| LTX              | Lungentransplantation                                    |
| LVEF             | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion                      |
| MLTG             | Munich Lung Transplantant Group                          |
| MMEF             | maximaler mittelexpiratorischer Fluss                    |
| mPAP             | mittlerer pulmonalerarterieller Druck                    |
| NT-Pro-BNP       | N- terminales-Pro-Brain Natriuretic Peptide              |
| PAH              | pulmonalerarterielle Hypertonie                          |
| pCO <sub>2</sub> | Kohlendioxidpartialdruck                                 |
| PH               | pulmonale Hypertonie                                     |
| pO <sub>2</sub>  | Sauerstoffpartialdruck                                   |

|                  |  |
|------------------|--|
| PWP              | Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck        |
| RA- Druck        | rechtsatrialer Druck                       |
| RA- Fläche       | rechtsatriale Fläche                       |
| RHK              | Rechtsherzkatheter                         |
| RV- Durchmesser  | rechtsventrikulärer Durchmesser            |
| SEM              | Standard-error of the mean                 |
| SLTX             | Einzellungentransplantation                |
| sPAP             | systolischer pulmonalarterieller Druck     |
| TAPSE            | Tricuspid annular plane systolic excursion |
| TEI- Index       | Myocardial Performance Index               |
| TI               | Trikuspidalinsuffizienz                    |
| TLC              | Totalkapazität                             |
| T <sub>LCO</sub> | Kohlenmonoxid-Einatemzug-Transferfaktor    |
| VK               | Vitalkapazität                             |



## 7 DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Jürgen Behr danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die wissenschaftliche, konstruktive und freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Claus Neurohr danke ich für die hervorragende Betreuung, für die Diskussionsbereitschaft während der Durchführung, Auswertung und Zusammenstellung dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. Patrick Huppmann möchte ich ebenfalls für die hervorragende Betreuung danken, für die freundliche und unkomplizierte Hilfe bei der Auswertung der Daten und für die Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation.

Weiterhin danke ich allen Ärzten, Schwestern und Sekretärinnen der an der Munich Lung Transplant Group beteiligten Kliniken – Chirurgische Klinik, Herzchirurgische Klinik, Klinik für Anästhesiologie und Medizinische Klinik I – für die gute Kooperation und umfassende Unterstützung.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Schwester für ihre großartige Hilfe und Unterstützung weit über die Dissertation hinaus.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Simon Heidegger für die Hilfe bei allen technischen und formalen Problemen und die emotionale Unterstützung.

Großer Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die mir finanziell mein Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben und die mich nicht nur bei dieser Dissertationsschrift unterstützt haben.

---

## Eidesstattliche Versicherung

Englmeier, Julia

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Bedeutung der pulmonalen Hypertonie nach Lungentransplantation**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand