

**Aus der Abteilung für Innere Medizin  
des Klinikums Würzburg Mitte gGmbH  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg  
Chefarzt: Priv. Doz. Dr. Matthias Held**

**Überleben, funktionelle Kapazität und pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose unter  
besonderer Berücksichtigung von Atempumpe und Lungenkreislauf**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Lisa Schrader  
aus Nürnberg**

**Würzburg, Dezember 2018**



**Referent: Priv. Doz. Dr. Matthias Held**

**Koreferent: Prof. Dr. med. Stefan Frantz**

**Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2018**

**Die Promovendin ist Ärztin**

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AP	Atempumpe
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the curve
$\beta$	Beta-Wert (Linearer Regressionskoeffizient)
BAMPS	bilaterale anteriore Magnetstimulation des Nervus phrenicus
BF	Atemfrequenz
BMI	Körpermassenindex
CD	Cluster of differentiation
CI	Herzindex
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
DLCO	Transferfaktor für Kohlenmonoxid
E/E'	linksventrikulärer Füllungsindex
FAS	Fatigue Assessment Scale
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European society of cardiology
ERS	European respiratory society
<sup>18</sup> FDG-PET	<sup>18</sup> Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1/VC	Einsekundenkapazität in Prozent der Vitalkapazität (Tiffenau-Index)
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard ratio
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPAH	Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose
IQR	Interquartilenabstand
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
J	Jahre
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	männlich
Mon	Monate
mPAP	pulmonalerterieller Mitteldruck
MRC	Medical Research Council-Dyspnoeskala
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide

OR	Odds ratio
P0.1	Mundverschlussdruck 0,1 Sekunden nach Inspirationsbeginn (Atem-pumpenlast)
P0.1/PI <sub>max</sub>	respiratorische Kapazität
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PASP	pulmonalarterieller systolischer Druck
PAWP	pulmonalarterieller Wedge-Druck
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PD	Primärdiagnose
P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub>	endexpiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck
PH	pulmonale Hypertonie
PI <sub>max</sub>	maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck (Atemmuskelfraft)
pO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
PPV	positiver prädiktiver Wert
PV <sub>acc</sub> Zeit	Accelerationszeit des Ausflussprofils über der Pulmonalklappe
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
r	Korrelationskoeffizient
RA	Fläche des rechten Vorhofs
RAP	rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
RV	Residualvolumen
RV/TLC	Quotient aus Residualvolumen und Totaler Lungenkapazität
SAPH	Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie
SD	Standardabweichung
sIL-2R	löslicher Serum-Interleukin-2-Rezeptor
SN	Sensivität
sO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SP	Spezifität
T-Zellen	Im Thymus ausreifende Lymphozyten
Tab.	Tabelle
TAPSE	tricuspid anular plane systolic excursion
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF	Tumornekrosefaktor
TRV <sub>max</sub>	Maximale Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit
U	Units
ÜR	Überlebensrate
ÜZ	Überlebenszeit
V̇O <sub>2</sub> max	Maximale Sauerstoffaufnahme
V̇O <sub>2</sub> peak	Maximal erreichte Sauerstoffaufnahme
VC	Vitalkapazität
VE/VCO <sub>2</sub>	Quotient aus Ausatemvolumen und Kohlendioxidproduktion (Atem-effizienz)
w	weiblich
WHO	World Health Organization
ZVD	Zentralvenendruck

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Sarkoidose.....	1
1.1.1 Epidemiologie, Pathogenese und Ätiologie .....	1
1.1.2 Klinische Präsentation.....	2
1.1.3 Diagnostik .....	3
1.1.4 Therapie.....	4
1.2 Überleben bei Sarkoidose .....	5
1.2.1 Todesursachen.....	5
1.2.2 Mortalitätsprädiktoren.....	6
1.3 Pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose.....	7
1.3.1 Häufigkeit, Pathogenese und Klassifikation .....	8
1.3.2 Symptomatik und Diagnostik.....	9
1.3.3 Therapie und Prognose.....	11
1.4 Funktionelle Kapazität.....	12
1.4.1 Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose.....	13
1.4.2 Funktionelle Kapazität und Mortalität .....	15
1.5 Atempumpe.....	15
1.5.1 Atempumpenstörung bei Sarkoidose .....	15
1.5.2 Atempumpen-Diagnostik .....	17
2. Fragestellung .....	19
3. Patienten und Methoden .....	20
3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign.....	20
3.2 Datenerfassung.....	21
3.3 Einteilung der Analysegruppen .....	25
3.4 Statistische Analyse .....	26
4. Ergebnisse.....	29
4.1 Charakteristika der Patientenpopulation.....	29
4.2 Überleben bei Sarkoidose .....	31

4.2.1 Einfluss der funktionellen Parameter auf das Überleben .....	32
4.2.2 Prognostische Parameter .....	34
4.3 Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie .....	41
4.3.1 Pulmonale Hypertonie und funktionelle Parameter .....	42
4.3.2 Prädiktoren der Sarkoidose-assoziierten Pulmonalen Hypertonie .....	47
4.3.3 Überleben mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie .....	51
4.4 Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose .....	54
4.4.1 Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie .....	57
4.4.2 Funktionelle Kapazität und Mortalität .....	59
4.5 Atempumpe bei Sarkoidose .....	60
4.5.1 Atempumpenfunktion und funktionelle Parameter .....	62
4.5.2 Prädiktoren einer Atempumpenstörung .....	72
4.5.3 Atempumpe und Mortalität .....	72
5. Diskussion .....	76
5.1 Überleben bei Sarkoidose .....	77
5.1.1 Prävalenz und Überlebensraten .....	77
5.1.2 Todesursachen und Prognosefaktoren .....	77
5.2 Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie .....	79
5.2.1 Prävalenz, Charakteristika und Ätiologie .....	79
5.2.2 Prädiktoren einer Sarkoidose-assoziierten Pulmonalen Hypertonie .....	81
5.2.3 Überleben mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie .....	83
5.2.4 Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie versus Pulmonalarterielle Hypertonie und Sarkoidose .....	84
5.3 Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose .....	85
5.3.1 Funktionelle Kapazität und Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie ..	85
5.3.2 Funktionelle Kapazität und Mortalität .....	86
5.4 Atempumpenstörung bei Sarkoidose .....	86
5.4.1 Häufigkeit und Charakteristika .....	86
5.4.2 Atempumpe und Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie .....	88
5.4.3 Atempumpe und Mortalität .....	89
5.5 Fazit .....	89

5.6 Ausblick .....	91
5.7 Stärken und Kritik.....	92
6. Zusammenfassung .....	93
Literaturverzeichnis .....	97
Tabellenverzeichnis .....	101
Abbildungsverzeichnis .....	104
Anhang .....	105

# 1. Einleitung

## 1.1 Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung unbekannter Ätiologie und Pathogenese, die alle Organsysteme des Körpers betreffen kann und durch Granulombildung charakterisiert ist. Sie wurde erstmals 1899 von dem Dermatologen Caesar Boeck als Hauterkrankung beschrieben und wird deshalb auch Morbus Boeck genannt. In 90% der Fälle kommt es zum Lungen- und thorakalen Lymphknotenbefall. Haut, Augen, Leber, Milz, Herz, Nervensystem, Knochen und endokrine Drüsen sind seltener betroffen (1-30%). [1]

### 1.1.1 Epidemiologie, Pathogenese und Ätiologie

Inzidenz und Prävalenz variieren in Europa zwischen 1 und 20 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr bzw. 5 und 64 pro 100.000 Einwohnern. In skandinavischen Ländern kommt Sarkoidose deutlich häufiger vor als in Südeuropa (Nord-Süd Diskrepanz). In Japan ist sie wesentlich seltener, jedoch aufgrund der hohen Mortalität einer kardialen Sarkoidose sehr relevant. Die dunkelhäutige Bevölkerung ist insgesamt häufiger betroffen und Frauen erkranken durchschnittlich etwas häufiger als Männer. In Europa gilt die Sarkoidose als eine der häufigsten seltenen Erkrankung. Der Manifestationsgipfel liegt meist zwischen 20. und 40. Lebensjahr. Ein kleinerer Anteil an Patienten erkrankt um das 60. Lebensjahr. [1] [2]

Histopathologisch ist die Sarkoidose definiert durch nicht-verkäsende Granulome, die zentral aus mehrkernigen Riesenzellen umgeben von Fibroblasten, T-Zellen und epitheloiden Zellen, bestehen. In der Umgebung der Granulome dominieren die CD4-positiven T-Lymphozyten. [1]

Pathogenetisch kommt es vereinfacht dargestellt nach Antigen-Exposition zu einer überschießenden Immunreaktion durch aktivierte Makrophagen, die Zytokine sezernieren (u. a. Tumornekrosefaktor-alpha), und dadurch stimulierte Typ1-T-Helferzellen die Interferon-gamma und Interleukin-2 ausschütten. [3] Durch fehlerhafte regulatorische Mechanismen bleibt bei chronischer Sarkoidose die übertriebene Immunreaktion bestehen. [1]

Genaue Pathogenese und Ätiologie der Erkrankung sind jedoch noch immer unklar. Das Kveim-Siltzbach-Reaganz (gewonnen aus sarkoidosebefallener Milz bildet es nach Hautinjektion bei Sarkidosepatienten Granulome) ist schon lange bekannt, doch der Verdacht



auf die Mitbeteiligung eines infektiösen Agens an der Entstehung der Sarkoidose ist bis heute nicht ausreichend bestätigt. Die geographische und saisonale Häufung, die Übertragung durch Transplantate und gehäuftes Auftreten beim Gesundheitspersonal unterstreichen diese Vermutung. Untersuchungen an Mykobakterien, Propionibakterien und Viren, ergaben bisher keine eindeutigen Ergebnisse. [1] [4]

Nach den neuesten Studien sollen Amyloid A und mykobakterielle Antigene zum Teil krankheitsauslösend sein. [5]

Familiäre Häufung sowie unterschiedliche Inzidenzen je nach ethnischer Herkunft lassen vermuten, dass auch genetische Faktoren eine Rolle bei der Erkrankungsentstehung spielen. Hellhäutige Amerikaner erkranken deutlich seltener als Afroamerikaner an Sarkoidose (1-14 versus 36-82 pro 100000 Einwohner) und eineiige Zwillinge häufiger als zweieiige (3,6% versus 4,7% in Finnland). [2] Bestimmte HLA-Typen hängen mit der Sarkoidoseerkrankung und dem Verlauf zusammen. Die Autoimmunkomponente rückt nach den neusten Studien wieder in den Vordergrund. Es wurden neue potenzielle Autoantigene und Risikogene in genomweiten Assoziationsstudien identifiziert. [5]

### 1.1.2 Klinische Präsentation

Klinisch unterscheidet man die meist selbstlimitierende akute Verlaufsform (80%), von der zum Teil schleichend beginnenden chronischen oder chronisch-rezidivierenden Verlaufsform (20%). Die akute Form verläuft oft kurz und ist in 60% mit vollständiger Ausheilung spontan reversibel. Sie kann als Löfgren-Syndrom mit biliärer Lymphadenopathie, Sprunggelenksarthritis und Erythema nodosum in Erscheinung treten. Abgesehen davon, sind spezifische Symptome eher selten, Abgeschlagenheit und Müdigkeit dagegen häufig zu finden. Sie zählen neben Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß zu den unspezifischen Allgemeinbeschwerden bei Sarkoidose. Auch ein radiologischer Zufallsbefund ohne jegliche Symptomatik kann zur Diagnosestellung führen. [1]

Dyspnoe, Husten und Brustschmerz sind die typischen respiratorischen Symptome der pulmonalen Sarkoidose. Auch bei chronischem oder kompliziertem Verlauf mit Lungenfibrose oder pulmonaler Hypertonie können dies die primären Symptome bleiben. [1]

Die kardiale Sarkoidose (bis zu 30% in Autopsiebefunden) ist meist asymptomatisch. Symptomatische Verläufe können mit Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz mit biventrikulärer Dilatation einhergehen. [1]

Die Neurosarkoidose (Beteiligung in 5-25%) kann das zentrale Nervensystem (meist Hirnnerven, insbesondere Nervus Facialis, Hypophyse, Hypothalamus) und das periphere Nervensystem („Small-Fibre-Neuropathie“) betreffen. Die eher seltene klinische Manifestation kann von Kopfschmerzen, Hirnnervenausfällen, Hypästhesien und Schmerzen bis zur Harnblasenentleerungsstörung reichen. [1]

Bei Leber- und Milzbefall kommt es meist zu einer asymptomatischen Organvergrößerung und einem Anstieg der Transaminasen. Weitere Symptome können u.a. Uveitis (Augenbefall in 10-30%), cervicale Lymphknotenschwellung, Papeln, Plaques, Lupus pernio, Parotitis, Nasenbluten, Hyperkalzurie mit Nierensteinen, Arthritis und Muskelschmerzen sein. Je nach Organbefall ist die Symptomatik insgesamt sehr heterogen. [6] [3]

### 1.1.3 Diagnostik

Zur Routine-Diagnostik gehören neben Anamnese und körperlicher Untersuchung, Röntgen-Thorax, Lungenfunktion, Bronchoskopie, Laboruntersuchung, Oberbauchsonografie, Elektrokardiogramm (EKG), transthorakale Echokardiografie und augenärztliche Untersuchung. [1]

Mittels Röntgen-Thorax kann die radiologische Typisierung erfolgen (keine Lungenveränderung (Stadium 0), Lymphadenopathie (Stadium 1), Lymphadenopathie und Lungenparenchyembefall (Stadium 2), Lungenparenchyembefall ohne Lymphadenopathie (Stadium 3), fibrotische Lungenparenchymveränderungen (Stadium 4)). Klassischerweise sieht man eine bilobäre Lymphadenopathie mit oder ohne noduläre bilaterale Infiltrate. Eine hochauflösende Computertomografie (HRCT) des Thorax sollte bei atypischen Röntgenbildern, bzw. unauffälligem Röntgen-Thorax aber klinischen Hinweisen, zum Ausschluss von Differentialdiagnosen oder bei kompliziertem Verlauf zum Einsatz kommen. Sensitivität und Spezifität sind wesentlich höher im Vergleich zum Röntgen-Thorax. [1] [3]

Die Biopsie zum Granulomnachweis gilt als Goldstandard und ist nur bei eindeutiger klinischer Präsentation (z. B. Löfgren-Syndrom) nicht nötig. Sie wird bei pulmonaler Sarkoidose mittels Bronchoskopie und transbronchialer Biopsie durchgeführt. Bei hilärer oder mediastinaler Lymphadenopathie kann sie mittels endobronchialen Ultraschall ge-

steuerter transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) erfolgen. Auch Haut, periphere Lymphknoten oder Konjunktiven können bei entsprechendem Befall biopsiert werden, wobei sich ein Erythema nodosum zur Biopsie nicht eignet. [3]

Die Bronchoalveoläre Lavage (BAL) kann bei akutem Lungenbefall ein Lymphozytenbetontes Zellbild und einen erhöhten CD4/CD8-Quotienten aufweisen. Sensitivität und Spezifität sind jedoch nicht hoch. [1]

Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung sind bei Röntgen-Typ 0 und 1 nur selten pathologisch. Bei Lungenparenchyembefall zeigen sich meistens eine verminderte Diffusionskapazität und eine restriktive Ventilationsstörung. Eine Obstruktion kann bei Befall der Bronchialschleimhäute auftreten. [1]

Laborchemisch können u.a. Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, erhöhte Entzündungsparameter, Hypergammaglobulinämie, erhöhtes Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) (produziert von Makrophagen), Neopterin und löslicher Serum-Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) (induziert von Typ1-T-Helferzellen) hinweisend sein. Zur Diagnosestellung eignen sich Laborparameter nicht, jedoch können sie zur Verlaufsbeurteilung sinnvoll eingesetzt werden. [1] [3]

Bei Verdacht auf eine Neurosarkoidose, kardialer oder muskuloskelettaler Manifestation kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) und eine <sup>18</sup>Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie (<sup>18</sup>FDG-PET) zum Einsatz kommen. [6] [3]

#### 1.1.4 Therapie

Die Spontanremissionsrate bei akuter Sarkoidose ist hoch, so dass bei fehlender funktioneller Einschränkung zunächst eine abwartende, symptomorientierte Strategie gewählt werden sollte. [3] Das Löfgren-Syndrom beispielsweise verläuft in 80% der Fälle selbstlimitierend, ohne Folgebeeinträchtigungen. [1] Bei akuter isolierter Arthritis kommen zunächst nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) als symptomatische Therapie zum Einsatz. Ebenso bei Knochen- und Muskelsarkoidose mit fehlender funktioneller Beeinträchtigung. [3] Bei isolierter Uveitis kann eine lokale Steroidtherapie ausreichend sein. [4]

Bei definitiver Therapieindikation erfolgt die Therapie mit Kortikosteroiden als Goldstandard. Zum Einsatz kommt die systemische Therapie unter anderem bei Lungenpa-

renchymbefall mit lungenfunktioneller Einschränkung, bei Nephrokalzinose, Lupus pernio, Transaminaseanstieg, Splenomegalie mit Rupturgefahr, kardialer oder Neurosarkoidose, sowie bei chronischem Verlauf in Form einer Langzeittherapie. Begonnen werden sollte mit Prednisolon 0,5 mg/kg Körpergewicht. Stufenweise sollte die Prednisolondosis jeden Monat reduziert und bei Erreichen des individuell definierten Therapieziels ausgeschlichen werden. [3] [1]

Bei einem Sarkoidosereizidiv oder fehlendem Therapieansprechen sollten zur Steroideinsparung und somit zur Verhinderung der Steroidtoxizität bei Langzeittherapie die Zweitlinienmedikamente Azathioprin und Methotrexat eingesetzt werden. Als Reservemedikamente stehen auch Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil und Hydroxychloroquin zur Verfügung. [3]

Bei weiterhin fehlendem Ansprechen kann mit Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Blocker Infliximab oder Adalimumab ein Therapieversuch gestartet werden (insbesondere bei neurologischer Manifestation, Lupus pernio und längerer Krankheitsdauer). [1] [3]

Als Ultima Ratio kann eine Lungentransplantation durchgeführt werden. Ein pulmonaler Befall des Transplantats ist im Verlauf nicht selten (14-35%), kann jedoch in der Regel gut medikamentös therapiert werden. [6]

## 1.2 Überleben bei Sarkoidose

Die Überlebensrate bei Sarkoidose ist niedriger als bei der Normalbevölkerung (91,5% nach 5 Jahren und 84% nach 10 Jahren). [7] Die Mortalität liegt insgesamt bei 7,6% und betrifft vor allem die Patienten im Alter von 55-74 Lebensjahren. [6]

### 1.2.1 Todesursachen

Sarkoidosepatienten sterben in den meisten Fällen an Sarkoidose und seltener an anderen Erkrankungen. [8] [9] Die Komplikationen einer Lungenfibrose bilden dabei die häufigsten Todesursachen. In 100% der an Lungensarkoidose verstorbenen Patienten (60%) waren fibrotische Veränderungen, dem Röntgenstadium 4 entsprechend, zu finden. [8]

In der Studie von Nardi et al. in der 142 Patienten mit Röntgenstadium 4 untersucht wurden, verstarben 14 Patienten an einer fortgeschrittenen Lungensarkoidose und nur 2 an extrapulmonalen Ursachen (schwere kardiale Sarkoidose und opportunistische Infektion durch immunsuppressive Therapie). Die direkten Todesursachen der 14 Patienten waren

pulmonale Hypertonie, chronisch und akutes respiratorisches Versagen und Aspergillom-Komplikationen. Pulmonale Hypertonie war die wichtigste Todesursache (multivariable Cox-Regressionsanalyse). [7]

Die kardiale Sarkoidose ist die zweithäufigste Todesursache bei Sarkoidosepatienten in Europa und die häufigste in Japan. Sie tritt nach den neusten autoptischen Studien mit einer 30%-Rate viel öfter auf als bisher vermutet, wobei die klinisch manifeste Form nur bei 5% liegt. Das erhöhte Risiko für einen plötzlichen Herztod auch bei asymptomatischen Patienten macht sie zu einem wichtigen Mortalitätsprädiktor. Gehäufte ventrikuläre Extrasystolen und/oder Tachykardien und atrioventrikuläre Blockierungen sind mit einem hohen Risiko für ein kardiales Ereignis assoziiert. Liegt eine postkapilläre pulmonale Hypertonie aufgrund der kardialen Sarkoidose vor ist das Mortalitätsrisiko deutlich erhöht. [10]

Zentralnervensystem- und Leberbeteiligung führen seltener zum Tod. [8]

### 1.2.2 Mortalitätsprädiktoren

Mortalitätsprädiktoren sind zur Verlaufseinschätzung und zum Therapiemonitoring, gerade bei der komplexen Multisystemerkrankung Sarkoidose, sehr hilfreich, wurden aber bisher nur zum Teil identifiziert. Um das Spektrum zu erweitern werden hier auch Studien zur Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF) zitiert, eine der Lungenfibrose bei Sarkoidose ähnlichen Erkrankung.

In einer älteren Studie waren ein Erkrankungsalter  $> 40$  Lebensjahre, männliches Geschlecht, hoher Spiegel von ACE und eine Einsekundenkapazität  $< 80\%$ /Soll, in einer anderen eine Vitalkapazität  $< 1,5$  Liter prognostisch relevant (multivariable Cox-Regressionsanalyse). [11] [8] Neue Studien zur Sterblichkeit von Populationen mit unterschiedlich fortgeschrittener Sarkoidose sind kaum vorhanden.

Manali et al. führte 2007 eine prospektive Überlebensstudie zur IPF durch. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigten sich totale Lungenkapazität, Tiffenau-Index und MRC(Medical Research Council)-Dyspnoeskala als unabhängige Überlebensprädiktoren. Die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest war indirekt auch ein unabhängiger Überlebensprädiktor, da sie in der Folgestudie als einziger Parameter die erhöhte MRC-Dyspnoeskala vorhersagen konnte (multivariable binär logistische Regressionsanalyse). [12] [13]

In einer Studie von Joyce et al. war eine rechtsventrikuläre Funktionsstörung bei Sarkoidosepatienten mit Lungenfunktionsstörung und ohne pulmonale Hypertonie oder kardiale Manifestation ein negativer Prognosefaktor (Log-Rank-Test  $p = 0.003$ ). [14]

Eine Überlebensstudie von Baughman et al. von 2010 identifizierte Lungenhochdruck und Röntgenstadium als unabhängige Mortalitätsprädiktoren (multivariable Cox-Regressionsanalyse). Die Forschungsgruppe untersuchte 130 Sarkoidosepatienten mit persistierender Dyspnoe mittels Rechtsherzkatheter und Echokardiographie. Pulmonalarterieller systolischer Druck  $\geq 50$  mmHg und pulmonalvaskulärer Widerstand  $\geq 3$  Wood-Einheiten waren mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (univariable Cox-Regressionsanalyse). [15]

Studien zur Mortalität bei zur Lungentransplantation gelisteten Sarkoidosepatienten wurden häufiger durchgeführt. Sie präsentierten eindeutige Mortalitätsprädiktoren. Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie beträgt in dieser Gruppe 10% bis  $>70\%$ . [16]

In der Studie von Arcasoy et al. verstarben 50% der 43 gelisteten Patienten. Der einzige unabhängige Mortalitätsprädiktor war ein rechtsatrialer Druck  $\geq 15$  mmHg (multivariable Cox-Regressionsanalyse). Signifikant mit verkürztem Überleben assoziiert waren in der univariablen Analyse auch ein mittlerer pulmonalarterieller Druck  $\geq 35$  mmHg, ein Herzindex  $\leq 2$  L/min/m<sup>2</sup> und ein Sauerstoffpartialdruck  $< 60$  mmHg. [16]

Dobarro et al. untersuchten 24 zur Lungentransplantation gelisteten Sarkoidosepatienten mit Lungenhochdruck. 33% dieser Patienten verstarben innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnosestellung pulmonale Hypertonie. Mittel- und schwere Lungenfibrose im CT und echokardiographisch gemessene rechtsventrikuläre Dysfunktion zeigten sich als stärkste Mortalitätsprädiktoren (multivariable Cox-Regressionsanalyse) [17]

In der Studie von Hamada et al. zur Prognose bei zur Lungentransplantation gelisteten IPF-Patienten waren mittlerer pulmonalarterieller Druck  $> 17$  mmHg und Diffusionskapazität  $< 40\%$ /Soll mit einem reduzierten Überleben assoziiert (ROC-Analyse). [18]

### 1.3 Pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose

Pulmonale Hypertonie ist eine Bluthochdruckerkrankung des Lungenkreislaufs, definiert durch einen chronisch erhöhten arteriellen Gefäßdruck  $\geq 25$  mmHg. Gemessen wird dieser pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP) in Ruhe mittels Rechtsherzkatheter als Goldstandard. Unterteilt wird die pulmonale Hypertonie in 5 Gruppen, die sich hinsichtlich

Pathogenese, klinischer Manifestation und Therapie unterscheiden. Sie kann sekundär in Folge anderer Grunderkrankungen, wie z.B. Linksherzerkrankungen, angeborenen Herzfehlern, Lungenembolien, chronisch obstruktiver- und interstitieller Lungenerkrankungen oder seltener als Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH) auftreten. Liegt eine gesicherte Sarkoidose als Grunderkrankung vor wird sie als Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie bezeichnet. [19]

Die Erkrankung hat insgesamt eine schlechte Prognose und führt ohne Therapie meist innerhalb von wenigen Jahren durch Rechtsherzversagen zum Tod. [17]

### 1.3.1 Häufigkeit, Pathogenese und Klassifikation

Pulmonale Hypertonie tritt überdurchschnittlich häufig bei Sarkoidosepatienten auf (in 5-20%). Bei Patienten mit persistierender oder unerklärter Dyspnoe wird die Häufigkeit auf > 50% geschätzt. Bei Betrachtung der für eine Lungentransplantation gelisteten Sarkoidosepatienten kann sie sogar >70% sein. Nach invasiver Diagnostik der pulmonalen Hypertonie wird sie als Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie (SAPH) bezeichnet. [20]

Bei SAPH handelt es sich typischerweise um eine nicht sehr schwere pulmonale Hypertonie bei fortgeschrittener Lungenerkrankung. Man nimmt an, dass sie durch Lungenfibrosierung mit Zerstörung des Gefäßbetts, Hypoxie und damit verbundener arterieller und venöser bis venookklusiver Gefäßveränderung, erhöhter Vasoreaktivität mit Vasospasmen und Gefäßkompression durch Lymphadenopathie und Mediastinalfibrose entsteht. Sie kann aber auch als granulomatöse Vaskulopathie ganz ohne Lungenparenchyembeteiligung auftreten, oder durch eine linksventrikuläre Dysfunktion durch kardiale Sarkoidose ausgelöst werden. Als portopulmonale Hypertension bei Sarkoidose-bedingter Leberzirrhose kann sie sich zudem manifestieren. [19]

Eingeordnet ist sie in der Gruppe 5 „pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus“ der Nizza-Klassifikation. Bei klarer Pathogenese kann sie jedoch auch der Gruppe 2, 3 oder 4 zugeordnet werden. Im Falle einer postkapillären pulmonalen Hypertonie durch kardiale Sarkoidose mit Linksherzinsuffizienz ist sie zum Beispiel der Gruppe 2 zugehörig. Korreliert die Höhe des mPAPs mit der Schwere der Lungenfibrose ordnet man sie der Gruppe 3 zu. [20]

In seltenen Fällen kann zudem auch eine Lungengrunderkrankung wie Sarkoidose als Trigger funktionieren und eine Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH) (Gruppe 1) auslösen oder beide Erkrankungen rein zufällig gleichzeitig bestehen. Pathogenetisch ähneln sich diese beiden nur, wenn SAPH allein durch granulomatöse Lungengefäßveränderungen ohne Lungenparenchymbeteiligung zustande kommt. [21]

Die Differenzierung von PAH und der typischen SAPH mit Lungenfibrose ist aufgrund therapeutischer Konsequenzen sehr wichtig. [21]

### 1.3.2 Symptomatik und Diagnostik

Symptomatisch ähneln sich Lungensarkoidose ohne und mit pulmonale Hypertonie sehr. Dyspnoe, Husten, Müdigkeit und Brustschmerz können bei beiden die primären Beschwerden sein. Umso schwieriger ist es Lungenhochdruck bei Sarkoidose frühzeitig zu erkennen. Screeningmethoden wie der 6-Minuten-Gehtest können dabei helfen. [19]

Letztendlich wird eine spezifische Diagnostik dann initiiert, wenn das Ausmaß der Dyspnoe nicht mehr nur durch die Lungenfunktionseinschränkung erklärt werden kann. [21]

Diagnostisch kommen neben Anamnese und körperlicher Untersuchung, Bodyplethysmographie, 6-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie, Labor, EKG, CT-Thorax, transthorakale Echokardiographie und Rechtsherzkatheter zum Einsatz. Die Stadieneinteilung mittels WHO(World Health Organization)-Funktionsklassen I-IV kann bei gesicherter pulmonaler Hypertonie entsprechend der Leistungseinschränkung erfolgen. [22]

Die Lungenfunktion zeigt typischerweise eine erniedrigte Diffusionskapazität, Totale Lungenkapazität und Vitalkapazität, also das Bild einer fortgeschrittenen Fibrose. Sie kann aber auch normal sein. Im 6-Minuten-Gehtest ist die Gehstrecke meist < 450 Meter mit einem Sauerstoffabfall auf < 90%. In der Blutgasanalyse ist zudem eine Hyperkapnie oder auch eine Hypokapnie (Hyperventilation bei schwerer pulmonaler Hypertonie) zu sehen. In der Spiroergometrie findet man unter anderem eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme, einen niedrigen Sauerstoffpuls, eine frühe Laktatazidose und eine erhöhte ventilatorische Ineffizienz. Im Labor kann ein erhöhter NT-proBNP(N-terminales pro brain natriuretic peptide)-Spiegel, der jedoch unspezifisch ist, hinweisend sein. Im EKG sind die typischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung zu sehen (unter anderem P-pulmonale, Rechtslagetyp und Rechtsschenkelblock). Im CT findet man bei fortgeschrittenem



Lungenhochdruck eine vergrößerte Pulmonalarterie und bei Lungenfibrose deutliche Parenchymveränderungen. [20] [21]

Bei allen 6 Untersuchungen ist der Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie bei normalen Untersuchungsbefunden jedoch nicht möglich. [21]

Die transthorakale Echokardiographie ist die wichtigste nicht-invasive Untersuchung und sollte initial durchgeführt werden. Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und ein erhöhter pulmonalarterieller Druck kann mittels transthorakaler Echokardiographie diagnostiziert werden. Die Untersuchungsmethode ist jedoch untersucherabhängig und falsch positive Befunde sind häufig (positiver Vorhersagewert 0,56 in einer Studie von Minai et al.). [21] Bei fehlender Trikuspidalinsuffizienz oder schwierigen Untersuchungsbedingungen (adipöser Patient) kann der Befund aber auch falsch negativ bzw. nicht eindeutig sein. [23]

Der typische echokardiographische Befund ist eine erhöhte maximale Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit ( $> 2,8$  m/s). Diese kann bei Trikuspidalinsuffizienz (TI) doppelt gemessen werden. Eine TI ist mit hoher Wahrscheinlichkeit bei Lungenhochdruck vorhanden, jedoch nicht immer. Der systolische pulmonalarterielle Druck (PASP), der sich aus der maximalen Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRVmax) und dem rechtsatrialen Druck (RAP) mit Hilfe der modifizierten Bernoulli-Gleichung ( $PASP = TRVmax^2 \times 4 + RAP$ ) berechnet, ist dementsprechend auch erhöht. Der RAP wird über die Weite und Atemvariabilität der unteren Hohlvene abgeschätzt oder gemessen und beträgt bei Gesunden 5 mmHg. [23]

Eine rechtsatriale Dilatation ( $> 18cm^2$ ), eine erniedrigte pulmonalarterielle Accelerationszeit ( $< 105ms$ ), ein beschleunigter Pulmonalklappen-Regurgitationsjet ( $> 2,2m/s$ ), ein größerer rechter als linker Ventrikel ( $> 1$ ), ein erhöhter links ventrikulärer Exzentrizitätsindex ( $> 1,1$ ), eine bei Inspiration kollabierende vergrößerte Vena cava ( $> 21mm$ ) und eine erweiterte Pulmonalarterie ( $> 25mm$ ) sind weitere Hinweise. Diese Kriterien (mindestens 2-3) sind zusammen mit dem erhöhten TRVmax nach den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für pulmonale Hypertonie assoziiert. Eine reduzierte systolische Trikuspidalklappen Exkursion und ein Perikarderguss sind Zeichen einer instabilen pulmonalen Hypertonie. [24]

Andererseits kann mit der Echokardiographie auch eine Linksherzinsuffizienz diagnostiziert werden als Ursache einer postkapillären pulmonalen Hypertonie . [24]

Die endgültige Diagnosestellung erfolgt mittels Rechtsherzkatheter als Goldstandard. Definiert ist Lungenhochdruck mit einem pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP)  $\geq 25$  mmHg in Ruhe. Rechtsatrialer Druck, pulmonal arterieller Wedge-Druck (PAWP), pulmonal-vaskulärer Widerstand, Herzzeitvolumen und gemischt-venöse-Sauerstoffsättigung werden außerdem gemessen. Das minimal-invasive Verfahren wird bei hoher echokardiographisch-definierter Wahrscheinlichkeit, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind, durchgeführt. Die Differenzierung von prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie (PAWP  $\leq$  bzw.  $> 15$  mmHg) sowie die Schweregradeinteilung ist mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung möglich. [24]

Eine schwere pulmonale Hypertonie bei chronischer Lungenerkrankung ist definiert durch mPAP  $> 35$  mmHg oder mPAP  $\geq 25$  mmHg und Herzindex  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>. Liegt eine schwere pulmonale Hypertonie im Rechtsherzkatheter vor sollte genau geprüft werden, ob nicht eine andere Erkrankung, wie z.B. Linksherzinsuffizienz oder Lungenembolien ursächlich für die starke mPAP Erhöhung sind. Falls dies ausgeschlossen werden kann und die Lungenfibrose durch Sarkoidose nicht sehr fortgeschritten ist (TLC  $> 60$  %/Soll), kann man laut der Kölner Konsensus-Konferenz von einer PAH bzw. einer PAH-ähnlichen SAPH ausgehen. Da die therapeutischen Konsequenzen unterschiedlich sein können, ist die Differenzierung von PAH und „normaler“ SAPH sehr wichtig. [21] [24]

### 1.3.3 Therapie und Prognose

Therapeutisch kommt primär eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie zum Einsatz. Immunsuppressive Therapiealternativen stellen Methotrexat, Azathioprin und TNF-alpha-Blocker dar. [20]

Die ESC/ERS-Leitlinien betonen die Lungengrunderkrankung und nicht den Lungenhochdruck zu therapieren („treat the lung not the pressure“). Eine Langzeitsauerstofftherapie wird bei chronischer Hypoxämie nahegelegt. Die Therapie mit PAH-spezifischen Medikamenten wird nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Widerstandserhöhung der venösen Lungengefäße (venookklusive Gefäßveränderungen durch Lungenfibrose) kann sie zu einer respiratorischen Verschlechterung führen. Im Falle einer PAH bzw. PAH-ähnlichen SAPH kann in genau ausgewählten Fällen eine PAH-spezifische Therapie erwogen werden. Auch bei Patienten mit endgradiger Lungensarkoidose und SAPH die für eine Lungentransplantation gelistet sind, ist sie in Einzelfällen gerechtfertigt. [21] [24]

Ausreichend robuste Daten für die Empfehlung eines PAH-Medikaments in dieser Situation gibt es allerdings noch nicht. Den aktuellen Studienergebnissen entsprechend, könnte eine off-label Therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan oder Ambrisentan Verbesserung bringen. [5]

Die Prognose der SAPH ist trotz Therapie schlecht mit 1-,2- und 5- Jahresüberlebensraten von 84, 74 und 59%. [20] Um den diagnostischen Ablauf einfacher zu gestalten, SAPH früher zu diagnostizieren und rechtzeitig therapeutisch einschreiten zu können, sind SAPH-Prädiktoren hilfreich. In älteren Studien wurden eine reduzierte Gehstrecke, ein Sauerstoffsättigungsabfall im 6-Minuten-Gehtest, Röntgenstadium 4 und eine reduzierte Diffusionskapazität (DLCO) als mögliche SAPH-Prädiktoren identifiziert. [15] In der Studie von Shorr et al. waren weder Cortisonbedarf noch Lungenfunktionsparameter, sondern der zusätzliche benötigte Sauerstoff prädiktiv (multivariate Cox-Regressionsanalyse). Sensitivität und Spezifität lagen bei 92% und 33%. [25] In der Studie von Baughman et al. unterschieden sich unter anderem forcierte Vitalkapazität, DLCO, Sauerstoffgebrauch, Röntgenstadium und mPAP signifikant zwischen den Sarkoidose-Gruppen mit und ohne pulmonale Hypertonie. [15] In den ESC/ERS-Leitlinien werden DLCO und Kohlenstoffdioxid-Partialdruck als Lungenhochdruck-Prädiktoren bei chronischer Lungengrunderkrankung genannt. [24]

## 1.4 Funktionelle Kapazität

Die funktionelle Kapazität ist ein Maß der Leistungsfähigkeit unter Belastung. Bei Sarkoidose kann sie mit Hilfe von 6-Minuten-Gehtest und Spiroergometrie erhoben werden. Als Spiroergometrieparameter kann die maximale Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung herangezogen werden. Sie „dient als objektives Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit und definiert das obere Limit des kardiopulmonalen Systems“. [26] Auch die maximale Wattleistung gibt Auskunft über die Belastbarkeit des Herz-Kreislauf-Systems. Zusätzlich ermöglicht die Spiroergometrie Atmung und Stoffwechsel bei steigender Anstrengung beurteilen zu können. Sie wird mittels Fahrrad- oder Laufbandergometer in Anwesenheit von einem Arzt durchgeführt. [26]

Viel einfacher zu erheben mittels 6-Minuten-Gehtest ist die Gehstrecke, die die alltägliche Belastungssituation gut widerspiegelt und ähnliche Aussagekraft wie einzelne Spiroergometrieparameter hat. Der 6-Minuten-Gehtest ist eine weitverbreitete Methode, die

bei Menschen in jedem Lebensalter und unter minimalem Zeit- und apparativem Aufwand möglich ist. Er ist bei vielen kardiopulmonalen Erkrankungen zur Schweregradeinteilung, Therapiemonitoring und Prognoseabschätzung in die Routine-Diagnostik aufgenommen worden. [27]

#### 1.4.1 Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose

Die Erhebung der funktionellen Kapazität bei Sarkoidose ist nicht Teil der Routine-Diagnostik, kann aber wertvolle Hinweise liefern. Dyspnoe und Müdigkeit (60-90%), die häufigsten Symptome bei Sarkoidose, können in manchen Fällen nicht erklärt werden mit Lungenfunktion, Bildgebung der Lunge oder Laborparametern. Die funktionelle Kapazität zeigt dagegen die Situation bei Belastung an und macht die Luftnot objektivierbar. Erst durch die Ausschöpfung der gesamten Lungenkapazität bei Belastung können auch die apikalen Lungenbereiche funktionell beurteilt werden. Eine ventilatorische- oder Diffusionsstörung in diesem Bereich können detektiert werden. Lungenparenchyembefall, Perfusions-Ventilation-Mismatch und Gasaustauschstörung, bei normaler Lungenfunktion und Bildgebung, können so diagnostiziert werden. Marcellis et al. beispielsweise wiesen bei symptomatischen Patienten mit normaler Diffusionskapazität mittels Spiroergometrie einen gestörten Gasaustausch bei Belastung nach. Die Erfassung der funktionellen Kapazität ist somit nicht nur zur Abklärung einer unerklärten Dyspnoe, sondern auch als Verlaufparameter bei symptomatischen Sarkoidosepatienten unabdingbar. Bei erhöhtem fibrotischen Umbau kann so rechtzeitig eine Therapieintensivierung eingeleitet werden. [28] [29]

Zudem hängt die Lebensqualität von der funktionellen Kapazität ab. Marcellis et al. zeigten, dass Müdigkeit, Gehstrecke und Lebensqualität zusammenhängen. Lungenfunktion und Röntgenstadium korrelieren dagegen nur schwach mit der Lebensqualität. Laut Marcellis et al. sollte der 6-Minuten-Gehtest und der Müdigkeitsfragebogen FAS (Fatigue Assessment Scale) ins Routine-Management aufgenommen werden und bei Bedarf mit körperlichem Training therapiert werden. [30] In einer prospektiven Folgestudie mit 18 Sarkoidosepatienten zeigten sie, dass körperliches Training Müdigkeit (FAS) und Gehstrecke bessern kann. [31]

Eine SAPH kann durch Spiroergometrie und 6-Minuten-Gehtest frühzeitig detektiert werden. Der 6-Minuten-Gehtest wird als Screeningmethode der SAPH diskutiert. [19] Als SAPH hinweisend gelten Gehstrecken  $< 450$  m und Sättigungsabfälle bei Belastung auf  $< 90\%$ . [20] Bei pulmonaler Hypertonie sind maximale Sauerstoffaufnahme, endexpiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck (PetCO<sub>2</sub>) und Sauerstoff-Puls erniedrigt zu finden sowie eine frühe Laktatazidose und eine ineffiziente Ventilation (VE/VCO<sub>2</sub> erhöht). [20] Untersuchungen zu Spiroergometrie und SAPH wurden kaum durchgeführt. In der Studie von Armstrong et al. zu pulmonale Hypertonie bei Interstitieller Lungenerkrankung (ILD) (darunter 6% Sarkoidosepatienten) waren PetCO<sub>2</sub> und Wattleistung signifikant niedriger und VE/VCO<sub>2</sub> signifikant höher bei ILD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie als bei ILD-Patienten ohne pulmonale Hypertonie. Die ersteren beiden korrelierten am stärksten mit dem pulmonalarteriellen Druck und konnten zur nicht-invasiven Schweregradeinteilung der pulmonalen Hypertonie genutzt werden. [32]

Auch eine Atempumpenstörung kann sich in pathologischen Befunden der Belastungsuntersuchungen widerspiegeln. Die Differenzierung zwischen primärer Atemmuskelschwäche und erhöhter respiratorische Kapazität ist dabei zum Teil mit Hilfe der Spiroergometrie möglich. Eine ineffiziente Ventilation (VE/VCO<sub>2</sub> erhöht) kann hinweisend sein für eine Kapazitätsüberschreitung (P<sub>0.1</sub>/P<sub>Imax</sub> erhöht). Atemeffizienz (VE/VCO<sub>2</sub>) und respiratorische Kapazität (P<sub>0.1</sub>/P<sub>Imax</sub>) von IPA-H-Patienten korrelierten signifikant in der Studie von Meyer et al. [33]

Ein muskulärer Sarkoidosebefall könnte sich durch Beinschmerzen bemerkbar machen und bei Untersuchungsabbruch zu erniedrigter funktioneller Kapazität führen. In der Studie von Marcellis et al. waren bei Patienten mit peripherer Muskelinsuffizienz, Atemmuskulaturkraft (mitarbeitsabhängig gemessen) und Gehstrecke signifikant niedriger als bei Patienten ohne periphere Muskelinsuffizienz. [34]

Nicht nur pulmonale bzw. muskuläre Ursachen führen zu einer reduzierten funktionellen Kapazität. Sie kann zudem durch kardiale Probleme ausgelöst sein. [27] Die Echokardiographie gehört zur Routine-Diagnostik einer Dyspnoeabklärung und dient dem Ausschluss einer kardialen Beteiligung bei Sarkoidoseprimärdiagnosestellung oder -reaktivation. [1] Bei typischen spiroergometrischen Befunden sollte sie dringend wiederholt werden, um die oft asymptomatische kardiale Sarkoidose zu detektieren.

## 1.4.2 Funktionelle Kapazität und Mortalität

Die funktionelle Kapazität hat prädiktive Eigenschaften bezüglich der Mortalität. Bei IPF sind unter anderem die maximale Sauerstoffaufnahme und die Gehstrecke prognostisch relevant. [35] Bei PAH wirken sich Gehstrecken  $< 332$  m und  $V'O_2\text{peak} < 10,5$  ml/kg/min Überleben verkürzend aus. [36] Anzunehmen ist, dass die funktionelle Kapazität auch bei fortgeschrittener Lungensarkoidose und bei SAPH prognostische Bedeutung hat.

## 1.5 Atempumpe

Das Atmungsorgan besteht zum einen aus der Lunge, die den Gasaustausch ermöglicht und zum anderen aus der Atempumpe, die für die Belüftung sorgt. An der Atempumpe sind neben der Inspirationsmuskulatur, das zentrale und periphere Nervensystem, der knöcherne Thorax und der Alveolar- und Pleuradruck beteiligt. [37]

Störungen des respiratorischen Systems können somit einerseits pulmonal und andererseits durch eine pathologische Atempumpe verursacht sein. [37]

### 1.5.1 Atempumpenstörung bei Sarkoidose

Dyspnoe ist eines der zentralen Symptome bei Sarkoidose. Zu respiratorischen Problemen können nicht nur Lungenfibrosierung, Lymphadenopathie und Vaskulopathie führen, sondern auch eine Einschränkung der Atempumpe. Diese kann durch Sarkoidosebefall des zentralen, des peripheren Nervensystems oder der Atemmuskeln verursacht werden. Auch bei Überbeanspruchung (Mehrventilation) kann sich eine Atempumpenstörung in Form einer Muskeler schöpfung entwickeln. Eine dritte Ursache kann eine Steroidmyopathie sein. Um dies zu verhindern sollten insbesondere bei chronischer Sarkoidose andere Immunsuppressiva als Glukokortikoide zur Steroideinsparung eingesetzt werden. [28] [38]

Eine periphere Muskelschwäche liegt bei Sarkoidose häufiger vor als vermutet (asymptomatischer Skelettmuskelbefall in 50-80%). Marcellis et al. fanden in 12-27% ihrer 124 Sarkoidose-Patienten eine reduzierte Kraft in den oberen und unteren Extremitäten. In 40% fanden sie eine reduzierte Atemmuskelfraft, gemessen mit Mundverschlussdruckmessung. Betroffen sind also auch Diaphragma und interkostale Muskeln. [28]

In der Studie von Kabitz et al. zeigte dagegen keiner der 18 Studienpatienten eine muskuläre Erschöpfung der Extremitäten. Bei 17% wurde eine mitarbeitsunabhängig gemessene Atempumpenstörung diagnostiziert. Diese Patienten zeigten die kürzesten Gehstrecken und den höchsten Grad an Dyspnoe (Borg-Skala). Dyspnoegrad und Gehstrecke (6-Minuten-Gehtest) waren stärker von der Atempumpenfunktion abhängig als von der Lungenfunktion (FVC) oder dem Sauerstoffpartialdruck. [39]

Eine Überbeanspruchung der Atemmuskulatur durch Mehrventilation bei Hypoxämie (fortgeschrittene Lungenfibrose) kann zu einer Funktionseinschränkung durch Atemmuskelererschöpfung führen. Die nichtinvasive Beatmungstherapie ist bei Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung und respiratorischer Insuffizienz ein etabliertes Verfahren zur Atempumpenentlastung. [40]

Bei SAPH aggraviert sich dieser Zustand der Atempumpenüberbelastung. Die Atempumpenfunktion bei SAPH wurde bisher noch nicht analysiert.

Eine erniedrigte Atemmuskulaturkraft bei PAH wurde bereits in mehreren Studien gezeigt. [33][41][38][42] Die Atemmuskelfunktion wurde dabei mitarbeitsabhängig (Mundverschlussdruckmessung) und -unabhängig (Twitch Druck Messung) untersucht. Die Pathogenese der Atempumpenstörung ist noch unklar. Der Verdacht auf eine chronische Atempumpenüberbelastung bei Lungenhochdruck stützt sich zum einen darauf, dass Hypokapnie, kompensierte respiratorische Alkalose und Hyperventilation bei reduzierter Diffusionskapazität, also eine ineffektive Ventilation häufig zu finden sind. In der Studie von Meyer et al. mit 37 IPAH-Patienten, bei denen all das zutraf, zeigte sich eine gute lineare Korrelation zwischen  $VE/VCO_2$  und  $P_{0.1}/P_{Imax}$ , also zwischen ineffektiver Ventilation und erhöhter Atempumpenaktivität. [33]

Zum anderen stützt sich die Hypothese auf die Beobachtung, dass eine Therapie mittels nichtinvasiver Beatmung) und Atemmuskulaturtraining zur Verbesserung der Atempumpenfunktion führt. Letzteres wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Atempumpenstörung untersucht. [43][44]

Bei PAH Patienten konnte durch körperliches- und Atemmuskulaturtraining die Atemmuskulaturkraft (gemessen mittels Twitch Druck) und die funktionelle Kapazität (Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest) verbessert werden. [42]

### 1.5.2 Atempumpen-Diagnostik

Die Messung der Atempumpenfunktion kann mitarbeitsabhängig und -unabhängig erfolgen. [37]

Die Mundverschlussdruckmessung ist ein gängiges nicht-invasives mitarbeitsabhängiges Verfahren. Hierbei atmet der Patient mit Nasenklemme im Sitzen in ein Mundstück das meistens im Bodyplethysmographen integriert ist. Zur Messung des Mundverschlussdrucks 0,1 Sekunden nach Inspirationsbeginn (P0.1) muss er in Ruheatmung ein Magnetventil öffnen, das für 1,2 Sekunden ab Beginn der Inspiration verschlossen wird. Damit der Patient sein Einatmen nicht an den bevorstehenden Verschluss der Atemwege anpasst, darf er nicht vorgewarnt werden. Nach 5 Messungen wird der Median der Mundverschlussdrücke gebildet. P0.1 ist ein Parameter der die Last der Inspirationsmuskeln angibt und erhöht ist bei erhöhtem Aktivierungsgrad der Atemmuskeln. Er ist also auch ein Parameter des zentralen Antriebs und steigt z.B. bei Hyperventilation an. [37]

Zur Messung des maximalen inspiratorischen Mundverschlussdrucks (PImax) muss der Patient mit seiner maximalen Inspirationskraft das kurzzeitig verschlossene Ventil öffnen. Die Messung kann von der funktionellen Residualkapazität aus (nach normaler Ausatmung), oder vom Residualvolumen aus (nach maximaler Ausatmung) durchgeführt werden. Bei zweiterem werden die Muskeln vorgedehnt und können so eine größere Kraft erzeugen. PImax wird meistens als Spitzendruck registriert, seltener als Plateaudruck. Nach mindestens 6 Versuchen wird der beste Wert erfasst. Die Messung dient der Erhebung der globalen Atemmuskelfraft. Entscheidend sind primär Atemmuskulatur (Zwerchfell und Atemhilfsmuskulatur) und sekundär Thoraxwand, Pleura und Lungenvolumen. [37]

$P0.1/P_{Imax}$  wird als respiratorische Kapazität bezeichnet und gibt das Verhältnis von Atempumpenlast zu Atemmuskelfraft an. Erhöhte Werte zeigen eine Überbeanspruchung der Atempumpe und  $P0.1/P_{Imax}$ -Werte größer als 20% eine bevorstehende Atempumpenschöpfung an. [37]

Alter und Geschlecht können im Gegensatz zu Körpergröße und Gewicht die Parameter der Atempumpe beeinflussen. Eine normale Atempumpenfunktion in der Mundverschlussdruckmessung kann eine Atempumpenstörung mit Sicherheit ausschließen. Bei pathologischen Werten ist allerdings unklar ob diese wirklich eine gestörte Atempumpe widerspiegeln oder mitarbeitsbedingt falsch pathologisch sind. Die Referenzwerte der



Mundverschlussdrücke wurden alters- und geschlechtsabhängig von Koch et al. erörtert und sind in Tabelle 1 aufgeführt. [45]

**Tabelle 1: Referenzwerte der Mundverschlussdrücke modifiziert nach [45]**

Angegeben sind Medianwerte der Mundverschlussdrücke eines gesunden Kollektivs (n=1188) nach Alter in Jahren (J) und Geschlecht getrennt. In Klammern ist hinter P<sub>I</sub>max das 5. Perzentil und hinter P<sub>0.1</sub> und P<sub>0.1</sub>/P<sub>I</sub>max das 95. Perzentil angegeben.

Atempumpen- parameter	männlich			weiblich		
	45-54 J	55-64 J	65-74 J	45-54 J	55-64 J	65-74 J
P <sub>I</sub> max [kPa]	8,98(4,48)	8,56(4,24)	7,85(4,01)	5,61(2,53)	5,19(2,30)	4,48(2,07)
P <sub>0.1</sub> [kPa]	0,12(0,27)	0,13(0,29)	0,14(0,31)	0,13(0,27)	0,14(0,29)	0,15(0,31)
P <sub>0.1</sub> /P <sub>I</sub> max [%]	1,4(4,0)	1,6(4,7)	1,8(5,3)	2,7(6,5)	2,9(7,2)	3,1(7,8)

Eine mitarbeitsunabhängige Methode zur Atempumpenmessung ist die Twitch Druck Bestimmung. Sie gilt derzeit als Goldstandard zur Diagnostik einer Zwerchfellinsuffizienz. Durch bilaterale anteriore Magnetstimulation des Nervus phrenicus (BAMPS) wird eine Kontraktion, also ein Zucken (englisch twitch) des Zwerchfells ausgelöst. Dafür werden Magnetspulen am rechten und linken Musculus sternocleidomasteideus an der Haut angebracht. Die Drücke können mit transnasal eingelegten Sonden in Magen und Ösophagus registriert werden und der transdiaphragmale Twitch Druck aus ihrer Differenz errechnet werden. Alternativ kann nicht-invasiv die Messung des Twitch Drucks mittels Mundstück erfolgen, durch Fortleitung des Drucks von der Pleura bis an den Mund. [37]

## 2. Fragestellung

Zur Sarkoidose sowie zum Überleben bei Sarkoidose sind bereits einige Studien vorhanden. Häufig wurden die Studien jedoch in Amerika oder in Japan durchgeführt. Die prognostischen Konsequenzen sind dort bedeutsamer: Afroamerikaner sind häufiger und schwerer von Sarkoidose und Japaner zwar weniger häufig, jedoch mit einer nicht selten letal endenden kardialen Manifestation betroffen. In der hier vorliegenden Studie wurde ein mitteleuropäisches Kollektiv untersucht.

Daten zur SAPH liegen von Populationen mit unterschiedlich fortgeschrittener Sarkoidose nur spärlich vor. Sie wurden vor allem von zur Lungentransplantation gelisteten Sarkoidosepatienten erhoben.

Die funktionelle Kapazität wurde im Zusammenhang mit IPF und PAH bereits ausführlich untersucht. Zur funktionellen Kapazität bei Sarkoidose und bei SAPH liegen jedoch nur vereinzelt Studien vor.

Die Atempumpenfunktion wurde bisher eher selten bei Sarkoidose erfasst. Im Management der chronischen Herzinsuffizienz und der COPD hat sie mittlerweile ihren Stellenwert. Auch bei PAH ist sie von steigendem Interesse. Studien die alle Mundverschlussdruckparameter (Atemmuskelfraft, Atempumpenlast und respiratorische Kapazität) in Zusammenhang mit funktioneller Kapazität, SAPH und Überleben analysierten gibt es nicht.

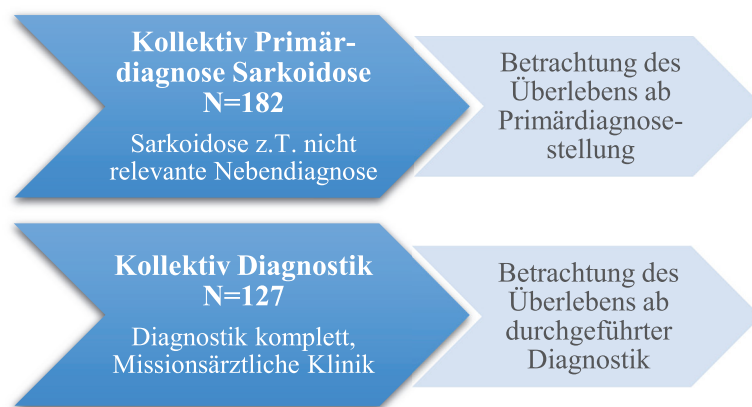
Zur besseren Einschätzung des Krankheitsverlaufes und zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen dieser komplexen Multisystemerkrankung wurden in der hier vorliegenden Studie folgende Fragen gestellt:

1. Wie ist das Überleben bei mitteleuropäischen Sarkoidosepatienten, was sind Einflussfaktoren und Todesursachen?
2. Wie häufig ist SAPH, wie kann sie frühzeitig erkannt werden und was für Konsequenzen hat sie?
3. Wie ist die funktionelle Kapazität bei Sarkoidose und was sind Einflussfaktoren? Hat sie prädiktive Eigenschaften bezüglich pulmonaler Hypertonie und Mortalität bei Sarkoidose?
4. Wie ist die Atempumpenfunktion bei Sarkoidose und was sind Einflussfaktoren? Gibt es Zusammenhänge zwischen Atempumpe, funktioneller Kapazität, pulmonaler Hypertonie und Überleben?

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

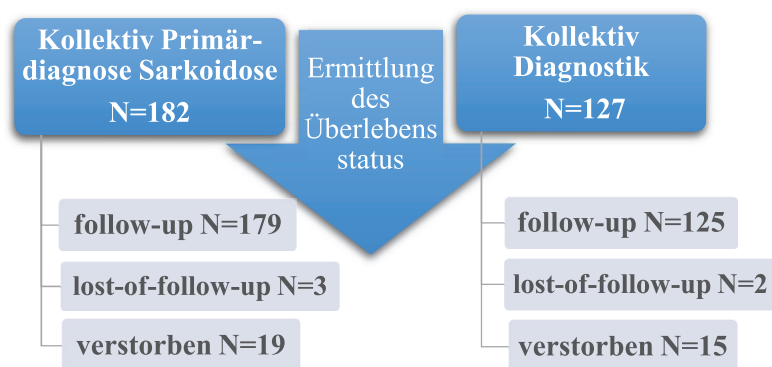
Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie die monozentrisch an der Missionsärztlichen Klinik Würzburg durchgeführt wurde. Die Patienten mit Sarkoidose wurden anhand einer EDV Recherche mit dem Diagnoseschlüssel ICD-10 D86 im Kliniknetz identifiziert. Der Einschlusszeitraum erstreckte sich von Januar 2002 bis Juni 2015. Nach Überprüfung der Diagnose mit Hilfe der Arztbriefe wurden insgesamt 182 Patienten in die Datenbank aufgenommen. Patienten mit unklarem Diagnosestatus wurden ausgeschlossen. Bei 55 der Patienten war die Sarkoidose zum Zeitpunkt der Vorstellung eine nicht relevante Nebendiagnose und lag zum Teil lange zurück. Deskriptive Daten (Therapiestatus, Anthropometrie) und funktionelle Diagnostik fehlten zum Teil. Von allen anderen 127 Patienten waren die Daten der kompletten Diagnostik, durchgeführt in der Missionsärztlichen Klinik, vorhanden. 70% der Patienten stellten sich zur Primärdiagnostik vor und 30% aufgrund einer Zustandsverschlechterung. Es gab Unterlagen mit Sarkoidose als Hauptdiagnose in der Inneren Medizin und in der PH-Ambulanz. Diese 127 Patienten waren Mittelpunkt der statistischen Analyse und wurden als „Kollektiv Diagnostik“ bezeichnet (vgl. Abbildung 1).



**Abb. 1: Gesamtkollektiv versus Analysekollektiv**

Flow-Chart zu Patientenkollektiven. Angegeben sind Name des Kollektivs, Kriterium und Patientenanzahl (N).

Das Überleben wurde basierend auf Patientenakten und mittels Kontakt zum Patient bzw. zu Angehörigen zum Hausarzt oder Einwohnermeldeamt erörtert. War das Todesdatum zu einem verstorbenen Patienten nicht bekannt, wurde das wahrscheinlichste Sterbedatum anhand des letzten Hausarztkontaktes festgelegt. Die Follow-up-Untersuchung in Bezug auf den Überlebensstatus fand im April 2016 statt, nach einer ersten Telefonrunde im Juni 2014. Zu 3 Patienten konnte kein Endpunkt (lebend/verstorben) dokumentiert werden, da diese nach England, in die Türkei bzw. nach Polen verzogen waren. 2 davon waren im Kollektiv Diagnostik. Sie wurden als „lost-of-follow-up“ gekennzeichnet (vgl. Abbildung 2).



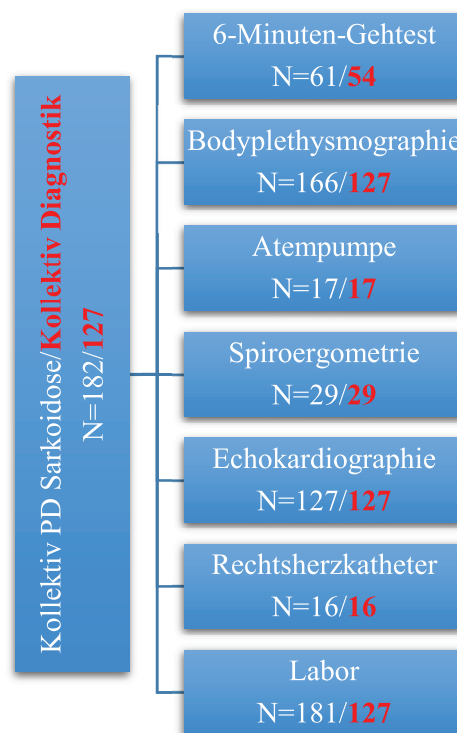
**Abb. 2: Erfassung der verstorbenen Patienten**

Flow-Chart zum Follow-up. Angegeben sind das jeweils betrachtete Kollektiv, die Erhebung des Überlebens (follow-up) und der Anteil an Verstorbenen, mit Patientenanzahl (N). Zu 3 bzw. 2 Patienten konnte der Überlebensstatus nicht erhoben werden (lost-of-follow-up).

### 3.2 Datenerfassung

In einer Datei des Programms Microsoft Office Excel 2007 wurden die Daten erfasst. Als Vorlage diente eine von der Missionsärztlichen Klinik gestellte Excel-Datei, die die einzutragenden Variablen enthielt. Die erfassten Befunde wurden zum Zeitpunkt der Primär-diagnosestellung Sarkoidose, der Verlaufskontrolle oder der Diagnosestellung pulmonale Hypertonie erhoben. Die Primärdiagnosestellung erfolgte extern oder bei Erstvorstellung in der Missionsärztlichen Klinik. Das Überleben wurde in Monaten und Jahren ab Erst-diagnose Sarkoidose und ab Diagnostik in der Missionsärztlichen Klinik bis zum Sterbedatum bzw. bei lebenden Patienten bis zum follow-up-Zeitpunkt April 2016 angegeben.

Mit Hilfe der Patientenakten der Inneren Medizin und der PH-Ambulanz wurden deskriptive und funktionelle Daten erfasst. Ausgewählte Parameter von 6-Minuten-Gehtest, Bodyplethysmographie, Atempumpe, Spiroergometrie, Echokardiographie, Rechtsherzkatheter und Labor wurden analysiert (vgl. Abbildung 3). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns liegen nicht Daten zu allen Parametern zu allen Patienten vor. Es durchliefen nicht alle Patienten alle Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik in der Missionsärztlichen Klinik.



### Abb. 3: Erfasste funktionelle Daten - Übersicht

Flow-Chart der erfassten Untersuchungen. Angegeben sind das jeweils betrachtete Kollektiv und die diagnostischen Methoden mit Anzahl (N). Alles rot markierte bezieht sich auf das Kollektiv Diagnostik (Diagnostik vollständig und durchgeführt in der Missionsärztlichen Klinik).

Der 6-Minuten-Gehtest erfolgte bei Patienten mit Leistungseinschränkung, zur Quantifizierung dieser. Er wurde gemäß der Leitlinie der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt. [46] Erfasst wurden Gehstrecke, Blutgase und Sauerstoffsättigung vor und nach Belastung. Patienten die während des Gehtests Sauerstoff benötigten wurden markiert. Die Sollwerte für die 6-Minuten-Gehstrecken wurden, gemäß den DGP(Deutsche Gesellschaft für Pneumologie)-Empfehlungen, mit folgenden Formeln berechnet:  $2,11 \times \text{Größe[cm]} - 2,29 \times \text{Gewicht[kg]} - 5,78 \times \text{Alter[J]} + 667$  für Frauen und

$7,57 \times \text{Größe[cm]} - 1,76 \times \text{Gewicht[kg]} - 5,02 \times \text{Alter[J]} - 309$  für Männer. [27] Dementsprechend war die Sollgehestrecke für die erfasste Patientenpopulation im Durchschnitt 544 m (Frauen) bzw. 632 m (Männer).

Die Bodyplethysmographie wurde mit dem Ganzkörperplethysmographen MasterScreen Body/Diff<sup>®</sup> der Firma CareFusion, Deutschland gemäß den ERS-Statements [47] bei allen Sarkoidosepatienten, die sich in der Missionsärztlichen Klinik vorstellten, durchgeführt. In die Datensammlung aufgenommen wurden forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), Vitalkapazität (VC), Tiffenau-Index (FEV1/VC), Residualvolumen (RV), totale Lungenkapazität (TLC), intrathorakales Gasvolumen (ITGV) und Transferfaktor für Kohlenmonoxid (DLCO).

Mit dem im Bodyplethysmographen integrierten Pneumotachographen VIASYS Healthcare, Jaeger, Hoechberg, Germany wurden die Mundverschlussdrücke, den American Thoracic society (ATS) Kriterien entsprechend, gemessen. Diese Untersuchung durchliefen allen Patienten mit Verdacht auf Atempumpeninsuffizienz. Erfasst wurde der maximale inspiratorische Mundverschlussdruck (P<sub>I</sub>max), der Mundverschlussdruck 0,1 Sekunden nach Inspirationsbeginn (P<sub>0.1</sub>), der Quotient aus P<sub>0.1</sub> und P<sub>I</sub>max (P<sub>0.1</sub>/P<sub>I</sub>max) und die Atemfrequenz (BF).

Eine Spiroergometrie wurde bei Leistungseinschränkung zur Objektivierung, Quantifizierung und Differenzierung dieser, mittels Fahrradergometer eBike basic PCplus von der Firma GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland durchgeführt. Am Spiroergometrie-Messplatz wurde MasterScreen CPX von der Firma CareFusion Germany 234 GmbH, Höchberg, Deutschland verwendet. Die maximale Sauerstoffaufnahme und die maximale Wattleistung wurden ins Datenregister aufgenommen. In den Tabellen wurde die maximale Sauerstoffaufnahme, entsprechend dem Spiroergometriebefund, als V'<sub>O2</sub>max bezeichnet. Im Fließtext dagegen als V'<sub>O2</sub>peak, da die maximal erreichbare Sauerstoffaufnahme (erkennbar am V'<sub>O2</sub>-Plateau) bei Patienten mit kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen kaum erreicht werden kann und somit V'<sub>O2</sub>peak (maximal erreichte Sauerstoffaufnahme, Abbruch vor Ausbildung eines V'<sub>O2</sub>-Plateaus) die korrektere Bezeichnung bei diesen Patienten ist [27].

Die transthorakale Echokardiographie wurde bei allen Sarkoidosepatienten mit dem Ultraschallgerät VIVID 7<sup>®</sup> von der Firma GE Medical Systems, Solingen, Deutschland mit Doppler- und M-Mode-Verfahren durchgeführt. Je nach Fragestellung (Ausschluss kardiale Sarkoidose versus Verdacht auf pulmonale Hypertonie) wurden unterschiedliche Parameter gemessen. Erfasst wurden die rechtsatriale Größe (RA), die Accelerationszeit des Ausflussprofils über der Pulmonalklappe (PVAcc Zeit) und die Exkursion des Trikuspidalanulus während der Systole (TAPSE) als Parameter der Rechtsherzmorphologie bzw. -funktion. Als pulmonale Hypertonie definierende Parameter wurden die maximale Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRVmax), gemessen über der insuffizienten Trikuspidalklappe, und der pulmonalarterielle systolische Druck (PASP) in die Datei aufgenommen. Letzterer wurde mit Hilfe der modifizierten Bernoulli-Gleichung aus TRVmax und gemessenem oder geschätztem rechtsatrialen Druck (RAP) berechnet ( $PASP = TRVmax^2 \times 4 + RAP$ ). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und der linksventrikuläre Füllungsindex (E/E') wurden als Parameter der Linksherzfunktion erfasst. Die LVEF wurde nach Teichholz oder/und nach Simpson (präzisere Methode) gemessen. Da die medianen Werte gleich, jedoch mehr LVEF-Werte nach Teichholz vorhanden waren, wurde für die statistische Analyse nur die LVEF nach Teichholz herangezogen.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte mit dem Swan-Ganz-Katheter der Firma Smith Medical, Grasbrunn, Deutschland. Zur Patientenüberwachung diente der Intensivmonitor IntelliVue MP70 (M8007A)<sup>®</sup>, Philipps Medizinsysteme, Böblingen, Deutschland. Durchgeführt wurde die minimalinvasive Untersuchung bei allen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie in der Echokardiographie und therapeutischen Konsequenzen. In die Datei aufgenommen wurde der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP), der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), der Herzindex (CI), der zentralvenöse Druck (ZVD) und das Herzzeitvolumen (HZV). Letzteres wurde mittels Thermodilution ermittelt.

Eine venöse Blutentnahme erhielten alle Patienten. An Laborparametern wurden Kreatinin, Kalzium, ACE, sIL-2R und NT-proBNP erfasst. Die NT-proBNP-Bestimmung wurde nur bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie veranlasst. Der Grenzwert von NT-

proBNP lag bei 852 pg/ml (Männer) bzw. 624 pg/ml (Frauen). Die Sarkoidose-Aktivitätsparameter ACE und sIL-2R wurden nur bei fraglicher klinischer Konstellation und als Verlaufsparemeter angefordert. Ihre Bestimmung führte das Labor Limbach durch. Die Referenzbereiche lagen für ACE bei 20-60 U/l und für sIL-2R bei 158-623 kU/l.

### 3.3 Einteilung der Analysegruppen

Die Patienten mit den Ereignissen Tod, pulmonale Hypertonie oder Atempumpenstörung wurden in Gruppen aufgeteilt (vgl. Abb. 4). Ein Patient konnte dabei gleichzeitig in mehreren Gruppen sein.

Das Kollektiv „verstorben“ setzte sich aus allen, vom Follow up erfassten, verstorbenen Patienten zusammen. Die komplette Diagnostik war nur von 15 der 19 Verstorbenen vorhanden.

Die Grenzwerte der invasiv und nicht-invasiv diagnostizierten pulmonalen Hypertonie wurden gemäß den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien gewählt. Für den pulmonalarteriellen systolischen Druck entsprachen sie den inzwischen veralten Leitlinien von 2009.

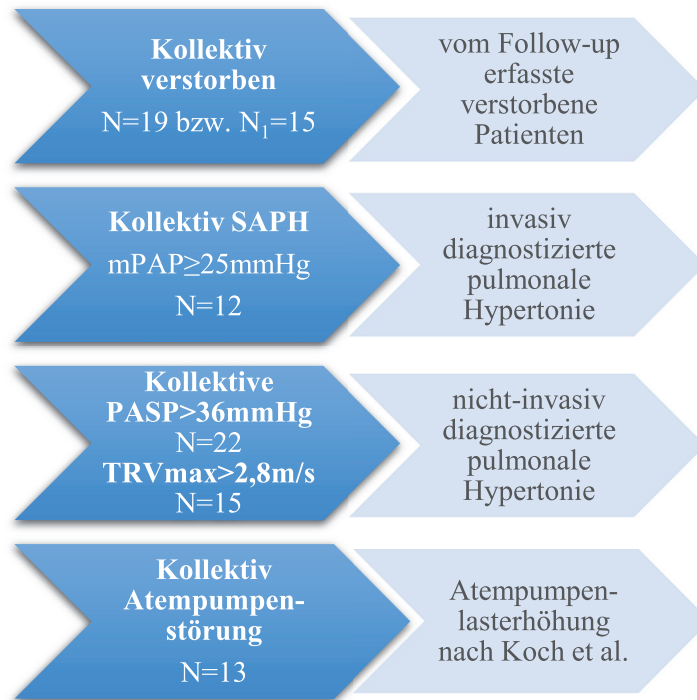
Lungenhochdruck ist definiert mit einem invasiv-gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldruck  $\geq 25$  mmHg und wird bei gesicherter Sarkoidose als Grunderkrankung Sarkoidose-assoziierte pulmonale Hypertonie genannt. Das Kollektiv wurde entsprechend „SAPH“ genannt. Die nicht-invasiv diagnostizierte pulmonale Hypertonie ist durch die echokardiographischen Parameter TRVmax und PASP definiert. Ab TRVmax  $> 2,8$  m/s bzw. PASP  $> 36$  mmHg und bei Vorhandensein weiterer echokardiographischer Hinweise ist, gemäß den Leitlinien, die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie sehr hoch. Die Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, wurden als Kollektiv „TRVmax  $> 2,8$  m/s“ bzw. „PASP  $> 36$  mmHg“ zusammengefasst.

Die Atempumpenstörung wurde mithilfe der Referenzwerte von Koch et al. definiert (vgl. Tab. 1). Alle Patienten die mit P0.1 über den Normwerten lagen ( $> 95.$  Perzentil), also eine pathologisch erhöhte Atempumpenlast aufwiesen, bildeten das „Kollektiv Atempumpenstörung“.

Die restlichen Patienten wurden den Gruppen ohne Ereignis zugeordnet, also „lebend“, „keine SAPH“, „PASP  $\leq 36$  mmHg“, „TRVmax  $\leq 2,8$  m/s“ und „Atempumpe physiologisch“. „Lebend“ waren alle nicht verstorbenen Patienten (n=110 bzw. 160) und „keine SAPH“ alle ohne invasiv-gesicherte pulmonale Hypertonie (n=115). Zu den Gruppen



„PASP  $\leq$  36 mmHg“ bzw. „TRV<sub>max</sub>  $\leq$  2,8 m/s“ gehörten alle Patienten ohne echokardiographischen Lungenhochdruck-Verdacht (n=105 bzw. 112). Alle Patienten mit einer den Normwerten (vgl. Tab. 1) entsprechenden Atempumpenlast in der Mundverschlussdruckmessung wurden der Gruppe „Atempumpe physiologisch“ zugeteilt (n=4).



**Abb. 4: Flow-Chart zu Analysegruppen**

Angegeben sind Name des Kollektivs, Kriterium und Anzahl (N). <sub>1</sub>= Verstorbene mit kompletter Diagnostik.

### 3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Programms SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y.) durchgeführt. Es wurden den Fragestellungen angepasste Verfahren verwendet.

Die Beschreibung der Charakteristika wurde für beide Kollektive „Primärdiagnose Sarkoidose“ und „Diagnostik“ vorgenommen. In den Analysen wurde sich auf das Kollektiv „Diagnostik“ konzentriert, da nur von diesem die funktionellen Daten vollständig vorla-

gen. Die Überlebenszeit wurde vom Kollektiv „Primärdiagnose Sarkoidose“ ab Primärdiagnosestellung und vom Kollektiv „Diagnostik“ ab durchgeführter Diagnostik (Analysezeitpunkt/T1) betrachtet.

P-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant definiert. P-Werte  $> 0,05$  und  $< 0,1$  wurden als marginal signifikant bezeichnet und die Ergebnisse als „Trend“ interpretiert.

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik wurden mit Mittelwert und Standardabweichung bei normalverteilten Daten bzw. Median und Interquartilenabstand (0,25- und 0,75-Quantil) bei nicht normalverteilten Daten dargestellt. Nominale Daten wurden als absolute Werte und Relativwerte (%) angegeben. Entsprechend wurden zum Vergleich der Mittelwerte bzw. Mediane der verschiedenen Parameter T-Test bei normalverteilten und Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Daten verwendet. Zum Vergleich von nominalen Daten wurde der exakte Fisher-Test benutzt.

Lineare Zusammenhänge wurden mit der Korrelationsanalyse nach Pearson bei normalverteilten Daten und mit der Rangkorrelation nach Spearman bei nicht normalverteilten Daten ermittelt. Mit der linearen Regressionsanalyse wurde anschließend überprüft ob es sich um kausale Zusammenhänge handelt (vorausgesetzt die Residuen waren normalverteilt). Zusammenhänge mit Werten des Korrelations- bzw. Regressionskoeffizienten ( $r$  bzw.  $\beta$ )  $> 0,9$  oder  $< -0,9$  wurden als sehr stark interpretiert. Werte  $< 0,3$  bzw.  $> -0,3$  zeigten, dass keine Zusammenhänge vorhanden waren.

Die Überlebenszeit wurde mittels univariabler und multivariabler Cox-Regression analysiert und Überlebenszeitprädiktoren ermittelt. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse wurde mit allen marginal- und signifikanten Parametern der univariablen Analysen in Abhängigkeit vom Alter durchgeführt. Andere Faktoren als das Alter konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht einbezogen werden. Als positive Prädiktoren wurden die Parameter mit Hazard-Raten  $< 1$  interpretiert und als negative Prädiktoren Parameter mit Hazard-Raten  $> 1$ . Eine Prädiktionsanalyse zum Überleben der SAPH-Patienten wurde aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

Mit der ROC-Analyse wurden die in der univariablen Cox-Regressionsanalyse identifizierten Prädiktoren anschließend genauer charakterisiert. Die ROC-Kurve wurde erstellt und Area-Under-the-Curve (AUC), Cut-off, Sensitivität, Spezifität, positiver und negati-

ver prädiktiver Wert ermittelt. Ab einem signifikanten AUC-Wert  $> 0,8$  galt ein Parameter als starker Prädiktor. Bestimmt wurde der Cut-off-Wert aus dem maximalen Produkt von Sensitivität und Spezifität (Youden-Index).

Mit der Kaplan-Meier-Analyse wurden Jahresüberlebensraten und mittleres Überleben berechnet. Die Überlebenszeit wurde in Abhängigkeit von epidemiologischen und funktionellen Parametern verglichen und in Überlebensfunktionsdiagrammen dargestellt. Hierzu wurden die in der ROC-Analyse berechneten Cut-off-Werte herangezogen. Angegeben wurden mittels Log-Rank-Test berechnete p-Werte.

Die binär logistische Regressionsanalyse diente dazu Prädiktoren für eine SAPH zu identifizieren. Sie wurde univariabel und multivariabel in Abhängigkeit vom Alter bei der jeweiligen Diagnostik durchgeführt. Weitere Faktoren konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht einbezogen werden. Als positive Prädiktoren wurden die Parameter mit Odds-Raten  $< 1$  interpretiert und als negative Prädiktoren Parameter mit Odds-Raten  $> 1$ . Eine ROC-Analyse wurde anschließend zur Charakterisierung der Prädiktoren durchgeführt. Zur Atempumpenstörung konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt werden. Die Prädiktoren wurden direkt mittels ROC-Analyse analysiert.

Zur besseren Übersicht wurden im überwiegenden Teil der Tabellen und Diagramme nur die signifikanten und marginal signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Im Anschluss wurden alle Ergebnisse mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur auf ihre statistische Relevanz geprüft. Grund dafür ist, dass die Einbeziehung von sehr vielen Variablen in eine Analyse, ein zufällig statistisch relevantes Ergebnis möglich macht. Um dies zu differenzieren ist ein niedrigeres Signifikanzniveau nötig, das mit Hilfe folgender Formel berechnet wird:  $p < 0.05/\text{Anzahl an getesteten Parametern}$ . Dabei wurde jede Analyse und jede Untersuchung getrennt betrachtet. Beispielsweise war das neue Signifikanzniveau beim Vergleich Lebende/Verstorbene für die 7 Variablen des 6-Minuten-Gehtests  $p < 0.007 (0.05/7)$  und für die 8 der Bodyplethysmographie  $p < 0.006 (0.05/8)$ .

## 4. Ergebnisse

Die Daten von insgesamt 182 Patienten (Kollektiv Primärdiagnose Sarkoidose) mit gesicherter Sarkoidose, die sich mit der Hauptdiagnose Sarkoidose oder pulmonale Hypertonie zur Sarkoidose Diagnosesicherung oder im Krankheitsverlauf in der Missionsärztlichen Klinik vorstellten, wurden deskriptiv ausgewertet. 55 dieser Patienten wurden aufgrund inkompletter Diagnostik von der explorativen Statistik ausgeschlossen. Analysiert wurden die funktionellen Daten von 127 Patienten (Kollektiv Diagnostik).

### 4.1 Charakteristika der Patientenpopulation

Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 48 Jahren. Die Patienten stellten sich im mittleren Alter von 52 Jahren zur Diagnostik in der Missionsärztlichen Klinik vor. Das Geschlechterverhältnis war 1:1 (51% weiblich). Eine Sarkoidosemanifestation der Lungen bzw. der Lymphknoten zeigte sich in 95% bzw. 60%. Augen, Haut, Gehirn und Herz waren in nur 1% bis 6% beteiligt. Bei 22 bzw. 15 Patienten bestand eine pulmonale Hypertonie nach echokardiographischen Kriterien (PASP > 36 mmHg bzw. TRVmax > 2,8 m/s). Bei 12 Patienten wurde eine pulmonale Hypertonie mittels Rechtsherzkatheter gesichert. Weitere deskriptive Daten sind in Tabelle 2 aufgeführt. Tabelle 3 bzw. Tabelle 1 im Anhang zeigen die funktionellen Daten.

#### **Tabelle 2: Deskriptive Daten**

Alter, Geschlecht, Sarkoidose-Organbefall, Therapie vor und nach Primärdiagnose (PD) Sarkoidose, Anteil der Patienten mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (SAPH) sowie anthropometrische Daten, angegeben mit Anzahl (N), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und Interquartilenabstand (IQR). Betrachtung des Kollektivs Primärdiagnose (PD) Sarkoidose (n=182) und des Kollektivs Diagnostik (n=127).

<b>Parameter</b>	<i>Kollektiv PD Sarkoidose</i>	<i>Kollektiv Diagnostik</i>
	<i>N=182</i>	<i>N=127</i>
	<b>N (%), MW±SD</b>	<b>N (%), MW±SD</b>
Alter PD Sarkoidose	47,6±13,6	48,7±13,4
Geschlecht m/w	90(49,5)/92(50,5)	65(51,2)/62(48,8)
Organbefall Lunge/Lymphknoten/ Haut/Auge/Hirn/Herz	172(94,5)/111(61)/ 7(3,8)/10(5,5)/2(1,1)/4(2,2)	121(95)/76(59,8)/ 5(3,9)/8(6,3)/0/4(3,1)
Therapienaiv bei PD	147(80,8)	97(76,4)
Therapie Cortison/Azathioprin	81(44,5)/9(4,9)	64(50,4)/9(7,1)
SAPH	12 (6,6)	12(9,4)
<b>Anthropometrie</b>	<b>Median [IQR]</b>	<b>Median [IQR]</b>
Größe [cm]	170 [164-178]	170 [164-177,3]
Gewicht [kg]	78 [67,5-90]	78 [67-89,3]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26 [23-30,2]	26 [22,9-30]

**Tabelle 3: Funktionelle Parameter**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR) und Anzahl (n). Betrachtung des Kollektivs Diagnostik n=127.

Parameter	n	MW±SD, Median[IQR]
<b>6-Minuten-Gehtest</b>		
Gehstrecke [m]	53	416±131
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	52	75,6[68,8-82,9]
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	50	36,2[34,8-38,2]
sO <sub>2</sub> Ruhe [%]	53	96[95-97]
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	51	75 [66,2-88]
pCO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	50	37,6[35-39,6]
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	53	96,0[93,2-97]
<b>Bodyplethysmographie</b>		
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	126	76,5[68,3-82,3]
VC [%/Soll]	127	86±21
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	127	82±23
ITGV [%/Soll]	126	95[81,0-112,3]
RV [%/Soll]	126	94,5[81-115]
RV/TLC [%]	124	36,0[28,8-44,7]
TLC [%/Soll]	127	93[80,0-100,0]
DLCO [%/Soll]	105	90,0[76,5-101,5]
<b>Atempumpe</b>		
P <sub>I</sub> max [kPa]	17	5,9±2,4
P <sub>I</sub> max [%/Soll]	17	53±25
P <sub>0.1</sub> [kPa]	17	0,42[0,29-0,64]
P <sub>0.1</sub> [%/Soll]	17	162[127-239]
P <sub>0.1</sub> /P <sub>I</sub> max [%]	17	9[5-17]
P <sub>0.1</sub> /P <sub>I</sub> max [%/Soll]	17	444[235-616]
BF [l/min]	17	21,4[18,6-23,7]
BF [%/Soll]	17	107[92,5-119]
<b>Spiroergometrie</b>		
Leistung [W]	29	90[58-126,5]
V̇O <sub>2</sub> max [%/Soll]	29	82[63,5-92]
<b>Echokardiographie</b>		
PASP* [mmHg]	49	35[28-45,5]
TAPSE [mm]	78	24[20-27]
LVEF Teichholz [%]	89	66[60-72]
LVEF Simpson [%]	43	65[58-70]
RA [cm <sup>2</sup> ]	49	13,4[11-18,5]
TRVmax* [m/s]	44	2,7±0,8
PVAcc Zeit [ms]	65	116±34
E/E'	105	7,3[5,7-9,3]
<b>Rechtsherzkatheter</b>		
mPAP [mmHg]	16	34±12
PVR [dyn/sec/cm-5]	15	399±240
HZV [l/min]	15	4,9±1
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	15	2,6±0,5
ZVD [mmHg]	16	9,2±4
<b>Labor</b>		
nt-pro BNP [pg/ml]	18	226,5[48,3-1519,8]
Kreatinin [mg/dl]	126	0,79[0,66-0,90]
Calcium [mmol/l]	126	2,44[2,36-2,52]
sIL-2R [U/ml]	71	884[683-1462]
ACE [U/l]	88	51[41,3-70,5]

\* bei n=78 war keine Trikuspidalklappeninsuffizienz vorhanden (TRVmax bzw. PASP nicht bestimmbar)

## 4.2 Überleben bei Sarkoidose

Eingegangen in die Mortalitätsstatistik sind 179 Patienten (Follow-up-Kollektiv Primär-diagnose Sarkoidose). In die explorative Überlebensanalyse wurden 125 Patienten einbezogen (Follow-up-Kollektiv Diagnostik). Zu 3 (bzw. 2) Patienten war kein Endpunkt bekannt (lost-of-follow-up). Verstorben sind 19 (10,4%) Patienten im mittleren Alter von 68 Jahren. Das mittlere Überleben betrug 41 Jahre und 8 Monate ab der Primärdiagnosestellung und 12 Jahre ab der Diagnostik in der Missionsärztlichen Klinik. Die Lunge war in 95%, die Lymphknoten in 47% und das Gehirn bei einem der Verstorbenen von Sarkoidose befallen. Bei 6 Patienten wurde zu Lebzeiten eine SAPH diagnostiziert. Überlebensraten und weitere deskriptive Daten zu den Verstorbenen sind in Tabelle 4 und 5 aufgeführt.

**Tabelle 4: Deskriptive Daten der verstorbenen Sarkoidosepatienten**

Alter, Geschlecht, Sarkoidose-Organbefall, Therapie vor und nach Primärdiagnose (PD) Sarkoidose, Anteil der Patienten mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (SAPH) sowie anthropometrische Daten, angegeben mit Anzahl (N), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und Interquartilenabstand (IQR). Betrachtung der Verstorbenen des Follow up-Kollektivs PD Sarkoidose (n=19) und des Follow up-Kollektivs Diagnostik (n=15).

<b>Parameter</b>	<i>Verstorbene n=19</i>	<i>Verstorbene n=15</i>
	<i>Kollektiv PD Sarkoidose</i>	<i>Follow-Up Kollektiv Diagnostik</i>
	<b>N (%), MW±SD</b>	<b>N (%), MW±SD</b>
Alter Tod	67,8±12,0	70,1±10,7
Alter PD Sarkoidose	56,4±16,1	58,7±16,1
Verstorben 1-/3-/5-Jahre nach PD	1(5,3)/5(26,3)/10(52,6)	6(40)/12(80)/13(86,7)
Geschlecht m/w	11(57,9)/8(42,1)	9(60)/6(40)
Organbefall Lunge/Lymphknoten/ Haut/Auge/Hirn/Herz	18(94,7)/9(47,4)/ 0/0/1(5,3)/0	15(100)/9(60)/ 0/0/0/0
Therapienaiv bei Diagnosestellung	16(84,2)	12(80)
Therapie Cortison/Azathioprin	9(47,4)/2(10,5)	8(53,3)/2(13,3)
SAPH	6(31,6)	6(40)
<b>Anthropometrie</b>	<b>Median [IQR]</b>	<b>Median [IQR]</b>
Größe [cm]	169,0[166,5-179,5]	169,0[167,5-178,5]
Gewicht [kg]	70,0[56,3-86,0]	70,5[55,8-88,0]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	23,0[20,3-29,8]	22,6[20,0-30,3]

**Tabelle 5: Überleben bei Sarkoidose**

Angegeben sind mittleres Überleben mit 95%-Konfidenzintervall (KI) und Überlebensraten (ÜR) in Prozent. Betrachtung des Überlebens ab Primärdiagnosestellung (Follow-up-Kollektiv PD Sarkoidose n=179) und ab Diagnostik (Follow-up-Kollektiv Diagnostik n=125).

<i>Follow-up-Kollektiv</i>	<i>Kollektiv PD Sarkoidose</i> <i>N=179</i>	<i>Kollektiv Diagnostik</i> <i>N=125</i>
<b>Parameter</b>	<b>MW(95%-KI), ÜR</b>	<b>MW(95%-KI), ÜR</b>
Mittleres Überleben in Mon	500(343-557)	143(133-152)
1-/3-/5-/10-Jahres-ÜR [%]	100/97/93,3/91	95,2/89,6/88,5/85,1

#### 4.2.1 Einfluss der funktionellen Parameter auf das Überleben

Beim Vergleich der funktionellen Parameter von lebenden und verstorbenen Sarkoidosepatienten (vgl. Tab. 6 und Tab. 2 im Anhang) fielen deutliche Unterschiede auf ( $p \leq 0,03$ ; nach Bonferroni-Korrektur signifikant): funktionelle Kapazität (Gehstrecke,  $V'O_2$ peak), Sauerstoffpartialdruck und -sättigung bei Belastung, Einsekunden-, Vital-, Diffusionskapazität und RV/TLC der Verstorbenen waren niedriger, und Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit und Parameter der Rechtsherzfunktion (TAPSE, NT-proBNP) höher als die der Lebenden. Die Signifikanz dieser Unterschiede auch nach Bonferroni-Korrektur zeigte, dass es sich dabei nicht um Zufälle handeln konnte. Die Verstorbenen hatten zum Teil eine Belastungshypoxämie und eine restriktive sowie obstruktive Lungenfunktionsstörung. Außerdem hatten sie teilweise einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck und eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion sowie funktionelle Kapazität.

Linksherz- und Nierenfunktion unterschieden sich zwischen verstorbenen und lebenden Sarkoidosepatienten nur unwesentlich (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur). Sie waren bis auf eine Ausnahme nicht eingeschränkt (LVEF > 55%, E/E' < 10, Kreatinin  $\leq$  1,1 mg/dl).

Todesursachen könnten Lungenversagen und pulmonale Hypertonie gewesen sein.

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigten sich höchstsignifikante ( $p < 0,001$  im Log Rank-Test) Überlebenszeitunterschiede zwischen den Sarkoidosepatienten ohne und mit pulmonaler Hypertonie bzw. ohne und mit eingeschränkter Rechtsherzfunktion (vgl. Abbildung 5). mPAP  $\geq$  25 mmHg, PASP > 36 mmHg, TRVmax > 2,8 m/s, TAPSE < 18 mm waren mit deutlich verkürztem Überleben assoziiert (mittlere Überlebenszeit ab Lungenhochdruck-Diagnostik 68, 75, 80 bzw. 65 Monate versus 149 Monate ohne Kriterium).

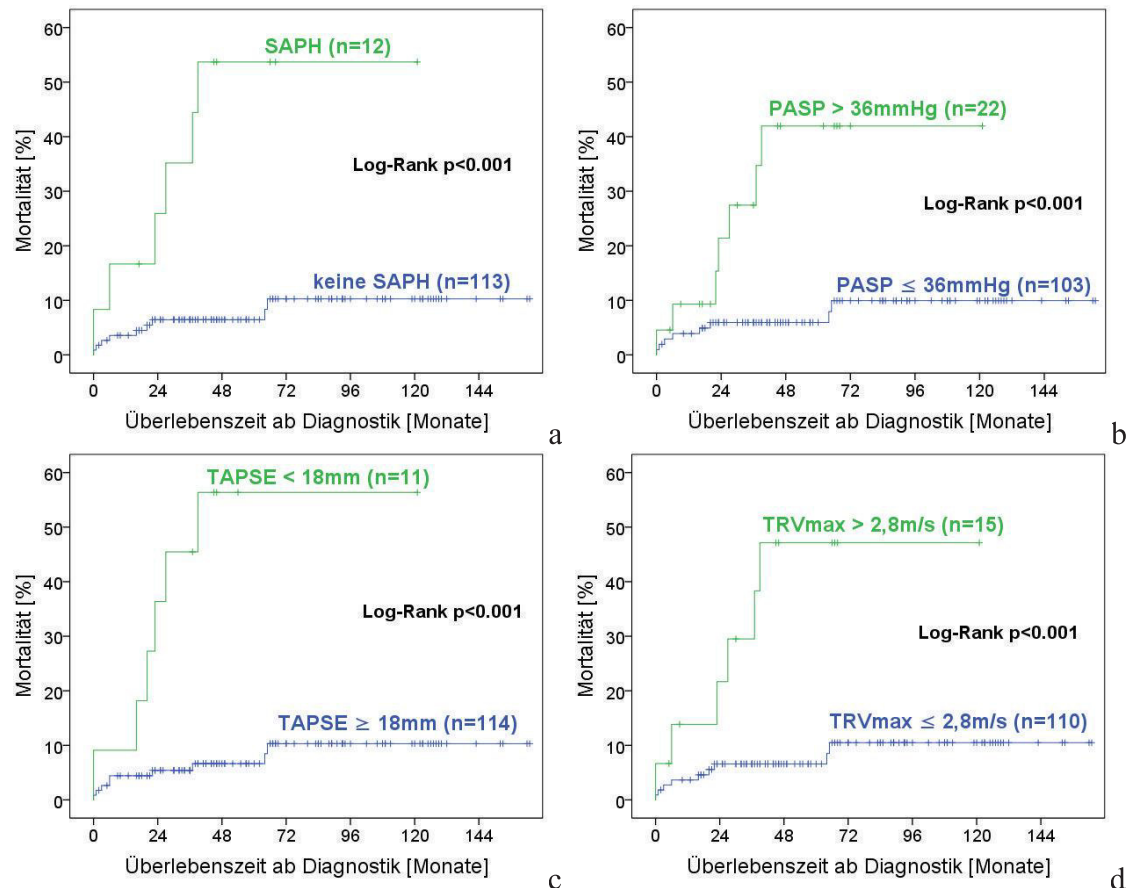
**Tabelle 6: Vergleich funktioneller Parameter von Lebenden und Verstorbenen**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n) und p-Wert (p). Betrachtung des Follow-up-Kollektivs Diagnostik (n=125).

Parameter	n	MW±SD, Median [IQR]		p
		Lebend	Verstorben	
<b>Follow-up-Kollektiv Diagnostik</b>				
<b>6-Minuten-Gehtest</b>				
Gehstrecke [m]	46/6	446±108	201±90	< <b>0.001</b> <sup>a</sup>
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	45/6	76[69-84]	70[62-73]	0.057
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	43/6	36[35-38]	39[37-45]	<b>0.033</b>
SO <sub>2</sub> Ruhe [%]	46/6	96[95-97]	95[92-97]	0.141
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	44/6	79[69-89]	62[54-68]	<b>0.003</b> <sup>a</sup>
pCO <sub>2</sub> Belastung[mmHg]	42/6	37[35-39]	39[37-45]	0.084
SO <sub>2</sub> Belastung [%]	46/6	97[95-97]	92[87-94]	<b>0.004</b> <sup>a</sup>
<b>Bodyplethysmographie</b>				
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	110/14	77[69-82]	73[57-83]	0.370
VC [%/Soll]	110/15	89±20	68±22	< <b>0.001</b> <sup>a</sup>
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	110/15	85 ± 22	66±27	<b>0.004</b> <sup>a</sup>
ITGV [%/Soll]	110/14	95[81-110]	102[86-136,8]	0.283
RV [%/Soll]	110/14	93[80-113]	103[91-155]	0.073
RV/TLC [%]	108/14	34[27-41]	60[37-62]	<b>0.001</b> <sup>a</sup>
TLC [%/Soll]	110/15	93[81-101]	92[76-96]	0.321
DLCO [%/Soll]	92/11	91[80-104]	50[44-85]	< <b>0.001</b> <sup>a</sup>
<b>Echokardiographie</b>				
PASP [mmHg]	38/10	34[26-39,8]	54,5[34,4-70,3]	<b>0.010</b>
TAPSE [mm]	69/9	24[21,8-27,5]	17[12-22,5]	<b>0.003</b> <sup>a</sup>
LVEF Teichholz [%]	82/7	66,0[60,8-72]	55,0[47,7-77]	0.492
RA [cm <sup>2</sup> ]	43/6	12,4[11-16,4]	24,1[14,9-33,9]	<b>0.047</b>
TRVmax [m/s]	36/8	2,5±0,7	3,4±0,6	<b>0.001</b> <sup>a</sup>
PVAcc Zeit [ms]	58/7	119 ±34	93±21	<b>0.034</b>
E/E <sup>c</sup>	95/9	7,1[5,6-8,5]	9,1[8-12,3]	<b>0.021</b>
<b>Spiroergometrie</b>				
Leistung [W]	25/4	91[61-133]	74[42-90]	0.281
V̇O <sub>2</sub> max [%/Soll]	25/4	86[77-94]	54[28-61]	<b>0.002</b> <sup>a</sup>
<b>Rechtsherzkatheter</b>				
mPAP [mmHg]	10/6	32,2±13,9	36,5±10,1	0.552
PVR [dyn/sec/cm-5]	9/6	361,9±244,7	454,2±245,5	0.487
HZV [l/min]	9/6	5,1±1,2	4,6±1	0.352
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	9/6	2,7±0,5	2,5±0,4	0.331
ZVD [mmHg]	10/6	9±3,9	9,7±4,6	0.763
<b>Atempumpe</b>				
PI <sub>max</sub> [kPa]	13/4	6,2±2,5	4,8±2,2	0.333
PI <sub>max</sub> [%/Soll]	13/4	55±27	47±21	0.601
P0.1 [kPa]	13/4	0,38[0,25-0,60]	0,58[0,41-1,12]	0.130
P0.1 [%/Soll]	13/4	141[112-214]	277[185-590]	<b>0.023</b>
P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	13/4	7[5-15]	16[10-24]	0.102
P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	13/4	441[156-492]	826[468-1183]	<b>0.032</b>
BF [l/min]	13/4	19,2[18-23,7]	23,2[21,7-35,3]	0.130
BF [%/Soll]	13/4	96[90-119]	116[109-177]	0.130
<b>Labor</b>				
nt-pro BNP [pg/ml]	14/4	79[46-644]	3325[1897-5807]	<b>0.003</b> <sup>a</sup>
Kreatinin [mg/dl]	110/15	0,8[0,7-0,9]	0,8[0,7-1,1]	0.124
Calcium [mmol/l]	110/15	2,4[2,4-2,5]	2,3[2,2-2,4]	<b>0.020</b>
sIL-2R [U/ml]	65/6	884[701-1422]	1365[518-2526]	0.627
ACE [U/l]	79/7	52[43-69]	32[4-77]	0.099

<sup>a</sup> auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant





**Abb. 5: Mortalität in Abhängigkeit von pulmonaler Hypertonie**

Eins-minus-Überlebensfunktionsdiagramme, angegeben mit Mortalität in Prozent, Überlebenszeit in Monaten ab Diagnostik, p-Wert nach Log-Rank und Anzahl (n). Vergleich der Patienten ohne und mit pulmonaler Hypertonie (a: keine SAPH/SAPH), bzw. nach echokardiographischen Kriterien (b:  $PASP \leq / > 36 \text{ mmHg}$ ; c:  $TRV_{\text{max}} \leq / > 2,8 \text{ m/s}$ ) sowie Vergleich ohne und mit prognostisch relevanter Rechtsherzfunktionseinschränkung (d:  $TAPSE \geq / < 18 \text{ mm}$ ).

#### 4.2.2 Prognostische Parameter

Zur Prüfung auf prädiktive Eigenschaften der funktionellen Parameter bezüglich des Überlebens bei Sarkoidose wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt (vgl. Tab. 7, 8). Parameter mit einer Hazardrate  $< 1$  konnten als positive Prädiktoren identifiziert werden (je höher die Werte, desto länger das Überleben). So sprechen eine gute funktionelle Kapazität (Gehstrecke,  $V'O_2\text{peak}$ ), dynamische, statische Lungenfunktion (VC, FEV1) und rechtsventrikuläre Funktion (TAPSE) sowie ein hoher Transferfaktor für eine längere Überlebenszeit. Parameter mit einer Hazardrate  $> 1$  waren negative Prädiktoren. Prognostisch ungünstig erwiesen sich demnach ein hohes Erkrankungsalter, eine hohe TRVmax als Surrogatmarker eines erhöhten rechtsventrikulären und damit pulmonalarteriellen Drucks, ein großer rechter Vorhof und eine Lungenüberblähung.

Diese Ergebnisse beruhten nicht auf Zufällen (nach Bonferroni-Korrektur signifikant). Altersunabhängige prognostische Relevanz hatten funktionelle Kapazität, Transferfaktor, pulmonalarterieller Druck (PASP, TRVmax) und Rechtsherzfunktion (multivariable Analyse). Nach Bonferroni-Korrektur waren Gehstrecke und V'O<sub>2</sub>peak relevant.

**Tabelle 7: Positive Überlebensprädiktoren bei Sarkoidose (Cox-Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Hazard ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (KI), Anzahl (n) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnostik durchgeführt.

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	HR (95%-KI)	p	HR (95%-KI)	p
<b>6-Minuten-Gehtest n=52</b>				
Gehstrecke [m]	0,99 (0,98-0,995)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0,99 (0,98-1,00)	<b>0.008<sup>a</sup></b>
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	0,91 (0,82-1,01)	0.090	n.s.	n.s.
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	0,91 (0,85-0,98)	<b>0.014</b>	0,93 (0,85-1,01)	0.078
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	0,86 (0,76-0,98)	<b>0.021</b>	n.s.	n.s.
<b>Echokardiographie n=125</b>				
TAPSE [mm]	0,09 (0,02-0,39)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0,23 (0,05-0,94)	<b>0.042</b>
PVAcc Zeit [ms]	0,98 (0,96-1,00)	0.071	n.s.	n.s.
<b>Bodyplethysmographie n=125</b>				
VC [%/Soll]	0,96 (0,94-0,99)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0,98 (0,95-1,00)	0.063
FEV1 [%/Soll]	0,97 (0,95-0,99)	<b>0.004<sup>a</sup></b>	0,98 (0,96-1,00)	0.090
DLCO [%/Soll]	0,95 (0,92-0,97)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,97 (0,94-0,99)	<b>0.026</b>
<b>Spiroergometrie n=29</b>				
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	0,92 (0,86-0,98)	<b>0.011<sup>a</sup></b>	0,91 (0,84-0,98)	<b>0.014<sup>a</sup></b>
Leistung [W]	0,97 (0,93-1)	0.084	n.s.	n.s.

n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. <sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant.

**Tabelle 8: Negative Überlebensprädiktoren bei Sarkoidose (Cox-Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Hazard ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (KI), Anzahl (n) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnostik durchgeführt.

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	HR (95%-KI)	p	HR (95%-KI)	P
<b>Alter n=125</b>				
Erkrankungsalter Sarkoidose	1,07 (1,03-1,11)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	n.s.	n.s.
<b>6-Minuten-Gehtest n=52</b>				
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	1,14 (1,01-1,29)	<b>0.039</b>	n.s.	n.s.
<b>Echokardiographie n=125</b>				
PASP [mmHg]	1,03 (1,01-1,06)	<b>0.010</b>	1,03 (1,00-1,06)	<b>0.045</b>
TRVmax [m/s]	1,01 (1,004-1,021)	<b>0.005<sup>a</sup></b>	1,01 (1,00-1,02)	<b>0.022</b>
RA [cm <sup>2</sup> ]	1,13 (1,04-1,22)	<b>0.004<sup>a</sup></b>	1,12 (1,03-1,23)	<b>0.013</b>
E/E'	1,15 (1,01-1,29)	<b>0.031</b>	n.s.	n.s.
<b>Atempumpe n=17</b>				
P0.1 [%/Soll]	1,01 (1,001-1,012)	<b>0.024</b>	1,02 (1,00-1,05)	0.060
P0.1/PImax [%/Soll]	1,003 (1-1,007)	<b>0.049</b>	1,00 (1,00-1,01)	0.075
BF [l/min]	1,18 (1,01-1,37)	<b>0.033</b>	1,90 (0,91-4,00)	0.088
BF [%/Soll]	1,03 (1,003-1,065)	<b>0.033</b>	1,14 (0,98-1,31)	0.084
<b>Bodyplethysmographie n=125</b>				
RV [%/Soll]	1,00 (1,00-1,02)	<b>0.016</b>	n.s.	n.s.
RV/TLC [%]	1,06 (1,03-1,09)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	n.s.	n.s.
<b>Labor n=18</b>				
nt-pro BNP [pg/ml]	1 (1-1)	<b>0.049</b>	1 (1-1)	0.088

n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. <sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant.

SAPH, invasiv oder echokardiographisch diagnostiziert, sowie die bei pulmonaler Hypertonie prognostisch negative Rechtsherzfunktionseinschränkung (TAPSE < 18 mm) waren die stärksten Mortalitätsprädiktoren bei Sarkoidose (HR > 5, nach Bonferroni-Korrektur signifikant) (vgl. Tab. 9). Altersunabhängige Prädiktoren waren SAPH und der negative Prognosefaktor allerdings nicht.

**Tabelle 9: Pulmonale Hypertonie als negativer Überlebensprädiktor bei Sarkoidose (Cox-Regressionsanalyse)**

Angegeben sind Hazard ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnostik durchgeführt.

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	HR (95%-KI)	p	HR (95%-KI)	P
SAPH	7,31 (2,60-20,6)	<0.001 <sup>a</sup>	n.s.	n.s.
PASP>36mmHg	5,22 (1,88-14,50)	0.002 <sup>a</sup>	n.s.	n.s.
TRVmax>2,8m/s	5,85 (2,08-16,48)	0.001 <sup>a</sup>	n.s.	n.s.
TAPSE<18mm	8,99 (3,13-25,8)	<0.001 <sup>a</sup>	n.s.	n.s.

<sup>a</sup>= nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis.

Charakteristika der Sarkoidose-Überlebensprädiktoren wurden mit Hilfe einer ROC-Analyse ermittelt (vgl. Tab. 10). Starke prädiktive Eigenschaften (AUC-Wert > 0,8; auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant) hatten funktionelle Kapazität (Gehstrecke, V'O<sub>2</sub>peak), Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung bei Belastung, Transferfaktor, Rechtsherzfunktion (TAPSE, NT-proBNP) und pulmonalarterieller Druck (TRVmax). Einschränkungen diesbezüglich waren mit verkürztem Überleben assoziiert. Die Überlebensprädiktoren NT-proBNP und V'O<sub>2</sub>peak hatten ab Werten ≥ 1600 pg/ml bzw. ≤ 64 %/Soll eine hohe Aussagekraft hinsichtlich der Prognose (Sensitivität 100%). Ein Erkrankungsalter ≥ 54. Lebensjahr war prognostisch ungünstig.

Die in der Cox-Regressions- und ROC-Analyse gefundenen Zusammenhänge zwischen Überlebenszeit und funktionellen Parametern wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse verifiziert (vgl. Tab. 11). Neben weiteren Prädiktoren bestätigten sich die altersunabhängigen und zudem starken Prädiktoren: Gehstrecke < 340 m, V'O<sub>2</sub>peak ≤ 64 %/Soll, DLCO ≤ 60 %/Soll, TRVmax ≥ 3,3 m/s, PASP ≥ 48,5 mmHg und TAPSE ≤ 20 mm zeigten ein signifikant (auch nach Bonferroni-Korrektur) erhöhtes Mortalitätsrisiko (vgl. Abbildung 6).

**Tabelle 10: Charakteristika der Sarkoidose-Überlebensprädiktoren (ROC-Analyse)**

Angegeben mit AUC-Wert, 95%-Konfidenzintervall (KI), Cut-off-Wert, Sensitivität (SN), Spezifität (SP), positivem und negativem prädiktiven Wert (PPV; NPV). Kollektiv Diagnostik.

Prädiktor	AUC (95%-KI)	CutOff	SN[%]	SP[%]	PPV[%]	NPV[%]
Alter Sarkoidose [J]	0,74 (0,578-0,893) <sup>a</sup>	≥54	68	72	24	95
<b>Echokardiographie n=125</b>						
PASP [mmHg]	0,76 (0,580-0,947)	≥48,5	70	90	64	92
TRVmax [m/s]	0,84 (0,690-0,980) <sup>a</sup>	≥3,3	75	92	67	94
TAPSE [mm]	0,81 (0,631-0,991) <sup>a</sup>	≤20,2	78	87	44	97
RA [cm <sup>2</sup> ]	0,75 (0,475-1,000)	≥16,7	83	77	32	97
E/E'	0,73 (0,545-0,922)	≥7,8	89	66	20	99
<b>Bodyplethysmographie n=125</b>						
VC [%/Soll]	0,74 (0,585-0,889) <sup>a</sup>	≤78,5	65	77	27	94
FEV1 [%/Soll]	0,69 (0,520-0,856)	≤71,5	53	77	23	93
RV/TLC [%]	0,78 (0,655-0,931) <sup>a</sup>	≥41,9	63	78	27	94
DLCO [%/Soll]	0,84 (0,715-0,973) <sup>a</sup>	≤60,5	67	95	56	97
<b>6-Minuten-Gehtest n=52</b>						
Gehstrecke [m]	0,97 (0,924-1,000) <sup>a</sup>	≤337,5	86	90	54	98
pCO2 Ruhe [mmHg]	0,77 (0,541-1,000)	≥37,9	86	73	29	98
pO2 Belastung [mmHg]	0,87 (0,760-0,982) <sup>a</sup>	≤73,2	86	68	26	97
sO2 Belastung [%]	0,87 (0,757-0,979) <sup>a</sup>	≤93,7	71	85	38	96
<b>Spiroergometrie n=29</b>						
V'O2max [%/Soll]	0,94 (0,853-1,000) <sup>a</sup>	≤63,5	100	88	57	100
<b>Atempumpe n=17</b>						
P0.1 [%/Soll]	0,88 (0,673-1,000)	≥239	75	92	74	93
P0.1/PImax [%/Soll]	0,86 (0,659-1,000)	≥517	75	85	59	92
<b>Labor n=19</b>						
nt-pro BNP [pg/ml]	1,00 (1,00-1,000) <sup>a</sup>	≥1598	100	100	100	100

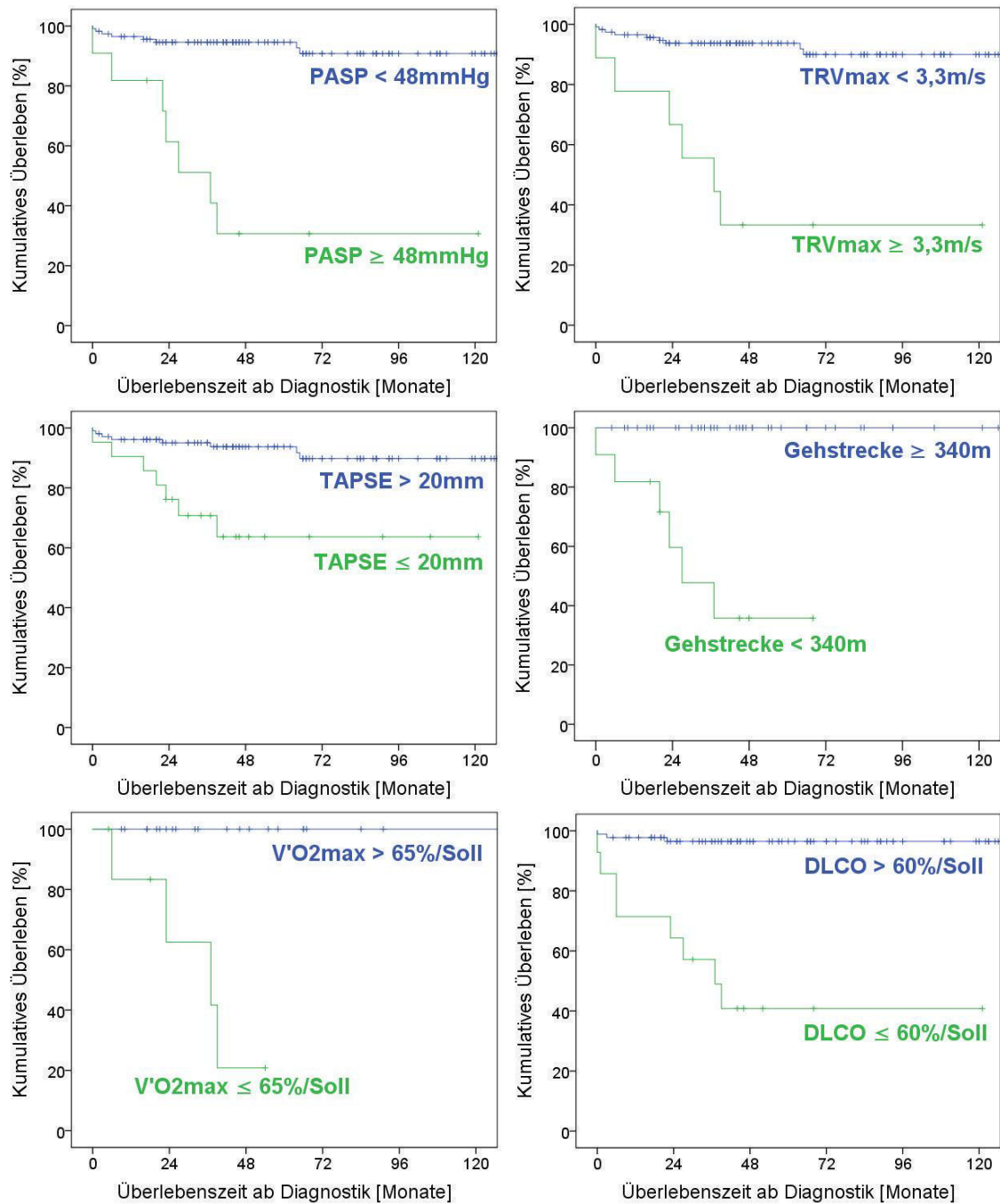
<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant.

**Tabelle 11: Überlebenszeitunterschiede in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren**

Berechnet mit Kaplan-Meier-Analyse, angegeben mit p-Wert nach Log-Rank und Anzahl (n).

Parameter </> Cut-Off Wert	n	p-Wert nach Log-Rank
<b>Pulmonalarterieller Druck und Rechtsherzfunktion</b>		
PASP <48/≥48 [mmHg]	87/19	<0.001 <sup>a</sup>
TRVmax <3,3/≥3,3 [m/s]	76/13	<0.001 <sup>a</sup>
TAPSE >20/≤20 [mm]	11/114	<0.001 <sup>a</sup>
RA <17/≥17 [cm <sup>2</sup> ]	101/98	0.003 <sup>a</sup>
nt-pro BNP <≥1600 [pg/ml]	12/6	<0.001 <sup>a</sup>
<b>Funktionelle Kapazität</b>		
V'O2max >65/≤65 [%/Soll]	17/12	<0.001 <sup>a</sup>
Gehstrecke ≥340/<340 [m]	30/22	<0.001 <sup>a</sup>
<b>Lungenfunktion und Blutgase</b>		
VC ≥80/<80 [%/Soll]	50/75	<0.001 <sup>a</sup>
FEV1 >70/≤70 [%/Soll]	51/74	0.019
RV/TLC <42/≥42 [%]	52/73	<0.001 <sup>a</sup>
DLCO >60/≤60 [%/Soll]	75/50	<0.001 <sup>a</sup>
pCO2 Ruhe <38/≥38 [mmHg]	33/19	0.011 <sup>a</sup>
pO2 Belastung >73/≤73 [mmHg]	29/23	0.003 <sup>a</sup>
sO2 Belastung >93/≤93 [%]	32/20	0.001 <sup>a</sup>
<b>Atempumpenfunktion</b>		
P0.1 <250/≥250 [%/Soll]	4/13	0.008 <sup>a</sup>
P0.1/PImax <500/≥500 [%/Soll]	4/13	0.014 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. \* = Cut-off-Werte berechnet mit ROC-Analyse (vgl Tab. 10); Wert vor Schrägstrich bedeutet günstigere Prognose („günstig/ungünstig“).



**Abb. 6: Überlebenszeitunterschiede in Abhängigkeit von relevanten Prognosefaktoren**  
 Überlebensfunktionsdiagramme, angegeben mit kumulativem Überleben in Prozent, Überlebenszeit ab Diagnostik in Monaten, p-Wert nach Log-Rank und Anzahl (n). Verglichen wird die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Höhe ausgewählter\* funktioneller Parameter.  
 \*= altersunabhängige Mortalitätsprädiktoren. Cut-off-Werte berechnet mit ROC-Analyse (vgl. Tab. 10).

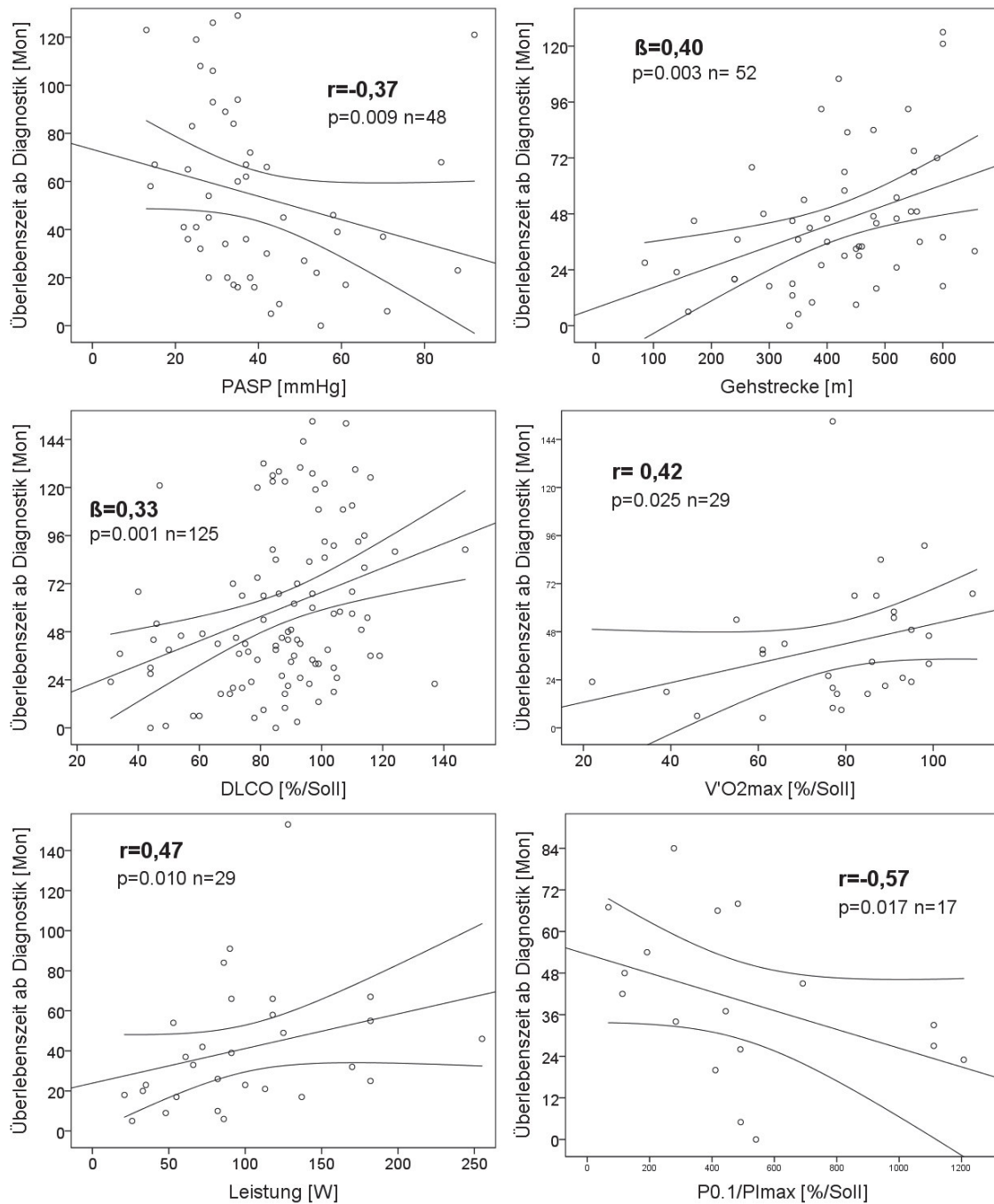
In der Korrelations- und Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Überlebenszeit von funktioneller Kapazität, pulmonalerarteriellem Druck (TRVmax, PASP) und Lungenfunktion abhing (vgl. Tab. 12). Respiratorische Kapazität (P0.1/PImax) und Überlebenszeit korrelierten am stärksten ( $r = -0,57$ ). Insgesamt waren die Zusammenhänge dieser Analyse jedoch eher schwach. Relevante zum Teil kausale Zusammenhänge zeigten sich zwischen Überlebenszeit und funktioneller Kapazität (Gehstrecke,  $V'O_2$ peak, Leistung), pulmonalerarteriellem systolischen Druck und Transferfaktor ( $r$  bzw.  $\beta > 0,4$  oder  $< -0,4$ ; signifikant nach Bonferroni-Korrektur) (vgl. Abbildung 7).

**Tabelle 12: Zusammenhang Überlebenszeit und funktionelle Parameter (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Spearman Korrelationskoeffizient ( $r$ ), Beta ( $\beta$ ), p-Wert ( $p$ ) und Anzahl ( $n$ ). Betrachtet wird die Überlebenszeit ab der durchgeführten Diagnostik.

<b>Kollektiv Diagnostik Parameter</b>	<b>Korrelation <math>r</math> (<math>p</math>) Überlebenszeit</b>	<b>Lineare Regression <math>\beta</math> (<math>p</math>) Überlebenszeit</b>
<b>6-Minuten-Gehstest n=52</b>		
Gehstrecke [m]	0,40 ( <b>0.004<sup>a</sup></b> )	0,40 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )
<b>Bodyplethysmographie n=125</b>		
FEV1/VC [%]	n.s.	0,15 (0.098)
ITGV [%/Soll]	-0,28 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	-0,29 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
RV [%/Soll]	-0,18 ( <b>0.044</b> )	-0,20 ( <b>0.023</b> )
RV/TLC [%]	-0,33 ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	-0,31 ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
DLCO [%/Soll]	0,35 ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	0,33 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Echokardiographie n=48</b>		
PASP [mmHg]	-0,37 ( <b>0.009<sup>a</sup></b> )	-0,25 (0.092)
TRVmax [m/s]	-0,34 ( <b>0.024</b> )	-0,29 (0.052)
<b>Spiroergometrie n=29</b>		
$V'O_2$ max [%/Soll]	0,42 ( <b>0.025<sup>a</sup></b> )	n.s.
Leistung [W]	0,47 ( <b>0.010<sup>a</sup></b> )	n.s.
<b>Atempumpe n=17</b>		
PImax [kPa]	0,45 <sup>‘</sup> (0.070)	0,45 (0.070)
PImax [%/Soll]	0,45 <sup>‘</sup> (0.072)	0,45 (0.072)
P0.1/PImax [%/Soll]	-0,57 ( <b>0.017</b> )	-0,42 (0.097)
<b>Labor n=18</b>		
nt-pro BNP [pg/ml]	n.s.	-0,43 (0.072)

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. <sup>‘</sup>= Korrelationskoeffizient nach Pearson. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis.



**Abb. 7: Zusammenhang Überlebenszeit und prognostisch relevante Parameter**

Streudiagramme zu (kausalen) Zusammenhängen von Überlebenszeit in Monaten ab Diagnostik und funktionellen Parametern, angegeben mit Spearman Korrelationskoeffizient ( $r$ ), Beta ( $\beta$ ), p-Wert ( $p$ ), Anzahl ( $n$ ), Mittelwert- und 95%-Konfidenzintervalllinien.

### 4.3 Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie

Eine SAPH wurde bei 12 Patienten (4 männlich, 8 weiblich) invasiv diagnostiziert. Die Prävalenz betrug somit 9,4% (bei Betrachtung der in der Missionsärztlichen Klinik untersuchten Patienten).

Die WHO-Funktionsklassen waren II (25%) und III (75%). Eine Sarkoidosemanifestation der Lunge hatten alle Patienten. Eine Lymphadenopathie war radiologisch in 33% vorhanden, Haut und Augen waren in 17% bzw. 8% befallen. Eine Manifestation am Herzen wies keiner der Patienten auf (soweit anhand der erfassten Parameter beurteilbar). Die Rechtsherzkatheter-gesicherte Diagnose wurde im Durchschnitt 11 Jahre nach Primärdiagnosestellung Sarkoidose im mittleren Alter von 63 Jahren gestellt. In einem Fall wurde Sarkoidose und pulmonale Hypertonie gleichzeitig erstdiagnostiziert, in einem anderen wenige Monate nacheinander. Bei Primärdiagnosestellung Sarkoidose erhielten die Patienten in 83% eine Cortison-Therapie und in 33% eine Azathioprin-Therapie. Weitere deskriptive Daten zu den 12 SAPH-Patienten sind in Tabelle 13 aufgeführt.

**Tabelle 13: Deskriptive Daten der SAPH-Patienten**

Angegeben sind Alter, Zeitraum zwischen Primärdiagnose (PD) Sarkoidose und invasiv gesicherter pulmonaler Hypertonie, Sarkoidose-Organbefall, Therapie vor und nach Diagnosestellung Sarkoidose, WHO-Stadien und anthropometrische Daten der Patienten mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (SAPH) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR) und Anzahl (N).

<i>Kollektiv SAPH n=12</i>	
<b>Parameter</b>	<b>N (%), MW±SD, Median [IQR]</b>
Alter SAPH	63,2±14,6
Alter PD Sarkoidose	45,5±18,7
Zeit Primärdiagnose Sarkoidose und SAPH in Monaten	134 [23-280]
Geschlecht m/w	4(33)/8(67)
Organbefall Lunge/Lymphknoten/Haut/Auge/Hirn/Herz	12(100)/4(33)/2(17)/1(8)/0/0
Therapienaiv bei Sarkoidose-Diagnosestellung	8(66,7)
Therapie Cortison/Azathioprin bei PD Sarkoidose	10(83,3)/4(33,3)
WHO I/II/III/IV	0/3(25)/9(75)/0
<b>Anthropometrie</b>	<b>Median [IQR]</b>
Größe [cm]	169 [162-176,5]
Gewicht [kg]	75,5 [51,5-92]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,2 [17,3-31,5]

Die pulmonale Hypertonie definierenden Parameter, gemessen mittels Rechtsherzkatheter bzw. echokardiographisch, sind in Tabelle 14 aufgeführt. Die 12 SAPH-Patienten (mPAP  $\geq$  25 mmHg) hatten einen mittleren pulmonalarteriellen Mitteldruck von 38,8 mmHg. 8 der Patienten zeigten eine schwere pulmonale Hypertonie (mPAP > 35 mmHg).



11 der SAPH-Patienten hatten einen PASP > 36 mmHg und von 10 SAPH-Patienten war ein TRVmax > 2,8 m/s bekannt.

Bei 22 (PASP > 36 mmHg) bzw. 15 (TRVmax > 2,8 m/s) Patienten bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie nach echokardiographischen Kriterien. Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Diagnosesicherung erhielten allerdings nur 11 bzw. 10 dieser Patienten. Die Prävalenz der SAPH könnte somit unterschätzt sein.

**Tabelle 14: Pulmonale Hypertonie definierende Parameter**

Definierende Parameter von Rechtsherzkatheter-gesicherter Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (SAPH) und pulmonaler Hypertonie nach echokardiographischen Kriterien (PASP>36mmHg, TRVmax>2,8m/s), angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR) und Anzahl (n).

Kollektiv	Parameter	n	MW±SD, Median [IQR]
SAPH	mPAP [mmHg]	12	38,8±9,9
PASP>36mmHg	PASP [mmHg]	22	48,5 [38,8-63,3]
TRVmax>2,8m/s	TRVmax [m/s]	15	3,5±0,5

**4.3.1 Pulmonale Hypertonie und funktionelle Parameter**

Die funktionellen Parameter von SAPH-Patienten und Sarkoidosepatienten ohne SAPH waren zum Teil hochsignifikant ( $p < 0.01$ ) unterschiedlich (vgl. Tab. 15). Sauerstoffblutgase in Ruhe und bei Belastung sowie statische, dynamische Lungenfunktionsparameter (FEV1/VC, FEV1, VC, RV/TLC) und der Transferfaktor unterschieden sich hochsignifikant. Die funktionelle Kapazität war bei den SAPH-Patienten mit einer Gehstrecke von  $285 \pm 151$  m und einer  $V'O_2$ peak von  $61[40-80,3]$  %/Soll niedriger. Und wie zu erwarten waren Rechtsherzfunktion und Hämodynamik hochsignifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen. Diese Unterschiede beruhten nicht auf Zufällen (auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant) und waren auch in größeren Kollektiven und altersadjustiert zum Großteil sichtbar (vgl. PASP  $\leq 36 / > 36$  mmHg bzw. TRVmax  $\leq 2,8 / > 2,8$  m/s, Tab. 16 bzw. Tab. 3 im Anhang). SAPH ist somit nicht nur hämodynamisch, sondern auch funktionell und ventilatorisch relevant.

**Tabelle 15: Vergleich funktioneller Parameter ohne und mit Rechtsherzkatheter-gesicherter pulmonaler Hypertonie (keine SAPH/SAPH)**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n) und p-Wert (p).

Parameter	n	MW±SD, Median [IQR]		p
		keine SAPH	SAPH	
<b>6-Minuten-Gehtest</b>				
Gehstrecke [m]	42/11	460,5±100	285± 151	<0.001 <sup>a</sup>
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	41/11	80,1[70,1-88,1]	69,4[62,2-72,2]	0.002 <sup>a</sup>
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	39/11	35,7[34,7-38]	39,2[37,3-42,8]	0.013
sO <sub>2</sub> Ruhe [%]	42/11	96,7[95,3-97,5]	94,6[92,2-95,4]	<0.001 <sup>a</sup>
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	41/10	81[72-90,5]	62,3[53,8-69]	<0.001 <sup>a</sup>
pCO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	39/10	37[34,2-39,1]	38,3[37-44,5]	0.097
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	42/11	96,8[95,4-97,6]	92,2[85-94,1]	<0.001 <sup>a</sup>
<b>Bodyplethysmographie</b>				
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	114/12	77,5[70,2-82,3]	63,9[51,3-72,6]	<0.001 <sup>a</sup>
VC [%/Soll]	115/12	90,2±17,9	56,8±19,8	<0.001 <sup>a</sup>
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	115/12	86,9±19,4	47,8±15,9	<0.001 <sup>a</sup>
ITGV [%/Soll]	114/12	95[83-108]	105,5[90,7-153]	0.076
RV [%/Soll]	115/12	95[81-113]	115[93,5-209,8]	0.009
RV/TLC [%]	114/12	33,7[27,4-40,9]	55,5[40-62,3]	<0.001 <sup>a</sup>
TLC [%/Soll]	115/12	93[82-100]	88,5[72,6-96,8]	0.236
DLCO [%/Soll]	93/12	93[84,5-104]	48,5[41-64,8]	<0.001 <sup>a</sup>
<b>Atempumpe</b>				
PI <sub>max</sub> [kPa]	10/7	6,9±2,4	4,4±1,7	0.032
PI <sub>max</sub> [%/Soll]	10/7	60,7±28,7	42,3±16,7	0.150
P0.1 [kPa]	10/7	0,35 [0,22-0,57]	0,62 [0,38-0,77]	0.055
P0.1 [%/Soll]	10/7	139,5 [97-195,3]	225 [162-300]	0.043
P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	10/7	6 [4-13]	16 [9-21]	0.025
P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	10/7	281 [118,3-491,3]	541 [444-1111]	0.019
BF [l/min]	10/7	19,9 [18-23,9]	22,7 [19,2-23,8]	0.315
BF [%/Soll]	10/7	99,5 [89,5-120]	113 [96-119]	0.364
<b>Echokardiographie</b>				
PASP [mmHg]	38/11	32[25,8-37]	61[55-84]	<0.001 <sup>a</sup>
TAPSE [mm]	66/12	24[22-28]	16,3[12,5-21,5]	<0.001 <sup>a</sup>
LVEF Teichholz [%]	78/11	65,8[60-72]	67[55-77]	0.774
RA Fläche [cm <sup>2</sup> ]	38/11	12,3[10,9-15,9]	19,5[13,9-31,2]	0.009
TRV <sub>max</sub> [m/s]	34/10	2,4±0,5	3,8±0,4	<0.001 <sup>a</sup>
PVAcc Zeit [ms]	55/10	123,8±29,5	73,3±22,7	<0.001 <sup>a</sup>
E/E <sup>c</sup>	96/9	7,2[5,7-8,9]	8,7[5,5-10]	0.384
<b>Spiroergometrie</b>				
Leistung [W]	23/6	100[66-137]	73,5[50-91]	0.192
V <sup>c</sup> O <sub>2</sub> max [%/Soll]	23/6	86[77-95]	61[40-80,3]	0.019 <sup>a</sup>
<b>Rechtsherzkatheter</b>				
mPAP [mmHg]	4/12	18,8±3,4	38,8±9,9	0.002 <sup>a</sup>
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	3/12	89,7±66,6	476±201	0.007 <sup>a</sup>
HZV [l/min]	3/12	5,1±1,1	4,8±1,1	0.719
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	3/12	2,7±0,7	2,6±0,5	0.918
ZVD [mmHg]	4/12	6,8±4,6	10,1±3,4	0.163
<b>Labor</b>				
nt-pro BNP [pg/ml]	11/8	82[46-360]	1597[230,8-3824]	0.026
Kreatinin [mg/dl]	169/12	0,77[0,65-0,89]	0,8[0,7-1,2]	0.450
Calcium [mmol/l]	162/12	2,4[2,4-2,5]	2,4[2,3-2,5]	0.616
sIL-2R [U/ml]	81/10	849[633,5-1329]	700,5[518-2206]	0.585
ACE [U/l]	108/6	52[42-69]	37,5[16,7-63,8]	0.070

<sup>a</sup> auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant

**Tabelle 16: Vergleich funktioneller Parameter ohne und mit pulmonaler Hypertonie nach echokardiographischem Kriterium (PASP ≤/≥36mmHg)**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand, Anzahl (n) und p-Wert (p).

Parameter	n	MW±SD, Median [IQR]		p
		PASP ≤36mmHg	PASP >36mmHg	
<b>6-Minuten-Gehtest</b>				
Gehstrecke [m]	37/16	454,7± 100	327,2±153	<b>0.001<sup>a</sup></b>
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	36/16	77,4(68,9-84,1)	70,6(65,9-76,6)	0.094
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	34/16	35,8(34,9-38,1)	37,6(33,9-39,7)	0.435
sO <sub>2</sub> Ruhe [%]	37/16	96,2(95-97,2)	95,2(94,1-96)	<b>0.049</b>
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	36/15	80,4(71-89,7)	62,8(54,8-73,6)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
pCO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	34/15	37,4(34,8-40)	38,1(35-38,7)	0.664
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	37/16	96,6(95-97,3)	92,6(89-95,9)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
<b>Bodyplethysmographie</b>				
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	104/22	76,8(69,1-82,5)	71,8(59,4-78,3)	<b>0.030</b>
VC [%/Soll]	105/22	89,4±18,7	70±25	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	105/22	85,8±20,2	65,5±29,5	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
ITGV [%/Soll]	104/22	94(79,5-109)	106(89,7-134)	<b>0.039</b>
RV [%/Soll]	104/22	91,5(78,3-111,8)	111,5(92,8-144,5)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
RV/TLC [%]	103/21	32,9(27,2-40)	54(37,8-60,6)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
TLC [%/Soll]	105/22	92(81-100)	93(76-98,5)	0.821
DLCO [%/Soll]	85/20	93(84-104)	69(44,8-80,3)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
<b>Atempumpe</b>				
PI <sub>max</sub> [kPa]	8/9	6,8± 2,2	5,1±2,5	0.171
PI <sub>max</sub> [%/Soll]	8/9	57,5±27,7	49,2±24,5	0.523
P0.1 [kPa]	8/9	0,35[0,29-0,54]	0,56[0,3-0,72]	0.236
P0.1 [%/Soll]	8/9	139,5[104,5-181,5]	217[144,5-276,5]	0.139
P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	8/9	6[4-13]	12[8-20]	0.167
P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	8/9	281[138-472,8]	492[427,5-901]	0.093
BF [l/min]	8/9	19,1[18,5-23,3]	22,7[19,1-24,1]	0.321
BF [%/Soll]	8/9	95,5[92,3-117]	113[95,5-121]	0.370
<b>Echokardiographie</b>				
PASP [mmHg]	27/22	28(24-32,5)	48,5(38,8-63,3)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
TAPSE [mm]	59/19	24(22-28)	20(15-25)	<b>0.039</b>
LVEF Teichholz [%]	71/18	66(61-72)	65,5(59-75,5)	0.967
RA Fläche [cm <sup>2</sup> ]	30/19	12,3(10,7-15,9)	17(11,8-29,6)	<b>0.025</b>
TRV <sub>max</sub> [m/s]	24/20	2,2±0,4	3,3±0,6	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
PVAcc Zeit [ms]	52/13	125,3±28,9	78,7±25,9	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
E/E <sup>c</sup>	87/18	7,3(5,6-9,4)	7,6(6,5-9,2)	0.718
<b>Spiroergometrie</b>				
Leistung [W]	19/10	100(82-137)	58(34,5-97,8)	<b>0.045</b>
V <sup>c</sup> O <sub>2</sub> max [%/Soll]	19/10	88(77-95)	69(75,3-79,8)	<b>0.035</b>
<b>Rechtsherzkatheter</b>				
mPAP [mmHg]	2/14	24,5±6,4	35,1±12,7	0.272
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	1/14	287	406,8±247,7	
HZV [l/min]	1/14	3,9	5,0±1,1	
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	1/14	2,1	2,7±0,5	
ZVD [mmHg]	2/14	10,5±6,4	9,1±4	0.656
<b>Labor</b>				
nt-pro BNP [pg/ml]	7/11	49(40-82)	1403(360-2327)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
Kreatinin [mg/dl]	104/22	0,8(0,7-0,9)	0,9(0,7-1,2)	0.163
Calcium [mmol/l]	104/22	2,4(2,4-2,5)	2,4(2,3-2,5)	0.496
sIL-2R [U/ml]	58/13	887(725,5-1417,5)	816(559,5-2248,5)	0.882
ACE [U/l]	78/10	53(43,8-72)	40(32,3-55)	0.057

<sup>a</sup> auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant

Mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsanalyse wurden Zusammenhänge zwischen pulmonalarteriellen Druck und funktionellen Parametern analysiert (siehe Tab. 17). Robuste kausale Korrelationen ( $\beta > 0,6$  bzw.  $< -0,6$ ) wurden zwischen pulmonalarteriellen Mitteldruck und Transferfaktor, statischen und dynamischen Lungenfunktionsparametern (FEV1, VC), maximaler Sauerstoffaufnahme und Atempumpenlast gefunden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Betrachtung des pulmonalarteriellen systolischen Drucks. Er korrelierte außerdem kausal mit Sauerstoffsättigung und -partialdruck bei Belastung. Die Zusammenhänge bestätigten sich somit in einem größeren Kollektiv und beruhten nicht auf Zufällen (signifikant nach Bonferroni-Korrektur).

**Tabelle 17: Zusammenhang von pulmonalarteriellen Druck (PASP; mPAP) und funktionellen Parametern (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Spearman Korrelationskoeffizient (r), Beta ( $\beta$ ) und p-Wert (p). Betrachtung des Follow-up-Kollektiv Diagnostik

Parameter	Korrelation r (p)		lineare Regression $\beta$ (p)	
	mPAP [mmHg]	PASP [mmHg]	mPAP [mmHg]	PASP [mmHg]
<b>6-Minuten-Gehtest</b>	<b>n=14</b>	<b>n=28</b>	<b>n=14</b>	<b>n=28</b>
Gehstrecke [m]	n.s.	-0,34 (0.076)	n.s.	-0,33 (0.083)
pO2 Ruhe [mmHg]	n.s.	-0,37 (0.060)	n.s.	-0,36 (0.065)
sO2 Ruhe [%]	n.s.	-0,40 ( <b>0.034</b> )	n.s.	-0,41 ( <b>0.029</b> )
pO2 Belastung [mmHg]	n.s.	-0,57 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	n.s.	-0,65( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
sO2 Belastung [%]	n.s.	-0,58 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	n.s.	-0,75( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Bodyplethysmographie</b>	<b>n=16</b>	<b>n=49</b>	<b>n=16</b>	<b>n=49</b>
FEV1/VC [%]	n.s.	-0,49( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	n.s.	f
VC [%/Soll]	-0,68 ( <b>0.004<sup>a</sup></b> )	-0,47 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	-0,63 ( <b>0.009</b> )	-0,57( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
FEV1 [%/Soll]	-0,72 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	-0,54( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	-0,67 ( <b>0.004<sup>a</sup></b> )	-0,64( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
RV [%/Soll]	n.s.	0,43 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	n.s.	f
RV/TLC [%]	n.s.	0,56( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	n.s.	f
DLCO [%/Soll]	-0,76 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	-0,73( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	-0,72 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	-0,80( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Echokardiographie</b>	<b>n=14</b>	<b>n=49</b>	<b>n=14</b>	<b>n=49</b>
TAPSE [mm]	-0,62 <sup>c</sup> ( <b>0.014</b> )	-0,39 ( <b>0.021</b> )	-0,62 ( <b>0.014</b> )	f
RA [cm <sup>2</sup> ]	0,50 <sup>c</sup> (0.059)	0,51 ( <b>0.009</b> )	0,50 (0.059)	0,68 ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
PVAcc Zeit [ms]	-0,62 ( <b>0.032</b> )	-0,76( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	-0,51 (0.087)	-0,70( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
TRVmax [m/s]	0,72 <sup>c</sup> ( <b>0.006</b> )	0,99 ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	0,72 ( <b>0.006</b> )	f
<b>Spiroergometrie</b>	<b>n=10</b>	<b>n=14</b>	<b>n=10</b>	<b>n=14</b>
V <sup>c</sup> O <sub>2</sub> max [%/Soll]	-0,69 <sup>c</sup> ( <b>0.027</b> )	-0,74 <sup>c</sup> ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	-0,69 ( <b>0.027</b> )	-0,74 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )
<b>Rechtsherzkatheter</b>	<b>n=15</b>	<b>n=14</b>	<b>n=16</b>	<b>n=14</b>
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	0,88 <sup>c</sup> ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	0,69 <sup>c</sup> ( <b>0.007<sup>a</sup></b> )	0,88( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	0,69 ( <b>0.007<sup>a</sup></b> )
<b>Atempumpe</b>	<b>n=9</b>	<b>n=10</b>	<b>n=9</b>	<b>n=10</b>
P0.1 [kPa]	0,89 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,87 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,90 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,86 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
P0.1 [%/Soll]	0,74 ( <b>0.024</b> )	0,77 ( <b>0.009</b> )	0,82 ( <b>0.006<sup>a</sup></b> )	0,72 ( <b>0.019</b> )
P0.1/Plmax [%]	n.s.	0,57 <sup>c</sup> (0.085)	n.s.	0,57 (0.085)
BF [l/min]	n.s.	0,70 ( <b>0.025</b> )	f	0,73 ( <b>0.017</b> )
BF [%/Soll]	n.s.	0,68 ( <b>0.030</b> )	f	0,72 ( <b>0.018</b> )
<b>Labor</b>	<b>n=11</b>	<b>n=12</b>	<b>n=11</b>	<b>n=12</b>
nt-pro BNP [pg/ml]	n.s.	0,67 ( <b>0.017</b> )	n.s.	0,58 (0.050)

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. f= Regressionsanalyse nicht möglich, da Residuen nicht normalverteilt. <sup>c</sup> = Pearson Korrelationskoeffizient.

Auch bei ausschließlicher Betrachtung der Sarkoidosepatienten mit echokardiographisch definierter pulmonaler Hypertonie zeigten sich die Zusammenhänge zwischen pulmonalarteriellen Druck und funktioneller Kapazität, Transferfaktor, Ventilation sowie Atempumpenlast (vgl. Tab 18, Tab. 4 im Anhang). Bei Betrachtung des SAPH-Kollektivs zeigten sich weniger signifikante Korrelationen (vgl. Tab. 19). Im Vergleich zu den anderen Kollektiven waren die kausalen Zusammenhänge zwischen pulmonalarteriellen Druck und funktioneller Kapazität ( $V'O_2$ peak, Wattleistung), Sauerstoffpartialdruck bei Belastung und Atempumpenlast dagegen wesentlich stärker ( $\beta > 0,9$  bzw.  $< -0,9$ ). Zudem korrelierte wie zu erwarten der pulmonalarterielle Druck mit Rechtsherzfunktion und Hämodynamik in allen 4 Kollektiven.

**Tabelle 18: Zusammenhang pulmonalarterieller Druck (PASP, mPAP) und funktionelle Parameter bei echokardiographisch definierter pulmonaler Hypertonie (PASP>36mmHg) (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Spearman Korrelationskoeffizient (r), Beta ( $\beta$ ) und p-Wert (p).

<i>PASP&gt;36mmHg-Kollektiv</i> Parameter	Korrelation r (p)		Lineare Regression $\beta$ (p)	
	mPAP [mmHg]	PASP [mmHg]	mPAP [mmHg]	PASP [mmHg]
	<b>n=12</b>	<b>n=16</b>	<b>n=12</b>	<b>n=16</b>
pO2 Ruhe [mmHg]	n.s.	-0,52 ( <b>0.041</b> )	n.s.	-0,49 (0.055)
sO2 Ruhe [mmHg]	n.s.	-0,58 ( <b>0.019</b> )	n.s.	-0,45 (0.080)
pO2 Belastung [mmHg]	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
sO2 Belastung [%]	n.s.	-0,69 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	n.s.	-0,74 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Bodyplethysmographie</b>	<b>n=14</b>	<b>n=22</b>	<b>n=14</b>	<b>n=22</b>
FEV1/VC [%]	n.s.	-0,58 ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )	n.s.	f
VC [%/Soll]	-0,61 ( <b>0.021</b> )	-0,71 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	-0,61 ( <b>0.021</b> )	-0,61 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )
FEV1 [%/Soll]	-0,63 ( <b>0.015</b> )	-0,75 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	-0,65 ( <b>0.021</b> )	-0,64 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
DLCO [%/Soll]	-0,71 ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )	-0,79 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	-0,69 ( <b>0.007</b> )	-0,75 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Echokardiographie</b>	<b>n=14</b>	<b>n=22</b>	<b>n=14</b>	<b>n=22</b>
TRVmax [m/s]	0,72 <sup>c</sup> ( <b>0.006</b> )	0,97(< <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,72 ( <b>0.006</b> )	0,97 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
TAPSE [mm]	-0,58 <sup>c</sup> ( <b>0.037</b> )	-0,56( <b>0.007</b> )	-0,58 ( <b>0.037</b> )	-0,51 ( <b>0.025</b> )
RA [cm <sup>2</sup> ]	n.s.	0,43 (0.066)	n.s.	0,65 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )
e/e <sup>c</sup>	0,76 <sup>c</sup> ( <b>0.006</b> )	0,64 ( <b>0.010</b> )	0,76 ( <b>0.006</b> )	0,74 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Spiroergometrie</b>	<b>n=8</b>	<b>n=10</b>	<b>n=8</b>	<b>n=10</b>
V <sup>c</sup> O <sub>2</sub> max [%/Soll]	-0,69 <sup>c</sup> (0.058)	-0,84 <sup>c</sup> ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	-0,69 (0.058)	-0,84 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )
<b>Rechtsherzkatheter</b>	<b>n=14</b>	<b>n=15</b>	<b>n=14</b>	<b>n=15</b>
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	0,88 <sup>c</sup> (< <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,69 <sup>c</sup> ( <b>0.007<sup>a</sup></b> )	0,88(< <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,69 ( <b>0.007<sup>a</sup></b> )
<b>Atempumpe</b>	<b>n=7</b>	<b>n=9</b>	<b>n=7</b>	<b>n=9</b>
P0.1 [kPa]	0,93 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	0,87 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	0,95 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	f
P0.1 [%/Soll]	0,88 <sup>c</sup> ( <b>0.010</b> )	0,72 <sup>c</sup> ( <b>0.030</b> )	0,88 ( <b>0.010</b> )	0,72 ( <b>0.030</b> )
P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	0,70 <sup>c</sup> (0.079)	n.s.	0,70 (0.079)	n.s.
P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	0,78 <sup>c</sup> ( <b>0.039</b> )	n.s.	0,78 ( <b>0.039</b> )	n.s.
BF [l/min]	0,75 (0.052)	0,67 (0.050)	0,88 ( <b>0.009</b> )	0,72 ( <b>0.029</b> )
BF [%/Soll]	0,72 (0.068)	0,64 (0.061)	0,88 ( <b>0.009</b> )	0,72 ( <b>0.029</b> )
<b>Labor</b>	<b>n=10</b>	<b>n=11</b>	<b>n=10</b>	<b>n=11</b>
nt-pro BNP [pg/ml]	n.s.	0,65 ( <b>0.032</b> )	n.s.	0,54 (0.090)

<sup>a</sup> nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. f= Regressionsanalyse nicht möglich, da Residuen nicht normalverteilt. <sup>c</sup>= Pearson Korrelationskoeffizient.

**Tabelle 19: Zusammenhang von pulmonalarteriellen Druck (PASP, mPAP) und funktionellen Parameter bei SAPH (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Spearman Korrelationskoeffizient (r), Beta ( $\beta$ ) und p-Wert (p).

<i>SAPH-Kollektiv</i> Parameter	Korrelation r (p)		lineare Regression $\beta$ (p)	
	mPAP [mmHg]	PASP [mmHg]	mPAP [mmHg]	PASP [mmHg]
<b>6-Minuten-Gehtest</b>	<b>n=11</b>	<b>n=10</b>	<b>n=11</b>	<b>n=10</b>
pCO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	0,60 (0.067)	n.s.	n.s.	n.s.
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	n.s.	-0,91 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	n.s.	-0,91 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	n.s.	-0,77 ( <b>0.009</b> )	n.s.	-0,72 ( <b>0.019</b> )
<b>Bodyplethysmographie</b>	<b>n=12</b>	<b>n=11</b>	<b>n=12</b>	<b>n=11</b>
DLCO [%/Soll]	n.s.	-0,55 <sup>c</sup> (0.079)	n.s.	-0,55 (0.079)
<b>Echokardiographie</b>	<b>n=11</b>	<b>n=11</b>	<b>n=11</b>	<b>n=11</b>
RA [cm <sup>2</sup> ]	n.s.	0,77 <sup>c</sup> ( <b>0.010</b> )	n.s.	0,77 ( <b>0.010</b> )
e/e <sup>c</sup>	0,67 <sup>c</sup> (0.051)	0,69 <sup>c</sup> (0.059)	0,67 (0.051)	0,69 (0.059)
TRVmax [m/s]	n.s.	0,96 <sup>c</sup> ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	n.s.	0,96 ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Spiroergometrie</b>	<b>n=6</b>	<b>n=5</b>	<b>n=6</b>	<b>n=5</b>
V <sup>c</sup> O <sub>2</sub> max [%/Soll]	n.s.	-0,82 (0.089)	n.s.	-0,91 ( <b>0.031</b> )
Leistung [W]	-0,75 (0.084)	n.s.	-0,93 ( <b>0.008<sup>a</sup></b> )	n.s.
<b>Rechtsherzkatheter</b>	<b>n=12</b>	<b>n=11</b>	<b>n=12</b>	<b>n=11</b>
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	0,79 <sup>c</sup> ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	n.s.	0,79 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	n.s.
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	n.s.	-0,54 <sup>c</sup> (0.088)	n.s.	-0,54 (0.088)
<b>Atempumpe</b>	<b>n=7</b>	<b>n=6</b>	<b>n=7</b>	<b>n=6</b>
P0.1 [kPa]	0,95 <sup>c</sup> ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,81 <sup>c</sup> ( <b>0.049</b> )	0,94 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,81 ( <b>0.049</b> )
P0.1 [%/Soll]	0,88 <sup>c</sup> ( <b>0.008</b> )	n.s.	0,88 ( <b>0.008</b> )	n.s.
P0.1/PImax [%/Soll]	0,67 <sup>c</sup> (0.098)	n.s.	0,67 (0.098)	n.s.
BF [l/min]	n.s.	0,83 ( <b>0.042</b> )	0,89 ( <b>0.007</b> )	0,74 (0.093)
BF [%/Soll]	n.s.	0,75 (0.084)	0,89 ( <b>0.008</b> )	0,74 (0.093)

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s. = nicht signifikantes Ergebnis. <sup>c</sup> = Pearson Korrelationskoeffizient.

#### 4.3.2 Prädiktoren der Sarkoidose-assoziierten Pulmonalen Hypertonie

Zur Prüfung auf prädiktive Eigenschaften der funktionellen Parameter bezüglich der Entwicklung einer SAPH wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt (vgl. Tab. 20 und 21). Transferfaktor, statische und dynamische Lungenfunktionsparameter (FEV<sub>1</sub>/VC, FEV<sub>1</sub>, VC), Sauerstoffpartialdruck und -sättigung in Ruhe und bei Belastung, Gehstrecke und V<sup>c</sup>O<sub>2</sub>peak konnten als positive Prädiktoren identifiziert werden (Odds Ratio < 1). Ein erniedrigter Wert des jeweiligen Parameters macht das Auftreten einer SAPH möglich. Dementsprechend können eine eingeschränkte funktionelle Kapazität und Ventilation, eine Hypoxämie insbesondere bei Belastung und eine Diffusionsstörung auf eine SAPH hinweisen. Die genannten funktionellen Parameter waren altersunabhängige Prädiktoren (multivariable Analyse) und beruhten nicht auf Zufällen (nach Bonferroni-Korrektur signifikant).

Lungenüberblähung, Hyperkapnie in Ruhe und bei Belastung waren zwar altersunabhängig SAPH prädiktiv (RV, RV/TLC, pCO<sub>2</sub> waren negative Prädiktoren in der multivariablen Analyse), jedoch könnten die Ergebnisse auch zufällig entstanden sein (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur).

Die echokardiographischen Rechtsherz-Parameter (PASP, TAPSE, PVAcc Zeit, RA) konnten wie zu erwarten eine SAPH voraussagen.

Die gleiche Analyse wurde bezüglich der Entwicklung einer echokardiographisch-definierten pulmonalen Hypertonie (PASP > 36 mmHg bzw. TRV<sub>max</sub> > 2,8 m/s) durchgeführt (vgl. Tab. 22, 23 und Tab. 5, 6 im Anhang). Hierbei zeigten sich ähnliche Prädiktoren.

**Tabelle 20: Positive Prädiktoren einer SAPH (logistischen Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse mit Odds ratio (OR), 95%-Konfidenzintervall (KI), Anzahl (n) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei der jeweiligen Untersuchung durchgeführt.

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95%-KI)	p	OR (95%-KI)	P
<b>6-Minuten-Gehtest n=53</b>				
Gehstrecke [m]	0,99 (0,98-0,99)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0,99 (0,98-0,99)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	0,88 (0,80-0,97)	<b>0.007<sup>a</sup></b>	0,89 (0,80-0,98)	<b>0.015</b>
sO <sub>2</sub> Ruhe [%]	0,52 (0,34-0,80)	<b>0.003<sup>a</sup></b>	0,54 (0,35-0,85)	<b>0.007<sup>a</sup></b>
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	0,85 (0,77-0,94)	<b>0.002<sup>a</sup></b>	0,85 (0,76-0,95)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	0,55 (0,39-0,79)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0,55 (0,38-0,78)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
<b>Echokardiographie n=80</b>				
TAPSE [mm]	0,50 (0,01-0,26)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,06 (0,01-0,35)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
PVAcc Zeit [ms]	0,91 (0,87-0,97)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0,90 (0,85-0,96)	<b>0.002<sup>a</sup></b>
<b>Bodyplethysmographie n=127</b>				
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	0,90 (0,85-0,95)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,92 (0,87-0,97)	<b>0.002<sup>a</sup></b>
VC [%/Soll]	0,92 (0,88-0,96)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,92 (0,89-0,96)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	0,91 (0,87-0,95)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,90 (0,86-0,95)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
DLCO [%/Soll]	0,89 (0,85-0,94)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,90 (0,85-0,94)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
<b>Spiroergometrie n=29</b>				
V̇O <sub>2</sub> max [%/Soll]	0,94 (0,89-0,99)	<b>0.023<sup>a</sup></b>	0,94 (0,89-0,99)	<b>0.024<sup>a</sup></b>
<b>Atempumpe n=17</b>				
PI <sub>max</sub> [kPa]	0,54 (0,28-1,03)	0.063	0,55 (0,28-1,07)	0.077

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. f= Berechnung nicht möglich aufgrund von Quasi-Separation.

**Tabelle 21: Negative Prädiktoren einer SAPH (logistischen Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse mit Odds ratio (OR), 95%-Konfidenzintervall (KI), Anzahl (n) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei der jeweiligen Untersuchung durchgeführt.

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95%-KI)	p	OR (95%-KI)	P
<b>Alter n=127</b>				
Alter Diagnostik	1,07 (1,02-1,13)	<b>0.005<sup>a</sup></b>		
<b>6-Minuten-Gehtest n=53</b>				
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	1,25 (1,04-1,50)	<b>0.019</b>	1,25 (1,02-1,53)	<b>0.031</b>
pCO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	1,20 (1,02-1,41)	<b>0.029</b>	1,20 (1,01-1,42)	<b>0.040</b>
<b>Echokardiographie n=50</b>				
PASP [mmHg]	1,42 (1,09-1,86)	<b>0.011</b>	1,45 (1,04-2,03)	<b>0.027</b>
TRVmax	f	f	f	f
RA [cm <sup>2</sup> ]	1,16 (1,05-1,29)	<b>0.005<sup>a</sup></b>	1,16 (1,04-1,29)	<b>0.007<sup>a</sup></b>
<b>Bodyplethysmographie n=127</b>				
ITGV [%/Soll]	1,02 (1,00-1,03)	<b>0.026</b>	1,01 (1,00-1,03)	0.188
RV [%/Soll]	1,02 (1,01-1,03)	<b>0.003<sup>a</sup></b>	1,02 (1,00-1,03)	<b>0.023</b>
RV/TLC [%]	1,07 (1,03-1,11)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	1,05 (1,01-1,09)	<b>0.025</b>
<b>Atempumpe n=17</b>				
P0.1 [%/Soll]	1,02 (0,10-1,04)	0.079	1,02 (0,10-1,04)	0.139
P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	1,00 (1,00-1,01)	0.080	1,00 (1,00-1,01)	0.083
<b>Labor n=19</b>				
nt-pro BNP [pg/ml]	1,00 (1-1)	<b>0.048</b>	1,00 (1-1)	0.071

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. f= Berechnung nicht möglich aufgrund von Quasi-Separation.

**Tabelle 22: Positive Prädiktoren der echokardiographisch(PASP>36mmHg)-definierten pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose (logistischen Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse mit Odds ratio (OR), 95%-Konfidenzintervall (KI), Anzahl (n) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei der jeweiligen Untersuchung durchgeführt.

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95%-KI)	p	OR (95%-KI)	P
<b>6-Minuten-Gehtest n=53</b>				
Gehstrecke [m]	0,99 (0,99-1,00)	<b>0.003<sup>a</sup></b>	0,99 (0,99-1,00)	<b>0.047</b>
sO <sub>2</sub> Ruhe [%]	0,73 (0,52-1,02)	0.068	0,73 (0,50-1,07)	0.108
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	0,90 (0,84-0,96)	<b>0.002<sup>a</sup></b>	0,90 (0,84-0,97)	<b>0.006<sup>a</sup></b>
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	0,61 (0,45-0,83)	<b>0.002<sup>a</sup></b>	0,60 (0,44-0,81)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
<b>Echokardiographie n=50</b>				
TAPSE [mm]	0,32 (0,11-0,89)	<b>0.029</b>	0,42 (0,14-1,24)	0.177
PVAcc Zeit [ms]	0,92 (0,88-0,97)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,92 (0,87-0,96)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
<b>Bodyplethysmographie n=127</b>				
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	0,95 (0,91-0,99)	<b>0.008</b>	0,96 (0,92-1,00)	0.054
VC [%/Soll]	0,96 (0,94-0,98)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,96 (0,94-0,99)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	0,96 (0,94-0,98)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,97 (0,94-0,99)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
DLCO [%/Soll]	0,94 (0,91-0,97)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,95 (0,92-0,98)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
<b>Spiroergometrie n=29</b>				
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	0,96 (0,91-1,00)	0.058	0,96 (0,92-1,01)	0.085
Leistung [W]	0,98 (0,96-1,00)	0.078	0,99 (0,97-1,01)	0.330

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. f= Berechnung nicht möglich aufgrund von Quasi-Separation.



**Tabelle 23: Negative Prädiktoren der echokardiographisch(PASP>36mmHg)-definierten pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose (logistischen Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse mit Odds ratio (OR), 95%-Konfidenzintervall (KI), Anzahl (n) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei der jeweiligen Untersuchung durchgeführt.

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95%-KI)	p	OR (95%-KI)	P
<b>Alter n=127</b>				
Alter Diagnostik	1,08 (1,04-1,13)	<0.001 <sup>a</sup>		
<b>Echokardiographie n=50</b>				
PASP [mmHg]	f	f	f	f
TRVmax	1,41 (0,97-2,06)	0,076	1,43 (0,94-2,16)	0,093
RA [cm <sup>2</sup> ]	1,15 (1,03-1,28)	<b>0.011</b>	1,15 (1,03-1,28)	<b>0.017</b>
<b>Bodyplethysmographie n=127</b>				
ITGV [%/Soll]	1,01 (1,00-1,03)	0.069	1,01 (0,99-1,02)	0.446
RV [%/Soll]	1,02 (1,00-1,03)	<b>0.006<sup>a</sup></b>	1,01 (1,00-1,02)	0.058
RV/TLC [%]	1,09 (1,05-1,14)	<0.001 <sup>a</sup>	1,07 (1,02-1,12)	<b>0.004<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. f= Berechnung nicht möglich aufgrund von Quasi-Separation.

Charakteristika der SAPH-Prädiktoren wurden mit Hilfe einer ROC-Analyse ermittelt (vgl. Tab. 24). Transferfaktor, statische und dynamische Lungenfunktionsparameter (FEV1/VC, FEV1, VC, RV/TLC), Sauerstoffpartialdruck und -sättigung insbesondere bei Belastung, Gehstrecke, maximale Sauerstoffaufnahme und echokardiographische Lungenhochdruck-Parameter (TRVmax, PASP, PVacc Zeit) zeigten sich als starke Prädiktoren (AUC-Werten > 0,8, nach Bonferroni-Korrektur signifikant). Am besten geeignet wären nach der hier vorliegenden Analyse folgende Parameter mit ihren Grenzwerten (Sensitivität > 90%, Spezifität > 80%): PASP ≥ 46 mmHg, TRVmax ≥ 3,1 m/s, DLCO ≤ 72 %/Soll und niedriger Sauerstoffgehalt bei Belastung (Grenzwert unbrauchbar, aufgrund von O<sub>2</sub>-Gebrauch in 4 Fällen). Auch Atempumpenlast (P0.1), respiratorische Kapazität (P0.1/PImax), Atemmuskulaturkraft (PImax), Einsekundenkapazität und Sauerstoffsättigung in Ruhe zeigten günstige Eigenschaften als Prädiktoren (Sensitivität 100%). Belastungsuntersuchungen (6-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie), Bodyplethysmographie und die Atempumpenfunktion können neben Echokardiographie und Labor somit wichtige Hinweise bei der SAPH-Suche liefern.

**Tabelle 24: Charakteristika von SAPH-Prädiktoren (ROC-Analyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse mit AUC-Wert, 95%-Konfidenzintervall (KI), Cut-off-Wert, Sensitivität (SN), Spezifität (SP), positivem und negativem prädiktiven Wert (PPV; NPV).

<b>Kollektiv Diagnostik</b>	<b>AUC (95%-KI)</b>	<b>Cut-Off</b>	<b>SN</b>	<b>SP</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>Parameter</b>			<b>[%]</b>	<b>[%]</b>	<b>[%]</b>	<b>[%]</b>
<b>6-Minuten-Gehtest</b>						
Gehstrecke [m]	0,84 (0,669-1) <sup>a</sup>	≤337,5	73	92	67	94
pO2 Ruhe [mmHg]	0,80 (0,682-0,909) <sup>a</sup>	≤75,6	91	67	38	97
pCO2 Ruhe [mmHg]	0,74 (0,546-0,939)	≥38,4	64	89	56	92
SO2 Ruhe [%]	0,85 (0,751-0,945) <sup>a</sup>	≤95,9	100	70	42	100
pO2 Belastung [mmHg]	0,90 (0,818-0,982) <sup>a</sup>	≤70,9	90	82	52	97
pCO2 Belastung [mmHg]	0,67 (0,488-0,849) <sup>o</sup>	≥38,1	70	63	29	91
SO2 Belastung [%]	0,93 (0,873-0,994) <sup>a</sup>	≤94,8	100	84	58	100
<b>Bodyplethysmographie</b>						
FEV1/VC [%]	0,82 (0,711-0,926) <sup>a</sup>	≤70,0	75	77	20	98
VC [%/Soll]	0,89 (0,8-0,986) <sup>a</sup>	≤71,5	83	84	28	99
FEV1 [%/Soll]	0,94 (0,883-0,987) <sup>a</sup>	≤74,5	100	75	23	100
ITGV [%/Soll]	0,65 (0,472-0,836) <sup>o</sup>	≥114	50	82	17	96
RV [%/Soll]	0,73 (0,578-0,877)	≥107,5	67	68	14	97
RV/TLC [%]	0,84 (0,711-0,961) <sup>a</sup>	≥48,5	75	89	35	98
DLCO [%/Soll]	0,96 (0,921-0,998) <sup>a</sup>	≤72,5	92	90	42	99
<b>Atempumpe</b>						
PImax [kPa]	0,77(0,544-0,999) <sup>o</sup>	≤6,6	100	60	64	100
P0.1 [kPa]	0,78 (0,547-1) <sup>o</sup>	≥0,6	57	90	80	75
P0.1 [%/Soll]	0,80 (0,582-1)	≥199	71	80	71	80
P0.1/PImax [%]	0,82 (0,612-1)	≥7,5	100	70	70	100
P0.1/PImax [%/Soll]	0,84 (0,64-1)	≥414,5	100	70	70	100
<b>Spiroergometrie</b>						
V'O2max [%/Soll]	0,81 (0,630-0,993) <sup>a</sup>	≤63,5	67	87	58	91
<b>Echokardiographie</b>						
PASP [mmHg]	1,00 (0,983-1) <sup>a</sup>	≥45,5	100	97	92	100
TRVmax [m/s]	1,00 (1,00-1,00) <sup>a</sup>	≥3,1	100	100	100	100
TAPSE [mm]	0,83 (0,690-0,976)	≤20,2	75	83	44	95
RA [cm <sup>2</sup> ]	0,76 (0,571-0,953)	≥16,7	73	82	53	91
PVAcc Zeit [ms]	0,93 (0,860-1) <sup>a</sup>	≤107,5	100	73	39	100
<b>Labor</b>						
nt-pro BNP [pg/ml]	0,81 (0,576-1)	≥663	75	91	85	84

<sup>a</sup> = auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. <sup>o</sup> = marginal signifikantes Ergebnis.

### 4.3.3 Überleben mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie

6 der 12 SAPH-Patienten sind im mittleren Alter von 69 Jahren verstorben (vgl. Tab. 25).

Das mittlere Überleben ab SAPH-Diagnosestellung betrug 5,5 Jahre.

**Tabelle 25: Überleben mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (SAPH)**

Angegeben sind Anzahl (N) der Verstorbenen, Restleben ab SAPH- und ab Primärdiagnose (PD) Sarkoidose mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD), sowie mittleres Überleben mit 95%-Konfidenzintervall (KI) und Überlebensraten (ÜR) in Prozent.

<i>Kollektiv SAPH n=12</i>	
Parameter	N (%), MW±SD, MW (95%-KI)
Verstorben	6 (50)
Restleben in Monaten ab SAPH	41±33
Restleben in Monaten ab PD Sarkoidose	251±213
Mittleres Überleben in Monaten	68 (38-97)
1-/3-/5-/10-Jahres-ÜR [%]	83,3/55,6/46,3/46,3

Die Überlebensraten der Sarkoidosepatienten ohne und mit pulmonaler Hypertonie unterschieden sich sehr (vgl. Tab. 26). 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten waren bei SAPH deutlich reduziert (83%, 56% und 46%). Die Patienten mit prognostisch relevanter eingeschränkter Rechter Herzfunktion (TAPSE < 18 mm) zeigten eine ebenso eingeschränkte Überlebenserwartung (3- und 5-Jahres-Überlebensrate 55% und 44%).

**Tabelle 26: Überlebensraten bei Sarkoidose ohne und mit pulmonaler Hypertonie**

1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten (ÜR) der Sarkoidosepatienten ohne pulmonale Hypertonie, mit invasiv-diagnostizierter pulmonaler Hypertonie (SAPH), echokardiographisch-definierter pulmonaler Hypertonie (PASP>36mmHg; TRVmax >2,8m/s), sowie prognostisch schlechtem Kriterium (TAPSE<18mm), angegeben in Prozent. Betrachtet wird die Überlebenszeit ab Diagnostik.

ÜR [%]	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Sarkoidose ohne pulmonale Hypertonie	96,4	93,5	91,6
SAPH	83,3	55,6	46,3
TRVmax>2,8m/s	86,2	61,7	52,9
PASP>36mmHg	90,7	65,3	58,0
TAPSE<18mm	90,9	54,5	43,6

Männer mit pulmonaler Hypertonie hatten eine deutlich kürzere mittlere Überlebenszeit als Frauen (vgl. Tab. 27). Das männliche Geschlecht ist somit nicht nur bei Sarkoidose, sondern auch bei SAPH prognostisch ungünstig.

**Tabelle 27: Überleben mit SAPH in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Geschlechtsspezifische Überlebenszeitunterschiede, berechnet mittels Kaplan-Meier-Verfahren. Angegeben mit Überlebenszeit (ÜZ) in Monaten ab Diagnostik von weiblichen (w) und männlichen (m) Sarkoidosepatienten mit pulmonaler Hypertonie und mit p-Wert nach Log-Rank.

Pulmonale Hypertonie w/m	Mittlere ÜZ in Monaten	p-Wert nach log rank
SAPH w/m	95,9/16,5	<b>0.001<sup>a</sup></b>
PASP >36 w/m	102,4/29,6	<b>0.005<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup> auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant

Beim Vergleich funktioneller Parameter von lebenden und verstorbenen SAPH-Patienten fiel auf, dass funktionelle Kapazität (Gehstrecke 193±98 m, V'O<sub>2</sub>peak 47,5±18,4 %/Soll) und Transferfaktor (DLCO 43,5±10 %/Soll) der verstorbenen deutlich niedriger waren. NT-proBNP war mit 3676±2068 pg/ml deutlich höher als das der lebenden SAPH-Patienten. Da diese Parameter sich im Trend (0.05 < p < 0.070) zwischen Lebenden und Verstorbenen unterschieden, könnten sie prognostisch relevant sein (vgl. Tab. 28).

**Tabelle 28: Funktionelle Unterschiede von lebenden und verstorbenen SAPH-Patienten**

Angegeben sind alle marginal signifikanten Ergebnisse mit Anzahl (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (p). Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

<i>SAPH-Kollektiv</i> Parameter	Lebend n=6	Verstorben n=6	p
	MW±SD		
Gehstrecke [m]	362±150	193±98	0.060
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	82,5±6,4	47,5±18,4	0.068
DLCO [%/Soll]	60,2±15,7	43,5±10	0.053
NT-proBNP [pg/ml]	566±658	3676±2068	0.052

Die Überlebenszeit der SAPH-Patienten bzw. der Patienten mit SAPH-Verdacht ab Diagnostik korrelierte signifikant mit Gehstrecke, Leistung und NT-proBNP (vgl. Tab. 29). Sie ist somit von der funktionellen Kapazität und der Rechtsherzfunktion abhängig.

**Tabelle 29: Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit bei SAPH (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Spearman-Korrelationskoeffizient (r), Beta (β), Anzahl (n) und p-Wert (p). Betrachtung des SAPH-, PASP>36mmHg- und TRVmax>2,8m/s-Kollektivs ab Diagnostik.

Parameter	Korrelation r (p)	Lineare Regression β (p)
	Überlebenszeit	Überlebenszeit
<b><i>SAPH-Kollektiv n=12</i></b>		
Gehstrecke [m]	0,695 <sup>†</sup> ( <b>0.018</b> )	0,695 ( <b>0.018</b> )
nt-pro BNP [pg/ml]	-0,793 <sup>†</sup> ( <b>0.019</b> )	-0,793 ( <b>0.019</b> )
P0.1 [%/Soll]	-0,679 (0.094)	n.s.
<b><i>PASP&gt;36mmHg-Kollektiv n=22</i></b>		
Gehstrecke [m]	0,430 <sup>†</sup> (0.096)	0,430 (0.096)
Leistung [W]	0,809 <sup>†</sup> ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )	0,809 ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )
nt-pro BNP [pg/ml]	-0,565 <sup>†</sup> (0.070)	-0,565 (0.070)
<b><i>TRVmax&gt;2,8m/s-Kollektiv n=15</i></b>		
Gehstrecke [m]	0,487 <sup>†</sup> (0.091)	0,487 (0.091)
Leistung [W]	0,806 <sup>†</sup> ( <b>0.016<sup>a</sup></b> )	0,806 ( <b>0.016<sup>a</sup></b> )
nt-pro BNP [pg/ml]	-0,647 <sup>†</sup> (0.060)	-0,647 (0.060)

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= Ergebnis nicht signifikant. <sup>†</sup> = Pearson Korrelationskoeffizient

## 4.4 Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose

Die funktionelle Kapazität aller Sarkoidosepatienten zeigt Tabelle 30. Den 6-Minuten-Gehtest durchliefen 53 Patienten, spiroergometrisch wurden 29 Patienten untersucht. Die 30 weiblichen und die 23 männlichen Patienten zeigten zum Teil verkürzte Gehstrecken mit Mittelwerten von 413±126 m (Frauen) und 449±132 m (Männer) (Sollwerte 544 m (Frauen) bzw. 632 m (Männer), vgl. S. 23).

**Tabelle 30: Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose**

Gehstrecke sowie spiroergometrisch erhobene maximale Sauerstoffaufnahme und maximale Leistung angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Anzahl (n), Median und Interquartilenabstand (IQR).

<b>Funktionelle Kapazität</b>	<b>n</b>	<b>MW±SD, Median[IQR]</b>
Gehstrecke [m]	53	416±131
Leistung [W]	29	90[58-126,5]
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	29	82[63,5-92]

Die funktionelle Kapazität wurde in Abhängigkeit von Lungenfunktions-, Echokardiographie-, Atempumpen-, Labor- und Rechtsherzkatheter-Parametern analysiert (vgl. Tab. 31). Funktionell bedeutsam waren Transferfaktor (DLCO), dynamische und statische Lungenvolumina (FEV<sub>1</sub>, VC, RV/TLC) sowie Rechtsherzmorphologie bzw. -funktion (RA, TAPSE). Eindeutig wurde die maximale Sauerstoffaufnahme von dem pulmonalarteriellen Druck, -Widerstand (PASP, TRV<sub>max</sub>, mPAP, PVR), der Herzfunktion (NT-proBNP) und der Atempumpenlast (P0.1) und -frequenz (BF) kausal beeinflusst ( $\beta \leq -0,7$ ). Bei Gesamtbetrachtung ist die funktionelle Kapazität von der Hämodynamik und der Ventilation abhängig.

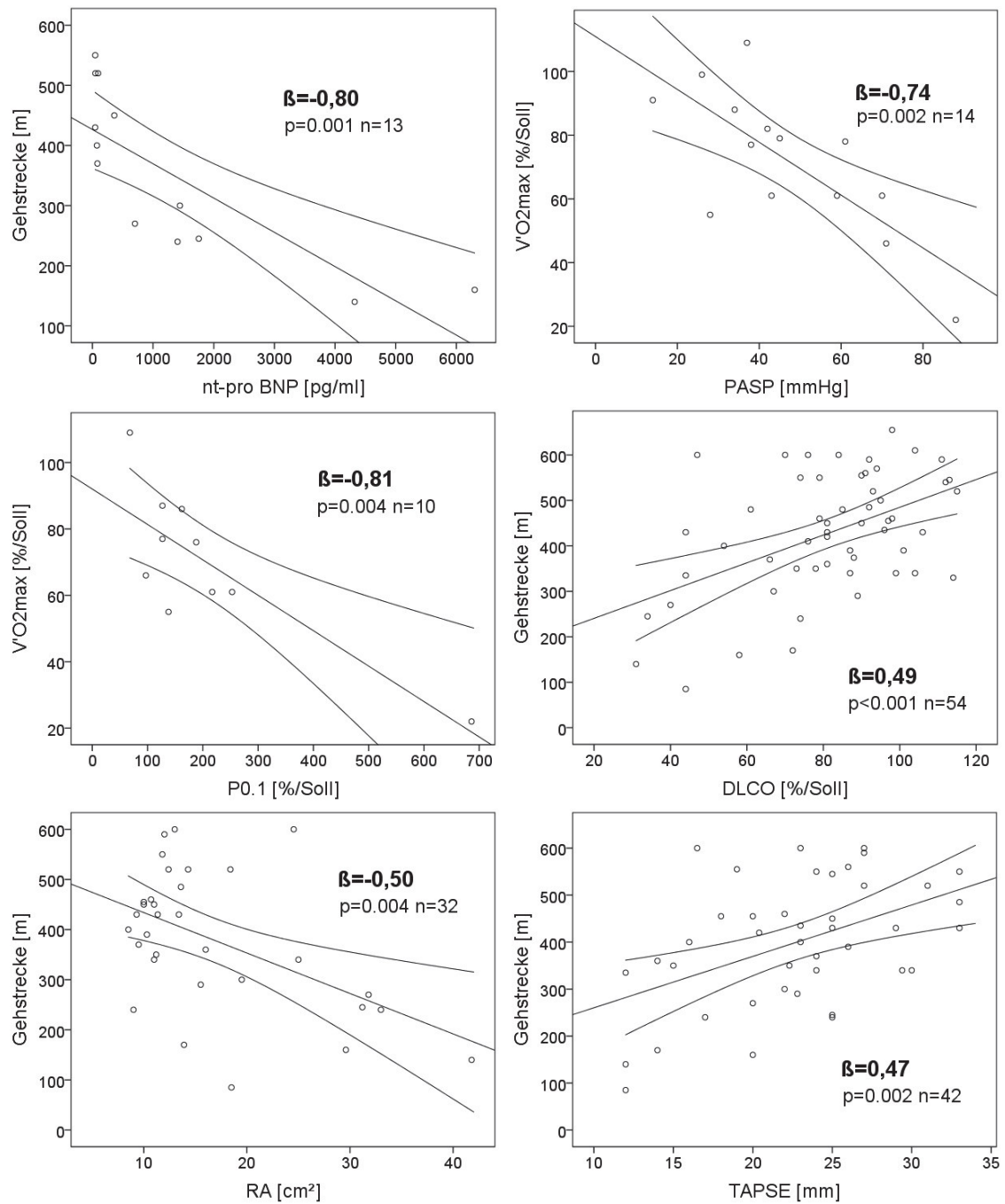
Alle relevanten kausalen Korrelationen sind in Abbildung 8 dargestellt.

**Tabelle 31: Zusammenhang funktionelle Kapazität und funktionelle Parameter (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse mit Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) bzw. Pearson (r<sup>2</sup>) Beta (β), p-Wert (p) und Anzahl (n).

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Parameter	Korrelation r (p)			Lineare Regression β (p)		
	Gehstrecke [m]	V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	Leistung [W]	Gehstrecke [m]	V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	Leistung [W]
<b>Bodyplethysmographie</b>	<b>n=61</b>	<b>n=29</b>	<b>n=29</b>	<b>n=61</b>	<b>n=29</b>	<b>n=29</b>
VC [%/Soll]	0,46 <sup>*</sup> (<0.001 <sup>a</sup> )	0,608 (<0.001 <sup>a</sup> )	n.s.	0,46 (<0.001 <sup>a</sup> )	f	n.s.
FEV1 [%/Soll]	0,43 <sup>*</sup> (0.001 <sup>a</sup> )	0,428 (0.021)	n.s.	0,43 (0.001 <sup>a</sup> )	f	n.s.
RV [%/Soll]	-0,31 (0.014)	n.s.	n.s.	-0,45 (<0.001 <sup>a</sup> )	-0,47 (0.010)	n.s.
RV/TLC [%]	-0,56 (<0.001 <sup>a</sup> )	-0,383 (0.044)	-0,492 <sup>*</sup> (0.008)	F	f	-0,49 (0.008)
DLCO [%/Soll]	0,40 (0.003 <sup>a</sup> )	0,618 <sup>*</sup> (0.001 <sup>a</sup> )	0,438 <sup>*</sup> (0.022)	0,49 (<0.001 <sup>a</sup> )	f	0,44 (0.022)
<b>Echokardiographie</b>	<b>n=30</b>	<b>n=15</b>	<b>n=15</b>	<b>n=30</b>	<b>n=15</b>	<b>n=15</b>
PASP [mmHg]	-0,34 (0.076)	-0,74 <sup>*</sup> (0.002 <sup>a</sup> )	n.s.	-0,33 (0.083)	-0,74 (0.002 <sup>a</sup> )	n.s.
TAPSE [mm]	0,47 <sup>*</sup> (0.002 <sup>a</sup> )	0,49 <sup>*</sup> (0.017)	0,37 (0.086)	0,47 (0.002 <sup>a</sup> )	0,49 (0.017)	0,38 (0.071)
RA [cm <sup>2</sup> ]	-0,35 (0.049)	n.s.	n.s.	-0,50 (0.004 <sup>a</sup> )	-0,47 (0.023)	n.s.
TRVmax [m/s]	-0,38 <sup>*</sup> (0.063)	-0,69 <sup>*</sup> (0.009)	n.s.	-0,38 (0.063)	-0,69 (0.009)	n.s.
PVAcc Zeit [ms]	n.s.	0,51 <sup>*</sup> (0.036)	n.s.	n.s.	0,51 (0.036)	n.s.
<b>Atempumpe</b>	<b>n=15</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>	<b>n=15</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>
PI <sub>max</sub> [kPa]	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,59 (0.071)
P0.1 [kPa]	-0,46 (0.082)	-0,65 (0.042)	n.s.	-0,49 (0.063)	-0,79 (0.006 <sup>a</sup> )	n.s.
P0.1 [%/Soll]	n.s.	-0,70 (0.026)	n.s.	-0,45 (0.091)	-0,81 (0.004 <sup>a</sup> )	n.s.
P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	-0,46 <sup>*</sup> (0.083)	n.s.	n.s.	-0,46 (0.083)	n.s.	n.s.
P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	n.s.	n.s.	n.s.	-0,47 (0.081)	n.s.	n.s.
BF [l/min]	n.s.	n.s.	-0,61 (0.060)	-0,45 (0.091)	-0,78 (0.007)	n.s.
BF [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,61 (0.060)	-0,45 (0.093)	-0,78 (0.007)	n.s.
<b>Rechtsherzkatheter</b>	<b>n=14</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>	<b>n=14</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>
mPAP[mmHg]	n.s.	-0,69 <sup>*</sup> (0.027)	n.s.	n.s.	-0,69 (0.027)	n.s.
PVR[dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	n.s.	-0,74 <sup>*</sup> (0.022)	n.s.	n.s.	-0,74 (0.022)	n.s.
<b>Labor</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>
nt-pro BNP[pg/ml]	-0,84 (<0.001 <sup>a</sup> )	-0,74 (0.004 <sup>a</sup> )	n.s.	-0,80 (0.001 <sup>a</sup> )	-0,78 (0.002 <sup>a</sup> )	n.s.

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. f= Regressionsanalyse nicht möglich, da Residuen nicht normalverteilt. n.s.= Ergebnis nicht signifikant.



**Abb. 8: Zusammenhänge von funktioneller Kapazität und pulmonalerarteriellem Druck, Rechtsherzfunktion, Atemmumpenlast sowie Gasaustauschvermögen**

Als Streudiagramme dargestellt sind kausale, robuste Zusammenhänge ( $\beta \geq 0,5$  bzw.  $\leq -0,5$ , nach Bonferroni-Korrektur signifikant), angegeben mit Beta ( $\beta$ ), p-Wert ( $p$ ), Anzahl ( $n$ ) sowie Mittelwert- und 95%-Konfidenzintervalllinien.

#### 4.4.1 Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie

Die funktionelle Kapazität der Patienten mit SAPH unterschied sich signifikant von den Sarkoidosepatienten ohne pulmonale Hypertonie. Die Gehstrecke war im Mittel 285 m und die maximale Sauerstoffaufnahme im Median 61 %/Soll bei einer medianen Leistung von 74 Watt. Bei Patienten mit echokardiographischem Verdacht auf pulmonale Hypertonie zeigten sich ähnliche Ergebnisse (vgl. Tab. 32).

**Tabelle 32: Funktionelle Kapazität mit und ohne pulmonale Hypertonie im Vergleich** Gehstrecke, maximale Sauerstoffaufnahme und Wattleistung von Sarkoidosepatienten ohne und mit invasiv- bzw. nicht invasiv-gesicherter pulmonaler Hypertonie (keine SAPH/SAPH bzw. PASP  $\leq$ / $>$ 36mmHg, TRVmax  $\leq$ / $>$ 2,8m/s), angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n) und p-Wert (p).

Funktionelle Kapazität	n	MW $\pm$ SD, Median[IQR]		p
		keine SAPH	SAPH	
Gehstrecke [m]	42/11	460,5 $\pm$ 100	285 $\pm$ 151	<0.001 <sup>a</sup>
Leistung [W]	23/6	100 [66-137]	73,5 [50-91]	0.192
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	23/6	86 [77-95]	61 [40-80,3]	0.019 <sup>a</sup>
		PASP $\leq$ 36mmHg	PASP $>$ 36mmHg	
Gehstrecke [m]	37/16	454,7 $\pm$ 100	327,2 $\pm$ 153	0.001 <sup>a</sup>
Leistung [W]	19/10	100 [82-137]	58 [34,5-97,8]	0.045
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	19/10	88 [77-95]	69 [75,3-79,8]	0.035
		TRVmax $\leq$ 2,8m/s	TRVmax $>$ 2,8m/s	
Gehstrecke [m]	40/13	446,7 $\pm$ 104	323,8 $\pm$ 162	0.003 <sup>a</sup>
Leistung [W]	21/8	91 [69-132,5]	73,5 [38,3-111,3]	0.257
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	21/8	87 [77-94]	61 [49,8-81,3]	0.053

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant

Auch innerhalb der Lungenhochdruck-Kollektive waren die Zusammenhänge zwischen funktioneller Kapazität und pulmonalarteriellm Druck, Rechtsherzfunktion, Gasaustauschvermögen, Lungen- und Atempumpenfunktion zu erkennen (vgl. Tab. 33 und Tab. 7 im Anhang). Der Zusammenhang zwischen funktioneller Kapazität, Hämodynamik und Ventilation zeigte sich noch deutlicher bei den Patienten mit pulmonaler Hypertonie als bei der Gesamtpopulation ( $\beta \geq 0,8$  bzw.  $\leq -0,8$ ). Die funktionelle Kapazität ist bei SAPH somit bedeutsamer als bei Sarkoidose in der hier analysierten Population. Die eingeschränktere funktionelle Kapazität in der SAPH Gruppe kann einerseits durch eine fortgeschrittene Lungensarkoidose und andererseits durch die pulmonale Hypertonie zustande kommen.



**Tabelle 33: Zusammenhang funktionelle Kapazität und funktionelle Parameter innerhalb des PASP>36mmHg-Kollektivs (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse ab  $n \geq 5$  mit Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) bzw. Pearson ( $r^2$ ), Beta ( $\beta$ ), p-Wert (p) und Anzahl (n).

Parameter	Korrelation r (p)			Lineare Regression $\beta$ (p)		
	Gehstrecke [m]	V'O2max [%/Soll]	Leistung [W]	Gehstrecke [m]	V'O2max [%/Soll]	Leistung [W]
<b>PASP&gt;36mmHg-Kollektiv</b>	<b>n=16</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>	<b>n=16</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>
<b>Bodyplethysmographie</b>						
VC [%/Soll]	n.s.	0,75 (0.013)	n.s.	n.s.	0,71 (0.020)	n.s.
ITGV [%/Soll]	-0,51 (0.045)	n.s.	n.s.	-0,47 (0.065)	n.s.	n.s.
RV [%/Soll]	-0,51 (0.046)	-0,63 (0.050)	n.s.	-0,44 (0.091)	-0,68 (0.032)	n.s.
DLCO [%/Soll]	n.s.	0,78 <sup>c</sup> (0.007)	n.s.	n.s.	0,78 (0.007)	n.s.
<b>Echokardiographie</b>	<b>n=16</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>	<b>n=16</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>
PASP [mmHg]	n.s.	-0,79 (0.006)	n.s.	n.s.	-0,84 (0.002 <sup>a</sup> )	n.s.
TAPSE [mm]	0,49 <sup>c</sup> (0.066)	0,74 (0.022)	n.s.	0,49 (0.066)	0,70 (0.037)	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	-0,52 <sup>c</sup> (0.048)	n.s.	n.s.	-0,52 (0.048)	n.s.	n.s.
TRVmax [m/s]	n.s.	-0,76 (0.017)	n.s.	n.s.	-0,85 (0.004 <sup>a</sup> )	n.s.
<b>Atempumpe</b>	<b>n=8</b>	<b>n=5</b>	<b>n=5</b>	<b>n=8</b>	<b>n=5</b>	<b>n=5</b>
PImax [kPa]	n.s.	n.s.	0,927 <sup>c</sup> (0.023)	n.s.	n.s.	0,93 (0.023)
PImax [%/Soll]	n.s.	n.s.	0,935 <sup>c</sup> (0.020)	n.s.	n.s.	0,94 (0.020)
P0.1 [kPa]	n.s.	-0,94 <sup>c</sup> (0.017)	n.s.	n.s.	-0,94 (0.017)	n.s.
P0.1 [%/Soll]	n.s.	-0,92 <sup>c</sup> (0.027)	n.s.	n.s.	-0,92 (0.027)	n.s.
P0.1/PImax [%]	-0,81 <sup>c</sup> (0.015)	-0,99 <sup>c</sup> (0.001)	n.s.	-0,81 (0.015)	-0,99 (0.001)	n.s.
P0.1/PImax [%/Soll]	-0,80 <sup>c</sup> (0.018)	-0,96 <sup>c</sup> (0.009)	n.s.	-0,80 (0.018)	-0,96 (0.009)	n.s.
BF [l/min]	n.s.	-0,94 <sup>c</sup> (0.016)	n.s.	n.s.	-0,94 (0.016)	n.s.
BF [%[Ist/Soll]]	n.s.	-0,94 <sup>c</sup> (0.016)	n.s.	n.s.	-0,94 (0.016)	n.s.
<b>Rechtsherzkatheter</b>	<b>n=12</b>	<b>n=8</b>	<b>n=8</b>	<b>n=12</b>	<b>n=8</b>	<b>n=8</b>
mPAP [mmHg]	-0,69 <sup>c</sup> (0.058)	-0,69 (0.058)	n.s.	-0,69 (0.058)	-0,69 (0.058)	n.s.
PVR [dyn/sec/cm-5]	-0,75 <sup>c</sup> (0.033)	-0,75 (0.033)	n.s.	-0,75 (0.033)	-0,75 (0.033)	n.s.
<b>Labor</b>	<b>n=9</b>	<b>n=9</b>	<b>n=9</b>	<b>n=9</b>	<b>n=9</b>	<b>n=9</b>
nt-pro BNP [pg/ml]	-0,88 (0.002 <sup>a</sup> )	-0,91 (0.001 <sup>a</sup> )	n.s.	-0,78 (0.013)	-0,78 (0.012)	n.s.

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.=nicht signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 34: Zusammenhang funktionelle Kapazität und funktionelle Parameter innerhalb des SAPH-Kollektivs (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse ab  $n \geq 5$  mit Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) bzw. Pearson ( $r^*$ ), Beta ( $\beta$ ), p-Wert (p) und Anzahl (n).

<i>SAPH-Kollektiv</i> Parameter	Korrelation r (p)			Lineare Regression $\beta$ (p)		
	Gehstrecke [m]	V'O2max [%/Soll]	Leistung [W]	Gehstrecke [m]	V'O2max [%/Soll]	Leistung [W]
<b>Bodyplethysmographie</b>	<b>n=11</b>	<b>n=6</b>	<b>n=6</b>	<b>n=11</b>	<b>n=6</b>	<b>n=6</b>
VC [%/Soll]	n.s.	0,868 <b>(0.025)</b>	n.s.	n.s.	0,835 <b>(0.039)</b>	n.s.
FEV1 [%/Soll]	n.s.	0,868 <b>(0.025)</b>	0,794 <b>(0.059)</b>	n.s.	0,755 <b>(0.083)</b>	n.s.
DLCO [%/Soll]	n.s.	0,812 <b>(0.050)</b>	n.s.	n.s.	0,785 <b>(0.064)</b>	n.s.
<b>Atempumpe</b>	<b>n=7</b>	<b>n=3</b>	<b>n=3</b>	<b>n=7</b>	<b>n=3</b>	<b>n=3</b>
P0.1/PImax [%]	-0,930 <sup>c</sup> <b>(0.002<sup>a</sup>)</b>	F	F	-0,930 <b>(0.002<sup>a</sup>)</b>	F	F
P0.1/PImax [%/Soll]	-0,814 <sup>c</sup> <b>(0.026)</b>	F	F	-0,814 <b>(0.026)</b>	F	F
<b>Echokardiographie</b>	<b>n=10</b>	<b>n=6</b>	<b>n=6</b>	<b>n=10</b>	<b>n=6</b>	<b>n=6</b>
PASP [mmHg]	n.s.	-0,821 <b>(0.089)</b>	n.s.	n.s.	-0,911 <b>(0.031)</b>	n.s.
TRVmax [m/s]	n.s.	-0,949 <b>(0.051)</b>	n.s.	n.s.	-0,954 <b>(0.046)</b>	n.s.
TAPSE [mm]	n.s.	0,812 <b>(0.050)</b>	n.s.	n.s.	0,803 <b>(0.054)</b>	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	n.s.	-0,812 <b>(0.050)</b>	-0,812 <b>(0.050)</b>	n.s.	-0,904 <b>(0.013)</b>	-0,732 <b>(0.098)</b>
PVacc Zeit [ms]	n.s.	0,975 <b>(0.005<sup>a</sup>)</b>	0,872 <b>(0.054)</b>	n.s.	0,887 <b>(0.045)</b>	n.s.
<b>Rechtsherzkatheter</b>	<b>n=11</b>	<b>n=6</b>	<b>n=6</b>	<b>n=11</b>	<b>n=6</b>	<b>n=6</b>
mPAP [mmHg]	n.s.	n.s.	-0,754 <b>(0.084)</b>	n.s.	n.s.	-0,925 <b>(0.008<sup>a</sup>)</b>
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	n.s.	n.s.	-0,754 <b>(0.084)</b>	n.s.	n.s.	-0,809 <b>(0.051)</b>
<b>Labor</b>	<b>n=7</b>	<b>n=6</b>	<b>n=6</b>	<b>n=7</b>	<b>n=6</b>	<b>n=6</b>
nt-pro BNP [pg/ml]	-0,929 <b>(0.003<sup>a</sup>)</b>	-0,928 <b>(0.008<sup>a</sup>)</b>	n.s.	-0,869 <b>(0.011)</b>	-0,797 <b>(0.058)</b>	n.s.

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. F= Fallzahl zu klein ( $n < 5$ ). n.s.=nicht signifikantes Ergebnis.

#### 4.4.2 Funktionelle Kapazität und Mortalität

Zudem hatte die funktionelle Kapazität prognostische Relevanz bei Sarkoidose und bei SAPH. Sie unterschied sich hochsignifikant ( $p < 0.01$ ) zwischen lebenden und verstorbenen Sarkoidosepatienten und Gehstrecke  $< 340$  m sowie  $V'O2peak \leq 64$  %/Soll waren sehr gute Mortalitätsprädiktoren (vgl. Unterpunkt 4.2). Bei Betrachtung der SAPH-Patienten waren, bezüglich Gehstrecke und  $V'O2peak$ , marginal signifikante Unterschiede zwischen lebenden und verstorbenen Individuen zu sehen. Die Überlebenszeit der SAPH-

Patienten und der Patienten mit echokardiographischem Verdacht auf pulmonale Hypertonie korrelierte deutlich mit Wattleistung und Gehstrecke (vgl. Unterpunkt 4.3.3).

## 4.5 Atempumpe bei Sarkoidose

Bei insgesamt 17 Patienten wurde die Atempumpenfunktion mittels Mundverschlussdruckmessung untersucht. 13 der 17 Patienten wiesen gemäß den nach Geschlecht und Alter adjustierten Grenzwerten von Koch et al. [45] eine erhöhte Atempumpenlast (P0.1) auf. In dieser Arbeit wurde diese Gruppe als „pathologische Atempumpenfunktion“ bezeichnet (vgl. Tab. 35). Alle diese 13 Patienten hatten eine normale ( $\geq$  5%-Perzentil) Atemmuskelfraft (P<sub>I</sub>max) bis auf eine Ausnahme (P<sub>I</sub>max 1,5 kPa), sowie eine erhöhte ( $\geq$  95%-Perzentil) respiratorische Kapazität (P0.1/P<sub>I</sub>max) und Atemfrequenz (BF > 18,0/min) bis auf eine Ausnahme (P0.1/P<sub>I</sub>max 5%; BF 15,9/min). Atempumpenlast und respiratorische Kapazität waren mit im Median 0,56 kPa (210 %/Soll) bzw. 12% (491 %/Soll) signifikant höher als die der Patienten mit physiologischer Atempumpenfunktion. Der maximale inspiratorische Mundverschlussdruck und die Atemfrequenz unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit pathologischer und physiologischer Atempumpenfunktion.

**Tabelle 35: Gesamtempumpenfunktion und Vergleich von physiologischer und pathologischer Atempumpenfunktion**

Differenziert werden Patienten mit physiologischer und pathologischer (erhöhte Atempumpenlast) Atempumpenfunktion (AP), und alle 17 Patienten die mittels Mundverschlussdruckmessung untersucht wurden (AP gesamt). Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n) und p-Wert (p).

Parameter	MW±SD, Median[IQR]			p
	<i>AP gesamt</i> n=17	<i>AP physiologisch</i> n=4	<i>AP pathologisch</i> n=13	
P <sub>I</sub> max [kPa]	5,9±2,4	7,3±3,0	5,4±2,2	0.196
P <sub>I</sub> max [%/Soll]	53,1±25,6	70,0±29,3	47,9±23,1	0.136
P0.1 [kPa]	0,42 [0,29-0,64]	0,22 [0,18-0,29]	0,56 [0,38-0,66]	<b>0.003<sup>a</sup></b>
P0.1 [%/Soll]	162 [127-239]	112 [75-135]	210 [152-255]	<b>0.010</b>
P0.1/P <sub>I</sub> max [%]	9,0 [5,0-17,0]	3,5 [2,3-6,3]	12,0 [7,5-19,5]	<b>0.003<sup>a</sup></b>
P0.1/P <sub>I</sub> max [%/Soll]	444 [235-616]	153 [79-356]	491 [351-901]	<b>0.010</b>
BF [1/min]	21,4 [18,6-23,7]	18,8 [17-20,3]	22,7 [18,8-24,1]	0.102
BF [%/Ist/Soll]	107 [93-119]	93 [85-102]	113 [94-121]	0.102

<sup>a</sup> = auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant

Die Mundverschlussdruckmessung wurde durchschnittlich 6 Jahre nach der Primärdiag-  
nosestellung Sarkoidose durchgeführt (zum Teil auch gleichzeitig). Das mittlere Alter  
betrug 65 Jahre. Die anthropometrischen Daten unterschieden sich nicht signifikant ( $p =$   
0,20). Der mediane BMI von 31 kg/m<sup>2</sup> der 13 Patienten mit erhöhter Atempumpenlast  
erklärt sich durch Ausreißer (4 Patienten mit BMI von 40 kg/m<sup>2</sup>). Weitere deskriptive  
Daten sind in Tabelle 36 aufgeführt.

**Tabelle 36: Deskriptive Daten der Patienten mit Mundverschlussdruckmessung**

Differenziert werden Patienten mit erhöhter Atempumpenlast (AP pathologisch) von Patienten  
mit normaler Atempumpenlast, -kraft und respiratorische Kapazität (AP physiologisch). Ange-  
geben sind Alter, Geschlecht, Sarkoidose-Organbefall, Therapie und anthropometrische Daten  
mit Anzahl (N), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und Interquartilenab-  
stand (IQR).

Parameter	N (%), MW±SD, Median [IQR]	
	<i>AP physiologisch n=4</i>	<i>AP pathologisch n=13</i>
Alter Mundverschlussdruckmessung	65,2±11,4	58,6±14,2
Geschlecht m/w	2(50)/2(50)	5(38,5)/8(61,5)
Erkrankungsalter Sarkoidose	63,0±15,0	51,7±17,6
Sarkoidose-Organbefall		
Lunge/Lymphknoten/Haut/Auge/Hirn/Herz	4(100)/2(50)/0/0/0/1(25)	13(100)/7(54)/3(23)/2(15)/0/0
Therapie Cortison/Azathioprin	2(50)/2(50)	11(84,6)/2(15,4)
Therapienaiv bei AP-Diagnostik	2(50)	3(23)
<b>Anthropometrie</b>		
Größe [cm]	172±11	167±10
Gewicht [kg]	79±13	89±23
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27±3	31±7

7 der Patienten mit erhöhter Atempumpenlast und keiner der Patienten mit normaler  
Atempumpenfunktion hatten eine SAPH. Pulmonalarterieller Druck, funktionelle Kapa-  
zität und Lungenfunktion unterschieden sich zum Teil deutlich (vgl. Tab. 37). PASP und  
TRVmax der Patienten mit erhöhter Atempumpenlast waren mit Mittelwerten von 62  
mmHg und 3,6 m/s signifikant höher, Vitalkapazität und Einsekundenkapazität waren  
signifikant bzw. marginal signifikant niedriger.

**Tabelle 37: Vergleich der Patienten mit physiologischer und pathologischer Atempumpe bezüglich pulmonalerterieller Druck, funktioneller Kapazität und Lungenfunktion**

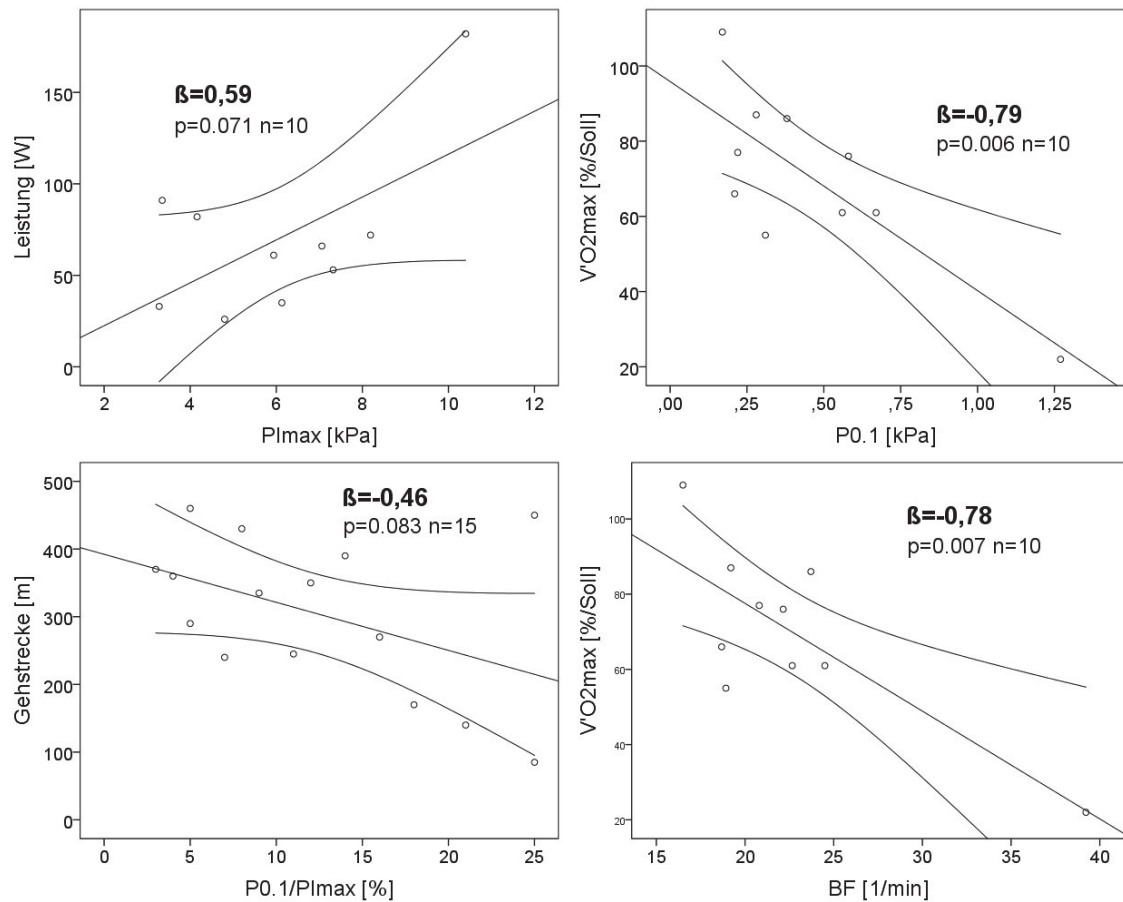
Verglichen werden Patienten mit physiologischer und pathologischer (erhöhte Atempumpenlast) Atempumpenfunktion (AP), angegeben mit Anzahl (N), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (p).

Parameter	n	MW±SD		p
		<i>AP physiologisch n=4</i>	<i>AP pathologisch n=13</i>	
<b>Pulmonalerterieller Druck</b>				
PASP [mmHg]	3/7	34,3±5,5	62,4±18,3	<b>0.006<sup>a</sup></b>
TRVmax [m/s]	3/7	2,5±0,4	3,6±0,5	<b>0.015<sup>a</sup></b>
mPAP [mmHg]	1/8	23	36,3±9,8	0.242
<b>Funktionelle Kapazität</b>				
Gehstrecke [m]	3/12	323,3±72,3	301,3±124,2	0.776
Leistung [W]	4/6	76,8±23,3	65,5±24,2	0.422
V·O <sub>2</sub> max [%/Soll]	4/6	85,0±66,6	60,2±25,6	0.486
<b>Lungenfunktion</b>				
FEV1/VC [%]	4/13	74±3,8	67±9	0.173
VC [%/Soll]	4/13	96,3±5,4	72,1±23,5	<b>0.004<sup>a</sup></b>
FEV1 [%/Soll]	4/13	91,8±7,5	64,8±27,8	0.080
ITGV [%/Soll]	4/13	89,8 ±12	100±23	0.886
RV [%/Soll]	4/13	87,8±16	117±38,4	0.155
TLC [%/Soll]	4/13	89,8±6,2	87,6±11,3	0.477
RV/TLC [%]	4/13	40,9±11,2	46,4±11,8	0.730
DLCO [%/Soll]	4/13	76,8±8,7	64±23,3	0.137

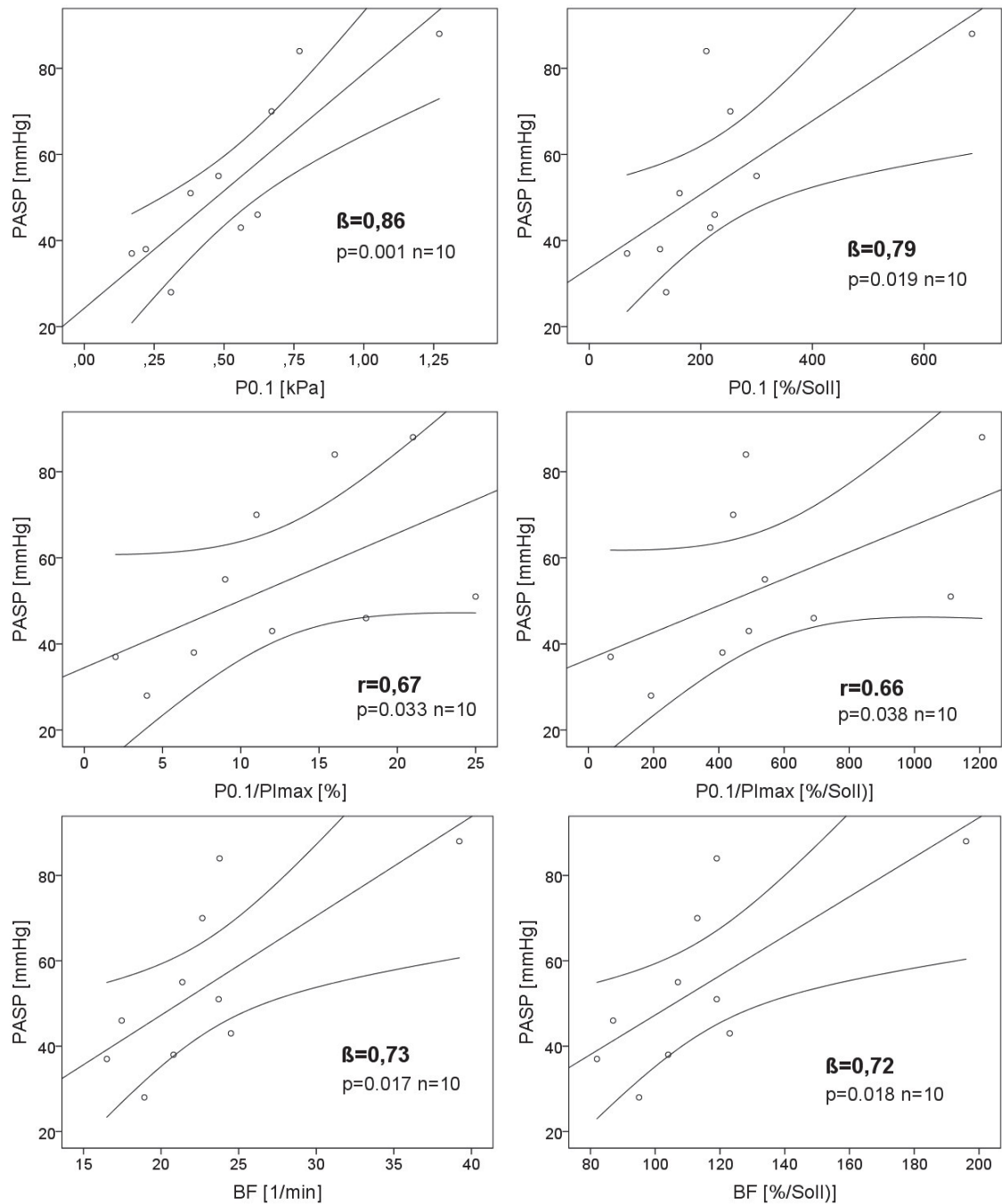
<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant

#### 4.5.1 Atempumpenfunktion und funktionelle Parameter

Die Atempumpenfunktion wurde in Abhängigkeit von echokardiographischen-, hämodynamischen- und Lungenfunktionsparametern sowie Blutgasen und der funktionellen Kapazität analysiert (siehe Tab. 38, 39). Gefunden wurden Zusammenhänge von Atempumpenlast und zum Teil von P0.1/PImax mit den Lungenhochdruck-definierenden Parametern (mPAP, PASP, TRVmax) ( $r > 0,8$ ;  $p < 0,01$ ), sowie mit der funktionellen Kapazität (vgl. Abbildung 9, 10). Auch zeigte sich, dass die Ventilation von der Atempumpenfunktion (FEV1 korrelierte mit P0.1 und P0.1/PImax) und die Atempumpenfunktion vom Lungenparenchyembefall bzw. dem Transferfaktor abhängig ist (DLCO und VC korrelieren mit P0.1 bzw. P0.1/PImax).



**Abb. 9: Zusammenhang von Atempumpenfunktion und funktioneller Kapazität**  
 Streudiagramme zum kausalen Zusammenhang der Atempumpenfunktion (PImax, P.01, P0.1/PImax, BF) mit der Funktionellen Kapazität (Gehstrecke,  $V'O_2\text{max}$ , Leistung), angegeben mit Beta ( $\beta$ ), p-Wert ( $p$ ), Anzahl ( $n$ ), sowie Mittelwert- und 95%-Konfidenzintervall-Linien.



**Abb. 10: Zusammenhang von Atempumpenfunktion und pulmonalarteriellen Druck**  
 Streudiagramme zum (kausalen) Zusammenhang von Atempumpenlast (P.01), respiratorische Kapazität (P0.1/Plmax), -frequenz (BF) und PASP [mmHg], angegeben mit Spearman Korrelationskoeffizient (r), Beta ( $\beta$ ), p-Wert (p), Anzahl (n), Mittelwert- und 95%-Konfidenzintervalllinien.

**Tabelle 38: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern (Korrelationsanalyse)**

Angegeben sind marginal- und signifikante Ergebnisse ab  $n \geq 5$  mit Spearman-Korrelationskoeffizient (r), Anzahl (n) und p-Wert (p).

Parameter	Korrelation r (p)							
	PI <sub>max</sub> [kPa]	PI <sub>max</sub> [%/Soll]	P0.1 [kPa]	P0.1 [%/Soll]	P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	BF [1/min]	BF [%/Soll]
<b>Kollektiv Diagnostik</b>								
<b>6-Minuten-Gehtest n=15</b>								
Gehstrecke [m]	n.s.	n.s.	-0,46(0.082)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
pO <sub>2</sub> Belastung[mmHg]	n.s.	n.s.	-0,53( <b>0.040</b> )	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
sO <sub>2</sub> Belastung[mmHg]	n.s.	n.s.	-0,51(0.055)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Bodyplethysmographie n=17</b>								
VC [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,65( <b>0.005</b> <sup>a</sup> )	-0,43(0.085)	-0,57( <b>0.017</b> )	-0,53( <b>0.028</b> )	n.s.	n.s.
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,55( <b>0.021</b> )	n.s.	-0,50( <b>0.041</b> )	-0,48( <b>0.049</b> )	n.s.	n.s.
RV [%/Soll]	n.s.	n.s.	0,59( <b>0.012</b> )	n.s.	0,49( <b>0.048</b> )	0,48(0.052)	n.s.	n.s.
DLCO [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,48(0.063)	-0,61( <b>0.012</b> )	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Echokardiographie n=10</b>								
PASP [mmHg]	n.s.	n.s.	0,87( <b>0.001</b> <sup>a</sup> )	0,77( <b>0.009</b> )	0,67( <b>0.033</b> )	0,66( <b>0.038</b> )	0,70( <b>0.025</b> )	0,68( <b>0.030</b> )
TRV <sub>max</sub> [m/s]	n.s.	n.s.	0,84( <b>0.002</b> <sup>a</sup> )	0,70( <b>0.025</b> )	0,62(0.054)	0,58(0.082)	0,64( <b>0.048</b> )	0,61(0.059)
TAPSE [mm]	n.s.	n.s.	n.s.	-0,48(0.060)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
E/E'	-0,65( <b>0.009</b> )	-0,49(0.064)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PVAcc [ms]	n.s.	n.s.	-0,58(0.062)	-0,58(0.061)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Spiroergometrie n=10</b>								
V'O <sub>2max</sub> [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,65( <b>0.042</b> )	-0,70( <b>0.026</b> )	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Leistung [W]	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,61(0.060)	-0,61(0.060)
<b>Rechtsherzkatheter n=9</b>								
mPAP [mmHg]	n.s.	n.s.	0,89( <b>0.001</b> <sup>a</sup> )	0,74( <b>0.024</b> )	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	n.s.	n.s.	0,69(0.058)	n.s.	0,93( <b>0.001</b> <sup>a</sup> )	0,81( <b>0.015</b> )	0,81( <b>0.015</b> )	0,83( <b>0.011</b> )
<b>Labor n=7</b>								
nt-pro BNP [pg/ml]	n.s.	n.s.	n.s.	0,76(0.050)	n.s.	n.s.	0,75(0.052)	0,75(0.052)

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis.



**Tabelle 39: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern (lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben sind marginal- und signifikante Ergebnisse ab  $n \geq 5$  mit Beta ( $\beta$ ), Anzahl (n) und p-Wert.

<i>Kollektiv Diagnostik</i> Parameter	Lineare Regression $\beta$ (p)							
	PImax [kPa]	PImax [%/Soll]	P0.1 [kPa]	P0.1 [%/Soll]	P0.1/PImax [%]	P0.1/PImax [%/Soll]	BF [1/min]	BF [%/Soll]
<b>6-Minuten-Gehtest n=15</b>								
Gehstrecke [m]	n.s.	n.s.	-0,49(0.063)	-0,45(0.091)	-0,46(0.083)	-0,47(0.081)	-0,45(0.091)	-0,45(0.093)
pO2Belastung[mmHg]	n.s.	n.s.	-0,55( <b>0.032</b> )	-0,46(0.086)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Bodyplethysmographie n=17</b>								
VC [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,67( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	-0,53( <b>0.027</b> )	-0,49( <b>0.048</b> )	-0,43(0.086)	-0,42(0.091)	-0,42(0.095)
FEV1 [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,50( <b>0.039</b> )	-0,43(0.088)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ITGV [%/Soll]	n.s.	n.s.	n.s.	0,52( <b>0.033</b> )	n.s.	n.s.	0,46(0.066)	0,45(0.068)
RV [%/Soll]	n.s.	n.s.	0,74( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,75( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	n.s.	0,49( <b>0.046</b> )	0,72( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,71( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
DLCO [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,63( <b>0.009</b> )	-0,65( <b>0.006<sup>a</sup></b> )	n.s.	n.s.	-0,59( <b>0.017</b> )	-0,59( <b>0.017</b> )
<b>Echokardiographie n=10</b>								
PASP [mmHg]	n.s.	n.s.	0,86( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,79( <b>0.019</b> )	0,57(0.085)	0,55(0.099)	0,73( <b>0.017</b> )	0,72( <b>0.018</b> )
TAPSE [mm]	n.s.	n.s.	-0,43(0.097)	-0,53( <b>0.036</b> )	n.s.	-0,45(0.083)	n.s.	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	n.s.	n.s.	0,53( <b>0.036</b> )	0,57( <b>0.020</b> )	n.s.	n.s.	0,55( <b>0.028</b> )	0,54( <b>0.030</b> )
TRVmax [m/s]	n.s.	n.s.	0,80( <b>0.006</b> )	0,65( <b>0.042</b> )	0,66( <b>0.037</b> )	0,61(0.061)	0,65( <b>0.040</b> )	0,65( <b>0.042</b> )
E/E <sup>+</sup>	-0,71( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	-0,53( <b>0.043</b> )	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Spiroergometrie n=10</b>								
V'O2max [%/Soll]	n.s.	n.s.	-0,79( <b>0.006<sup>a</sup></b> )	-0,81( <b>0.004<sup>a</sup></b> )	n.s.	n.s.	-0,78( <b>0.007<sup>a</sup></b> )	-0,78( <b>0.007<sup>a</sup></b> )
Leistung [W]	0,59(0.071)	0,55(0.103)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Rechtsherzkatheter n=9</b>								
mPAP [mmHg]	n.s.	n.s.	0,90( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,82( <b>0.006<sup>a</sup></b> )	n.s.	n.s.	0,72( <b>0.030</b> )	0,72( <b>0.031</b> )
PVR[dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	n.s.	n.s.	0,84( <b>0.010<sup>a</sup></b> )	0,81( <b>0.015</b> )	0,78( <b>0.022</b> )	0,86( <b>0.006<sup>a</sup></b> )	0,91( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	0,91( <b>0.002<sup>a</sup></b> )
<b>Labor n=7</b>								
nt-pro BNP [pg/ml]	n.s.	n.s.	0,84( <b>0.018</b> )	0,94( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	0,76(0.050)	0,89( <b>0.007<sup>a</sup></b> )	0,93( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	0,93( <b>0.003<sup>a</sup></b> )

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s. = nicht signifikantes Ergebnis

**Tabelle 40: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern innerhalb des SAPH-Kollektivs (Korrelationsanalyse)**

Angegeben sind (marginal) signifikante Ergebnisse ab  $n \geq 5$  mit Spearman-Korrelationskoeffizient (r), p-Wert (p) und Anzahl (n). Ergebnisse zu PImax waren nicht (marginal) signifikant.

<i>SAPH-Kollektiv</i> Parameter	Korrelation (r)					
	P0.1 [kPa]	P0.1 [%/Soll]	P0.1/PImax [%]	P0.1/PImax [%/Soll]	BF [1/min]	BF [%/Soll]
<b>6-Minuten-Gehtest n=7</b>						
Gehstrecke [m]	n.s.	-0,93 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	-0,96 ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	-0,82 ( <b>0.023</b> )	n.s.	n.s.
pO <sub>2</sub> Belastung[mmHg]	-0,71 (0.071)	n.s.	n.s.	n.s.	-0,93 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	-0,88 ( <b>0.008</b> )
sO <sub>2</sub> Belastung[mmHg]	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,68 (0.094)	n.s.
<b>Bodyplethysmographie n=7</b>						
VC [%/Soll]	-0,96 ( <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> )	-0,75 (0.052)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FEV1 [%/Soll]	-0,89 ( <b>0.007</b> )	-0,79 ( <b>0.036</b> )	n.s.	n.s.	-0,68 (0.094)	n.s.
ITGV [%/Soll]	n.s.	n.s.	n.s.	0,86 ( <b>0.014</b> )	n.s.	n.s.
RV [%/Soll]	n.s.	n.s.	0,85 ( <b>0.016</b> )	0,90 ( <b>0.006<sup>a</sup></b> )	n.s.	n.s.
DLCO [%/Soll]	-0,85 ( <b>0.016</b> )	-0,69 (0.090)	n.s.	n.s.	-0,83 ( <b>0.021</b> )	-0,81 ( <b>0.028</b> )
<b>Echokardiographie n=6</b>						
PASP [mmHg]	0,81 <sup>c</sup> ( <b>0.049</b> )	n.s.	n.s.	n.s.	0,83 ( <b>0.042</b> )	0,75 (0.084)
TRVmax [m/s]	0,77 (0.072)	n.s.	n.s.	n.s.	0,77 (0.072)	n.s.
TAPSE [mm]	n.s.	n.s.	n.s.	-0,89 ( <b>0.007</b> )	n.s.	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	0,94 ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )	n.s.	n.s.	n.s.	0,89 ( <b>0.019</b> )	0,84 ( <b>0.036</b> )
<b>Rechtsherzkatheter n=7</b>						
mPAP [mmHg]	0,95 <sup>c</sup> ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,88 <sup>c</sup> ( <b>0.008</b> )	n.s.	0,67 <sup>c</sup> (0.098)	n.s.	n.s.
PVR[dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	n.s.	n.s.	0,89 ( <b>0.007<sup>a</sup></b> )	0,71 (0.071)	0,71 (0.071)	0,74 (0.058)

<sup>a</sup>= nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.=nicht signifikantes Ergebnis.

Innerhalb des invasiv und der echokardiographisch definierten Lungenhochdruck-Kollektive waren diese Zusammenhänge noch deutlicher zu sehen (vgl. Tab. 40-43 und Tab. 8, 9 im Anhang). Atempumpenlast und respiratorische Kapazität korrelierten deutlich mit pulmonalarteriellen Druck und Gefäßwiderstand sowie mit der funktionellen Kapazität. Die Atempumpenlast hing in der Korrelationsanalyse mit Lungenfunktionsparametern zusammen, insbesondere mit Vitalkapazität und Transferfaktor. Keinerlei Zusammenhänge zeigten sich zwischen funktionellen Parametern und der Atemmuskulatur. Eine Ausnahme bildete die Korrelation von PImax und der Wattleistung ( $r^c = 0,94$ ,  $p=0,02$ )

bei den Patienten mit echokardiographisch definierter pulmonaler Hypertonie (PASP > 36 mmHg).

**Tabelle 41: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern innerhalb des SAPH-Kollektivs (lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben sind (marginal) signifikante Ergebnisse ab  $n \geq 5$  mit Beta ( $\beta$ ), p-Wert (p) und Anzahl (n). Ergebnisse zu PImax waren nicht (marginal) signifikant.

Parameter	Lineare Regression $\beta$ (p)					
	P0.1 [kPa]	P0.1 [%/Soll]	P0.1/PImax [%]	P0.1/PImax [%/Soll]	BF [1/min]	BF [%/Soll]
<b>SAPH-Kollektiv</b>						
<b>6-Minuten-Gehtest n=7</b>						
Gehstrecke [m]	n.s.	n.s.	-0,93 <b>(0.002)</b>	-0,81 <b>(0.026)</b>	n.s.	n.s.
pO2Belastung[mmHg]	-0,68 (0.096)	n.s.	n.s.	n.s.	-0,69 (0.087)	-0,69 (0.087)
<b>Bodyplethysmographie n=7</b>						
VC [%/Soll]	-0,80 <b>(0.030)</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FEV1 [%/Soll]	-0,76 <b>(0.047)</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ITGV [%/Soll]	n.s.	0,75 (0.052)	n.s.	0,89 <b>(0.008)</b>	0,79 <b>(0.035)</b>	0,79 <b>(0.034)</b>
RV [%/Soll]	0,81 <b>(0.026)</b>	0,90 <b>(0.006)</b>	n.s.	0,84 <b>(0.018)</b>	0,93 <b>(0.002)</b>	0,93 <b>(0.002)</b>
<b>Echokardiographie n=6</b>						
PASP [mmHg]	0,81 <b>(0.049)</b>	n.s.	n.s.	n.s.	0,74 (0.093)	0,74 (0.093)
TRVmax [m/s]	0,77 (0.075)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
TAPSE [mm]	n.s.	n.s.	n.s.	-0,71 (0.073)	n.s.	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	0,89 <b>(0.019)</b>	0,78 (0.065)	n.s.	n.s.	0,83 <b>(0.039)</b>	0,83 <b>(0.040)</b>
<b>Rechtsherzkatheter n=7</b>						
mPAP [mmHg]	0,95 <b>(0.001<sup>a</sup>)</b>	0,88 <b>(0.008)</b>	n.s.	0,67 (0.098)	0,89 <b>(0.007)</b>	0,89 <b>(0.008)</b>
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	0,79 <b>(0.034)</b>	0,77 <b>(0.044)</b>	0,72 (0.070)	0,83 <b>(0.021)</b>	0,89 <b>(0.007)</b>	0,89 <b>(0.007)</b>

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s =nicht signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 42: Zusammenhang von Atempumpe und funktionellen Parametern innerhalb des PASP>36mmHg-Kollektivs (Korrelationsanalyse)**

Angegeben sind (marginal) signifikante Ergebnisse ab  $n \geq 5$  mit Spearman-Korrelationskoeffizient (r), p-Wert (p) und Anzahl (n).

<i>PASP&gt;36mmHg-Kollektiv</i> Parameter	Korrelation r (p)					
	P0.1 [kPa]	P0.1 [%/Soll]	P0.1/PImax [%]	P0.1/PImax [%/Soll]	BF [1/min]	BF [%/Soll]
<b>6-Minuten-Gehstest n=8</b>						
Gehstrecke [m]	n.s.	n.s.	-0,64 (0.086)	n.s.	n.s.	n.s.
pO2 Belastung[mmHg]	-0,76 (0.028)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
sO2 Belastung[mmHg]	-0,71 (0.047)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Bodyplethysmographie n=9</b>						
VC In [%Soll]	-0,93 (0.001 <sup>a</sup> )	-0,80 (0.010)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FEV1 [%Soll]	-0,75 (0.020)	-0,68 (0.042)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RV [%Soll]	n.s.	n.s.	0,90 (0.001 <sup>a</sup> )	0,91 (0.001 <sup>a</sup> )	n.s.	0,59 (0.093)
DLCO [%Soll]	-0,80 (0.010)	-0,70 (0.038)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Echokardiographie n=9</b>						
PASP [mmHg]	0,87 (0.002 <sup>a</sup> )	0,73 (0.025)	n.s.	n.s.	0,67 (0.050)	0,64 (0.061)
TAPSE [mm]	n.s.	n.s.	-0,71 (0.033)	-0,91 (0.001 <sup>a</sup> )	n.s.	n.s.
TRVmax [m/s]	0,83 (0.005 <sup>a</sup> )	0,63 (0.067)	n.s.	n.s.	0,60 (0.088)	n.s.
<b>Spiroergometrie n=5</b>						
V·O <sub>2</sub> max [%Soll]	-0,98 (0.005 <sup>a</sup> )	-0,98 (0.005 <sup>a</sup> )	-0,98 (0.005 <sup>a</sup> )	-0,98 (0.005 <sup>a</sup> )	-0,98 (0.005 <sup>a</sup> )	-0,98 (0.005 <sup>a</sup> )
Leistung [W]	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Rechtsherzkatheter n=7</b>						
mPAP [mmHg]	n.s.	n.s.	0,70 <sup>c</sup> (0.079)	0,78 <sup>c</sup> (0.039)	0,75 (0.052)	0,72 (0.068)
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	n.s.	n.s.	0,93 (0.003 <sup>a</sup> )	0,82 (0.023)	0,86 (0.014)	0,83 (0.008 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s =nicht signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 43: Zusammenhang von Atempumpe und funktionellen Parametern innerhalb des PASP>36mmHg-Kollektivs (lineare Regressionsanalyse).**

Angegeben sind (marginal) signifikante Ergebnisse ab  $n \geq 5$  mit Beta ( $\beta$ ), p-Wert (p) und Anzahl (n).

<i>PASP&gt;36mmHg-Kollektiv</i> Parameter	Lineare Regression $\beta$ (p)					
	P0.1 [kPa]	P0.1 [%/Soll]	P0.1/PImax [%]	P0.1/PImax [%/Soll]	BF [1/min]	BF [%/Soll]
<b>6-Minuten-Gehtest n=8</b>						
Gehstrecke [m]	n.s.	n.s.	-0,81 <b>(0.015)</b>	-0,80 <b>(0.018)</b>	n.s.	n.s.
pO2 Belastung [mmHg]	-0,72 <b>(0.042)</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Bodyplethysmographie n=9</b>						
VC In [%/Soll]	-0,78 <b>(0.013)</b>	-0,65 <b>(0.056)</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ITGV [%/Soll]	n.s.	0,63 <b>(0.068)</b>	n.s.	0,67 <b>(0.048)</b>	0,65 <b>(0.059)</b>	0,65 <b>(0.059)</b>
RV [%/Soll]	0,82 <b>(0.007)</b>	0,91 <b>(0.001<sup>a</sup>)</b>	0,67 <b>(0.051)</b>	0,85 <b>(0.004)</b>	0,91 <b>(0.001<sup>a</sup>)</b>	0,91 <b>(0.001<sup>a</sup>)</b>
RV/TLC [%]	n.s.	-0,70 <b>(0.054)</b>	n.s.	-0,71 <b>(0.051)</b>	-0,79 <b>(0.021)</b>	-0,79 <b>(0.020)</b>
DLCO [%/Soll]	-0,66 <b>(0.051)</b>	-0,62 <b>(0.076)</b>	n.s.	-0,59 <b>(0.095)</b>	-0,62 <b>(0.077)</b>	-0,62 <b>(0.077)</b>
<b>Echokardiographie n=9</b>						
PASP [mmHg]	0,86 <b>(0.003)</b>	0,72 <b>(0.030)</b>	n.s.	n.s.	0,72 <b>(0.029)</b>	0,72 <b>(0.029)</b>
TRVmax [m/s]	0,83 <b>(0.005)</b>	0,68 <b>(0.045)</b>	n.s.	n.s.	0,67 <b>(0.047)</b>	0,67 <b>(0.048)</b>
TAPSE [mm]	n.s.	n.s.	-0,72 <b>(0.030)</b>	-0,79 <b>(0.011)</b>	n.s.	n.s.
<b>Rechtsherzkatheter n=7</b>						
mPAP [mmHg]	0,95 <b>(0.001<sup>a</sup>)</b>	0,88 <b>(0.010)</b>	0,70 <b>(0.079)</b>	0,78 <b>(0.039)</b>	0,88 <b>(0.009)</b>	0,88 <b>(0.009)</b>
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	0,84 <b>(0.018)</b>	0,80 <b>(0.030)</b>	0,78 <b>(0.040)</b>	0,86 <b>(0.013)</b>	0,90 <b>(0.005)</b>	0,90 <b>(0.005)</b>

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s = nicht signifikantes Ergebnis.

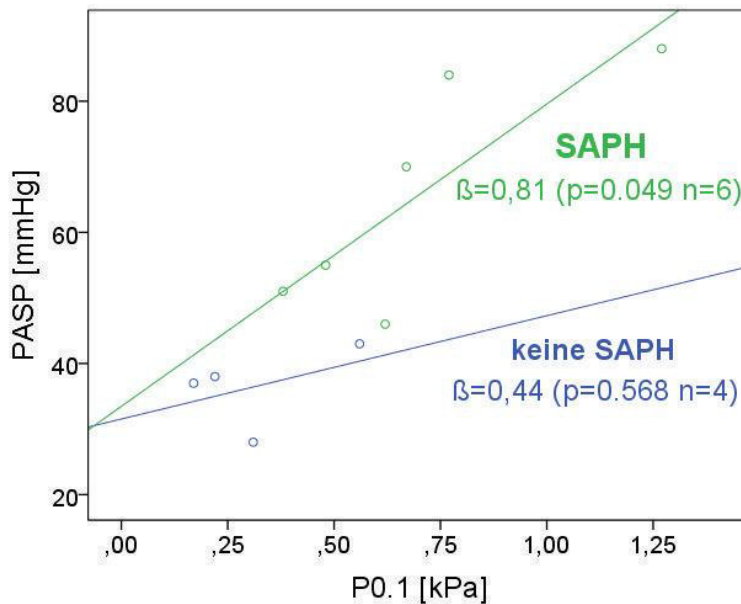
Beim Vergleich der Atempumpenfunktion zwischen SAPH-Patienten und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf Atemmuskelfkraft und Atempumpenlast (vgl. Tab. 44). Die SAPH-Patienten hatten mit 225 %/Soll (P0.1) bzw. 541 %/Soll (P0.1/PImax) eine deutlich höhere mediane Atempumpenlast bzw. respiratorische Kapazität und mit 4,4 kPa (PImax) eine signifikant niedrigere Atemmuskelfkraft. Ähnliche Ergebnisse, jedoch ohne statistische Signifikanz, zeigten sich bei Betrachtung der Patienten mit echokardiographischem Verdacht auf pulmonale Hypertonie (vgl. Tab. 10 im Anhang).

Abbildung 11 zeigt, dass PASP und Atempumpenlast positiv korrelieren. 6 Patienten mit erhöhtem PASP und erhöhter Atempumpenlast hatten eine SAPH.

**Tabelle 44: Atempumpenfunktion von Sarkoidosepatienten ohne und mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (keine SAPH/SAPH)**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n), und p-Wert (p).

Atempumpenparameter	n	MW±SD, Median[IQR]		p
		keine SAPH	SAPH	
PI <sub>max</sub> [kPa]	10/7	6,9±2,4	4,4±1,7	<b>0.032</b>
PI <sub>max</sub> [%/Soll]	10/7	60,7±28,7	42,3±16,7	0.150
P0.1 [kPa]	10/7	0,35 [0,22-0,57]	0,62 [0,38-0,77]	0.055
P0.1 [%/Soll]	10/7	139,5 [97-195,3]	225 [162-300]	<b>0.043</b>
P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	10/7	6 [4-13]	16 [9-21]	<b>0.025</b>
P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	10/7	281 [118,3-491,3]	541 [444-1111]	<b>0.019</b>
BF [1/min]	10/7	19,9 [18-23,9]	22,7 [19,2-23,8]	0.315
BF [%/Soll]	10/7	99,5 [89,5-120]	113 [96-119]	0.364



**Abb. 11: Zusammenhang Atempumpenlast und SAPH**

Streudiagramm zum kausalen Zusammenhang von P0.1 [kPa] und PASP [mmHg] in Abhängigkeit von Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (SAPH), angegeben mit Beta ( $\beta$ ), Anzahl (n) und p-Wert (p).

#### 4.4.2 Prädiktoren einer Atempumpenstörung

Zur Prüfung auf prädiktive Eigenschaften der funktionellen Parameter bezüglich der Entwicklung einer Atempumpenstörung wurde eine ROC-Analyse durchgeführt (siehe Tab. 45). Gute Prädiktoren (AUC-Wert > 0,8,  $p < 0,05$ ) waren TRVmax, PASP und FEV1. Sehr gute (100%) Sensitivität und Spezifität zeigten PASP  $\geq 40,5$  mmHg und TRVmax  $\geq 2,9$  m/s. Pulmonale Hypertonie und Atempumpenlasterhöhung scheinen linear zusammenzuhängen, je höher der PASP desto höher die Atempumpenlast (vgl. auch Abbildung 11).

**Tabelle 45: Charakteristika von möglichen Prädiktoren einer Atempumpenstörung (pathologisch erhöhte Atempumpenlast) bei Sarkoidose (ROC-Analyse)**

Angegeben sind signifikante Ergebnisse mit AUC-Wert, 95%-Konfidenzintervall (KI), Cut-off, Sensitivität (SN), Spezifität (SP), positivem und negativem prädiktiven Wert (PPV; NPV).

Prädiktor	AUC (95%-KI)	Cut-Off	SN [%]	SP [%]	PPV [%]	NPV [%]
<b>Echokardiographie</b>						
PASP [mmHg]	1,00 (1,00-1,00)	$\geq 40,5$	100	100	100	100
TRVmax [m/s]	1,00 (1,00-1,00)	$\geq 2,9$	100	100	100	100
<b>Bodyplethysmographie</b>						
FEV1 [%/Soll]	0,84 (0,64-1,00)	$\leq 78$	77	100	100	58

#### 4.5.3 Atempumpe und Mortalität

Verstorben waren 4 (1 weiblich; 3 männlich) der 13 Patienten mit Atempumpenstörung (pathologisch erhöhte Atempumpenlast) im mittleren Alter von 72 Jahren und keiner der 4 Patienten mit physiologischer Atempumpenfunktion. Das mittlere Überleben ab der Mundverschlussdruckmessung betrug insgesamt 5,5 Jahre (67 Monate) und ein halbes Jahr weniger bei den 13 Patienten mit Atempumpenstörung (siehe Tab. 46). Die 5-Jahres-Überlebensrate war bei Letzteren 62,2%.

Alle 4 verstorbenen Patienten mit erhöhter Atempumpenlast hatten eine SAPH und einen Lungenparenchyembefall mit erniedrigtem Transferfaktor (DLCO  $\leq 44$  %/Soll).

**Tabelle 46: Überleben bei Sarkoidose in Abhängigkeit von der Atempumpenfunktion**

Überleben mit physiologischer und pathologischer Atempumpenfunktion (AP) bezogen auf die Atempumpenlast. Angegeben sind Anteil der Verstorbenen und Restleben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Anzahl (N) sowie mittleres Überleben mit Konfidenzintervall (KI).

Parameter	N (%), MW±SD, MW (95%-KI)	
	<i>AP physiologisch n=4</i>	<i>AP pathologisch n=13</i>
Verstorben	0	4 (30,8)
Restleben in Monaten	46±20	38±24
Mittleres Überleben in Monaten	n.b.	61 (43-79)

n.b.= nicht berechenbar, da keiner verstorben.

Die Atemmuskulaturkraft der Verstorbenen war durchschnittlich niedriger, Atempumpenlast, respiratorische Kapazität und Atemfrequenz waren höher als die der lebenden Sarkoidosepatienten (vgl. Tab. 47). Signifikant unterschiedlich waren nur Atempumpenlast und respiratorische Kapazität. Auch korrelierte mit der Überlebenszeit nur die Atempumpenlast signifikant ( $r = -0,57$ ,  $p = 0,017$ ). Zusammenhänge zwischen Überlebenszeit und Atemmuskulaturkraft zeigten sich nur im Trend ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,070$ ).

**Tabelle 47: Atempumpenfunktion von lebenden und verstorbenen Sarkoidosepatienten**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n), und p-Wert (p).

Atempumpenparameter	MW±SD, Median[IQR]		P
	<i>Lebende n=13</i>	<i>Verstorbene n=4</i>	
P <sub>I</sub> max [kPa]	6,2±2,5	4,8±2,2	0.333
P <sub>I</sub> max [%/Soll]	55±27	47±21	0.601
P <sub>0.1</sub> [kPa]	0,38[0,25-0,60]	0,58[0,41-1,12]	0.130
P <sub>0.1</sub> [%/Soll]	141[112-213,5]	277[184,8-589,5]	<b>0.023</b>
P <sub>0.1</sub> /P <sub>I</sub> max [%]	7[5-15]	16[10-24]	0.102
P <sub>0.1</sub> /P <sub>I</sub> max [%/Soll]	441[156-491,5]	826[468,3-1183]	<b>0.032</b>
BF [l/min]	19,2[18-23,7]	23,2[21,7-35,3]	0.130
BF [%/Soll]	96[89,5-119]	116[108,5-176,8]	0.130

In der ROC-Analyse zeigte sich die Atempumpenlast und respiratorische Kapazität in %/Soll prädiktiv bezüglich des Überlebens bei Sarkoidose (vgl. Tab. 48). Sensitivität und Spezifität lagen bei 75% und 85% bzw. 92%. Atemmuskulaturkraft, Atempumpenlast in kPa, Respiratorische Kapazität in % und Atemfrequenz zeigten 100% Sensitivität als Überlebensprädiktoren, jedoch ohne statistisch signifikant zu sein.



**Tabelle 48: Prädiktive Eigenschaften der Atempumpenparameter bezüglich des Überlebens bei Sarkoidose (ROC-Analyse)**

Angegeben mit AUC-Wert, 95%-Konfidenzintervall (KI), Cut-off-Wert, Sensitivität (SN), Spezifität (SP), positivem und negativem prädiktiven Wert (PPV; NPV).

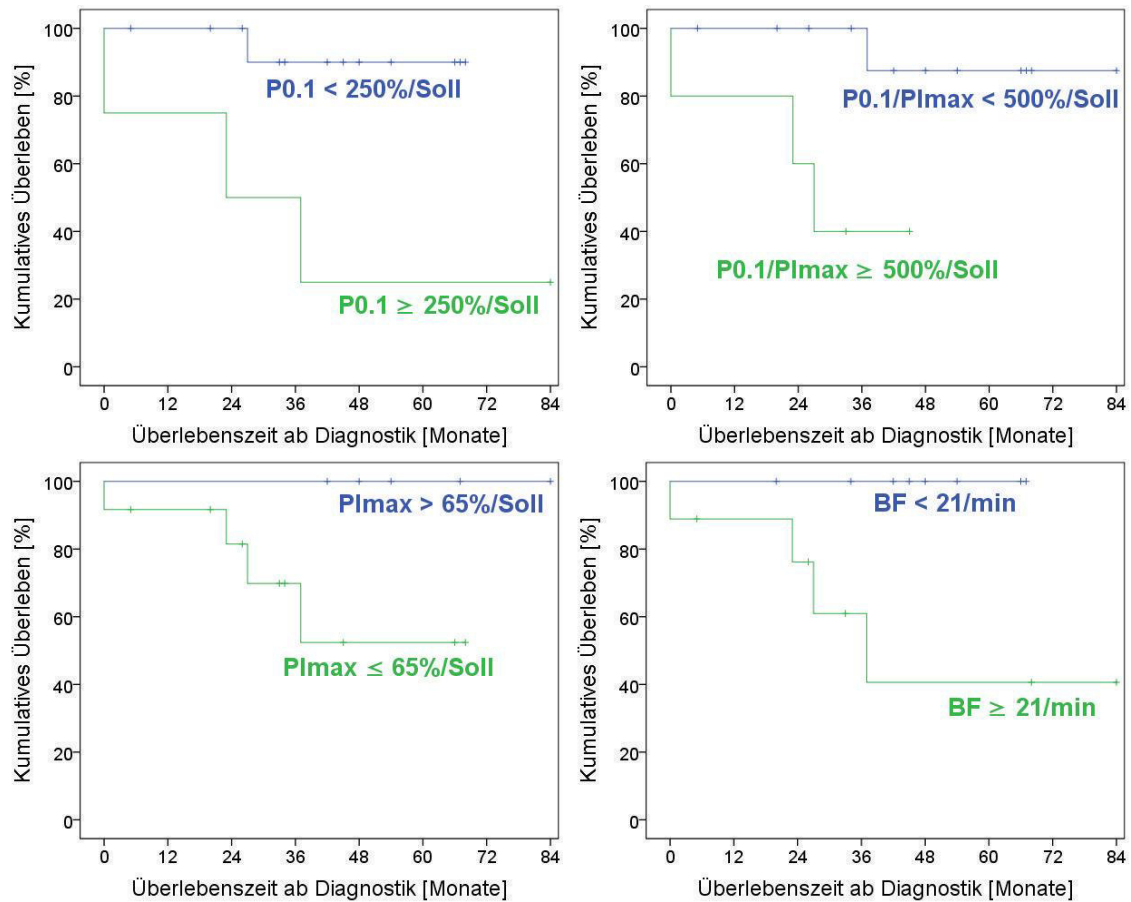
Parameter	AUC (95%-KI)	p	Cut-Off	SN [%]	SP [%]	PPV [%]	NPV [%]
PImax [kPa]	0,60 (0,29-0,91)	0.571	≤6,6	100	46	36	100
PImax [%/Soll]	0,53 (0,21-0,85)	0.865	≤65,5	100	39	33	100
P0.1 [kPa]	0,76 (0,50-1,00)	0.126	≥0,35	100	54	40	100
P0.1 [%/Soll]	0,88 (0,67-1,00)	<b>0.027</b>	≥239	75	92	75	92
P0.1/PImax [%]	0,78 (0,54-1,00)	0.101	≥8,5	100	62	44	100
P0.1/PImax [%/Soll]	0,86 (0,66-1,00)	<b>0.036</b>	≥516,5	75	85	60	92
BF [1/min]	0,76 (0,52-1,00)	0.126	≥21,1	100	62	44	100
BF [%/Soll]	0,77 (0,54-1,00)	0.113	≥105,5	100	62	44	100

In der Kaplan-Meier-Analyse bestätigte sich der Einfluss der Atempumpenfunktion auf die Überlebenszeit (siehe Tab. 49 und Abbildung 12). Mit Hilfe der in der ROC-Analyse berechneten Cut-Off Werte (vgl. Tab. 48) konnte gezeigt werden, dass eine Atempumpenfunktionsstörung mit einem kürzeren Überleben assoziiert ist.

**Tabelle 49: Überlebenszeitunterschiede in Abhängigkeit von der Atempumpenfunktion (Kaplan-Meier-Analyse)**

Angegeben mit p-Wert nach Log-Rank und Anzahl (n). Hierzu wurden die in der ROC-Analyse berechneten Cut-off-Werte herangezogen, wobei der erste Wert die günstigere Prognose bedeutet („günstig/ungünstig“). Betrachtet wird die Überlebenszeit ab Mundverschlussdruckmessung.

Parameter </> Cut-Off-Wert	p-Wert nach Log-Rank
PImax [kPa] >/≤6,6	0.062
PImax [%/Soll] >/≤65	0.092
P0.1 [kPa] </≥0,35	0.107
P0.1 [%/Soll] </≥250	<b>0.008</b>
P0.1/PImax [%] </≥8,5	<b>0.024</b>
P0.1/PImax [%/Soll] </≥500	<b>0.014</b>
BF [1/min] </≥21,1	<b>0.024</b>
BF [%/Soll] ≤/≥105	<b>0.024</b>



**Abb. 12: Überlebenszeitkurven in Abhängigkeit von der Atempumpenfunktion**

Hierzu wurden mittels ROC-Analyse berechnete Cut-off-Werte herangezogen (Tab. 48). Angegeben sind kumulatives Überleben in Prozent, Überlebenszeit in Monaten ab Mundverschlussdruckmessung und jeweils ein Atempumpenparameter  $\leq$  Cut-off-Wert.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Häufigkeit, Charakteristika und Einflussfaktoren von Überleben, funktioneller Kapazität, Atempumpenstörung und pulmonaler Hypertonie bei Sarkoidose analysiert.

Insgesamt wurden die Daten von 182 mitteleuropäischen Patienten mit gesicherter Sarkoidose retrospektiv erfasst und der Überlebensstatus erhoben. Von 127 Patienten lagen die kompletten Ergebnisse der Diagnostik in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg vor. Mit den Daten aller dieser Patienten wurden Überlebensanalysen, Prädiktionsanalysen und Korrelationsanalysen durchgeführt. Damit war die Studie eine der umfangreichsten, die sich mit mitteleuropäischen Sarkoidosepatienten und ihrem Krankheitsverlauf retrospektiv auseinandersetzte.

### Patientenpopulation

Von 182 Patienten mit gesicherter Sarkoidose (histologisch oder eindeutig klinisch) wurden Charakteristika und funktionelle Parameter erfasst. Das mittlere Alter von 48 Jahren bei Primärdiagnosestellung und das Geschlechterverhältnis (90 männlich, 92 weiblich) entsprechen den gängigen epidemiologischen Daten. Die bekannte Altersstruktur bei Sarkoidose liegt im Bereich des 20.-40. und 60. Lebensjahrs und Frauen erkranken häufiger an Sarkoidose als Männer. [2]

Betrachtet man die Organbeteiligung liegen Lungen- und Lymphknotensarkoidose (radiologisch und in den meisten Fällen auch histologisch gesichert) mit 95% bzw. 61% in ähnlichem Ausmaß vor wie in der Literatur beschrieben [6]. Andere Manifestationsformen sind eher gering repräsentiert (Augen-, Haut-, Gehirn- und Herzbeteiligung in 1-6%).

Im Krankheitsverlauf entwickelten 12 der Patienten eine invasiv diagnostizierte SAPH. Die Häufigkeit (10%) stimmt mit bisherigen Beobachtungen überein (5-20%) [20]. Der Verdacht, dass sie unterschätzt wurde liegt nahe, da nur bei 16 Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte. Der echokardiographische Verdacht auf pulmonale Hypertonie bestand dagegen bei 22 (PASP > 36mmHg) bzw. 15 (TRVmax > 2,8m/s) Patienten.

## 5.1 Überleben bei Sarkoidose

In der Literatur wird eine reduzierte Lebenserwartung bei Sarkoidose im Vergleich zur Normalbevölkerung beschrieben. Die meisten Mortalitätsstudien zu Sarkoidose wurden anhand der Daten von schwerkranken Patienten (Röntgenstadium 4 oder zur Lungentransplantation gelistete Patienten) oder in anderen Breitengraden durchgeführt. In der hier vorliegenden Studie wurde die Mortalität eines mitteleuropäischen, heterogenen Kollektivs (Sarkoidosepatienten mit und ohne funktionelle Organeinschränkung) analysiert.

### 5.1.1 Prävalenz und Überlebensraten

Von allen 179 im Follow-up erfassten Patienten sind 19 (11 männlich) im mittleren Alter von 68 Jahren verstorben (10%). Von 15 (9 männlich) dieser Patienten konnten die funktionellen Parameter analysiert werden (komplette Diagnostik vorhanden). Die leicht erhöhte Mortalitätsrate könnte sich dadurch erklären, dass das Alter der Verstorbenen bei Primärdiagnosestellung zum Teil im Bereich des zweiten Erkrankungsgipfels liegt (um das 60. Lebensjahr) und die Prognose der in höherem Alter erkrankten Patienten in der Regel schlechter ist [1]. Die in der Literatur beschriebene Mortalität betrifft Patienten in ähnlichem Alter und liegt bei ca. 8%. [6]

Das Alter bei Primärdiagnosestellung zeigte sich auch in der hier vorliegenden Analyse als prognostisch relevant. Patienten, die im Alter von  $\geq 54$  Lebensjahren erkrankten, zeigten ein verkürztes Überleben.

Wie auch in der Literatur beschrieben [6], lagen die 5-, 10- und 15- Jahresüberlebensraten mit 93%, 91% und 88% unterhalb der Normalbevölkerung. In einer Publikation zum Überleben von Sarkoidosepatienten mit Röntgenstadium 4 waren sie mit 91,5%, 84% und 78% [7] niedriger. Bei Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass vor allem die Langzeitprognose bei Sarkoidosepatienten eingeschränkt ist.

### 5.1.2 Todesursachen und Prognosefaktoren

Die direkte Todesursache wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Da die meisten Sarkoidosepatienten auch an dieser Erkrankung versterben [9] [6], ist anzunehmen, dass dies in der hier analysierten Population ebenfalls der Fall war.

Die in die Analyse eingegangenen Untersuchungen waren bei den wenigsten Patienten kurz vor dem Tod erhoben worden. Somit geben die funktionellen Parameter der Verstorbenen keine Hinweise auf die Todesursache.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen hatten die Verstorbenen keine Linksherz- oder Niereninsuffizienz. Die systolische linksventrikuläre Funktion war bei keinem der Verstorbenen eingeschränkt (LVEF > 55%) und nur ein Patient hatte ein erhöhtes Kreatinin von 1,7 mg/dl. Einen Hinweis auf eine diastolische linksventrikuläre Funktionseinschränkung hatte ein Patient ( $E/E' = 20$ ).

Bei 95% der Verstorbenen wurde eine Lungen- und bei 50% eine Lymphknotensarkoidose meist Jahrzehnte vor dem Tod diagnostiziert. Einer der 19 Verstorbenen zeigte eine Sarkoidosemanifestation am Gehirn. So könnte eine neurologische Komplikation möglicherweise eine Todesursache gewesen sein.

An einer Komplikation einer chronischen Sarkoidose oder an einer im höheren Alter auftretenden rasch progredienten Form der Sarkoidose mit pulmonaler Hypertonie könnten die meisten Patienten verstorben sein. Eine pulmonale Hypertonie wurde in 6 Fällen mittels Rechtsherzkatheter wenige Monate bis 3 Jahre vor dem Tod diagnostiziert und sogar 7 verstorbene Patienten erfüllten die echokardiographischen Kriterien einer pulmonalen Hypertonie.  $mPAP \geq 25$  mmHg,  $PASP > 36$  mmHg,  $TRV_{max} > 2,8$  m/s waren höchstsignifikant mit verkürztem Überleben assoziiert ( $p < 0.001$  im Log-Rank-Test). Pulmonalarterieller Druck (PASP,  $TRV_{max}$ ) und Rechtsherzfunktion (RA, TAPSE) hatten altersunabhängig prognostische Relevanz (multivariable Cox-Regressionsanalyse). Pulmonale Hypertonie war in der univariablen Analyse der stärkste Mortalitätsprädiktor (HR = 7,3,  $p < 0.001$ ). Dies entspricht den bekannten Publikationen zu SAPH. In der Studie von Baughman et al. waren  $PASP > 50$  mmHg und  $PVR \geq 3$  Wood-Einheiten mit verkürztem Überleben assoziiert (univariable Cox-Regressionsanalyse). Pulmonale Hypertonie und Röntgenstadium 4 zeigten sich als stärkste Mortalitätsprädiktoren (multivariable Cox-Regressionsanalyse). [15] In der Studie von Dobarro et al. waren rechtsventrikuläre Dysfunktion und Lungenfibrose im CT die stärksten altersunabhängigen Mortalitätsprädiktoren (multivariable Cox-Regressionsanalyse). [17]

In der hier vorliegenden Studie hatte außerdem die funktionelle Kapazität (Gehstrecke,  $V'O_2peak$ ) und der Transferfaktor (DLCO) eine altersunabhängige prognostische Relevanz (multivariable Cox-Regressionsanalyse). In der ROC-Analyse waren zusätzlich

Sauerstoffpartialdruck und -sättigung bei Belastung und NT-proBNP gute Überlebensprädiktoren (nach Bonferroni-Korrektur signifikant, AUC-Wert > 0,8).

Insgesamt waren folgende Parameter hochsignifikant ( $p < 0.01$ ) mit verkürztem Überleben assoziiert: Gehstrecke < 340 m,  $V'O_2\text{peak} \leq 65 \text{ \%/Soll}$ ,  $sO_2$  Belastung  $\leq 93\%$ ,  $pO_2$  Belastung  $\leq 73 \text{ mmHg}$ ,  $DLCO \leq 60 \text{ \%/Soll}$ ,  $TRV_{\text{max}} \geq 3,3 \text{ m/s}$ ,  $TAPSE \leq 20 \text{ mm}$ ,  $NT\text{-proBNP} \geq 1600 \text{ pg/ml}$ ,  $VC < 80 \text{ \%/Soll}$ ,  $RV/TLC \geq 42\%$ ,  $P_{0.1} \geq 250 \text{ \%/Soll}$ ,  $E/E' \geq 8$ ,  $RA \geq 17 \text{ cm}^2$ . Die höchste Sensitivität (100%) zeigten NT-proBNP und  $V'O_2\text{peak}$ . Alle hier genannten Parameter waren beim Vergleich der lebenden und verstorbenen Patienten signifikant unterschiedlich. Die totale Lungenkapazität dagegen zeigte sich weder als Überlebensprädiktor, noch war sie bei den Verstorbenen signifikant niedriger als bei den Lebenden.

Bei Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stimmt die auch in den bisherigen Studien außerhalb Asiens beschriebene primäre Todesursache, fortgeschrittene Lungensarkoidose und pulmonale Hypertonie, wahrscheinlich mit den hier vorliegenden Ergebnissen überein. Ein Zusammenhang zwischen Lungenfibrose und Mortalität konnte dagegen nicht gefunden werden. Letztendlich kann die Lungenfibrose jedoch nur mittels Bildgebung ausgeschlossen werden. Diese wurde in dieser Studie jedoch nicht systematisch analysiert.

## 5.2 Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie

SAPH ist definiert als invasiv-gemessene pulmonalarterielle Drucksteigerung ( $mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$ ), bei gesicherter Sarkoidose als Grunderkrankung. Aufgrund ihrer Häufigkeit (> 50% der Sarkoidosepatienten mit unklarer Dyspnoe) und ihrer prognostischen Relevanz sollte sie frühestmöglich erkannt und eine Therapie erwogen werden. [20]

### 5.2.1 Prävalenz, Charakteristika und Ätiologie

Die Prävalenz der SAPH entsprach in der erfassten Population mit 10% der bisherigen Beobachtungen (5-20%) [20]. Der echokardiographische Verdacht auf pulmonale Hypertonie bestand bei 22 ( $PASP > 36 \text{ mmHg}$ ) bzw. 15 ( $TRV_{\text{max}} > 2,8 \text{ m/s}$ ) Patienten mit Median bzw. Mittelwert von 48,5 mmHg bzw. 3,5 m/s. Bei 2 der Patienten mit  $TRV_{\text{max}} > 2,8 \text{ m/s}$  und bei 8 der Patienten mit  $PASP > 36 \text{ mmHg}$  folgte keine invasive Diagnostik. Eine Unterschätzung der SAPH-Prävalenz ist somit nicht auszuschließen. Richtig positiv diagnostiziert wurde die SAPH in 79% mittels  $PASP$  und in 77% mittels  $TRV_{\text{max}}$ . Mit

fast 80% konnte die SAPH somit besser als in der Studie von Minai et al. [21] echokardiographisch vorausgesagt werden.

Die SAPH-Diagnosestellung erfolgte meistens Jahrzehnte nach der Primärdiagnosestellung Sarkoidose im mittleren Alter von 63 Jahren. Bei 2 Patienten wurden SAPH und Sarkoidose gleichzeitig bzw. SAPH innerhalb weniger Monate nach Sarkoidoseprimärdiagnosestellung diagnostiziert. Subjektiv handelte es sich um eine mittelschwere pulmonale Hypertonie (WHO-Stadium II in 25%, III in 75%). Beim Vergleich des hier vorliegenden SAPH-Kollektivs mit dem der Studie von Baughman et al. (50 SAPH-Patienten) [15] stimmen die epidemiologische Daten (66% weiblich, Alter 42-80 versus 24-76 Jahre), der Sauerstoffbedarf (33 versus 44%), die Vitalkapazität (57 versus 59%/Soll) und der Transferfaktor (48 versus 45%/Soll) weitgehend überein.

Die linksventrikuläre Funktion war nach den hier erfassten Parametern bei keinem der SAPH-Patienten eindeutig eingeschränkt (LVEF Simpson > 55%, E/E' < 10).

Die funktionelle Kapazität war mit einer Gehstrecke von 285±151 m und einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 61 %/Soll ähnlich niedrig wie die der Studie von Armstrong et al. zu pulmonaler Hypertonie bei ILD [32].

mPAP und PVR waren mit Mittelwerten von 39±10 mmHg bzw. 476±201 dyn×s×cm<sup>-5</sup> höher als in der Studie von Baughman et al. [15]. 8 Patienten erfüllten die Kriterien einer schweren pulmonalen Hypertonie (mPAP > 35 mmHg oder mPAP ≥ 25 mmHg und Herzindex < 2,0 L/min/m<sup>2</sup> [24]). In der Literatur wird die SAPH dagegen als leichte pulmonale Hypertonie beschrieben [21].

Alle Patienten hatten typischerweise eine präkapilläre pulmonale Hypertonie (PAWP ≤ 15 mmHg). Ein Patient hatte eine kombiniert prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie (PAWP > 15 mmHg und diastolischer Druckgradient ≥ 7 mmHg), bei diastolischer Herzinsuffizienz. Diese könnte im Rahmen einer kardialen Sarkoidose entstanden sein.

Einen erniedrigten Transferfaktor (DLCO < 80%/Soll) hatten alle SAPH-Patienten (eine schwere Diffusionsstörung lag in 25% und eine mittelschwere in 50% vor). Das typische Bild einer restriktiven Lungenfunktionsstörung (eingeschränkte totale Lungenvolumenkapazität und Vitalkapazität bei normalem Residualvolumen und Tiffenau-Index) zeigten in der Bodyplethysmographie nur 5 Patienten. Die meisten Befunde entsprachen einer gemischt obstruktiv-restriktiven Lungenfunktionsstörung. Die dynamischen Lungenfunktionsparameter, Vitalkapazität und Diffusionskapazität unterschieden sich signifikant zwischen

SAPH-Patienten und Sarkoidosepatienten ohne pulmonale Hypertonie. Die Totale Lungenkapazität unterschied sich dagegen nicht signifikant (Median 93 %/Soll versus 88 %/Soll bei den SAPH-Patienten).

Held et al. zeigten in einer früheren Studie, dass SAPH unabhängig vom Lungenparenchyembefall auftreten kann. [48] Eine ausgeprägte Lungenfibrose bei SAPH konnte auch in dem hier vorliegenden Kollektiv in den meisten Fällen nicht festgestellt werden. Die pulmonale Sarkoidose-Organmanifestation der SAPH-Patienten in 100% lässt vermuten, dass eine Lungenparenchyembeteiligung in allen Fällen vorhanden war. Dieser Befund wurde allerdings bei Primärdiagnosestellung erhoben und lag somit zum Teil Jahrzehnte zurück.

Es kann also anhand der hier vorliegenden Studie bestätigt werden, dass SAPH zum Teil ohne Lungenfibrose auftritt und dann typischerweise als schwere pulmonale Hypertonie [21]. Zu bedenken ist jedoch, dass eine Lungenfibrose letztendlich nur mittels CT ausgeschlossen werden kann und nicht systematisch im Rahmen dieser Arbeit sämtliche Bildgebungsbefunde im Verlauf analysiert wurden.

### 5.2.2 Prädiktoren einer Sarkoidose-assoziierten Pulmonalen Hypertonie

Der schwerwiegende Verlauf einer SAPH macht es zwingend notwendig diese frühestmöglich zu erkennen. SAPH-Prädiktoren wurden in den bisherigen Studien nur zum Teil identifiziert. In dem hier vorliegenden Kollektiv hatten Transferfaktor, statische und dynamische Lungenfunktionsparameter (FEV1/VC, FEV1, VC, RV, RV/TLC), Blutgase insbesondere bei Belastung und die funktionelle Kapazität (Gehstrecke, V'O<sub>2</sub>peak) altersunabhängig prädiktive Eigenschaften in Bezug auf die Entwicklung einer SAPH. Auch die echokardiographischen Parameter einer pulmonalen Hypertonie (TRV<sub>max</sub>, PASP) und die Rechtsherzfunktionsparameter (TAPSE, PV<sub>Acc</sub> Zeit, RA, NT-proBNP) konnten wie zu erwarten eine SAPH voraussagen (multivariable Regressionsanalyse).

In der ROC-Analyse waren zusätzlich Atempumpenlast und -respiratorische Kapazität (P<sub>0.1</sub> bzw. P<sub>0.1</sub>/P<sub>I</sub>max) starke SAPH-Prädiktoren (AUC-Wert > 0,8, Sensitivität 100%). Am besten als Screening-Parameter geeignet sind nach der hier vorliegenden Analyse folgende Parameter mit ihren Grenzwerten (Sensitivität > 90%, Spezifität > 80%): PASP ≥ 46 mmHg, TRV<sub>max</sub> ≥ 3,1 m/s, DLCO ≤ 72 %/Soll und pO<sub>2</sub> < 71 mmHg, sO<sub>2</sub> < 95% bei Belastung. Die Grenzwerte der Blutgase sind allerdings falsch hoch, da in 4 Fällen je



2 Liter Sauerstoff während des Gehtests benötigt wurden und 2 Patienten unter Langzeitsauerstofftherapie waren.

Ein unverhältnismäßig niedriger Transferfaktor wird auch in den ESC/ERS-Leitlinien als SAPH hinweisend beschrieben. [24] In anderen Studien war zusätzlich das Röntgenstadium 4 und somit eine fortgeschrittene Lungenfibrose SAPH-prädiktiv. Auch bei PAH kann eine erniedrigte Diffusionskapazität vorliegen. [24] Bei einer vaskulär betonten Form der SAPH ohne ausgeprägte Lungenfibrose, könnte dies somit auch zutreffen.

Der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, der laut den ESC/ERS-Leitlinien SAPH hinweisend ist [24], stellte sich auch in der hier vorliegenden Analyse als altersunabhängiger Prädiktor dar. Eine Cut-off Bestimmung ist schwierig, da SAPH-Patienten sowohl eine Hyperkapnie, als auch eine Hypokapnie (bei Hyperventilation) in der Blutgasanalyse aufweisen können. Der berechnete Cut-off-Wert ( $p\text{CO}_2 > 38 \text{ mmHg}$ ) lag deshalb im physiologischen Bereich.

Eine echokardiographisch gemessene pulmonalarterielle Druckerhöhung als wichtigster nicht-invasiver Hinweis bestätigte sich in der Studie.  $\text{PASP} \geq 45,5 \text{ mmHg}$  und  $\text{TRV}_{\text{max}} \geq 3,1 \text{ m/s}$  waren mit fast 100%iger Sensitivität und Spezifität prädiktiv bezüglich pulmonaler Hypertonie. Der positive prädiktive Wert von 0,92 ( $\text{PASP} \geq 45,5 \text{ mmHg}$ ) übertrifft deutlich den von Minai et al. (0,56) [21]. Auch mit dem gewählten Grenzwert ( $\text{PASP} > 36 \text{ mmHg}$ ) ergab sich ein höherer positiver prädiktiver Wert von 0,73. Da jedoch nicht bei allen Patienten mit  $\text{PASP} > 36 \text{ mmHg}$  die Rechtsherzkatheteruntersuchung folgte, ist die Grenzwertsetzung nicht direkt vergleichbar.

Eine reduzierte funktionelle Kapazität und pathologische Blutgase sind häufig bei pulmonaler Hypertonie vorzufinden [24]. Deshalb ist es naheliegend, dass sie gute SAPH-Prädiktoren sind. Zu bedenken ist, dass sich bei fortgeschrittener Lungenfibrose ähnlich pathologische Befunde zeigen können. Die Spezifität lag bei den Prädiktoren (Gehstrecke,  $V'\text{O}_2\text{peak}$ ,  $p\text{O}_2$ ,  $s\text{O}_2$ ) immerhin bei  $> 80\%$ , und die Analysen zur funktionellen Kapazität zeigten, dass SAPH funktionell relevanter ist als Sarkoidose ohne pulmonale Hypertonie dies alleine ist. Insbesondere der 6-Minuten-Gehtest könnte somit, wie auch schon von Corte et al. beschrieben [19], als einfach durchzuführende SAPH-Screening-Methode in die Sarkoidose-Routinediagnostik aufgenommen werden.

### 5.2.3 Überleben mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie

Pulmonale Hypertonie, insbesondere PAH, verläuft ohne Therapie meist rasch progredient mit zum Teil letalem Ausgang [24]. Auch SAPH ist mit deutlich erhöhter Sterblichkeit assoziiert. In einer Studie mit 22 SAPH-Patienten waren 1-, 2-, und 5-Jahresüberlebensraten mit 84%, 74% und 59%, signifikant niedriger als die der 22 Sarkoidosepatienten mit gleichen Grundcharakteristika aber ohne pulmonale Hypertonie (100%, 96%, und 96%). [20]

Auch in dem hier vorliegenden Kollektiv unterschieden sich die Überlebensraten der SAPH-Patienten und der Sarkoidosepatienten ohne pulmonale Hypertonie eindeutig (3- und 5-Jahresüberlebensraten 55,6% und 46,3% versus 93,5% und 91,6%). Das mittlere Überleben war mit 5,5 Jahren so niedrig, dass es dem der zur Lungentransplantation gelisteten SAPH-Patienten entsprach [17]. Pulmonale Hypertonie und rechtsventrikuläre Funktionsstörung wurden als stärkste Mortalitätsprädiktoren identifiziert (univariable Cox-Regressionsanalyse).

Die Hälfte (66% männlich) der 12 SAPH-Patienten verstarb. Männer hatten deutlich kürzere mittlere Überlebenszeiten als Frauen. Funktionelle Kapazität (Gehstrecke  $193 \pm 98$  m,  $\dot{V}O_2$  peak  $47,5 \pm 18,4$  %/Soll) und Transferfaktor (DLCO  $43,5 \pm 10$  %/Soll) der verstorbenen waren deutlich niedriger und NT-proBNP ( $3676 \pm 2068$  pg/dl) deutlich höher im Vergleich zu den lebenden SAPH-Patienten ( $0,05 < p < 0,1$ ). Mit der Überlebenszeit ab SAPH-Diagnosestellung korrelierten innerhalb der Lungenhochdruck-Kollektive Gehstrecke, Leistung und NT-proBNP ( $r$  bzw.  $\beta \geq 0,7$ ,  $p < 0,02$ ). Ein Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und der Atempumpenlast zeigte sich im Trend ( $r = -0,68$ ,  $p = 0,09$ ). Die Überlebenszeit der Sarkoidosepatienten mit pulmonaler Hypertonie könnte somit von der funktionellen Kapazität, dem Gasaustauschvermögen, der Rechtsherzfunktion und dem Geschlecht abhängig sein.

Kimura et al. fanden bei IPF-Patienten mit pulmonaler Hypertonie ähnliche Ergebnisse. Die forcierte Vitalkapazität, der pulmonalarterielle Mitteldruck, der Transferfaktor für Kohlenmonoxid, die Gehstrecke, die Sauerstoffsättigung in Ruhe und nach Belastung spielten in ihrem Kollektiv eine prognostische Rolle (univariable Cox-Regressionsanalyse). Der pulmonalarterielle Mitteldruck und die forcierte Vitalkapazität waren die ein-

zigen unabhängigen Mortalitätsprädiktoren (multivariable Analyse). [49] Die Überlebenszeit war also von dem Lungenhochdruck-Schweregrad, der sich in der Rechtsherzfunktion widerspiegelt, sowie von der Lungengrunderkrankung abhängig.

#### 5.2.4 Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie versus Pulmonalerterielle Hypertonie und Sarkoidose

Bei SAPH kommt die systemische hochdosierte Glukokortikoidgabe Therapie zum Einsatz. [20] Leider spricht diese jedoch bei einigen Patienten nur unbefriedigend an. Bei PAH stehen dagegen eine Reihe sehr wirksamer PAH-spezifischer Medikamente zur Auswahl. Im Rahmen von Studien können diese bei SAPH-Patienten verabreicht werden. Aufgrund der Gefahr schwerwiegender respiratorischer Komplikationen (durch die Umverteilung der Perfusion von gesunden Lungenanteilen hin zu zerstörten Lungenarealen) ist dies jedoch kritisch abzuwägen.

Hinweise auf eine PAH hatten 4 der erfassten SAPH-Patienten. Ihre Daten erfüllten die Kriterien die von der Kölner Konsensus-Konferenz 2010 formuliert wurden ( $TLC > 60\%$ /Soll, Fehlen einer Hyperkapnie, Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie, die nicht durch Linksherzinsuffizienz oder Lungenembolie oder andere Ursachen erklärt werden kann). Bei einem der Patienten waren weder die totale Lungkapazität noch die Vitalkapazität erniedrigt. Bei den anderen 3 Patienten war die Vitalkapazität erniedrigt ( $< 70\%$ /Soll), die Atemmuskulaturkraft ( $P_{Imax} < 4$  kPa) jedoch auch. Die erniedrigte Vitalkapazität könnte also durch die Atempumpenstörung verursacht worden sein. Hinweise für eine Lungenfibrose lagen demnach nicht vor. mPAP und PASP korrelierten weder mit den Lungenfunktionsparametern noch mit den Blutgasen in Ruhe.

Die Vermutung liegt bei diesen schweren Fällen und gleichzeitigem Fehlen einer fortgeschrittenen Lungenerkrankung nahe, dass es sich nicht um eine pulmonale Hypertonie die im Laufe der Grunderkrankung Sarkoidose aufgetreten ist handelt, sondern um eine PAH. Die Differenzierung ist jedoch nicht möglich. Wie schon nach der ersten Studie von Held et al. zu Sarkoidose und pulmonaler Hypertonie, kann somit auch nach dieser Studie die Hypothese aufgestellt werden, dass es 2 Formen der SAPH gibt. Eine die aufgrund einer schweren Lungenfibrose zur Zerstörung des Kapillarbettes und Gefäßkompression führt und ein zweiter Typ, der eher einer PAH ähnelt. Dieser könnte von einer PAH-spezifischen Therapie im Rahmen von Studien profitieren. Die genaue Erörterung der SAPH-

Manifestationsform ist somit im klinischen Alltag mit den von der Kölner-Konsensus-Konferenz vorgeschlagenen und den hier erweiterten Kriterien sinnvoll.

### 5.3 Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose

Die funktionelle Kapazität ist bei Sarkoidose häufig eingeschränkt. Marcellis et al. fanden eine reduzierte Sauerstoffaufnahme und Wattleistung bei 60% ihrer Patienten. [29] Kabitz et al. und Marcellis et al. fanden signifikant niedrigere mittlere Gehstrecken bei ihren 24 bzw. 124 Sarkoidosepatienten ( $582 \pm 97$  m bzw.  $576 \pm 124$  m) im Vergleich zu den Kontrollgruppen ( $638 \pm 65$  m;  $723 \pm 80$  m). Die funktionelle Kapazität war bei 49% der Patienten mit Müdigkeit und 30% der Patienten ohne Müdigkeit reduziert. [34] [39]

In der vorliegenden Studie ähnelte die maximale Sauerstoffaufnahme mit  $82[63,5-92]$  %/Soll der Studie von Marcellis et al. [29] Die mediane Leistung war mit  $90[58-126,5]$  Watt geringer. Die mittlere Gehstrecke ( $416 \pm 131$  m) war kürzer. Letzteres könnte zum Teil an der Geschlechterverteilung zu Gunsten der Männer (65%) der Studie von Marcellis et al. liegen. [34]

Funktionell relevant waren Rechtsherzfunktion (RA, TAPSE, NT-proBNP), Hämodynamik (PASP, TRV<sub>max</sub>, mPAP), Ventilation (FEV<sub>1</sub>, VC) und Transferfaktor ( $r$  bzw.  $\beta > 0,4$  bzw.  $< -0,4$ ,  $p < 0,05$ ). In der Studie von Marcellis et al. zeigte sich auch der Zusammenhang zwischen Diffusionskapazität und Sauerstoffaufnahme. Zusätzlich konnte die Spiroergometrie auch bei normalem Transferfaktor in einigen Fällen einen gestörten Gasaustausch bei Belastung zeigen und so die eingeschränkte Belastbarkeit der Patienten erklären. [29]

#### 5.3.1 Funktionelle Kapazität und Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie

Der Zusammenhang zwischen funktioneller Kapazität und SAPH wurde in der Studie von Armstrong et al. zu pulmonaler Hypertonie bei ILD beschrieben. [32] Die funktionelle Kapazität war bei den Patienten mit pulmonaler Hypertonie signifikant niedriger. Dies fand sich auch in der hier vorliegenden Studie (Gehstrecke  $285 \pm 151$  m, Leistung  $74[50-91]$  Watt und  $V'O_2\text{peak}$   $61[40-80]$  %/Soll). Am stärksten korrelierten endexpiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck (PetCO<sub>2</sub>) und ventilatorische Effizienz (VE/VCO<sub>2</sub>) mit

dem pulmonalarteriellen Druck. In der hier vorliegenden Studie wurden PetCO<sub>2</sub> und VE/VCO<sub>2</sub> leider nicht erfasst. Stattdessen wurden Gehstrecke < 338 m und V'O<sub>2</sub>peak ≤ 63,5 %/Soll als starke SAPH-Prädiktoren identifiziert (AUC > 0,8, p < 0.05).

In der Studie von Kimura et al. hatte die Gehstrecke bei IPF-Patienten mit pulmonaler Hypertonie prognostischen Wert bezüglich des Überlebens. [49] Bei den hier erfassten SAPH-Patienten waren Gehstrecke und Wattleistung prognostisch relevant (r bzw. β > 0,7, p < 0.05).

### 5.3.2 Funktionelle Kapazität und Mortalität

Die funktionelle Kapazität wurde bisher hinsichtlich des Überlebens bei Sarkoidose noch kaum untersucht. In der vorliegenden Studie hatten verstorbene Sarkoidosepatienten eine signifikant niedrigere funktionelle Kapazität als überlebende. Eindeutige Mortalitätsprädiktoren waren eine Gehstrecke < 338 m und eine V'O<sub>2</sub>peak ≤ 63,5 %/Soll (AUC > 0,8, p < 0.05). Für die ausschließliche Betrachtung des Überlebens bei Sarkoidose ohne pulmonale Hypertonie gab es allerdings nicht genug Daten zur funktionellen Kapazität.

## 5.4 Atempumpenstörung bei Sarkoidose

Die Atempumpenfunktion kann bei Sarkoidose insuffizient sein und so die zentralen Symptome Dyspnoe und Müdigkeit mit verursachen. Kabitz et al. fanden in 17% mittels unabhängiger Atempumpenmessung (Twitch-Druck Messung) eine Atempumpenschwäche. Diese Sarkoidosepatienten zeigten die kürzesten Gehstrecken und den höchsten Dyspnoegrad (Borg-Skala). Der Twitch-Druck korrelierte am stärksten mit Gehstrecke und Borg-Skala (r > bzw. < -0,6, p ≤ 0.012). [39]

### 5.4.1 Häufigkeit und Charakteristika

In dem erfassten Kollektiv wurde bei 13 von 17 mit Mundverschlussdruckmessung untersuchten Patienten eine Atempumpenstörung diagnostiziert. 7 der 13 Patienten hatten eine invasiv-diagnostizierte SAPH. Die 13 Patienten zeigten eine erhöhte Atempumpenlast (P0.1 0,56[0,38-0,66] kPa) und 12 der 13 Patienten auch eine erhöhte respiratorische Kapazität (P0.1/PI<sub>max</sub> 12,0[7,5-19,5]%) und Atemfrequenz (BF 23[19-24]/min). Die

Atemmuskelfkraft war nur bei einer Patientin pathologisch gemäß den Grenzwerten von Koch et al.

Die Grundcharakteristika (epidemiologische Daten, Lungenfunktion, Gehstrecke) der Patienten unterschieden sich nicht wesentlich von denen bisheriger Studien. Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung war in allen Fällen bekannt, wurde jedoch nicht mit Hilfe eines Fragebogens erfasst. Wie in vorherigen Studien zeigte sich die Atempumpenfunktion als funktionell relevant ( $V'O_2$ peak, Wattleistung und Gehstrecke korrelierten mit Atempumpenparametern).

In der Sarkoidosestudie von Kabitz et al. wurde in 17% eine mit arbeitsunabhängig gemessene Atempumpenstörung, definiert als Atemmuskelfkraftreduktion, diagnostiziert. Somit war eine Atemmuskelfkrafteinschränkung ähnlich selten als in der hier untersuchten Population (5,9% mit reduzierter Atemmuskelfkraft). Im Mittel war die Atemmuskelfkraft der Patienten mit erhöhter Atempumpenlast der hier vorliegenden Studie niedriger als die der Patienten mit mit arbeitsunabhängig gemessener Atempumpenschwäche der Sarkoidosestudie von Kabitz et al. ( $P_{Imax}$   $5,4 \pm 2,2$  kPa versus  $8,5 \pm 0,8$  kPa) [39]. Somit könnten auch die hier angewendeten Grenzwerte von Koch et al. zu niedrig gewählt sein, so dass die hier untersuchten Patienten häufiger als in einem Fall eine erniedrigte Atemmuskelfkraft hätten. In der Literatur wird ein muskulärer Sarkoidosebefall in bis zu 50-80% beschrieben. [39] Die Prävalenz könnte also theoretisch relevant erhöht sein. Andererseits hatten 77% der hier untersuchten Patienten mit Atempumpenstörung eine Steroidtherapie erhalten. Eine Steroidmyopathie könnte bei einer Patientin zu einer eingeschränkten Atemmuskelfkraft geführt haben (langjährige, höher dosierte Glukokortikoidtherapie). Die anderen Patienten erhielten nur kurzzeitig Glukokortikoide, so dass diese wahrscheinlich zu keiner muskulären Nebenwirkung geführt haben.

Andere Atempumpenparameter als die Atemmuskelfkraft wurden bisher im Zusammenhang mit Sarkoidose noch kaum in Studien untersucht.

Der hohe Anteil an Patienten mit Atempumpenlasterrhöhung dieser Population könnte zum einen durch das heterogene Kollektiv zustande kommen (Patienten mit unklarer Dyspnoe, die zum Teil stark adipös sind), zum anderen könnte durch die mit arbeitsabhängige Methode die Prävalenz „falsch hoch“ sein. Eine Erklärung dafür, dass die Atemlasterrhöhung dieser Population jedoch nicht zufällig vorliegt, liefert folgende Beobachtung: fast

die gesamten signifikanten Ergebnisse der Analysen beschränkten sich auf P0.1 und P0.1/PImax, Parameter die die Atempumpenlast bzw. die respiratorische Kapazität angeben und erhöht sind bei erhöhtem Aktivierungsgrad der Atemmuskeln [37]. Atempumpenlasterhöhung und eine eingeschränkte Ventilation hingen zusammen (VC und FEV1 korrelierten negativ mit P0.1 und waren signifikant oder marginal signifikant niedriger bei Patienten mit Atemlasterhöhung). Auch war ein Zusammenhang zwischen eingeschränktem Gasaustauschvermögen und Atemlasterhöhung zu sehen (DLCO korrelierte negativ mit P0.1 und war niedriger bei Patienten mit Atempumpenstörung). Die Atempumpenlast könnte somit vom Lungenparenchyembefall bei Sarkoidose abhängig sein.

#### 5.4.2 Atempumpe und Sarkoidose-assoziierte Pulmonale Hypertonie

Der Zusammenhang zwischen Atempumpe und SAPH wurde im Rahmen der hier vorliegenden Studie erstmals untersucht. Bisherige Studien zeigten bei PAH-Patienten eine reduzierte Atempumpenfunktion, die mit einer funktionellen Kapazitätseinschränkung einherging. [41] [42] In dieser Analyse zeigte sich, dass die Atempumpenlast bzw. die respiratorische Kapazität stark vom pulmonalarteriellen Druck abhing (mPAP, PVR, PASP, TRVmax korrelierten sehr gut mit P0.1 bzw. P0.1/PImax). SAPH-Patienten und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zeigten signifikante Unterschiede in Bezug auf Atemmuskelfkraft und Atempumpenlast. Die echokardiographischen Lungenhochdruck-Parameter hatten starke prädiktive Eigenschaften (100% Sensitivität, Spezifität) bezüglich der Entwicklung einer Atempumpenstörung (PASP  $\geq$  40 mmHg, TRVmax  $\geq$  2,9 m/s). Und auch die Atempumpenlast war ein guter SAPH-Prädiktor (100% Sensitivität). Innerhalb der Lungenhochdruck-Kollektive war der Zusammenhang zwischen Atempumpenlast und Parametern der pulmonalen Hypertonie und sein Einfluss auf funktionelle Kapazität und Ventilation zudem wesentlich stärker ( $r > 0,8$  bzw.  $< -0,8$ ,  $p < 0.05$ ).

Nach Betrachtung aller Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine SAPH zu einer Atempumpenfunktionsstörung bzw. einer Atempumpenüberbelastung führt, die sich ventilatorisch und funktionell auswirken kann. Pathogenetisch kann die Atempumpenüberbelastung mit letztendlich Atempumpenerschöpfung durch eine Mehrventilation bei pulmonaler Hypertonie und bei fortgeschrittener Sarkoidose (Lungenfibrose mit insuffizientem Gasaustausch) zustande kommen. Anhand dieser Hypothese würde sich

auch die hohe Prävalenz der Atempumpenstörung erklären lassen. Knapp 50% der Patienten des Atempumpen-Kollektivs hatten eine SAPH. Diese zeigten durchgängig eine erhöhte Atempumpenlast und respiratorische Kapazität.

### 5.4.3 Atempumpe und Mortalität

Die Mortalität bei Patienten mit Atempumpenstörung (pathologisch erhöhter Atempumpenlast) war mit 31% deutlich erhöht. Alle 4 Verstorbenen hatten eine SAPH und einen Sarkoidose Lungenparenchyembefall mit einem erniedrigten Transferfaktor. Atempumpenlast und respiratorische Kapazität korrelierten mit der Überlebenszeit und zeigte sich in der ROC-Analyse als guter Überlebensprädiktor.  $P_{0.1} \geq 239 \text{ \%/Soll}$  und  $P_{0.1\%PI_{max}} \geq 517 \text{ \%/Soll}$  waren signifikant mit verkürztem Überleben assoziiert. Bezüglich Atemmuskulaturkraft und Überleben zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Erklären könnte man den negativen Einfluss einer erhöhten Atempumpenlast auf das Überleben damit, dass diese durch die pulmonale Hypertonie zustande kommt. Pulmonale Hypertonie ist nicht nur ein sehr guter Prädiktor einer Atempumpenstörung, sondern auch ein wichtiger Mortalitätsprädiktor bei Sarkoidose. Zudem ist die Atempumpenlast bei Lungenparenchyembefall/fortgeschrittener Sarkoidose erhöht, was ebenso zu einem verkürzten Überleben führen kann.

## 5.5 Fazit

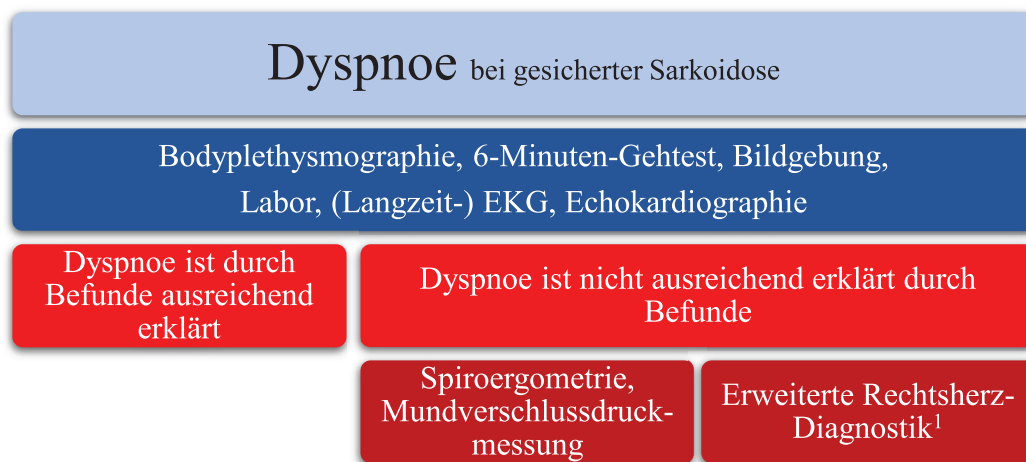
Das Überleben bei Sarkoidose ist wie bereits bekannt im Vergleich zur Normalbevölkerung verkürzt. SAPH als dominierende Todesursache konnte anhand des erfassten mitteleuropäischen, heterogenen Sarkoidosekollektivs bestätigt werden. Es wurde gezeigt, dass diese schwerwiegende Komplikation nicht nur auf dem Boden einer fibrosierenden Lungsarkoidose entsteht (entgegen der bisherigen Studien, die Daten von SAPH-Patienten mit Röntgenstadium 4 oder mit Indikation zur Lungentransplantation analysierten). Die starke prognostische Relevanz einer SAPH macht es zwingend notwendig diese frühestmöglich zu erkennen. Die hier vorliegende Studie verdeutlicht, dass die ausführliche Abklärung einer Dyspnoe dabei eine Schlüsselfunktion einnimmt. Falls die Befunde der Sarkoidose-Routinediagnostik die Beschwerden des Patienten nicht ausreichend erklären, sollte man umgehend die funktionelle Kapazität erheben und den pulmonalarteriellen Druck echokardiographisch erfassen. Spiroergometrie und 6-Minuten-Gehtest sollten als



unerlässliche prädiktive Methoden in der Sarkoidose-Diagnostik aufgewertet werden. Die Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks ist zwar gemäß den Leitlinien in jeder Echokardiographie vorgesehen, die Umsetzung müsste jedoch auch bei Sarkoidose regelhaft erfolgen.

Zudem kann die Atempumpenfunktion hinweisend auf eine deutliche respiratorische Störung bei fortgeschrittener Lungensarkoidose sowie bei SAPH sein. Die einfach durchzuführende Mundverschlussdruckmessung könnte die Bodyplethysmographie in der alltäglichen Sarkoidose-Diagnostik sinnvoll ergänzen.

Einen richtungsweisenden diagnostischen Pfad zur Herangehensweise bei Dyspnoe bei gesicherter Sarkoidose zeigt die Abbildung 10.

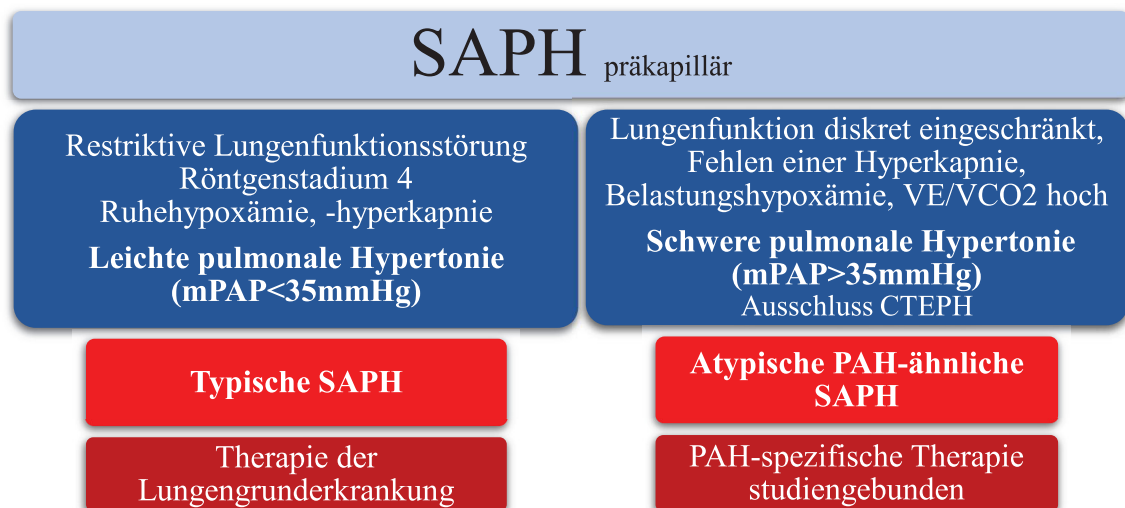


**Abb. 13: Dyspnoe bei gesicherter Sarkoidose - Diagnostischer Pfad**

Flow-Chart zu der Herangehensweise bei Dyspnoe und gesicherter Sarkoidose. Angegeben sind Sarkoidose Routineuntersuchungen und, bei unverhältnismäßig schwerer Dyspnoe, erweiterte Maßnahmen zum SAPH-Ausschluss.

<sup>1</sup> = Rechtsherzkatheter nur bei hoher SAPH-Wahrscheinlichkeit und therapeutischen Konsequenzen

Bei Diagnosestellung einer SAPH ist der zentrale Punkt des weiteren Vorgehens die SAPH-Spezifizierung. Die Differenzierung von typischer SAPH, die im Laufe einer fortgeschrittenen Lungensarkoidose entsteht und atypischer PAH-ähnlicher SAPH ist von hoher klinischer Relevanz. Anhand der modifizierten Kriterien der Kölner-Konsensus-Konferenz (siehe Abbildung 11) kann die Unterscheidung dieser 2 SAPH Formen erfolgen. Patienten mit atypischer PAH-ähnlicher SAPH könnten studiengebunden von einer PAH-spezifischen Therapie profitieren.



**Abb. 14: Spezifizierung einer präkapillären SAPH**

Flow-Chart zur Differenzierung einer typischen SAPH, auf dem Boden einer schweren Lungenerkrankung, und einer PAH-ähnlichen SAPH mit Hilfe von Bodyplethysmographie, Bildgebung, 6-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie und Rechtsherzkatheter, angelehnt an die Empfehlungen der Kölner-Konsensus-Konferenz [21].

## 5.6 Ausblick

Die hier vorliegende Studie hatte ein unizentrisches retrospektives Design. Nicht alle Untersuchungen konnten von allen Patienten erfasst werden, da sie zum Teil nicht indiziert waren und deshalb nicht durchgeführt wurden. Eine prospektive multizentrische Studie sollte durchgeführt werden, um die vielfältigen Ergebnisse der Analysen zu kontrollieren und die Umsetzung in den klinischen Alltag zu ermöglichen. So könnten die bisher gefundenen Daten an größeren Populationen bestätigt oder korrigiert werden und Kritikpunkte der vorliegenden Studie vermieden werden. Zu allen Patienten sollten Daten, inklusive funktioneller Kapazität und Atempumpe, bei Primärdiagnose und zum Follow-up (Verschlechterung, Reaktivierung, Verdacht auf pulmonale Hypertonie) erhoben werden. Der Verlauf der Sarkoidose und insbesondere der SAPH und die Relevanz von Atempumpenfunktion und funktioneller Kapazität könnte so besser verstanden werden. Mittels einer multivariablen Prädiktionsanalyse würde man die hier identifizierten Variablen in Abhängigkeit von mehr als nur dem Alter, auf ihre vorhersagbaren Eigenschaften überprüfen. Die Sarkoidose-Mortalitäts- sowie die SAPH-Prädiktoren könnten dann im klinischen Alltag in Form von Therapiekontroll- und Screeningparametern von Nutzen sein und das Management der Sarkoidosepatienten erleichtern.

## 5.7 Stärken und Kritik

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist das verhältnismäßig große mitteleuropäische Patientenkollektiv, das Prävalenz und Charakteristika von Sarkoidose und SAPH gut widerspiegelt, nachdem die bisherigen Studien größtenteils in Asien, Amerika oder Nordeuropa durchgeführt wurden. Da die Missionsärztliche Klinik einen internistischen Schwerpunkt und ein PH-Zentrum hat, entspricht das Verhältnis von Sarkoidose und SAPH weitgehend der Realität.

Zudem sind in die Analysen die Daten von Patienten mit Rechtsherzkatheter-gesicherter pulmonaler Hypertonie eingegangen, im Vergleich zu anderen Studien bei denen zum Teil nur ein Verdacht auf pulmonale Hypertonie bestand.

Das Kollektiv repräsentiert eine heterogene Sarkoidose-Population. Dies steht im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien bezüglich Sarkoidose und pulmonaler Hypertonie, die Daten von für eine Lungentransplantation gelistete Patienten erfassten.

Aufgrund des unizentrischen Designs sind die diagnostischen Befunde untereinander vergleichbar (gleiche Apparatur und gleiche Untersucher). Die relativ große Anzahl an erfassten Untersuchungen konnte für eine breite Prädiktionsanalyse genutzt werden. Manche der bereits in anderen Studien diskutierten und einige neue Prädiktoren sind dadurch gefunden worden.

Ein Kritikpunkt an der vorliegenden Studie ist, dass der erfasste Krankheitszeitpunkt der Patienten sich unterschied (Primärdiagnosestellung versus Reaktivierung versus Verdacht auf pulmonale Hypertonie). Ein weiterer, dass nicht alle Patienten die erfassten Untersuchungen durchliefen. Zumindest teilweise aufgehoben wurden diese Nachteile dadurch, dass sich das Analysekollektiv aus Patienten zusammensetzte, deren komplette Diagnostik in der Missionsärztlichen Klinik vorhanden war.

Die Patienten die 6-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie und Mundverschlussdruckmessung durchliefen, waren vorselektiert (Patienten mit Leistungseinschränkung bzw. Verdacht auf Atempumpeninsuffizienz). Eine Atempumpenstörung oder eine Einschränkung der funktionellen Kapazität zeigten sich somit häufiger.

Trotz der großen Patientenpopulation waren die Subgruppen zum Teil sehr klein, wodurch die statistische Aussagekraft relativiert wird. Signifikanzen  $< 0.01$  zeigten jedoch eindeutige Ergebnisse.

Die prognostische Relevanz dieser Studie ist kritisch zu bewerten, da keine longitudinalen Daten erfasst wurden. Die Ergebnisse beruhen nur auf einer einzigen Messung der jeweiligen Untersuchung. Nebendiagnosen und Todesursachen wurden nicht komplett erfasst. Inwiefern die Untersuchungsbefunde bzw. der Tod von anderen Erkrankungen abhingen war unklar. Da die meisten Sarkoidosepatienten an Sarkoidose versterben [9], wurde davon ausgegangen, dass dies in der Population auch der Fall war.

Kritisieren könnte man außerdem die Grenzwertsetzung des pulmonalarteriellen systolischen Drucks (PASP).  $PASP > 36$  mmHg entspricht zwar den Leitlinien, ist aber im Verhältnis zu anderen Studien ein niedriger Cut-off-Wert ( $\geq 45$  mmHg bei Minai et al. [21]). Falsch positive Fälle sind dadurch möglich. Auf der anderen Seite zeigte ein Patient mit invasiv-diagnostizierter pulmonaler Hypertonie keine Trikuspidalinsuffizienz und wurde so in die Gruppe  $PASP \leq 36$  mmHg bzw.  $TRV_{max} \leq 2,8$  m/s eingeordnet. Zudem waren nicht zu allen Patienten mit gemessener Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit, PASP und  $TRV_{max}$  angegeben. In den Analysen zur echokardiographisch definierten pulmonalen Hypertonie zeigten sich dennoch ähnliche Ergebnisse wie in den Analysen zur invasiv-diagnostizierten SAPH. Signifikante Ergebnisse sind umso relevanter.

## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es Häufigkeit, Charakteristika und Einflussfaktoren von Überleben und pulmonaler Hypertonie bei Sarkoidose unter Berücksichtigung von funktioneller Kapazität und Atempumpenfunktion zu zeigen. Dazu wurden die Daten von 182 (51% weiblich) mitteleuropäischen Patienten mit gesicherter Sarkoidose in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg retrospektiv erfasst und der Überlebensstatus telefonisch erhoben. Zu 127 Patienten (51% männlich) konnte die komplette Diagnostik (6-Minuten-Gehtest, Bodyplethysmographie, Mundverschlussdruckmessung, Spiroergometrie, Echokardiographie, Rechtsherzkatheter, Labor) ausgewertet werden. Mit den Daten dieser Patienten wurden Überlebens-, Prädiktions- und Korrelationsanalysen durchgeführt.

Die Mortalität betrug im vorliegenden Sarkoidose-Kollektiv 10%. Die Patienten sind im durchschnittlichen Alter von 68 Jahren verstorben und 6 der Verstorbenen hatten eine SAPH. Als Todesursachen dominierten am ehesten fortgeschrittene Lungensarkoidose

und SAPH. Die 5-, 10- und 15- Jahresüberlebensraten der im mittleren Alter von 48 Jahren an Sarkoidose erkrankten Patienten lagen mit 93%, 91% und 88% unterhalb der Normalbevölkerung.

Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigte sich bei Lungenfunktionsstörung (insbesondere Diffusionsstörung), eingeschränkter funktioneller Kapazität, rechtsventrikulärer Dysfunktion und pulmonaler Hypertonie: DLCO, Gehstrecke,  $V'O_2$ peak, PASP, TRVmax, TAPSE, RA waren altersunabhängige Mortalitätsprädiktoren und Gehstrecke  $< 340$  m,  $DLCO \leq 60$  %/Soll,  $V'O_2$ peak  $\leq 65$  %/Soll, PASP  $> 48$  mmHg, TRVmax  $\geq 3,3$  m/s, TAPSE  $\leq 20$  mm und RA  $\geq 17$  cm<sup>2</sup> waren mit verkürztem Überleben assoziiert ( $p < 0,01$  im Log Rank-Test). SAPH war zudem der stärkste Mortalitätsprädiktor in der univariablen Analyse (HR = 7,3,  $p < 0,001$ ) und auch die bei Studienbeginn gewählten Lungenhochdruck-definierenden Parameter (mPAP  $\geq 25$  mmHg, PASP  $> 36$  mmHg, TRVmax  $> 2,8$  m/s) zeigten sich als negative prognostische Faktoren ( $p < 0,001$  im Log-Rank-Test). Die pulmonale Hypertonie scheint somit bei Sarkoidose eindeutig relevant zu sein.

Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien, die pulmonale Hypertonie bei zur Lungentransplantation gelisteten Sarkoidosepatienten untersuchten, war Ziel dieser Studie pulmonale Hypertonie in einer heterogenen Sarkoidose-Population zu analysieren. Die Häufigkeit der SAPH betrug in dem Analysekollektiv knapp 10% (mPAP  $\geq 25$  mmHg im Rechtsherzkatheter). Der echokardiographische Verdacht einer pulmonalen Hypertonie (TRVmax  $> 2,8$  m/s bzw. PASP  $> 36$  mmHg) bestand bei 11,8% bzw. 17,3% der Patienten (Mittelwert bzw. Median 3,5 m/s bzw. 48,5 mmHg). Die Diagnosestellung erfolgte meistens Jahrzehnte nach Primärdiagnosestellung Sarkoidose im mittleren Alter von 63 Jahren. In 3 Fällen wurden pulmonale Hypertonie und Sarkoidose in etwa gleichzeitig erstdiagnostiziert. Eine pulmonale Sarkoidose-Manifestation zeigten alle Patienten bei Sarkoidose-Primärdiagnosestellung. Andere Organe waren verhältnismäßig selten betroffen (Lymphknoten in 33%, Haut und Augen in 17% bzw. 8%). Erhöhter echokardiographisch gemessener pulmonalarterieller Druck, rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung (TAPSE, PVAcc Zeit, RA), geringe funktionelle Kapazität (Gehstrecke,  $V'O_2$ peak), Hypoxämie vor und nach Belastung, Lungenfunktions- (FEV1, FEV1/VC, VC, RV/TLC) und Gasaustauschstörung (DLCO) hatten altersunabhängig prädiktive Eigenschaften in Bezug auf die Entwicklung einer SAPH (multivariable Regressionsanalyse). Nach hämodynamischen Kriterien hatten 8 Patienten eine schwere SAPH (mPAP

> 35 mmHg). Diese manifestierte sich in 4 Fällen ohne fortgeschrittene Lungenfibrose als typische Grunderkrankung und ähnelte somit einer PAH.

50% der SAPH-Patienten verstarben im Mittel 0 bis 3 Jahre nach SAPH-Diagnosestellung. Die 3- und 5- Jahresüberlebensraten waren mit 55,6% und 46,3% deutlich niedriger als bei Sarkoidose ohne pulmonale Hypertonie. Männliches Geschlecht, Rechtsherzfunktion und funktionelle Kapazität waren prognostisch relevant.

Die Daten verdeutlichen den schwerwiegenden Verlauf der meist zu spät erkannten pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose. Sie sollten als Ansporn dienen, die pulmonale Hypertonie auch bei Dyspnoe-Patienten ohne schweren Lungenparenchyembefall bzw. eingeschränkter Lungenfunktion als Komplikation zu erwägen und sie frühzeitig zu diagnostizieren. Die Erhebung der funktionellen Kapazität kann wichtige diagnostische und prognostische Lungenhochdruck-Hinweise liefern, ist jedoch nicht Bestandteil der Sarkoidose-Routinediagnostik.

In der Sarkoidose-Population war die funktionelle Kapazität nur zum Teil eingeschränkt. Funktionell relevant waren Rechtsherzfunktion (RA, TAPSE, NT-proBNP), Hämodynamik (PASP, TRVmax, mPAP), Ventilation (FEV1, VC) und Transferfaktor (DLCO). Die funktionelle Kapazität unterschied sich bei Patienten mit und ohne SAPH und auch bei verstorbenen und lebenden Sarkoidosepatienten. Eine Gehstrecke < 338 m und eine  $\dot{V}O_{2peak} \leq 63,5 \%$ /Soll wurden als gute SAPH- und Mortalitäts-Prädiktoren identifiziert (AUC-Wert > 0,8). Die funktionelle Kapazität ist somit bei Sarkoidose und pulmonaler Hypertonie prädiktiv und prognostisch relevant.

Eine weitere Untersuchungsmethode, die bei primär pulmonalarterieller Hypertonie bereits ihren Stellenwert in Studien erlangte, ist die Mundverschlussdruckmessung. Erstmals in dieser Studie untersucht, wurde ihr Zusammenhang mit Sarkoidose und SAPH.

Eine Atempumpenstörung wurde überproportional häufig bei den Sarkoidose- und SAPH-Patienten (bei 13 von 17 mit Mundverschlussdruckmessung untersuchten Patienten; 7 der 13 Patienten hatten eine SAPH) gefunden. Die Atempumpenstörung hatte Auswirkungen auf funktionelle Kapazität und Ventilation und die Atempumpenfunktion war von Gasaustauschvermögen und Hämodynamik abhängig.  $PASP \geq 40,5$  mmHg und  $TRV_{max} \geq 2,9$  m/s hatten hohe prädiktive Kraft bezüglich der Entwicklung einer Atempumpenstörung (AUC-Wert = 1, Sensitivität und Spezifität 100%). Die relevanten Ergeb-

nisse beschränkten sich auf  $P_{0.1}$  und  $P_{0.1}/P_{I_{max}}$ , Parameter die Last bzw. Beanspruchung der Atemmuskeln angeben und erhöht sind bei erhöhtem Aktivierungsgrad, z. B. im Rahmen einer Hypoxämie.  $P_{I_{max}}$ , ein Parameter der globalen Atemmuskelfraft, der bei muskulärem Sarkoidosebefall erniedrigt sein müsste, zeigte kaum Ergebnisse.

Folglich führt eine fortgeschrittene Lungensarkoidose und insbesondere eine pulmonale Hypertonie durch Mehrventilation zu einer Atempumpenüberbelastung mit schlussendlich Atempumpenerschöpfung. Die Ventilation ist nicht mehr in ausreichendem Maße möglich und die funktionelle Kapazität ist eingeschränkt.

Insgesamt wurde, wie schon in vorherigen Studien ersichtlich, dass die starke prognostische Relevanz einer rechtsventrikulären Dysfunktion und einer SAPH es zwingend notwendig macht, diese frühestmöglich bei Sarkoidose zu diagnostizieren. Die vorliegende Analyse zeigte, dass die funktionelle Kapazität sowohl eine Aussage über Mortalität als auch über SAPH machen kann und somit die Spiroergometrie und insbesondere der einfach durchzuführende 6-Minuten-Gehtest als unerlässliche prädiktive Methoden in die Sarkoidose-Routinediagnostik mit aufgenommen werden sollten.

Die vorliegende Studie war die erste, die die Atempumpenfunktion in Abhängigkeit von SAPH analysierte und so herausstellte, dass eine Atempumpenstörung durch eine Atempumpenüberbelastung bei fortgeschrittener Lungensarkoidose sowie bei SAPH entstehen kann.

Eine prospektive Studie ist nötig, um die vielen Ergebnisse zu bestätigen oder zu korrigieren. Die Bedeutung der Untersuchungen bzw. der hier identifizierten Prädiktoren im alltäglichen Sarkoidose-Management könnte dadurch herausgestellt werden.

## Literaturverzeichnis

- [1] Pabst S, Skowasch D, Grohé C. Sarkoidose. *Pneumologie* 2012; 66: 96-110.
- [2] Baughman RP. *Sarcoidosis*. NY, Taylor&Francis 2006; 201: 21-37.
- [3] Frye BC, Schupp JC, Köhler TC et al. Sarkoidose. *Z Rheumatol* 2016; 75: 389-401.
- [4] Baughman RP. *Sarcoidosis*. NY, Taylor&Francis 2006; 210: 251-264.
- [5] Schupp JC, Frye BC, Zissel G et al. Neue pathogenetische Konzepte und frühe pharmakologische Studien bei der Sarkoidose. *Pneumologie* 2016; 70: 231-240.
- [6] Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. *Sarcoidosis*. *Lancet* 2014; 383: 1155-67.
- [7] Nardi A, Brillet P-Y, Letoumelin P et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J* 2011; 38: 1368–1373.
- [8] Baughman RP, Winget DB, Bowen EH et al. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14:154-8.
- [9] Jamilloux Y, Maucort-Boulch D, Kerever S et al. Sarcoidosis-related mortality in France: a multiple-cause-of-death analysis. *Eur Respir Journal* 2016; Sept.
- [10] Costabel U, Skowasch D, Pabst S et al. Konsensuspapier der DGP und der DGK zur Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose. *Der Kardiologe* 2014; 8:13-25.
- [11] Mañá J, Salazar A, Pujol R et al. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration* 1996; 63: 298-303.
- [12] Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A et al. The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 586-92.
- [13] Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulmonary Medicine* 2010; 10: 32.
- [14] Joyce E, Kamperidis V, Ninaber MK et al. Prevalence and Correlates of Early Right Ventricular Dysfunction in Sarcoidosis and Its Association with Outcome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 871-8.



- [15] Baughman RP, Engel PJ, Taylor L et al. Survival in Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension: The importance of hemodynamic Evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078-1085.
- [16] Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001; 120: 873-80.
- [17] Dobarro D, Schreiber BE, Handler C et al. Clinical Characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. *The American Journal of Cardiology* 2013; 111: 278-285.
- [18] Hamada K, Nagai S, Tanaka S et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131:650-6.
- [19] Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: A review. *Respirology* 2011; 16: 69-77.
- [20] Huitema MP, Grutters JC, Rensing BJWM et al. Pulmonary hypertension complicating pulmonary sarcoidosis. *Neth Heart J* 2016; 24: 390-399.
- [21] Hoeper MM, Andreas S, Bastian A et al. Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Pneumologie* 2011; 65: 208–218.
- [22] Keir GJ, Walsh SLF, Gatzoulis MA et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a single centre retrospective experience using targeted therapies. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases* 2014; 31: 82-90.
- [23] Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M et al. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Pneumologie* 2010; 64: 401-414.
- [24] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2016; 37: 67–119.
- [25] Shorr AF, Helman DL, Davies DB et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783–788.
- [26] Wonisch M, Hofmann P, Pokan R et al. Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *J Kardiol* 2003; 10: 383–90.

- [27] Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC et al. Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.. *Pneumologie* 2013; 67:16-34.
- [28] Marcellis RGJ, Lenssen AF, De Vries J et al. Reduced muscle strength, exercise intolerance and disabling symptoms in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19:524-530.
- [29] Marcellis RGJ, Lenssen AF, De Vries GJ et al. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients? *Lung* 2013; 191:43-52.
- [30] Marcellis RGJ, Lenssen AF, Drent M et al. Association between physical functions and quality of life in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31:117-128.
- [31] Marcellis RGJ, Van der Veeke MAF, Mesters I et al. Does physical training reduce fatigue in sarcoidosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32:53-62.
- [32] Armstrong HF, Schulze PC, Baccetta M et al. The Impact of pulmonary hypertension on exercise performance in patients with interstitial lung disease undergoing evaluation for lung transplantation. *Respirology* 2014; 19:675-682.
- [33] Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:125-130.
- [34] Marcellis RGJ, Lenssen AF, Elfferich MDP et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38:628-634.
- [35] Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulmonary Medicine* 2010; 10:32.
- [36] Oudiz RJ. The role of exercise testing in the management of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 379-384.
- [37] Kabitz HJ, Walterspacher S, Mellies U et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der Atemmuskelfunktion. *Pneumologie* 2014; 68:307-314.
- [38] Rühle KH, Franke KJ, Morgenstern S et al. Spiroergometrie bei einem Patienten mit Sarkoidose II Eine außergewöhnliche Kombination von Funktionsstörungen. *Pneumologie* 2009; 63:80-85.
- [39] Kabitz HJ, Lang F, Walterspacher S et al. Impact of Impaired Inspiratory Muscle Strength on Dyspnea and Walking Capacity in Sarcoidosis. *CHEST* 2006; 130:1496-1502.

- [40] Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B et al. Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht. Thieme; 3. Auflage.
- [41] Breda AP, Pereira de Albuquerque AL, Jardim C et al. Skeletal Muscle Abnormalities in Pulmonary Arterial Hypertension. PLoS ONE 2014; 9(12):e114101.
- [42] Kabitz HJ, Bremer HC, Schwoerer A et al. The Combination of Exercise and Respiratory Training Improves Respiratory Muscle Function in Pulmonary Hypertension. Lung 2014; 192:321-328.
- [43] Granton JT, Naughton MT, Benard DC et al. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:277-282.
- [44] Mancini DM, Henson D, La MJ et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. Circulation 1995; 91:320-329.
- [45] Koch B, Schäper C, Ittermann T et al. Reference values for respiratory pressures in a general adult population – results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). Clin Physiol Funct Imaging 2010; 30:460-5.
- [46] ATS Statement: Guidelines for the six-minute walking test. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166:111–117.
- [47] Quanjer PH, Tammeling GJ, Gotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Functional Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society, Eur Respir J Suppl 1993; 16:5-40.
- [48] Held M, Jonas-Klemm D, Jany BH et al. Bedeutung der Lungenfunktion für die pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose. Pneumologie 2013; 67:502-508.
- [49] Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. Respiration 2013; 85:456-63.
- [50] Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer HC et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. Clinical Science 2008; 114:165-171.
- [51] Sieber C, Ertl G, Schmidt M. Neue Normwerte von ACE, sIL-2R, Lysozym und IL-8 in der Sarkoidose-Diagnostik. Dissertation Universität Würzburg 2005. S. 60-64.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Referenzwerte der Mundverschlussdrücke modifiziert nach [45].....	18
Tabelle 2: Deskriptive Daten.....	29
Tabelle 3: Funktionelle Parameter.....	30
Tabelle 4: Deskriptive Daten der verstorbenen Sarkoidosepatienten.....	31
Tabelle 5: Überleben bei Sarkoidose.....	32
Tabelle 6: Vergleich funktioneller Parameter von Lebenden und Verstorbenen. ....	33
Tabelle 7: Positive Überlebensprädiktoren bei Sarkoidose (Cox-Regressionsanalyse).	35
Tabelle 8: Negative Überlebensprädiktoren bei Sarkoidose (Cox-Regressionsanalyse). .....	35
Tabelle 9: Pulmonale Hypertonie als negativer Überlebensprädiktor bei Sarkoidose (Cox-Regressionsanalyse) .....	36
Tabelle 10: Charakteristika der Sarkoidose-Überlebensprädiktoren (ROC-Analyse) ...	37
Tabelle 11: Überlebenszeitunterschiede in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren. .....	37
Tabelle 12: Zusammenhang Überlebenszeit und funktionelle Parameter (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse).....	39
Tabelle 13: Deskriptive Daten der SAPH-Patienten .....	41
Tabelle 14: Pulmonale Hypertonie definierende Parameter .....	42
Tabelle 15: Vergleich funktioneller Parameter ohne und mit Rechtsherzkatheter- gesicherter pulmonaler Hypertonie (keine SAPH/SAPH).....	43
Tabelle 16: Vergleich funktioneller Parameter ohne und mit pulmonaler Hypertonie nach echokardiographischem Kriterium ( $PASP \leq / > 36 \text{ mmHg}$ ).....	44
Tabelle 17: Zusammenhang von pulmonalarteriellen Druck (PASP; mPAP) und funktionellen Parametern (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse) .....	45
Tabelle 18: Zusammenhang pulmonalarterieller Druck (PASP, mPAP) und funktionelle Parameter bei echokardiographisch definierter pulmonaler Hypertonie ( $PASP > 36 \text{ mmHg}$ ) (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse). ....	46
Tabelle 19: Zusammenhang von pulmonalarteriellen Druck (PASP, mPAP) und funktionellen Parameter bei SAPH (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse) ....	47
Tabelle 20: Positive Prädiktoren einer SAPH (logistischen Regressionsanalyse) .....	48

Tabelle 21: Negative Prädiktoren einer SAPH (logistischen Regressionsanalyse).....	49
Tabelle 22: Positive Prädiktoren der echokardiographisch(PASP>36mmHg)-definierten pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose (logistischen Regressionsanalyse).....	49
Tabelle 23: Negative Prädiktoren der echokardiographisch(PASP>36mmHg)-definierten pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose (logistischen Regressionsanalyse)	50
Tabelle 24: Charakteristika von SAPH-Prädiktoren (ROC-Analyse) .....	51
Tabelle 25: Überleben mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (SAPH)....	52
Tabelle 26: Überlebensraten bei Sarkoidose ohne und mit Pulmonaler Hypertonie.....	52
Tabelle 27: Überleben mit SAPH in Abhängigkeit vom Geschlecht. ....	52
Tabelle 28: Funktionelle Unterschiede von lebenden und verstorbenen SAPH-Patienten. ....	53
Tabelle 29: Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit bei SAPH (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse).....	53
Tabelle 30: Funktionelle Kapazität bei Sarkoidose.....	54
Tabelle 31: Zusammenhang funktionelle Kapazität und funktionelle Parameter (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse).....	55
Tabelle 32: Funktionelle Kapazität mit und ohne pulmonale Hypertonie im Vergleich.	57
Tabelle 33: Zusammenhang funktionelle Kapazität und funktionelle Parameter innerhalb des PASP>36mmHg-Kollektivs (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse) .....	58
Tabelle 34: Zusammenhang funktionelle Kapazität und funktionelle Parameter innerhalb des SAPH-Kollektivs (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse) .....	59
Tabelle 35: Gesamtempumpenfunktion und Vergleich von physiologischer und pathologischer Atempumpenfunktion .....	60
Tabelle 36: Deskriptive Daten der Patienten mit Mundverschlussdruckmessung. ....	61
Tabelle 37: Vergleich der Patienten mit physiologischer und pathologischer Atempumpe bezüglich pulmonalarteriellen Druck, funktioneller Kapazität und Lungenfunktion .....	62
Tabelle 38: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern (Korrelationsanalyse).....	65

Tabelle 39: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern (lineare Regressionsanalyse). .....	66
Tabelle 40: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern innerhalb des SAPH-Kollektivs (Korrelationsanalyse).....	67
Tabelle 41: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern innerhalb des SAPH-Kollektivs (lineare Regressionsanalyse).....	68
Tabelle 42: Zusammenhang von Atempumpe und funktionellen Parametern innerhalb des PASP>36mmHg-Kollektivs (Korrelationsanalyse). .....	69
Tabelle 43: Zusammenhang von Atempumpe und funktionellen Parametern innerhalb des PASP>36mmHg-Kollektivs (lineare Regressionsanalyse).....	70
Tabelle 44: Atempumpenfunktion von Sarkoidosepatienten ohne und mit Sarkoidose-assoziiierter Pulmonaler Hypertonie (keine SAPH/SAPH).....	71
Tabelle 45: Charakteristika von möglichen Prädiktoren einer Atempumpenstörung (pathologisch erhöhte Atempumpenlast) bei Sarkoidose (ROC-Analyse).....	72
Tabelle 46: Überleben bei Sarkoidose in Abhängigkeit von der Atempumpenfunktion	73
Tabelle 47: Atempumpenfunktion von lebenden und verstorbenen Sarkoidosepatienten .....	73
Tabelle 48: Prädiktive Eigenschaften der Atempumpenparameter bezüglich des Überlebens bei Sarkoidose (ROC-Analyse).....	74
Tabelle 49: Überlebenszeitunterschiede in Abhängigkeit von der Atempumpenfunktion (Kaplan-Meier-Analyse).....	74

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gesamtkollektiv versus Analysekollektiv.....	20
Abb. 2: Erfassung der verstorbenen Patienten.....	21
Abb. 3: Erfasste funktionelle Daten - Übersicht.....	22
Abb. 4: Flow-Chart zu Analysegruppen.....	26
Abb. 5: Mortalität in Abhängigkeit von pulmonaler Hypertonie .....	34
Abb. 6: Überlebenszeitunterschiede in Abhängigkeit von relevanten Prognosefaktoren .....	38
Abb. 7: Zusammenhang Überlebenszeit und prognostisch relevante Parameter .....	40
Abb. 8: Zusammenhänge von funktioneller Kapazität und pulmonalarteriellen Druck, Rechtsherzfunktion, Atempumpenlast sowie Gasaustauschvermögen .....	56
Abb. 9: Zusammenhang von Atempumpenfunktion und funktioneller Kapazität .....	63
Abb. 10: Zusammenhang von Atempumpenfunktion und pulmonalarteriellen Druck.	64
Abb. 11: Zusammenhang Atempumpenlast und SAPH .....	71
Abb. 12: Überlebenszeitkurven in Abhängigkeit von der Atempumpenfunktion.....	75
Abb. 13: Dyspnoe bei gesicherter Sarkoidose - Diagnostischer Pfad .....	90
Abb. 14: Spezifizierung einer präkapillären SAPH.....	91

## Anhang

**Tabelle 1: Funktionelle Parameter**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR) und Anzahl (n). Betrachtung des Kollektivs Primärdiagnose Sarkoidose (n=182).

Parameter	n	MW±SD, Median[IQR]
<b>6-Minuten-Gehtest</b>		
Gehstrecke [m]	61	429±129
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	59	76,7[68,9-85,3]
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	57	36,1[34,8-38,2]
sO <sub>2</sub> Ruhe [%]	61	96[95-97,4]
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	59	78,7[66,8-90]
pCO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	56	37,5[34,5-39,2]
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	61	96,5[94,3-97,3]
<b>Bodyplethysmographie</b>		
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	162	76,9[69-82,1]
VC [%/Soll]	166	87,8±20
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	165	84±22
ITGV [%/Soll]	163	95[84-109]
RV [%/Soll]	163	96[81-115]
RV/TLC [%]	161	35,8[28-43]
TLC [%/Soll]	164	93[82-100]
DLCO [%/Soll]	137	92[79-103]
<b>Atempumpe</b>		
PI <sub>max</sub> [kPa]	17	5,9±2,4
PI <sub>max</sub> [%[Ist/Soll]]	17	53±25
P0.1 [kPa]	17	0,42[0,29-0,64]
P0.1 [%[Ist/Soll]]	17	162[127-239]
P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	17	9[5-17]
P0.1/PI <sub>max</sub> [%[Ist/Soll]]	17	444[235-616]
BF [l/min]	17	21,4[18,6-23,7]
BF [%[Ist/Soll]]	17	107[92,5-119]
<b>Spiroergometrie</b>		
Leistung [W]	29	90[58-126,5]
V̇O <sub>2</sub> max [%/Soll]	29	82[63,5-92]
<b>Echokardiographie</b>		
PASP* [mmHg]	49	35[28-45,5]
TAPSE [mm]	78	24[20-27]
LVEF Teichholz [%]	89	66[60-72]
RA [cm <sup>2</sup> ]	49	13,4[11-18,5]
TRV <sub>max</sub> * [m/s]	44	2,7±0,8
PVAcc Zeit [ms]	65	116±34
E/E <sup>c</sup>	105	7,3[5,7-9,3]
<b>Rechtsherzkatheter</b>		
mPAP [mmHg]	16	34±12
PVR [dyn/sec/cm-5]	15	399±240
HZV [l/min]	15	4,9±1,1
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	15	2,6±0,5
ZVD [mmHg]	16	9,3±4
<b>Labor</b>		
nt-pro BNP [pg/ml]	19	93[49-1442]
Kreatinin [mg/dl]	181	0,77[0,65-0,9]
Calcium [mmol/l]	174	2,42[2,35-2,51]
sIL-2R [U/ml]	91	843[601-1337]
ACE [U/l]	114	51[39,8-69]

\* bei n=78 war keine Trikuspidalklappeninsuffizienz vorhanden (TRV<sub>max</sub> bzw. PASP nicht bestimmbar)



**Tabelle 2: Vergleich funktioneller Parameter von Lebenden und Verstorbenen.**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n) und p-Wert. Betrachtung des Follow-up-Kollektivs PD Sarkoidose (n=179).

Parameter	n	MW±SD, Median [IQR]		p
		160/19	Lebend	
<b>6-Minuten-Gehtest</b>				
Gehstrecke [m]	52/7	452±106	254±162	<0.001 <sup>a</sup>
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	50/7	77,6[69-85,5]	71,2[62,3-75,3]	0.158
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	48/7	35,7[34,4-38]	39,2[38-42,8]	<b>0.021</b>
SO <sub>2</sub> Ruhe [%]	52/7	96,3[95-97,4]	95,4[92,2-98]	0.427
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	50/7	80,1[71-90]	62,8[54,8-73]	<b>0.018</b>
pCO <sub>2</sub> Belastung[mmHg]	47/7	37,1[34,4-38,7]	38,6[37-42,7]	0.138
SO <sub>2</sub> Belastung [%]	52/7	96,6[94,8-97,3]	92,9[89,1-95]	<b>0.023</b>
<b>Bodyplethysmographie</b>				
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	143/16	76,8[70-82,1]	73,7[59,1-81,7]	0.239
VC [%/Soll]	146/17	90±19	73±24	<b>0.013</b>
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	145/17	86±20	70±28	<b>0.039</b>
ITGV [%/Soll]	144/16	95[84-108]	102[82-129,8]	0.315
RV [%/Soll]	144/16	95[80,3-113,8]	96,5[89,8-130,5]	0.125
RV/TLC [%]	142/16	33,5[27,2-40,7]	48,8[36,3-61,3]	<b>0.001<sup>a</sup></b>
TLC [%/Soll]	144/17	93[82-100]	93[76-97,5]	0.383
DLCO [%/Soll]	123/12	92[81-104]	54[44-90,3]	<0.001 <sup>a</sup>
<b>Echokardiographie</b>				
PASP [mmHg]	38/10	34[26-39,8]	54,5[34,4-70,3]	<b>0.010</b>
TAPSE [mm]	69/9	24[21,8-27,5]	17[12-22,5]	<b>0.003<sup>a</sup></b>
LVEF Teichholz [%]	82/7	66,0[60,8-72]	55,0[47,7-77]	0.492
RA [cm <sup>2</sup> ]	43/6	12,4[11-16,4]	24,1[14,9-33,9]	<b>0.047</b>
TRVmax [m/s]	36/8	2,5±0,7	3,4±0,6	<b>0.001<sup>a</sup></b>
PVAcc Zeit [ms]	58/7	119 ±34	93±21	<b>0.034</b>
E/E <sup>c</sup>	95/9	7,1[5,6-8,5]	9,1[8-12,3]	<b>0.021</b>
<b>Spiroergometrie</b>				
Leistung [W]	25/4	91,0[60,5-132,5]	73,5[41,5-89,8]	0.281
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	25/4	86[77-94]	53,5[28-61]	<b>0.002<sup>a</sup></b>
<b>Rechtsherzkatheter</b>				
mPAP [mmHg]	10/6	32,2±13,9	36,5±10,1	0.552
PVR [dyn/sec/cm-5]	9/6	361,9±244,7	454,2±245,5	0.487
HZV [l/min]	9/6	5,1±1,2	4,6±1	0.352
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	9/6	2,7±0,5	2,5±0,4	0.331
ZVD [mmHg]	10/6	9±3,9	9,7±4,6	0.763
<b>Atempumpe</b>				
PImax [kPa]	13/4	6,2±2,5	4,8±2,2	0.333
PImax [%/Soll]	13/4	55±27	47±21	0.601
P0.1 [kPa]	13/4	0,38[0,25-0,60]	0,58[0,41-1,12]	0.130
P0.1 [%/Soll]	13/4	141[112-213,5]	276,5[184,8-589,5]	<b>0.023</b>
P0.1/PImax [%]	13/4	7[5-15]	16[10-24]	0.102
P0.1/PImax [%/Soll]	13/4	441[156-491,5]	826[468,3-1183]	<b>0.032</b>
BF [l/min]	13/4	19,2[18-23,7]	23,2[21,7-35,3]	0.130
BF [%/Soll]	13/4	96[89,5-119]	116[108,5-176,8]	0.130
<b>Labor</b>				
nt-pro BNP [pg/ml]	15/4	82[46-625]	3325[1896,5-5807,3]	<b>0.001<sup>a</sup></b>
Kreatinin [mg/dl]	160/19	0,8[0,7-0,9]	0,8[0,7-1,1]	0.086
Calcium [mmol/l]	153/19	2,4[2,4-2,5]	2,3[2,2-2,4]	<b>0.004<sup>a</sup></b>
sIL-2R [U/ml]	84/7	838,5[609-1313,3]	913[552-2350]	0.461
ACE [U/l]	103/9	52[42-68]	38[12,4-77]	0.181

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant

**Tabelle 3: Vergleich funktioneller Parameter ohne und mit Pulmonaler Hypertonie nach echokardiographischem Kriterium (TRVmax  $\leq$ / $>$ 2,8m/s)**

Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n) und p-Wert (p).

Parameter	n	MW $\pm$ SD, Median [IQR]		p
		TRVmax $\leq$ 2,8 m/s	TRVmax $>$ 2,8 m/s	
<b>6-Minuten-Gehtest</b>				
Gehstrecke [m]	40/13	446,7 $\pm$ 104	323,8 $\pm$ 162	<b>0.003<sup>a</sup></b>
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	39/13	76,7(69-84,1)	70(63,7-76,1)	<b>0.032</b>
pCO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	37/13	36(35-38,1)	37,4(33,7-41,2)	0.658
SO <sub>2</sub> Ruhe [%]	40/13	96,1(95-97,2)	95(93,1-95,9)	<b>0.019</b>
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	39/12	80,7(71-90)	61,8(53,3-72,7)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
pCO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	37/12	37,1(35-39,6)	38,3(34,6-41,7)	0.416
SO <sub>2</sub> Belastung [%]	40/13	96,6(95-97,3)	91(87-94,6)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
<b>Bodyplethysmographie</b>				
FEV <sub>1</sub> /VC [%]	111/15	76,9(69-82,4)	63,9(59,8-78,1)	<b>0.038</b>
VC [%/Soll]	112/15	89 $\pm$ 18,7	62 $\pm$ 25	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
FEV <sub>1</sub> [%/Soll]	112/15	85 $\pm$ 20	60 $\pm$ 29	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
ITGV [%/Soll]	111/15	94(81-109)	108(88-137)	0.152
RV [%/Soll]	111/15	93(79-112)	115(92-138)	<b>0.016</b>
RV/TLC [%]	110/14	33,6(27,4-40,9)	54,2(42,7-62)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
TLC [%/Soll]	112/15	93(81-100)	84(74,3-97)	0.256
DLCO [%/Soll]	91/14	93(84-104)	52(43-75)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
<b>Atempumpe</b>				
PI <sub>max</sub> [kPa]	9/8	6,3 $\pm$ 2,4	5,3 $\pm$ 2,5	0.399
PI <sub>max</sub> [%/Soll]	9/8	54 $\pm$ 27,4	51 $\pm$ 25,5	0.815
P0.1 [kPa]	9/8	0,31[0,25-0,5]	0,59[0,41-0,75]	0.074
P0.1 [%/Soll]	9/8	138[112-175]	221[174-288,3]	<b>0.046</b>
P0.1/PI <sub>max</sub> [%]	9/8	7[4,5-11]	14[9,5-20,3]	0.093
P0.1/PI <sub>max</sub> [%/Soll]	9/8	284[156-454,5]	516,5[453,8-1006]	0.059
BF [l/min]	9/8	19,2[18,6-22,9]	23,2[18,4-24,3]	0.277
BF [%/Soll]	9/8	96[92,5-115]	116[92-122]	0.321
<b>Echokardiographie</b>				
PASP [mmHg]	34/15	29(25-35)	55(43-71)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
TAPSE [mm]	64/14	24,4(22-28,2)	18,3(13,5-23)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
LVEF Teichholz [%]	76/13	66(60,3-72)	67(57,5-75,5)	0.921
RA Fläche [cm <sup>2</sup> ]	35/14	12,4(11-16)	17,7(11,2-30)	0.116
TRV <sub>max</sub> [m/s]	29/15	2,2 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,5	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
PVAcc Zeit [ms]	55/10	124,3 $\pm$ 28,9	70,7 $\pm$ 19,9	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
E/E <sup>c</sup>	93/12	7,2(5,7-9,2)	8(6,9-9,4)	0.373
<b>Spiroergometrie</b>				
Leistung max [W]	21/8	91(69-132,5)	73,5(38,3-111,3)	0.257
V <sup>c</sup> O <sub>2</sub> max [%/Soll]	21/8	87(77-94)	61(49,8-81,3)	0.053
<b>Rechtsherzkatheter</b>				
mPAP [mmHg]	3/13	28,3 $\pm$ 8	35,1 $\pm$ 13,2	0.416
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	2/13	426,5 $\pm$ 197,3	394,5 $\pm$ 235,4	0.869
HZV [l/min]	2/13	4,7 $\pm$ 1,1	5,0 $\pm$ 1,1	0.808
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2/13	2,5 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,5	0.703
ZVD [mmHg]	3/13	9,5 $\pm$ 4,4	9,2 $\pm$ 4	0.970
<b>Labor</b>				
nt-pro BNP [pg/ml]	9/9	76(42,5-784)	701(217-3325)	<b>0.040</b>
Kreatinin [mg/dl]	111/15	0,79(0,66-0,89)	0,85(0,66-1,17)	0.247
Calcium [mmol/l]	111/15	2,4(2,4-2,5)	2,38(2,31-2,51)	0.329
sIL-2R [U/ml]	61/10	890(723-1422)	781(563,3-2341,8)	0.856
ACE [U/l]	81/7	52(42,5-71,5)	41(21-58)	0.143

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant

**Tabelle 4: Zusammenhang von pulmonalarteriellem Druck und funktionellen Parametern innerhalb des TRVmax>2,8m/s-Kollektivs (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**  
 Angegeben mit Spearman(r)-, Pearson(r<sup>'</sup>)-Korrelationskoeffizient, Beta (β), p-Wert, Anzahl (n).

<i>TRVmax&gt;2,8m/s-Kollektiv</i> Parameter	Korrelation r (p)		Lineare Regression β (p)	
	mPAP[mmHg]	PASP[mmHg]	mPAP[mmHg]	PASP[mmHg]
<b>6-Minuten-Gehtest</b>	<b>n=11</b>	<b>n=13</b>	<b>n=11</b>	<b>n=13</b>
pO2Belastung[mmHg]	n.s.	n.s.	n.s.	-0,64 ( <b>0.026</b> )
sO2 Belastung [%]	n.s.	-0,53(0.065)	n.s.	-0,69 ( <b>0.009</b> )
<b>Bodyplethysmographie</b>	<b>n=13</b>	<b>n=15</b>	<b>n=13</b>	<b>n=15</b>
FEV1/VC [%]	n.s.	-0,45(0.092)	n.s.	n.s.
VC [%/Soll]	-0,63 ( <b>0.021</b> )	-0,64( <b>0.011</b> )	-0,63 ( <b>0.022</b> )	-0,52 ( <b>0.049</b> )
FEV1 [%/Soll]	-0,68 ( <b>0.011</b> )	-0,69( <b>0.004<sup>a</sup></b> )	-0,65 ( <b>0.016</b> )	-0,58 ( <b>0.024</b> )
DLCO [%/Soll]	-0,71 ( <b>0.006<sup>a</sup></b> )	-0,77( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	f	-0,78( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Echokardiographie</b>	<b>n=13</b>	<b>n=15</b>	<b>n=13</b>	<b>n=15</b>
TRVmax [m/s]	0,72 <sup>'</sup> ( <b>0.006</b> )	0,97( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,72 ( <b>0.006</b> )	0,97(< <b>0.001<sup>a</sup></b> )
TAPSE [mm]	-0,59 <sup>'</sup> ( <b>0.044</b> )	n.s.	-0,59 ( <b>0.044</b> )	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	n.s.	0,67 ( <b>0.009</b> )	n.s.	0,78 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )
<b>Spiroergometrie</b>	<b>n=7</b>	<b>n=8</b>	<b>n=7</b>	<b>n=8</b>
V <sup>'</sup> O2 max [%/Soll]	-0,75 <sup>'</sup> (0.055)	-0,89 <sup>'</sup> ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	-0,75 (0.055)	-0,89 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )
<b>Rechtsherzkatheter</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	0,89 <sup>'</sup> (< <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,70 <sup>'</sup> ( <b>0.008<sup>a</sup></b> )	0,89(< <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,70 ( <b>0.008<sup>a</sup></b> )
<b>Atempumpe</b>	<b>n=7</b>	<b>n=8</b>	<b>n=7</b>	<b>n=8</b>
P0.1 [kPa]	0,95 <sup>'</sup> ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,84 <sup>'</sup> ( <b>0.009</b> )	0,95 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,84 ( <b>0.009</b> )
P0.1 [%/Soll]	0,88 <sup>'</sup> ( <b>0.010</b> )	0,69 <sup>'</sup> (0.058)	0,88 ( <b>0.010</b> )	0,69 (0.058)
P0.1/PImax [%]	0,70 <sup>'</sup> (0.079)	n.s.	0,70 (0.079)	n.s.
P0.1/PImax [%/Soll]	0,78 <sup>'</sup> ( <b>0.039</b> )	n.s.	0,78 ( <b>0.039</b> )	n.s.
BF [1/min]	0,75 (0.052)	n.s.	0,88 ( <b>0.009</b> )	0,72 ( <b>0.042</b> )
BF [%/Soll]	0,72 (0.068)	n.s.	0,88 ( <b>0.009</b> )	0,72 ( <b>0.043</b> )
<b>Labor</b>	<b>n=9</b>	<b>n=9</b>	<b>n=9</b>	<b>n=9</b>
nt-pro BNP [pg/ml]	n.s.	0,73 ( <b>0.025</b> )	n.s.	n.s.

<sup>a</sup> = auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 5: Positive Prädiktoren der echokardiographisch (TRVmax>2,8m/s)-definierten Pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose (logistischen Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Odds ratio (OR), 95%-Konfidenzintervall (KI), Anzahl (n) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnostik durchgeführt.

Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95%-KI)	p	OR (95%-KI)	P
<b>6-Minuten-Gehtest n=53</b>				
Gehstrecke [m]	0,99 (0,99-1,00)	<b>0.007<sup>a</sup></b>	0,99 (0,99-1,00)	<b>0.032</b>
pO <sub>2</sub> Ruhe [mmHg]	0,92 (0,85-1,00)	<b>0.041</b>	0,93 (0,86-1,01)	0.067
sO <sub>2</sub> Ruhe [%]	0,66 (0,46-0,96)	<b>0.030</b>	0,68 (0,46-1,00)	0.050
pO <sub>2</sub> Belastung [mmHg]	0,85 (0,77-0,94)	<b>0.002<sup>a</sup></b>	0,85 (0,77-0,95)	<b>0.002<sup>a</sup></b>
sO <sub>2</sub> Belastung [%]	0,55 (0,39-0,78)	<b>0.002<sup>a</sup></b>	0,55 (0,39-0,78)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
<b>Echokardiographie n=80</b>				
TAPSE [mm]	0,09 (0,02-0,36)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0,11 (0,03-0,46)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
PVAcc Zeit [ms]	0,89 (0,82-0,95)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	0,86 (0,78-0,95)	<b>0.004<sup>a</sup></b>
<b>Bodyplethysmographie n=127</b>				
VC [%/Soll]	0,94 (0,91-0,97)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,95 (0,92-0,98)	<b>0.011</b>
FEV1 [%/Soll]	0,95 (0,93-0,98)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,96 (0,93-0,98)	<b>0.002<sup>a</sup></b>
DLCO [%/Soll]	0,92 (0,88-0,95)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	0,92 (0,89-0,96)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
<b>Spiroergometrie n=29</b>				
V'O <sub>2</sub> max [%/Soll]	0,95 (0,91-1,00)	<b>0.049</b>	0,96 (0,91-1,00)	0.061

<sup>a</sup>= nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. f= Berechnung nicht möglich aufgrund von Quasi-Separation.

**Tabelle 6: Negative Prädiktoren der echokardiographisch (TRVmax>2,8m/s)-definierten Pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose (logistischen Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse mit Odds ratio (OR), 95%-Konfidenzintervall (KI), Anzahl (n) und p-Wert (p). Die multivariable Analyse wurde in Abhängigkeit vom Alter bei der jeweiligen Untersuchung durchgeführt.

Prädiktor	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95%-KI)	p	OR (95%-KI)	P
<b>Alter n=127</b>				
Alter Diagnostik	1,07 (1,03-1,12)	<b>0.002<sup>a</sup></b>		
<b>Echokardiographie n=127</b>				
PASP [mmHg]	1,20 (1,08-1,33)	<b>0.001<sup>a</sup></b>	1,19 (1,06-1,33)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
TRVmax	f	f	f	f
RA [cm <sup>2</sup> ]	1,11 (1,02-1,22)	<b>0.022</b>	1,11 (1,01-1,22)	<b>0.028</b>
<b>Bodyplethysmographie n=127</b>				
RV [%/Soll]	1,01 (1,00-1,02)	<b>0.014</b>	1,01 (1,00-1,02)	0.114
RV/TLC [%]	1,08 (1,04-1,13)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	1,07 (1,02-1,12)	<b>0.008</b>

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s.= nicht signifikantes Ergebnis. f= Berechnung nicht möglich aufgrund von Quasi-Separation.

**Tabelle 7: Zusammenhang funktionelle Kapazität und funktionelle Parameter innerhalb des TRVmax>2,8m/s-Kollektivs (Korrelations- und lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben mit Spearman(r)-, Pearson(r')-Korrelationskoeffizient, Beta ( $\beta$ ), p-Wert, Anzahl (n).

<i>TRVmax&gt;2,8m/s-Kollektiv</i> Parameter	Korrelation r (p)			Lineare Regression $\beta$ (p)		
	Gehstrecke [m]	V'O2max [%/Soll]	Leistung [W]	Gehstrecke [m]	V'O2max [%/Soll]	Leistung [W]
<b>Echokardiographie</b>	<b>n=13</b>	<b>n=8</b>	<b>n=8</b>	<b>n=13</b>	<b>n=8</b>	<b>n=8</b>
PASP [mmHg]	n.s.	-0,89 <sup>c</sup> ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	n.s.	n.s.	-0,89 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	n.s.
TRVmax [m/s]	n.s.	-0,87 <sup>c</sup> ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )	n.s.	n.s.	-0,87 ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )	n.s.
TAPSE [mm]	n.s.	0,70 <sup>c</sup> (0.080)	n.s.	n.s.	0,70 (0.080)	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	n.s.	-0,62 <sup>c</sup> (0.099)	n.s.	n.s.	-0,62 (0.099)	n.s.
<b>Bodyplethysmographie</b>	<b>n=13</b>	<b>n=8</b>	<b>n=8</b>	<b>n=13</b>	<b>n=8</b>	<b>n=8</b>
VC [%/Soll]	n.s.	0,76 ( <b>0.028</b> )	n.s.	n.s.	0,70 (0.051)	n.s.
RV [%/Soll]	-0,48 (0.098)	-0,81 ( <b>0.016</b> )	-0,64 (0.086)	n.s.	-0,71 ( <b>0.047</b> )	n.s.
DLCO [%/Soll]	n.s.	0,78 <sup>c</sup> ( <b>0.023</b> )	n.s.	n.s.	0,78 ( <b>0.023</b> )	n.s.
<b>Atempumpe</b>	<b>n=7</b>	<b>n=4</b>	<b>n=4</b>	<b>n=7</b>	<b>n=4</b>	<b>n=4</b>
P0.1/PImax [%]	-0,91 <sup>c</sup> ( <b>0.004<sup>a</sup></b> )	F	F	-0,91 ( <b>0.004<sup>a</sup></b> )	F	F
P0.1/PImax [%/Soll]	-0,83 <sup>c</sup> ( <b>0.020</b> )	F	F	-0,83 ( <b>0.020</b> )	F	F
<b>Rechtsherzkatheter</b>	<b>n=11</b>	<b>n=7</b>	<b>n=8</b>	<b>n=13</b>	<b>n=8</b>	<b>n=8</b>
mPAP [mmHg]	n.s.	-0,75 <sup>c</sup> (0.055)	n.s.	n.s.	-0,75 (0.055)	n.s.
PVR [dyn/sec/cm-5]	n.s.	-0,84 <sup>c</sup> ( <b>0.017</b> )	n.s.	n.s.	-0,84 ( <b>0.017</b> )	n.s.
<b>Labor</b>	<b>n=7</b>	<b>n=7</b>	<b>n=7</b>	<b>n=7</b>	<b>n=7</b>	<b>n=7</b>
nt-pro BNP [pg/ml]	-0,93 ( <b>0.003<sup>a</sup></b> )	-0,85 ( <b>0.016</b> )	n.s.	-0,82 ( <b>0.025</b> )	-0,78 ( <b>0.040</b> )	n.s.

<sup>a</sup> = nach Bonferroni-Korrektur signifikant. F= Fallzahl zu klein (n < 5). n.s.= nicht signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 8: Zusammenhang von Atempumpen- und funktionellen Parametern innerhalb des TRVmax>2,8m/s-Kollektivs (Korrelationsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse ab n≥5 mit Spearman Korrelationskoeffizient (r), p-Wert (p) und Anzahl (n). Es zeigten sich keine (marginal) signifikanten Ergebnisse zu PImax.

<b>TRVmax&gt;2,8m/s-Kollektiv</b> Parameter	<b>Korrelation r (p)</b>					
	P0.1 [kPa]	P0.1 [%/Soll]	P0.1/PImax [%]	P0.1/PImax [%/Soll]	BF [1/min]	BF [%/Soll]
<b>6-Minuten-Gehstest n=7</b>						
Gehstrecke [m]	n.s.	n.s.	-0,82 (0.023)	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Bodyplethysmographie n=8</b>						
VC [%/Soll]	-0,91 (0.002 <sup>a</sup> )	-0,71 (0.047)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FEV1 [%/Soll]	-0,74 (0.037)	-0,64 (0.086)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ITGV [%/Soll]	n.s.	n.s.	n.s.	0,69 (0.058)	n.s.	n.s.
RV [%/Soll]	n.s.	n.s.	0,90 (0.002 <sup>a</sup> )	0,90 (0.002 <sup>a</sup> )	n.s.	n.s.
RV/TLC [%/Soll]	n.s.	n.s.	n.s.	-0,79 (0.036)	n.s.	n.s.
DLCO [%/Soll]	-0,78 (0.023)	-0,64 (0.091)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Echokardiographie n=8</b>						
PASP [mmHg]	0,81 (0.015)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
TRVmax [m/s]	0,79 (0.021)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
TAPSE [mm]	n.s.	n.s.	n.s.	-0,90 (0.003 <sup>a</sup> )	n.s.	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	0,68 (0.094)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Rechtsherzkatheter n=7</b>						
mPAP [mmHg]	0,93 (0.003 <sup>a</sup> )	n.s.	n.s.	n.s.	0,75 (0.052)	0,72 (0.068)
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	n.s.	n.s.	0,93 (0.003 <sup>a</sup> )	0,82 (0.023)	0,86 (0.014)	0,88 (0.008 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s =nicht signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 9: Zusammenhang Atempumpe und funktionelle Parameter innerhalb des TRV<sub>max</sub>>2,8m/s-Kollektivs (lineare Regressionsanalyse)**

Angegeben sind signifikante und marginal signifikante Ergebnisse ab n≥5 mit Beta (β), p-Wert (p) und Anzahl (n). Es zeigten sich keine (marginal) signifikanten Ergebnisse zu P<sub>I</sub>max.

<i>TRV<sub>max</sub>&gt;2,8m/s-Kollektiv</i> Parameter	Lineare Regression β (p)					
	P0.1 [kPa]	P0.1 [%/Soll]	P0.1/P <sub>I</sub> max [%]	P0.1/P <sub>I</sub> max [%/Soll]	BF [1/min]	BF [%/Soll]
<b>6-Minuten-Gehtest n=7</b>						
Gehstrecke [m]	n.s.	n.s.	-0,91 ( <b>0.004<sup>a</sup></b> )	-0,83 ( <b>0.020</b> )	n.s.	n.s.
<b>Bodyplethysmographie n=8</b>						
VC [%/Soll]	-0,74 ( <b>0.037</b> )	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ITGV [%/Soll]	n.s.	0,65 (0.084)	n.s.	0,68 (0.064)	0,65 (0.081)	0,65 (0.081)
RV [%/Soll]	0,83 ( <b>0.011</b> )	0,91 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	0,65 (0.078)	0,84 ( <b>0.009</b> )	0,91 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )	0,91 ( <b>0.002<sup>a</sup></b> )
RV/TLC [%/Soll]	n.s.	-0,74 (0.057)	n.s.	-0,75 (0.053)	-0,80 ( <b>0.030</b> )	-0,81 ( <b>0.029</b> )
<b>Echokardiographie n=8</b>						
PASP [mmHg]	0,84 ( <b>0.009</b> )	0,69 (0.058)	n.s.	n.s.	0,72 ( <b>0.042</b> )	0,72 ( <b>0.043</b> )
TRV <sub>max</sub> [m/s]	0,80 ( <b>0.017</b> )	0,65 (0.082)	n.s.	n.s.	0,69 (0.060)	0,69 (0.061)
TAPSE [mm]	n.s.	n.s.	-0,68 (0.066)	-0,79 ( <b>0.019</b> )	n.s.	n.s.
RA [cm <sup>2</sup> ]	0,70 (0.081)	0,68 (0.091)	n.s.	n.s.	0,68 (0.095)	0,67 (0.099)
<b>Rechtsherzkatheter n=7</b>						
mPAP [mmHg]	0,95 ( <b>0.001<sup>a</sup></b> )	0,88 ( <b>0.010<sup>a</sup></b> )	0,70 (0.079)	0,78 ( <b>0.039</b> )	0,88 ( <b>0.009<sup>a</sup></b> )	0,88 ( <b>0.009<sup>a</sup></b> )
PVR [dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ]	0,84 ( <b>0.018</b> )	0,80 ( <b>0.030</b> )	0,78 ( <b>0.040</b> )	0,86 ( <b>0.013</b> )	0,90 ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )	0,90 ( <b>0.005<sup>a</sup></b> )

<sup>a</sup>= auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant. n.s =nicht signifikantes Ergebnis.

**Tabelle 10: Atempumpenfunktion von Sarkoidosepatienten ohne und mit pulmonaler Hypertonie nach echokardiographischen Kriterien (PASP  $\leq$ / $>$ 36mmHg, TRVmax  $\leq$ / $>$ 2,8m/s) Angegeben mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Interquartilenabstand (IQR), Anzahl (n), und p-Wert (p).**

Atempumpenparameter	n	MW $\pm$ SD, Median[IQR]		p
		PASP $\leq$ 36mmHg	PASP $>$ 36mmHg	
PImax [kPa]	8/9	6,8 $\pm$ 2,2	5,1 $\pm$ 2,5	0.171
PImax [%/Soll]	8/9	57,5 $\pm$ 27,7	49,2 $\pm$ 24,5	0.523
P0.1 [kPa]	8/9	0,35[0,29-0,54]	0,56[0,3-0,72]	0.236
P0.1 [%/Soll]	8/9	139,5[104,5-181,5]	217[144,5-276,5]	0.139
P0.1/PImax [%]	8/9	6[4-13]	12[8-20]	0.167
P0.1/PImax [%/Soll]	8/9	281[138-472,8]	492[427,5-901]	0.093
BF [l/min]	8/9	19,1[18,5-23,3]	22,7[19,1-24,1]	0.321
BF [%/Soll]	8/9	95,5[92,3-117]	113[95,5-121]	0.370
		TRVmax $\leq$ 2,8m/s	TRVmax $>$ 2,8m/s	
PImax [kPa]	9/8	6,3 $\pm$ 2,4	5,3 $\pm$ 2,5	0.399
PImax [%/Soll]	9/8	54 $\pm$ 27,4	51 $\pm$ 25,5	0.815
P0.1 [kPa]	9/8	0,31[0,25-0,5]	0,59[0,41-0,75]	0.074
P0.1 [%/Soll]	9/8	138[112-175]	221[174-288,3]	<b>0.046</b>
P0.1/PImax [%]	9/8	7[4,5-11]	14[9,5-20,3]	0.093
P0.1/PImax [%/Soll]	9/8	284[156-454,5]	516,5[453,8-1006]	0.059
BF [l/min]	9/8	19,2[18,6-22,9]	23,2[18,4-24,3]	0.277
BF [%/Soll]	9/8	96[92,5-115]	116[92-122]	0.321