

**Aus der Medizinischen Klinik mit
Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin
Klinikum Würzburg Mitte – Standort Missioklinik
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held**

**Die funktionellen Auswirkungen der pulmonalen Hypertonie
bei alveolärer Hypoventilation und die Veränderungen
dieser unter NIPPV-Therapie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Johanna Walthelm-Hösel

aus Nürnberg

Würzburg, Oktober 2022



Referent bzw. Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held
Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Patrick Meybohm
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1 Historischer Abriss	1
1.1.2 Definition	3
1.1.3 Klassifikation	4
1.1.4 Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation.....	5
1.1.4.1 Hypoxie-induzierte pulmonale Vasokonstriktion – der Euler-Liljestrand-Mechanismus.....	6
1.1.4.2 Hypoxie-induziertes pulmonalvaskuläres Remodeling.....	7
1.1.5 Hyperkapnie und Azidose als modulierender Faktor	9
1.1.6 Respiratorische Insuffizienz, Atempumpeninsuffizienz und alveoläre Hypoventilation	10
1.1.7 Verschiedene Krankheitsbilder, die zur chronischen Atempumpeninsuffizienz führen	12
1.1.8 Pulmonale Hypertonie bei Obesitas-Hypoventilationssyndrom ...	13
1.1.9 Pulmonale Hypertonie und alveoläre Hypoventilation bei COPD/Lungenemphysem	14
1.1.10 Pulmonale Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen....	16
1.1.11 Alveoläre Hypoventilation durch Störungen der Atemmechanik..	17
1.2 Zielsetzung der Arbeit	18
2 Patienten und Methoden	22
2.1 Patienten	22
2.1.1 Einschlusskriterien	22
2.1.2 Ausschlusskriterien	23

2.2 Zeitlicher Ablauf und Durchführung der Untersuchungen	23
2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	24
2.2.2 Elektrokardiogramm	24
2.2.3 Bodyplethysmographie und Mundverschlussdruckmessung	25
2.2.4 Transthorakale Echokardiographie.....	25
2.2.5 6-Minuten-Gehtest und kapilläre Blutgasanalyse	27
2.2.6 Spiroergometrie.....	29
2.2.7 Labordiagnostik.....	32
2.2.8 Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	32
2.2.9 Computertomographie des Thorax.....	41
2.2.10 Lungenzintigraphie	41
2.2.11 Sonographie der Leber.....	42
2.2.12 Polygraphie und NIPPV-Einstellung.....	42
2.3 Statistische Auswertung	46
3 Ergebnisse	47
3.1 Patientenselektion	47
3.2 Charakteristika des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Ausgangs- Untersuchung.....	47
3.2.1 Anthropometrische Daten, Körpermaße.....	51
3.2.2 Funktionelle Untersuchungen.....	51
3.2.3 Echokardiographie	52
3.2.4 Hämodynamik	53
3.2.5 Biomarker.....	53
3.3 Korrelationen der Ausgangsdaten.....	54
3.4 Einstellungen der nicht- invasiven positiven Druckbeatmung (NIPPV) ..	60
3.5 Effekte der nicht- invasiven positiven Druckbeatmung (NIPPV).....	61

3.5.1 Vergleich der Daten zu den Zeitpunkten Ausgangsuntersuchung und Verlaufskontrolle.....	61
3.5.2 Signifikante Änderungen	65
3.6 Korrelationen der Veränderungen unter NIPPV	74
3.7 Effekte der nicht- invasiven positiven Druckbeatmung (NIPPV) in Abhängigkeit von der Therapieadhärenz.....	74
3.7.1 Patienten mit Gerätenutzung $\geq 50\%$ der Tage und ≥ 4 h pro Tag	74
3.7.2 Patienten mit Gerätenutzung $< 50\%$ der Tage oder < 4 h pro Tag	75
3.7.3 Gegenüberstellung der Patienten mit Gerätenutzung $\geq 50\%$ der Tage und ≥ 4 h pro Tag und mit Gerätenutzung $< 50\%$ der Tage oder < 4 h pro Tag Therapieadhärenz.....	75
4 Diskussion.....	79
5 Zusammenfassung	94
6 Literaturverzeichnis.....	98
Appendix	
I. Abkürzungsverzeichnis	
II. Abbildungsverzeichnis	
III. Tabellenverzeichnis	
IV. Danksagung	
V. Lebenslauf	
VI. Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen	
VII. Studienerfahrung	

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Historischer Abriss

Das Krankheitsbild, welches wir heute als pulmonale Hypertonie kennen, wurde bereits 1891 durch den Internisten Ernst von Romberg als „isolierte Sklerose der Lungenarterien“ [1] erwähnt [2]. Nur kurze Zeit später wurden ähnliche Veränderungen durch Victor Eisenmenger bei einem Patienten mit Ventrikelseptumdefekt beschrieben [3]. In den 40er-Jahren des 20. Jahrhunderts wurde durch Brenner und Kollegen über Krankheitsbilder und deren histopathologische Veränderungen berichtet, die wir heutzutage als pulmonale Hypertonie bezeichnen würden [2,4]. Ebenso war es vermutlich Brenner, dem der Begriff der primären pulmonalen Hypertonie entstammte [2]. Zudem forderte er als histopathologische Kriterien zur Diagnose einer solchen primären pulmonalen Hypertonie, dass eine Hypertrophie des rechten Ventrikels vorliegen müsse und gleichzeitig keine andere Ursache für die Lungenarteriosklerosierung erkennbar sein dürfe [2,5]. Eine ausführliche anatomische Beschreibung von 156 Krankheitsfällen wurde durch das niederländische Ehepaar Wagenvoort im Jahre 1970 angefertigt [6].

Eine klinische Diagnose des Lungenhochdrucks am lebenden Patienten ist erst seit der Entwicklung der Rechtsherzkatheterisierung möglich. Diese verdanken wir der Pionierarbeit des in Frankreich geborenen André Frédéric Cournand (1895–1985) und seinem Assistenzarzt Werner Forßmann (1904–1979). Forßmann war es, der 1929 den ersten Rechtsherzkatheter im Selbstversuch mithilfe eines Harnblasenkatheters durchführte. Mitte der 1940er-Jahre etablierte er gemeinsam mit Cournand die Katheterisierung des rechten Herzens [7]. Hierfür erhielten die beiden gemeinsam mit ihrem Vorgesetzten Dickinson Woodruff Richards 1956 den Nobelpreis für Medizin [2].

1958 brachte der Brite Paul Wood seine wegweisenden Untersuchungen zur Physiologie des kleinen Kreislaufs heraus [2]. Erstmals wurden hier hämodynamische Untersuchungen des Lungenkreislaufs an 60 Probanden

vorgenommen. Er identifizierte den oberen Normalwert des pulmonalarteriellen Mitteldrucks bei 20 mmHg [2,8,9], was bis heute beibehalten wurde [10,11].

Ab 1966 rückte die pulmonale Hypertonie aufgrund ihres vermehrten Auftretens in Deutschland, Österreich und der Schweiz im Zusammenhang mit dem 1968 wieder vom Markt genommenen Anorektikum Aminorex (Menocil®) in den Fokus („Menocil-Epidemie“) [12,13]. Als Folge dessen fand 1971 die erste Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie in Genf statt. Hier wurde erstmals eine offizielle Definition der pulmonalen Hypertonie aufgrund von hämodynamischen Kriterien verabschiedet [2]. Und zwar wurde das Vorliegen eines Lungenhochdrucks bei einem pulmonalarteriellen Mitteldruck von mindestens 25 mmHg in Ruhe und 30 mmHg bei Belastung definiert [2].

Erst 25 Jahre später kamen Experten zu einer erneuten PH-Weltkonferenz in Evian zusammen. Im Rahmen dieser wurde die pulmonale Hypertonie zum ersten Mal in fünf Gruppen eingeteilt [2]. Folgende Gruppen wurden definiert: Gruppe I: Pulmonalarterielle Hypertonie [PAH]; Gruppe II: Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen; Gruppe III: Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen; Gruppe IV: Chronisch-thromboembolische Formen und Gruppe V: andere Formen [2]. Dadurch wurde die zuvor gültige Einteilung in primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie abgelöst. Insbesondere der Begriff der sekundären pulmonalen Hypertonie hatte sich als wenig klinisch praktikabel erwiesen und sollte durch die neue Einteilung präziser werden.

Das dritte Welt-Symposium zur pulmonalen Hypertonie fand 2003 in Venedig statt. Hier wurde beschlossen, die Grundstruktur der in Evian beschlossenen Einteilung beizubehalten [14]. Es wurden allerdings einige Anpassungen vorgenommen. So wurde der Terminus der primären pulmonalen Hypertonie durch den Begriff der idiopathischen pulmonalen Hypertonie ausgetauscht. Zudem wurden die pulmonale Venenverschlusskrankheit (PVOD) sowie die pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH) in die Klassifikation aufgenommen. 2008 wurde das vierte Welt-Symposium im kalifornischen Dana Point abgehalten. Auch hier wurde beschlossen, an der etablierten Einteilung festzuhalten. Erneut wurden einige Details der Einteilung von Gruppe I modifiziert [15]. Das fünfte Welt-Symposium zur pulmonalen Hypertonie fand 2013 in Nizza,

Frankreich, statt. Hier wurde unter anderem abermals die Gruppeneinteilung überarbeitet. Die nächste und vorerst letzte WHO-Konferenz wurde 2018, erneut in Nizza, abgehalten. Hier wurde die Klassifikation wieder überarbeitet und hat in der dort festgelegten Form bis heute Bestand.

Derzeit leidet etwa ein Prozent der Weltbevölkerung an einer pulmonalen Hypertonie [16,17] wobei die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen die häufigste Form darstellt [18].

1.1.2 Definition

Bis 2018 lag eine pulmonale Hypertonie laut der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei einem pulmonalarteriellen Mitteldruck von ≥ 25 mmHg in Ruhe vor [17,19]. Im Rahmen des sechsten Welt-Symposiums zur pulmonalen Hypertonie 2018 wurde die Definition geändert [20], da mehrere Studien gezeigt hatten, dass Patienten mit einer bis dahin als Borderline-PH bezeichneten PH (mPAP 21–24 mmHg) eine schlechtere Prognose aufwiesen [21–23]. Aktuell spricht man ab einem pulmonalarteriellen Mitteldruck von > 20 mmHg von einer manifesten pulmonalen Hypertonie [20].

Bei Patienten mit manifester pulmonaler Hypertonie muss zwischen präkapillärer und postkapillärer pulmonaler Hypertonie unterschieden werden. Bei der präkapillären pulmonalen Hypertonie liegt die Druckerhöhung in den Arteriae pulmonales selbst vor. Sie ist definiert als eine pulmonale Hypertonie, bei der der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP) während des Verschluss-Manövers ≤ 15 mmHg liegt. Im Gegensatz dazu handelt es sich um eine postkapilläre Hypertonie, wenn der Verschluss-Druck > 15 mmHg ist. Eine postkapilläre pulmonale Hypertonie entsteht durch Rückstau von Blut im Rahmen einer Linksherzerkrankung. Außerdem gibt es die gemischtförmige prä-postkapilläre pulmonale Hypertonie. Diese ist definiert durch einen PAWP von > 15 mmHg und einen erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand von ≥ 3 WU bzw. ≥ 240 dyn*sec*cm⁻⁵ als Ausdruck einer relevanten präkapillären Komponente [20].

1.1.3 Klassifikation

Die aktuell gültige Nizza-Klassifikation ist in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Nizza-Klassifikation gemäß [20].

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)
1.2 Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie (HPAH)
1.3 Arzneimittel- und Toxin-induziert (DPAH)
1.4 Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie (APAH); bei folgenden Grunderkrankungen:
1.4.1 Kollagenosen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portale Hypertonie
1.4.4 Angeborene systemisch-pulmonale Shunts (u. a. Herzfehler)
1.4.5 Bilharziose
1.5 PAH mit Langzeitansprechen auf Calciumkanalblocker
1.6 PAH mit offensichtlichen Zeichen einer venösen/kapillären Beteiligung (PVOD/PCH)
1.7 Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens
2.1 Diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels (HFpEF)
2.2 Systolische Dysfunktion des linken Ventrikels (HFrEF)
2.3 Herzklappenerkrankungen
2.4 Angeborene/erworbene kardiovaskuläre Gegebenheiten, die zu postkapillärer PH führen
3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxämie
3.1 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
3.2 Restriktive Lungenerkrankung
3.3 Andere restriktiv/obstruktiv gemischte pulmonale Erkrankungen
3.4 Hypoxämie ohne das Vorliegen einer Lungenerkrankung
3.5 Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen
4. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Obstruktion der Pulmonalarterien

4.1 Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
4.2 Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen
5.1 Hämatologische Erkrankungen
5.2 Systemische Erkrankungen
5.3 Andere
5.4 Komplexe angeborene Herzfehler

1.1.4 Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation

In Gruppe 3 ist die pulmonale Hypertonie aufgrund von Lungenerkrankungen aufgeführt, zu denen auch die pulmonale Hypertonie bei zugrundeliegender alveolärer Hypoventilation gehört. Die Pathogenese der pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation ist bisher nicht vollständig geklärt [24].

Bekannt ist, dass chronische Lungenerkrankungen wie die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie führen können [25–27].

Ursächlich hierfür ist zum einen das Auftreten von morphologischen Veränderungen des Lungengewebes im Sinne eines Emphysems bei der COPD [26,28] oder zur Ausbildung einer Lungenfibrose bei ILDs. Als Hauptfaktor wird allerdings die chronische alveoläre Hypoxie genannt, welche als starker Vasokonstriktor bekannt ist [29]. So erklärt es sich, dass auch Erkrankungen, die primär nicht mit einer Destruktion von Lungengewebe einhergehen, wie das Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) oder die Kyphoskoliose, eine pulmonale Hypertension zur Folge haben können [30]. Bei diesen Krankheitsbildern kann es zur chronischen Atempumpeninsuffizienz und damit zur chronischen alveolären Hypoventilation kommen. Die sich daraus ergebende alveoläre Hypoxie und Hyperkapnie können eine fixierte pulmonale Vasokonstriktion und damit die Entwicklung einer manifesten pulmonalen Hypertonie zur Folge haben [27]. Auch bei COPD oder ILDs kann es zur Ausbildung einer Atempumpeninsuffizienz kommen [31–33], was letztendlich ebenso zur alveolären Hypoventilation und damit zur pulmonalen Hypertonie

führen kann. Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie ist ein wichtiger Faktor, der die Prognose bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen nachhaltig verschlechtern kann [34]. Im Folgenden soll die Pathophysiologie der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation erklärt und auf einige zugrundeliegende Erkrankungen näher eingegangen werden.

1.1.4.1 Hypoxie-induzierte pulmonale Vasokonstriktion – der Euler-Liljestrand-Mechanismus

Eine Hypoxie im Bereich der Alveolen löst bekanntermaßen eine pulmonale Vasokonstriktion im entsprechendem Segment aus, um das Ventilations-Perfusions-Verhältnis konstant zu halten [35,36]. Dies wird als Euler-Liljestrand-Mechanismus oder auch hypoxische pulmonale Vasokonstriktion bezeichnet und ist eine physiologische Reaktion auf eine akute oder chronische alveoläre Hypoxie. So wird die Perfusion der Lunge, durch reflektorische Vasokonstriktion der pulmonalarteriellen Gefäße in minderbelüfteten Arealen, der Ventilation angepasst, um so einen optimalen Gasaustausch sicherzustellen [37,38]. Es werden also Areale der Lunge, welche schlechter belüftet sind, auch weniger durchblutet. Somit kommt es zu einer ökonomischen Verteilung des Blutvolumens auf gut oxygenierte Areale. Dieser Umstand kann auch als „Match“ von Ventilation und Perfusion bezeichnet werden (vergleiche Abbildung 1).

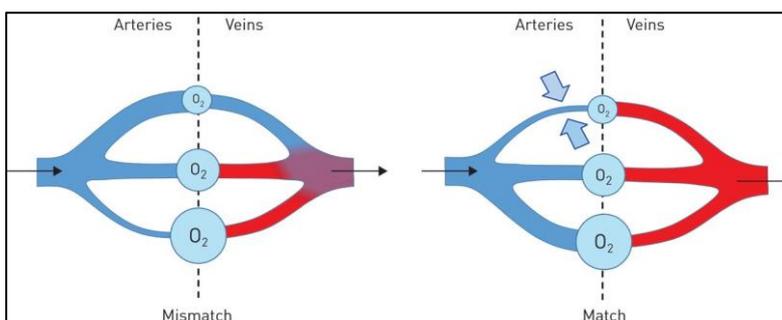


Abbildung 1: Optimierung des Gasaustausches über den Euler-Liljestrand-Mechanismus. Die blauen Pfeile markieren die Vasokonstriktion, die schwarzen Pfeile die Richtung des Blutflusses [37].

Die alveoläre Hypoxie löst die Ausschüttung verschiedener Mediatoren und Zytokine aus, welche zur Vasokonstriktion der Pulmonalarterien führen [39]. Zu nennen sind hier z.B. Sauerstoffradikale (engl. reactive oxygen species

[ROS] [40], Redox-Paare und Adenosin-Monophosphat-Kinasen [41]. Diese bewirken an den Effektorzellen wie L-Typ-Calciumkanälen, unspezifischen Kationenkanälen und spannungsabhängigen Kaliumkanälen die Depolarisation der Zellmembran, was zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciums führt und so die Vasokonstriktion auslöst [38,41].

Solange diese Veränderungen nur vorübergehend und lokal begrenzt sind, ist dies als physiologisch zu betrachten und durchaus gewollt. Wenn es zu einer dauerhaften hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion durch eine chronische alveoläre Hypoventilation z. B. aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung kommt, kann dies zu einer chronischen Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands und so zur Entwicklung eines fixierten Lungenhochdrucks mit Rechtsherzbelastung führen [37].

Es wird angenommen, dass die Hypoxie-bedingte pulmonale Hypertonie anfangs vor allem durch die Hypoxie-bedingte Vasokonstriktion ausgelöst wird. Mit der Zeit rückt die Rolle des strukturellen Remodelings immer mehr in den Vordergrund [42].

1.1.4.2 Hypoxie-induziertes pulmonalvaskuläres Remodeling

Wie oben beschrieben führt eine akute Hypoxie physiologischerweise zur lokalen pulmonalen Vasokonstriktion. Liegt jedoch eine chronische Hypoxie vor, kommt es mit der Zeit zu strukturellen Veränderungen der Lungenstrombahn, was man als Remodeling bezeichnet [26,43].

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass eine repetitive Exposition der Tiere gegenüber hypoxischen Bedingungen bereits über eine Dauer von nur wenigen Wochen ausreicht, um ein pulmonalarteriell Remodeling und eine rechtsventrikuläre Hypertrophie auszulösen [44,45]. Allerdings konnte nicht in allen Arbeiten eine Korrelation zwischen alveolärer Hypoxie und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie gezeigt werden. Es scheinen hier interindividuelle Unterschiede zu bestehen, welche noch nicht vollständig geklärt sind [46–50]. Eine Untersuchung an Schafen hatte zudem gezeigt, dass der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der pulmonalen Hypertonie und dem Grad der Hypoxie nicht linear zu sein scheint [51].

Die Gefäßwand der Pulmonalarterien besteht aus drei Schichten: Adventitia, Media und Intima. Diese wiederum bestehen aus verschiedenen Zellkomponenten wie Fibroblasten, glatten Muskelzellen und Endothelzellen [52]. Alle drei Gefäßschichten sind vom pulmonalvaskulären Remodeling, bei dem es sich um einen komplizierten Prozess handelt, betroffen [53]. Es kommt zur endothelialen Dysfunktion sowie zur Hypertrophie und Fibrosierung der Pulmonalarterien [54]. Dieser Vorgang soll im Folgenden näher erklärt werden. Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Apoptose der Gefäßwandzellen, was die Dicke der Gefäßwände konstant hält [52,55]. Kommt es zur Imbalance dieses Gleichgewichts mit erhöhter Proliferation und verminderter Apoptose, nimmt die Gefäßwanddicke zu.

Das Überwiegen der Proliferation gegenüber der Apoptose kann durch verschiedene Einflussfaktoren bedingt sein. Hier sind die Hemmung von antimitogenen Faktoren (z.B. NO oder Prostazyklin) und die gesteigerte Synthese und Ausschüttung von mitogenen Stimuli wie Endothelin 1 (ET-1), Platelet-derived Growth Factor (PDGF) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zu nennen [52,56]. Ebenso kann die Zellproliferation durch oxidativen Stress getriggert werden. Oxidativer Stress bedeutet ein erhöhtes Vorhandensein von reaktiven Sauerstoffspezies [56]. Ein weiterer relevanter Mechanismus ist die gesteigerte Produktion von extrazellulärer Matrix [57]. Dies wird durch inflammatorische Mediatoren wie z.B. Interleukine (IL-6, IL-8, IL-22) induziert [58].

Eine Studie an Ratten zeigte, dass unter hypoxischen Bedingungen die Dicke der Adventitia und Intima um das 1,5-Fache, die Dicke der Media um das 6-Fache zunahm [59]. In der Adventitia wird dies durch Hypertrophie und Hyperplasie von Fibroblasten ausgelöst [60]. Ebenso wurde unter hypoxischen Bedingungen beobachtet, dass Fibroblasten aus der Umgebung einwandern und dort, genauso wie die in der Adventitia residenten Fibroblasten, zu glatten Muskelzellen transformieren [55,61]. Ebenso migrieren Fibroblasten in die Media und transformieren dort zu glatten Muskelzellen [61]. Diese gesteigerte Muskularisation wird als Kernpunkt des pulmonalvaskulären Remodelings

beschrieben [52,60]. Der genaue Mechanismus wird allerdings noch kontrovers diskutiert.

Die Endothelzellen tragen ebenfalls zum Remodeling der Lungengefäße bei, indem sie vasokonstriktive, pro-proliferative Faktoren wie Endothelin 1 (ET-1), Angiotensin II und Thromboxan A2 vermehrt produzieren und die Produktion von vasodilatativen und anitproliferativen Mediatoren wie Stickoxid (NO) oder Prostaglandin I₂ herunterregulieren [52].

Insgesamt kann gesagt werden, dass eine Reihe von Faktoren am pulmonalvaskulären Remodeling beteiligt sind und noch nicht alle Mechanismen vollständig geklärt sind.

1.1.5 Hyperkapnie und Azidose als modulierender Faktor

Als Hauptursache der pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation wird die Hypoxie genannt [30]. Allerdings ist es ebenso bekannt, dass neben der Hypoxie auch eine Hyperkapnie zur pulmonalen Vasokonstriktion führen kann [35,62,63]. So gibt es zudem Hinweise, dass sich ein relevanter Lungenhochdruck bei hypoxämischen Lungenerkrankungen scheinbar nur bei zugleich vorliegender Hyperkapnie ausbildet [64].

Außerdem ist zu erwähnen, dass nicht bei allen Patienten mit Hypoventilation und Hyperkapnie auch eine pulmonale Hypertonie entsteht [24,45,65].

Eine Untersuchung an Katzen und Hunden erweckte den Anschein, dass die Hyperkapnie auch unabhängig vom Vorliegen einer Hypoxie zu einem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands führen kann [66]. Und auch eine Untersuchung an menschlichen Probanden legte eine Korrelation zwischen arteriellem Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO₂) mit dem pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) und dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) auch in Abwesenheit einer Hypoxie nahe [67]. Eine andere Untersuchung am Menschen konnte einen vasokonstriktorischen Effekt durch Hyperkapnie sowie einen vasodilatatorischen Effekt von Hypokapnie zeigen [68].

Weiterhin wird diskutiert, dass Hypoxie und Hyperkapnie koinzident auf die Pulmonalgefäße wirken könnten. Bereits 1946 wurde bei den von Euler und Liljeström untersuchten Katzen festgestellt, dass es in schlecht belüfteten Lungenarealen durch das gleichzeitige Vorliegen von Sauerstoffmangel und

Akkumulation von Kohlenstoffdioxid zu einer Kontraktion der Lungengefäße kommt. Dadurch kam es zu einer Umleitung des Blutes in besser belüftete Areale und somit zur Optimierung des Gasaustausches. Es wird angenommen, dass die Hypoxie einen anteilmäßig größeren Effekt auf die Vasokonstriktion hat als die Hyperkapnie [35,69–71]. Es ist bis heute nicht abschließend geklärt, ob die Effekte von Hyperkapnie bzw. Hypoxie additiv oder synergistisch sind, also ob die beiden Stimuli sich gegenseitig verstärken oder nicht [70].

Auch die mit der Hyperkapnie einhergehende Azidose soll als pulmonaler Vasokonstriktor fungieren können [24,53,72,73]. Es wird angenommen, dass es durch die Azidose zu einer Potenzierung der hypoxischen Vasokonstriktion kommen kann und die respiratorische Azidose so zur Anpassung der Perfusion an die Ventilationsverhältnisse beitragen kann. Der Blut-pH-Wert muss also als modulierender Einflussfaktor des Euler-Liljestrand-Mechanismus und somit als Beitrag zur Entwicklung der pulmonalen Hypertonie in die Überlegung mit einbezogen werden [65].

Ferner wird beschrieben, dass durch Hyperkapnie das oben beschriebene Hypoxie-bedingte Remodeling potenziert wird [74]. Allerdings liegen auch kontroverse Daten vor, die zeigen, dass das gleichzeitige Vorliegen einer Hyperkapnie das Hypoxie-induzierte Remodeling zu hemmen scheint [75].

1.1.6 Respiratorische Insuffizienz, Atempumpeninsuffizienz und alveoläre Hypoventilation

Als respiratorische Insuffizienz wird ein Zustand bezeichnet, in dem ein suffizienter Gasaustausch nicht aufrechterhalten werden kann [76]. Das heißt, dass entweder die Oxygenierung des Blutes und/oder die Elimination von Kohlendioxid aus dem Blut unzureichend erfolgen [77]. Das respiratorische System, das auch zusammenfassend Atmungsorgan genannt werden kann, lässt sich in zwei Abschnitte einteilen: Der erste Teil besteht aus dem gasaustauschenden System, also der Lunge selbst. Der zweite Teil ist die sogenannte Atempumpe, die für die Ventilation der Lunge zuständig ist [78]. Die Atempumpe besteht aus dem Atemzentrum im ZNS, dem peripheren Nervensystem, der Atemmuskulatur mit ihren motorischen Endplatten sowie dem knöchernen Thorax [77,78].

Theoretisch können bei einem Defekt des Atmungsorgans beide Teile ursächlich sein. Pulmonale Störungen, also Störungen des gasaustauschenden Systems, führen in der Regel zu einer Hypoxämie bei Normo- bzw. Hypokapnie. Ist hingegen die Atempumpe betroffen, kommt es zur alveolären Hypoventilation. Dadurch tritt eine Hyperkapnie auf [77].

Die Ätiologie einer ventilatorischen Insuffizienz ist aufgrund der Komplexität der Atempumpe vielfältig [78,79]. Neben ZNS-Störungen, welche mit einem verminderten Atemantrieb einhergehen, und Problemen des neuromuskulären Apparates, sind es vor allem Störungen der Atemmechanik, die zur Atempumpeninsuffizienz und damit zur alveolären Hypoventilation führen. Beispiele hierfür sind Thoraxwanddeformitäten, extreme Überblähung bei Patienten mit COPD oder die Kyphoskoliose [77]. Auch eine gesteigerte Atemlast, z. B. bei einer Atemwegsobstruktion kann eine Ursache sein [78].

Pathophysiologisch kommt es zu einer Überbeanspruchung der Atemmuskulatur. Diese führt dann zur Ermüdung und schließlich zur Erschöpfung der Respirationsmuskulatur [77,78], was als Atempumpenversagen bezeichnet wird. Dies führt zur alveolären Hypoventilation, also zur Minderbelüftung des Alveolarraums. Dadurch kommt es zu einem ungenügenden Austausch zwischen der atmosphärischen Luft und dem Gasmisch in den Alveolen. Dies hat zur Folge, dass das im Körper gebildete Kohlenstoffdioxid, das in die Alveolen abgegeben wird, nicht in ausreichendem Maße aus den Alveolen abgeatmet werden kann. Dadurch kommt es zur Kohlendioxid-Retention mit der Folge eines erhöhten Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut [76,80]. Ebenso steigt der Kohlendioxidpartialdruck in den Alveolen an. Da durch den gesteigerten alveolären Kohlenstoffdioxidpartialdruck auch der Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen sinkt, kann es in der Folge zu einem erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck und damit einer Hypoxämie kommen [80].

Die ventilatorische Insuffizienz kann akut auftreten. In diesem Fall zeigt sich in der Blutgasanalyse eine respiratorische Azidose. Bei chronischer Atempumpeninsuffizienz sieht man durch die kompensatorische renale Retention von Bikarbonat einen ausgeglichenen pH-Wert [81].

Es wird umstritten diskutiert, ob bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz die Atemmuskulatur chronisch ermüdet oder ob die Hypoventilation Folge einer Anpassung des Atemzentrums ist, um eine Ermüdung zu verhindern [78].

1.1.7 Verschiedene Krankheitsbilder, die zur chronischen Atempumpeninsuffizienz führen

Die Ätiologie der Atempumpensuffizienz, welche wie oben beschrieben zur chronischen alveolären Hypoventilation und letztendlich zur chronischen pulmonalen Vasokonstriktion und zum pulmonalvaskulären Remodeling mit Entwicklung einer fixierten pulmonalen Hypertonie führen kann, ist vielfältig (vgl. Abbildung 2).

Ätiologie der ventilatorischen Insuffizienz			
Atemantriebsstörungen	Muskelschwäche	Störungen der Atemmechanik	Atemwegs-obstruktion
Primär Undine-Fluch-Syndrom Sekundär Hirnstamminfarkt Hirnstammtumor Narkotika Sedativa Metabolische Störungen Zentrale Schlafapnoe Myxödem	Muskulär Progressive Muskeldystrophie Polymyositis Steroidmyopathie Lupus erythematodes Hyperthyreose Unterernährung Inaktivität Neural Amyotrophe Lateralsklerose Spinale Muskelatrophie Poliomyelitis Multiple Sklerose Guillain-Barré-Syndrom Neuromuskulär Myasthenia gravis	Kyphoskoliose Thorakoplastik Lungengerüsterkrankungen Lungenüberblähung Rippenserienfraktur Obesitas-Hypoventilationssyndrom	COPD Asthma bronchiale Trachealstenose Stimmbandparese Tubusatmung Obstruktive Schlafapnoe

Abbildung 2: Ätiologie der respiratorischen Insuffizienz nach [78].

Es können verschiedene Erkrankungen zugrunde liegen. Hierbei sind das Obesitas-Hypoventilationssyndrom, die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die interstitiellen Lungenerkrankungen sowie die Atempumpeninsuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen zu nennen [37]. Im Folgenden soll auf die im Rahmen dieser Studie relevanten Erkrankungen eingegangen werden.

1.1.8 Pulmonale Hypertonie bei Obesitas-Hypoventilationssyndrom

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Übergewicht mit einem Body-Mass-Index (BMI) von $>25 \text{ kg/m}^2$. Adipositas liegt bei einem BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ vor. Das Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) wird als das gleichzeitige Vorhandensein einer Adipositas (engl. obesity) und einem im Wachzustand im arteriellen Blut gemessenem Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) von $>45 \text{ mmHg}$ definiert. Zudem müssen andere Ursachen für eine chronische Atempumpeninsuffizienz ausgeschlossen werden, um die Diagnose stellen zu können [82].

Die Prävalenz bzw. Inzidenz des Obesitas-Hypoventilationssyndroms nimmt parallel zu dem weltweit epidemischen Anstieg der schweren Fettleibigkeit deutlich zu [83–86]. Es wurde gezeigt, dass das schwere OHS als Multisystemerkrankung gesehen werden muss, welches mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht [87].

Eine Autopsie-Studie an 76 adipösen Personen zeigte eine erhöhte Prävalenz der pulmonalen Hypertonie im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe [88]. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzinsuffizienz ist eine bekannte Komorbidität des Obesitas-Hypoventilationssyndroms [85,89,90].

Es konnte gezeigt werden, dass eine große Anzahl der Patienten, welche an einem Obesitas-Hypoventilationssyndrom litten, auch von einer pulmonalen Hypertonie betroffen waren [91]. In aktuellen Studien waren es bis zu 71,4 % der Frauen und 61,9 % der Männer bzw. 63,3 % insgesamt [85,92]. In früheren Arbeiten wird von 50–88 % der Obesitas-Hypoventilationspatienten berichtet, die an peripheren Ödemen, pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz litten [24,83,90,93]. Davon abzugrenzen sind Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom oder Overlap-Syndromen. Hier ist das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie selten und allenfalls mild vorhanden [46]. Allerdings schließt das Vorliegen von nächtlichen obstruktiven Apnoe- oder Hypopnoe-Ereignissen laut American Academy of Sleep Medicine (AASM) ein Obesitas-Hypoventilationssyndrom nicht aus [94].

Es wird angenommen, dass die bei Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom tagsüber und nachts vorliegende Hypoxie, Hyperkapnie und die damit zusammenhängende Azidose der Entwicklung der pulmonalen Hypertonie zugrunde liegen [54, 95]. Es kommt aufgrund dessen zur oben beschriebenen reflektorischen Vasokonstriktion. Da es sich bei Patienten mit OHS meist um einen chronischen Zustand handelt, führt dies mit der Zeit zur fixierten pulmonalen Hypertonie mit Gefäßremodeling [54].

Auch andere Faktoren können zur Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei OHS-Patienten beitragen. Hier ist die Adipositas-bedingte restriktive Ventilationsstörung mit Verminderung der statischen Lungenvolumina sowie der maximalen Atemkraft zu nennen [54,96,97]. Auch der Atemwegswiderstand sowie die Atemarbeit nehmen im Vergleich zu Normalgewichtigen zu [98,99] und sind als Einflussfaktoren beschrieben worden [54].

Auch humorale Interaktionen wie z.B. die Leptinresistenz, welche zur Hypoventilation beitragen sollen [100], und der Mangel an Adiponectin, welcher zur systemischen Inflammation und zum pulmonalvaskulären Remodeling führen soll [101–104], werden als Ursachen der pulmonalen Hypertonie diskutiert [97]. Ein weiterer Punkt, der zum Schweregrad der Erkrankung beitragen kann, ist der große intrathorakale Druckunterschied, welcher während eines Atemzyklus bei einem adipösen Patienten herrscht. Es kommt während der Inspiration zu einem negativen Druck von bis zu -70 mmHg. Dies kann zu einer vermehrten rechtsventrikulären Füllung mit Verschiebung des Ventrikelseptums nach links führen. Dadurch kommt es zu einer Behinderung der linksventrikulären Füllung. Dies hat einen verminderten linksventrikulären Auswurf zur Folge und kann wiederum den pulmonalvenösen Druck erhöhen [54].

1.1.9 Pulmonale Hypertonie und alveoläre Hypoventilation bei COPD/Lungenemphysem

Das Auftreten einer sekundären pulmonalen Hypertonie ist häufig Folge einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) [105,106]. Allerdings ist die exakte Prävalenz unbekannt [107,108]. In der Literatur variieren die Angaben zwischen 20 % und 91 % [26,108–116]. Die Pathogenese der pulmonalen Hypertonie bei COPD ist vielfältig. Es werden verschiedene Faktoren

beschrieben, die bei COPD-Patienten zu einem erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) führen können. Die alveoläre Hypoxie wird allerdings als führende Ursache der pulmonalvaskulären Vasokonstriktion mit Entwicklung einer sekundären pulmonalen Hypertonie und bei chronischem Vorhandensein auch als Hauptursache des pulmonalvaskulären Remodelings bei COPD-Patienten genannt [26,29,41,117,118]. Aber auch die Hyperkapnie mit oder ohne respiratorische Azidose trägt zur pulmonalen Vasokonstriktion und Remodeling bei. Das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei COPD scheint wohl mit der Schwere der Obstruktion assoziiert zu sein [119]. Allerdings wurde gezeigt, dass die meisten Patienten mit stabil eingestellter COPD häufig auch eine moderate pulmonale Hypertonie haben. Auch pulmonalvaskuläres Remodeling wurde nicht nur bei End-stage-COPD-Patienten nachgewiesen, sondern ebenso bei Patienten mit mäßiggradiger COPD [26]. Und sogar bei Rauchern mit normaler Lungenfunktion wurde gezeigt, dass diese ebenfalls eine Verdickung der Intima der Pulmonalarterien entwickeln können [120].

Neben der Hypoxie-induzierten Vasokonstriktion, welche oben beschrieben wird, werden weitere Mechanismen genannt, die zur Pathogenese der pulmonalen Hypertonie beitragen.

Beispielsweise spielt die Entwicklung eines Lungenemphysems eine Rolle. Hierbei kommt es durch die chronische Inflammation zur Zerstörung des Lungenparenchyms. Dadurch nimmt der pulmonale Gefäßquerschnitt ab und es kommt zur Erhöhung des PVR [108,121,122]. Ein schweres Lungenemphysem geht auch immer mit Überblähung des Lungengewebes und mit Air-Trapping einher. Eine Annahme ist es, dass infolgedessen beide Ventrikel durch die überblähte Lunge komprimiert werden [123]. Der rechte Ventrikel wird dadurch an der Dilatation gehindert und es kommt zur Limitierung des Blutflusses im Lungenkreislauf, sodass die rechtsventrikuläre Vorlast ansteigt. Das wiederum kann zur Verminderung des linksventrikulären Auswurfs führen, da die linksventrikuläre Vorlast einerseits durch den verminderten rechtsventrikulären Auswurf, andererseits durch das erhöhte enddiastolische rechtventrikuläre Volumen (RVEDP) verringert wird. Die verminderte Vorlast führt dann

entsprechend des Frank-Starling-Mechanismus zu einem verminderten Schlagvolumen [108,124,125].

Weiterhin trägt die chronische Inflammation, welche eine bekannte Komponente der COPD ist, zur Pathogenese der PH bei. Es wird beschrieben, dass Zigarettenrauch zur Einwanderung von CD8-positiven T-Lymphozyten in die Adventitia der Pulmonalarterien führt. Unter anderem dadurch kommt es zur Verdickung der Gefäßwand [126]. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Level des proinflammatorischen Zytokins Interleukin 6 (IL-6) mit dem pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) korrelierte [127].

1.1.10 Pulmonale Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen

Bei den interstitiellen Lungenerkrankungen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Sie unterscheiden sich in der klinischen Präsentation und der Prognose. Dennoch haben diese Krankheiten eine chronische Inflammation und den fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms als gemeinsame Endstrecke gemein [128,129]. Beispiele für interstitielle Lungenerkrankungen sind die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) und die Lungenfibrose bei Kollagenosen wie der rheumatoiden Arthritis oder systemischen Sklerodermie. Aber auch granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose oder die exogen-allergische Alveolitis gehören zu den ILDs. Weiterhin sind Medikamenten-induzierte interstitielle Lungenerkrankungen, z. B. durch Amiodaron oder MTX, bekannt.

Die pulmonale Hypertonie ist eine häufige Komplikation der interstitiellen Lungenerkrankungen [130]. Sie geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Lungenfibrose einher [131,132]. Das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie wird als einer der Hauptgründe genannt, an dem beispielsweise Patienten mit einer systemischen Sklerodermie versterben [133,134]. Auch bei Sarkoidose-Patienten wird die sekundäre pulmonale Hypertonie als wichtiger Marker für eine verminderte Lebenserwartung genannt [135,136].

Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen variiert sehr stark [130]. Zum Beispiel bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), welche für eine Lungentransplantation gelistet wurden, wird in der

Literatur eine Prävalenz von 31–85 % angegeben [27,34,137]. Eine Studie, die 212 Patienten mit nicht näher klassifizierten interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht hatte, fand eine Prävalenz von 14 %. Sechs Prozent der Patienten hatten eine schwere pulmonale Hypertonie [130].

Die Mechanismen, die bei interstitiellen Lungenerkrankungen zur Entwicklung eines Lungenhochdrucks führen, sind noch nicht vollständig geklärt [138,139]. Die mit diesen Erkrankungen einhergehende chronische Hypoxie wird auch hier als ein maßgeblicher Faktor, der zur pulmonalen Vasokonstriktion und zum pulmonalvaskulären Remodeling führt, genannt. Ähnlich wie beim Lungenemphysem beschrieben, kommt es auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen zu Parenchymverlust durch den fibrotischen Umbau und ggf. Waabenbildung bei der IPF. Dies führt zur Verminderung des pulmonalen Gefäßbettquerschnitts, was die Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands nach sich zieht [27,139].

Fernerhin werden verschiedene Mediatoren wie z.B. Endothelin 1 (ET-1), Transforming Growth Factor β (TGF- β), Prostaglandin E2, Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 (BMP2) und Interleukin 6 (IL-6) genannt, welche sowohl bei der Progression der Lungenfibrose als auch bei der Ausbildung der pulmonalen Hypertonie eine Rolle zu spielen scheinen. Inwiefern diese Mediatoren unabhängig zu der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie im Kontext einer pulmonalen Fibrose beitragen, ist noch nicht gänzlich verstanden [138].

Eine Atempumpeninsuffizienz und die damit verbundene alveoläre Hypoventilation ist jedoch meist nicht die Ursache der PH bei interstitiellen Lungenerkrankungen. So sind diese restriktiven Lungenerkrankungen eher als Erkrankungen des Lungenparenchyms und somit als Störungen des Gasaustauschs zu verstehen.

1.1.11 Alveoläre Hypoventilation durch Störungen der Atemmechanik

Anatomische Deformitäten der Brustwand können durch Einschränkung der Atemmechanik die Ventilation so weit verschlechtern, dass hieraus eine alveoläre Hypoventilation resultieren kann. Beispiele für solche

Brustwanddeformitäten sind der Fibrothorax, Zustände nach Thorakoplastik sowie die Kyphoskoliose [80].

Bei der Kyphoskoliose handelt es sich um eine unphysiologische dorsal und gleichzeitig seitlich gerichtete Verkrümmung der Wirbelsäule.

Die Ätiologie der Kyphoskoliose ist vielfältig. Zu unterscheiden sind die kongenitale Kyphoskoliose sowie die haltungsbedingte Kyphoskoliose. Weiterhin kann sie bei Vitamin-D-Mangel, bei paraspinaler Muskelschwäche oder als Spätfolge der Tuberkulose auftreten. Außerdem können Erkrankungen wie die Syringomyelie, die Friedreich-Ataxie oder die Muskeldystrophie Duchenne mit einer Kyphoskoliose vergesellschaftet sein [30]. Durch die Verkrümmung der Wirbelsäule kommt es zur gestörten Compliance der Lunge, was wiederum zur alveolären Hypoventilation führen kann.

Neuromuskuläre Erkrankungen wie beispielsweise das Guillain-Barré-Syndrom, die amyotrophe Lateralsklerose, die Myasthenia gravis oder muskuläre Dystrophien können allerdings auch ohne das Vorliegen einer Kyphoskoliose zu einer alveolären Hypoventilation führen [80]. Ursächlich hierfür ist die mit diesen Erkrankungen einhergehende Muskelschwäche und die Dysfunktion der Motoneurone [80].

Die Zwerchfelldysfunktion wird als Schwäche oder Parese des Zwerchfells definiert [140]. Dies kann einerseits im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen vorkommen, aber auch isoliert bei traumatischer oder iatrogenen Genese auftreten. Auch bei der Zwerchfelldysfunktion kommt es zu einer mechanisch bedingten alveolären Hypoventilation und damit zur Hypoxämie und Hyperkapnie [80]. Daraus kann dann über oben beschriebene Mechanismen eine pulmonale Hypertonie entstehen.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Die Leitlinien fordern bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei zugrundeliegender Lungenerkrankung (Gruppe 3 nach Nizza-Klassifikation), zu denen auch Patienten mit alveolärer Hypoventilation gehören, als kausale Therapie, die Grunderkrankung zu behandeln [10,141–143].

Bei einer Untersuchung an COPD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie wurde festgestellt, dass die Applikation von Sauerstoff zur einer Stabilisierung der Hämodynamik [144], jedoch zu keiner Verbesserung dieser geführt hatte [144,145]. Eine weitere Studie hatte gezeigt, dass die alleinige nächtliche Sauerstofftherapie bei einem Kollektiv bestehend aus Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom und Brustwanddeformitäten keinen Effekt auf die pulmonale Hypertonie hatte [146].

Bei Patienten mit PH und zugrundeliegendem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom und Hyperkapnie konnte nachgewiesen werden, dass es durch die Behandlung mittels CPAP-Therapie zu einer Verbesserung der Blutgaswerte kommt [147], ein Effekt auf die Hämodynamik konnte nicht gezeigt werden [148]. Da wir davon ausgingen, dass – wie oben beschrieben – nicht nur die Hypoxie im Gewebe eine Rolle bei der Entwicklung der fixierten pulmonalen Hypertonie spielt, sondern auch die Hyperkapnie per se zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks und zum Remodeling führt, postulierten wir, dass die Verbesserung der Hyperkapnie einen signifikanten Effekt auf die pulmonale Hypertonie haben muss.

Zur effektiven Behandlung der bei chronischer Atempumpeninsuffizienz resultierenden Hyperkapnie wird allseitig die nicht-invasive intermittierende Selbstbeatmung mit positivem Druck (NIPPV) empfohlen [149]. So konnten bisher eine Reihe an positiven Effekten der NIPPV bei alveolärer Hypoventilation unterschiedlichster Ursache gezeigt werden. Bei Patienten mit Wirbelsäulen- oder Thoraxdeformitäten konnten nicht nur eine signifikante Verbesserung der tagsüber und nachts gemessenen Blutgase durch die NIPPV aufgezeichnet werden, sondern es wurden auch positive Auswirkungen auf Symptome und Lebensqualität der Patienten sowie funktionell relevante Auswirkungen auf die Atemmuskulatur und das gesamte Lungenvolumen gefunden [150,151]. Eine Reduktion von Tages symptomatik (Dyspnoe, morgendlicher Kopfschmerz, Tagesmüdigkeit) konnte bei Patienten mit Thoraxwanddeformitäten und NIPPV-Therapie im Gegensatz zur alleinigen Sauerstoffapplikation festgestellt werden [146]. Auch bei Patienten mit zugrundeliegenden neuromuskulären Erkrankungen (Muskeldystrophie Duchenne, amyotrophe Lateralsklerose)

konnte eine Besserung von Gesamtüberleben, Lebensqualität und Lungenfunktion nachgewiesen werden [152–154]. Insbesondere bei Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom konnte in einer Vielzahl von Studien die Effektivität der NIPPV-Therapie demonstriert werden. Es hatten sich signifikante Besserungen der Blutgase am Tage und in der Nacht aufzeichnen lassen [155–162]. Auch funktionell hatten die Patienten von der NIPPV-Therapie profitiert, was sich in der Zunahme von Vitalkapazität, expiratorischen Reservevolumen sowie der Atemmuskulaturkraft ($P < 0,01$) niederschlug [158,159,161]. Ebenso wird über eine Zunahme der Lebensqualität berichtet [155]. Dies wird durch die mit der Beatmungstherapie einhergehende Abnahme der Tagessymptomatik wie Dyspnoe, Vigilanzstörungen und Tagesmüdigkeit begründet [156,157,159,160,163]. Auch eine Verbesserung der subjektiven Schlafqualität wurde angegeben [155,160].

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass es bei OHS-Patienten unter Verwendung der intermittierenden BiPAP-Therapie über Monate hinweg zu einem Anstieg des Serumleptin-Spiegels kommt [162]. Es wird diskutiert, ob Leptin bei der Rekonvaleszenz der neuromuskulären Antwort auf Hyperkapnie eine Rolle spielen könnte [162].

Über die Effekte der NIPPV-Therapie auf die pulmonale Hypertonie bei chronischer Atempumpeninsuffizienz wurde bisher wenig berichtet.

Eine chinesische Arbeitsgruppe konnte anhand einer Fallstudie mit zwei Patienten, die an einer pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation litten, zeigen, dass sich die pulmonale Hypertonie 12 bzw. 22 Monate nach Einleitung einer NIPPV-Therapie nach echokardiographischen Kriterien deutlich verbessert hatte [164].

Jedoch ist die alleinige Einschätzung der pulmonalen Hypertonie mittels Echokardiographie nicht zuverlässig. So hatte eine Untersuchung von 74 Patienten gezeigt, dass die pulmonale Hypertonie bei 10 % der Patienten über die Echokardiographie nicht detektiert wird [165]. Eine invasive Bestimmung der Hämodynamik ist zur Diagnose und sicheren Verlaufsbeurteilung einer pulmonalen Hypertonie unabdingbar. Die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung wird auch bei Patienten mit chronischen

Lungenerkrankungen und einer vermuteten signifikanten PH in den aktuellen Empfehlungen des 6. Weltsymposium zur pulmonalen Hypertonie gefordert [143]. Bei 20 Patienten mit chronischer Atempumpeninsuffizienz, deren Genese eine ausgewählte Gruppe von seltenen restriktiven Ventilationsstörungen (11 Patienten mit Skoliose, 9 Patienten post Tuberkulose) war, war ein relevanter Effekt auf die Hämodynamik nach einem Jahr NIPPV-Therapie nachweisbar gewesen [145].

Eine Untersuchung der hämodynamischen Veränderungen von Patienten mit PH bei alveolärer Hypoventilation auf dem Boden von weniger seltenen Ventilationsstörungen wie beispielsweise dem häufig auftretendem OHS oder der COPD lag bisher nicht vor. Auch über die funktionellen Auswirkungen der NIPPV-Therapie bei PH-Patienten mit alveolärer Hypoventilation war bis dato nur wenig bekannt.

Daher sollte die Beantwortung dieser Fragestellungen Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und alveolärer Hypoventilation folgende Aspekte zu analysieren:

- den Zusammenhang zwischen pulmonaler Hämodynamik und Parametern von Atemmechanik und Gasaustausch
- den Zusammenhang zwischen pulmonaler Hämodynamik und funktioneller Kapazität
- den Einfluss der nicht-invasiven positiven Druckbeatmung auf die Hämodynamik
- den Einfluss der nicht-invasiven positiven Druckbeatmung auf die funktionelle Kapazität

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die vorliegende retrospektive klinische Studie wurde in der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Missioklinik Würzburg, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg, durchgeführt. Es wurde ein Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg eingeholt. Alle Patienten/-innen (Im Folgenden wird der Einfachheit halber sowohl für weibliche als auch männliche Patienten nur noch der Ausdruck „Patienten“ genutzt) willigten nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung per Unterschrift in die Studienteilnahme ein.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit gesicherter pulmonaler Hypertonie. Diese wurde definiert durch einen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg unter Ruhebedingungen bzw. > 50 mmHg unter Belastung. Im Ausnahmefall (Kontraindikation für die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung) war der Einschluss bei Vorliegen eines systolischen pulmonalarteriellen Drucks von > 55 mmHg nach Echokardiographiekriterien als Einschlusskriterium möglich.

Zusätzlich musste eine Hyperkapnie zur Diagnose einer alveolären Hypoventilation vorliegen. Diese wurde durch einen Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) von ≥ 45 mmHg am Tage definiert. Für die Einleitung der NIPPV-Therapie wurde ein mittlerer nächtlicher $p\text{CO}_2$ von > 55 mmHg als Grenzwert festgelegt.

Weiterhin war die Identifizierung eines der Atempumpeninsuffizienz zugrundeliegenden Krankheitsbilds notwendig. Dies geschah durch die behandelnden ärztlichen Mitarbeiter der Missioklinik. Von einer COPD oder einem Obesitas-Hypoventilationssyndrom wurde ausgegangen, wenn diese nach den gängigen Diagnosekriterien durch die verantwortlichen Ärzte diagnostiziert worden war.

Analog galt das für das Vorliegen einer Kyphosoliose oder einer Lungenfibrose.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronisch-thrombembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) oder pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) in Assoziation mit Shunt-Vitien, vaskulären Kollagenosen, porto-pulmonaler Hypertension, HIV-Infektion, Abusus von Drogen oder anderen Toxinen.

2.2 Zeitlicher Ablauf und Durchführung der Untersuchungen

Bei allen Patienten, welche sich unter der Verdachtsdiagnose einer pulmonalen Hypertonie vorgestellt hatten, wurde zunächst im Rahmen der Routinediagnostik nichtinvasive Diagnostik und bei erhärtetem Verdacht auch invasive Diagnostik gemäß der Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (ERS) [11] durchgeführt. Nach der Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung wurden zunächst ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane, eine Echokardiographie, ein 6-Minuten-Gehtest inklusive kapillärer Blutgasanalysen und eine Bodyplethysmographie inklusive Mundverschlussdruckmessung durchgeführt. Laborchemisch wurden N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), hoch-sensitives (hs)-Troponin und Harnsäure bestimmt. Bei einigen Patienten wurde auch eine Spiroergometrie durchgeführt, sofern das vom allgemeinen, respiratorischen und orthopädischen Zustand her möglich war. Zum Ausschluss von akuten oder chronischen Lungenembolien oder Lungenparenchymerkrankungen erfolgten eine Computertomographie des Thorax sowie eine Lungenszintigraphie. Hatte sich in der Echokardiographie ein erhöhter sPAP gezeigt, wurde zudem eine Rechtsherzkatheteruntersuchung veranlasst. Bei Patienten mit invasiv gesicherter PH wurde des Weiteren zum Ausschluss einer Porto-PH eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Die Patienten mit manifester PH und zudem vorliegender Hyperkapnie erhielten weiterhin eine kardiorespiratorische Polygraphie mit Kapnometrie zur Frage einer NIPPV-Indikation. Patienten, bei denen eine solche bestand, wurden in die Studie eingeschlossen und die erhobenen Untersuchungsergebnisse als

Baseline-Werte retrospektiv ausgewertet. Im Anschluss wurde eine nicht-invasive Selbstbeatmung mit positivem Druck im sogenannten BiPAP-Modus (NIPPV) eingeleitet. Die Höhe des Beatmungsdruckes wurde nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes gewählt.

Nach drei Monaten wurden im Rahmen der Follow-up-Untersuchung bei allen Patienten die oben genannten Untersuchungen wiederholt und die Daten des verwendeten Beatmungsgeräts zur Einschätzung der Adhärenz ausgelesen. Anhand der Nutzungstage und Therapiestunden wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltete Patienten mit einer Gerätenutzung an $\geq 50\%$ der Tage und eine Therapiedauer von ≥ 4 h pro Tag. Wurde die NIPPV-Therapie an $< 50\%$ der Tage oder < 4 h pro Tag verwendet, wurden die Patienten der zweiten Gruppe zugeordnet.

2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zunächst erfolgte die Erhebung der Anamnese. Hierbei wurden insbesondere nach den Symptomen Dyspnoe in Ruhe oder unter Belastung, Zyanose sowie peripheren Ödemen gefragt. Außerdem wurde zur Einschätzung der Belastbarkeit abgefragt, wie viele Stockwerke die Patienten noch ohne Pause laufen können. Anhand dessen wurde die WHO-Funktionsklasse festgelegt.

Des Weiteren erfolgte eine komplette internistische Untersuchung. Hier wurden auch Körpergröße und Körpergewicht dokumentiert.

Beides wurde durch einen ärztlichen Mitarbeiter der Lungenhochdruckambulanz der Missioklinik vorgenommen.

2.2.2 Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) in Ruhe wurde bei jedem Patienten durch geschultes Fachpersonal mithilfe des ECG 550020728[®] (GE Medical Systems, Germany) in allgemein üblicher Weise angefertigt. Die Auswertung erfolgte durch ärztliches Personal der Lungenhochdruckambulanz der Missioklinik Würzburg. Hierbei wurde vor allem auf bei pulmonaler Hypertonie typische Befunde wie z.B. Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie wie einen inkompletten oder kompletten Rechtsschenkelblock oder ein Rechtslagetyp geachtet.

2.2.3 Bodyplethysmographie und Mundverschlussdruckmessung

Zur Detektion einer möglichen obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörung wurde bei allen Patienten eine Lungenfunktion angefertigt. Die Untersuchungen wurden von eingewiesenem Fachpersonal mit dem Masterscreen Body/Diff® der Firma CareFusion (Höchberg, Germany) durchgeführt. Das Gerät wurde in den vorgeschriebenen Intervallen jährlich gewartet und täglich gegen den tagesaktuellen Atmosphärendruck geeicht. Ferner wurden vor Beginn der Untersuchung Körpergröße und -gewicht zur Errechnung der individuellen Normwerte durch die im Gerät integrierte Software ermittelt. Es wurden eine Spirometrie mit Aufzeichnung der Fluss-Volumen-Kurve, Bodyplethysmographie sowie eine Kohlen-Monoxid-Transfermessung nach der Single-Breath-Methode durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Mundverschlussdruckmessung zur Beurteilung einer möglichen Atempumpeninsuffizienz mit Ermittlung der Atemlast (P 0,1) und der maximal möglichen Atemmuskelfkraft (P_{imax}).

2.2.4 Transthorakale Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie (TTE) unter Ruhebedingungen mit Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion vorgenommen. Diese wurde durch einen erfahrenen Untersucher mit einem Echokardiographie-Gerät vom Typ Vivid 7® der Firma GE Medical Systems (Solingen, Deutschland) nach den Leitlinien der American Society of Echocardiography [166] und der European Association of Echocardiography [167] durchgeführt und so die hier empfohlenen Parameter wie folgt bestimmt. Die Patienten wurden hierfür zunächst in halblinker Seitenlage gelagert und mit EKG-Elektroden versehen.

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine morphologische Beurteilung der Herzhöhlen. Der rechte Ventrikel (RV) wurde enddiastolisch, also am Beginn des QRS-Komplexes bzw. direkt nach dem Schluss der Mitralklappe, in einem auf den rechten Ventrikel fokussierten, nicht verkürzten apikalen Vierkammerblick vermessen. Ein basaler Durchmesser von > 42 mm sowie ein longitudinaler Durchmesser von > 86 mm wurden als eine abnorme Vergrößerung des rechten Ventrikels gewertet. Die Größe des rechten Atriums (RA) wurde endsystolisch und damit unmittelbar nach dem Öffnen der Mitralklappe im apikalen

Vierkammerblick gemessen. Als pathologisch wurden eine rechtsatriale Fläche von $>18 \text{ cm}^2$, eine rechtsatriale Länge $>53 \text{ mm}$ und ein rechtsatrialer - Durchmesser von $>44 \text{ mm}$ gewertet. Außerdem erfolgte die Bestimmung der rechtsventrikulären Wandstärke in der Diastole von subkostal im M-Mode. Eine Wanddicke von $>5 \text{ mm}$ sprach für eine Rechtsherzhypertrophie.

Zur Einschätzung der rechtsventrikulären systolischen Funktion wurden die Parameter TAPSE (tricuspid anular plane systolic excursion) und RIMP (myokardialer Performance-Index des rechten Ventrikels) herangezogen. Die TAPSE entspricht der Distanz der Bewegung des Trikuspidalklappenannulus während der Systole in Richtung apikal und wird mithilfe der M-Mode-Einstellung im Vierkammerblick gemessen. Eine TAPSE von $<20 \text{ mm}$ sprach für eine rechtsventrikuläre systolische Dysfunktion.

Beim RIMP handelt es sich um einen Index zur Einschätzung der globalen – also systolischen und diastolischen – rechtsventrikulären Funktion. Er ist der Quotient aus der rechtsventrikulären Ejektionszeit und der Summe der isovolumetrischen Zeiten, welche der Summe der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) und der isovolumetrischen Kontraktionszeit (IVCT) entspricht. Die Summe der isovolumetrischen Zeiten wurde indirekt bestimmt. Im apikalen Vierkammerblick wurde hierfür mithilfe des PW-Dopplers das Intervall zwischen Trikuspidalklappenschluss und -öffnung gemessen. Subtrahiert man davon das Intervall der Ausflusszeit des rechten Ventrikels, welches in der parasternalen Achse mittels gepulstem Doppler über der Pulmonalklappe bestimmt wird, erhält man die Summe der isovolumetrischen Zeiten. Als Grenzwert zählte ein RIMP von $>0,50$ als Indikator für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion.

Zur Einschätzung der Hämodynamik wurde der systolische pulmonalarterielle Blutdruck (sPAP) abgeschätzt. Dieser Messung liegt die bekannte Korrelation zwischen dem transtrikuspidalen Druckgradienten und dem trikuspidalen Rückflussjet vom rechten Atrium zum rechten Ventrikel während der Systole zugrunde. Zur Messung des trikuspidalen Rückflussjets musste definitionsgemäß bei allen Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz vorliegen. Mithilfe des farbcodierten und der continuous wave (cw-) Doppleruntersuchung wurde die maximale Geschwindigkeit des trikuspidalen

Refluxjets (TRV_{max}) bestimmt. Dies geschah in verschiedenen Schallkopfpositionen, da die Messung der Refluxjetgeschwindigkeit winkelabhängig ist. Die höchste gemessene Geschwindigkeit wurde zur Berechnung des systolischen rechtsventrikulären Druckgradienten herangezogen, wie es in den oben genannten Leitlinien empfohlen wird. Hierzu wurde der nach Weite und Kaliberschwankung der unteren Hohlvene abgeschätzte rechtsatriale Druck hinzugerechnet [166].

Über die folgende modifizierte Bernoulli-Gleichung kann zunächst der trikuspidale Druckgradient mithilfe der maximalen Geschwindigkeit des Refluxjets (TRV_{max}) berechnet werden:

$$\text{maximaler trikuspidaler Druckgradient} = TRV_{max}^2 \cdot 4$$

Im Anschluss kann der systolische rechtsventrikuläre Druck nach folgender Gleichung errechnet werden:

$$RVSP = \text{maximaler trikuspidaler Druckgradient} + RA\text{-Druck}$$

Beim Fehlen einer Pulmonalklappenstenose wurde der systolische rechtsventrikuläre Druck mit dem systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) gleichgesetzt.

Diese Berechnungen erfolgten mittels der im Echokardiographie-Gerät hinterlegten Software.

2.2.5 6-Minuten-Gehtest und kapilläre Blutgasanalyse

Zur Beurteilung der funktionellen Leistungsfähigkeit wurde ein 6-Minuten-Gehtest (6MWT) gemäß der Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) [168] sowie den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) [169] durchgeführt. Diese Untersuchung erfolgte durch ausgebildete medizinisch-technische Assistentinnen (MTA). Eine Einweisung in die standardisierte Durchführung des Tests war zuvor für alle beteiligten MTAs erfolgt. Die Untersuchungen wurden jeweils auf dem gleichen, 30 m langen, ebenen Klinikflur durchgeführt. Markierungen alle drei Meter im Verlauf der

Strecke sowie eine Kennzeichnung der Umkehrpunkte waren vorhanden. Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten festes Schuhwerk und geeignete, bequeme Kleidung trugen und bis 2 Stunden vor Testbeginn keine körperliche Anstrengung erfolgt war. Medikamente wurden wie gewohnt eingenommen. Wenn bereits eine Sauerstofflangzeittherapie (LTOT) bestand, wurde diese mit den entsprechenden Sauerstoffflussraten auch während des Tests fortgeführt. Auch Gehhilfen (z. B. Gehwagen, Gehstock) wurden wie gewohnt benutzt. Vor Beginn wurden die Patienten von der durchführenden MTA über die Durchführung des Tests belehrt und angewiesen, innerhalb von sechs Minuten so weit wie möglich zu gehen. Wenn nötig waren Pausen erlaubt. Die Messung der Zeit erfolgte durch eine Stoppuhr (Hanhart 1882 Mesotron). Die Rundenzahl wurde mithilfe eines Rundenzählers gezählt. Nach Ablauf der sechs Minuten wurde der Patient gebeten, umgehend stehen zu bleiben. Aus den gezählten ganzen Runden und der zurückgelegten Teilstrecke bei Ablauf der sechs Minuten wurde die Gesamtgehstrecke (6MWD) in Metern ermittelt und auf eine gerade Meteranzahl auf- bzw. abgerundet.

Vor Testbeginn, nach einer mindestens 10-minütigen Ruhepause, und direkt nach Ablauf des Tests wurden Blutdruck und Puls gemessen. Zudem wurde jeweils eine kapilläre Blutgasanalyse (kBGA) in Ruhe und unmittelbar bei Testende mithilfe eines Blutgasanalysators vom Typ ABL 800 Basic® der Firma Radiometer (Cadolzburg, Deutschland) angefertigt. Vor der Untersuchung wurde ein Ohrläppchen mit Finalgon® Wärmecreme bestrichen. Danach wurde die Creme zehn Minuten dort belassen, um eine Hyperämisierung des Ohrläppchens zu erreichen. Zudem wurden die Patienten gebeten, jeweils vor und nach der Untersuchung den Grad der Dyspnoe sowie der Erschöpfung anhand der modifizierten Borg-Skala anzugeben.

Alle erhobenen Parameter wurden in ein standardisiertes Formular (siehe Abbildung 3) eingetragen.

6 Minuten-Gehtest

Patientendaten

Name:	Größe:	Datum:
Vorname:	Gewicht:	Uhrzeit:
Geb-Datum:	Station:	

Indikation

Belastungsdyspnoe/Objektivierung	Sauerstofflangzeittherapie	Verlaufskontrolle
Belastungshypoxämie	geplant	Belastbarkeit

Sauerstoffapplikation während Gehtest

Sauerstoffgabe in Ruhe	Flow	l/min
Sauerstoffgabe in Belastung	Flow	l/min

Vitalparameter/Symptome

	Testbeginn	Testende
Herzfrequenz		
Blutdruck		
Dyspnoe (Borg-Skala)		
Erschöpfung (Borg-Skala)		
Beklemmung im Brustkorb		
Schwindel		
Beinschmerzen		

Testabbruch

Ja	Wegen
Nein	-----

Testunterbrechung

Ja	Wegen	Wie oft
Nein	-----	-----

Mit Gehhilfe

Ja
Nein

Rundenzahl x30 + m	Gesamtstrecke im m	Sollstrecke in m
-----------------------	--------------------	------------------

Mitarbeiter	Unterschrift
-------------	--------------

Abbildung 3: Formular 6-Minuten-Gehtest, Missioklinik Würzburg.

2.2.6 Spiroergometrie

Alle Patienten, die seitens des Allgemeinzustandes, des respiratorischen Systems und der orthopädischen Befunde dazu in der Lage waren, durchliefen eine Fahrrad-Spiroergometrie (engl. Cardiopulmonary Exercise Testing [CPET]), um die globale Leistungsfähigkeit zu beurteilen. Dies erfolgte nach den Empfehlungen der ATS, dem American College of Chest Physicians

(ACCP) sowie der DGP [169, 170] mithilfe des Spiroergometrie-Systems (Masterscreen CPX[®], CareFusion, Hoechberg, Germany) sowie einem Stand-Ergometer (E-Bike basic plus, GE Medical Systems, Solingen, Germany). Die Untersuchung wurde durch geschulte MTAs nach standardisiertem Vorgehen durchgeführt. Der zuständige Arzt war während der gesamten Untersuchung unmittelbar verfügbar.

Vor Beginn der Spiroergometrie wurde der zu Untersuchende über den Ablauf der Untersuchung informiert und darauf hingewiesen, dass Symptome wie thorakale Missempfindungen, Schwindel, Dyspnoe, aber auch muskuläre Erschöpfung umgehend der MTA mitgeteilt werden sollten. In der Vorbereitung wurde der Volumensensor TripleV[®] erneuert sowie eine Volumen- und Gaseichung durchgeführt. Nach dem Aufsetzen des Patienten erfolgte eine individuelle Anpassung des Ergometers; insbesondere wurde die Sattelhöhe angepasst. Anschließend wurden dem Patienten 12-Kanal-EKG, Blutdruckmanschette sowie die Mund-Nasen-Maske angelegt. Die Belastung erfolgte mittels Rampenbelastung mit einer Steigerung von 25 Watt alle zwei Minuten. Über alle Phasen der Spiroergometrie erfolgte eine Atemgasanalyse mit Atemvolumenmessung und Messung der Konzentrationen der Atemgase mittels Druckdifferenz-Fluss-Sensor (Pneumotachograph). Hierbei wurden die expiratorischen Konzentrationen von Kohlendioxid und Sauerstoff zur Bestimmung der O₂-Aufnahme (VO₂) und CO₂-Abgabe (VCO₂) mittels Breath-by-breath-Analyse ermittelt. Die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak) wurde ebenso aufgezeichnet. Auch wurden die Ventilation ($\dot{V}E$) sowie das Atemminutenvolumen (VE), was dem gesamten expiratorischen Volumen über die Zeiteinheit entspricht, über den Pneumotachograph der Mund-Nasen-Maske gemessen. Zudem erfolgte die Bestimmung von Atemfrequenz und Atemzugvolumen (VT). Weiterhin wurden regelmäßig systolische und diastolische Blutdruckwerte sowie kontinuierlich das EKG und darüber die Herzfrequenz aufgezeichnet.

Ferner erfolgte die Entnahme und Analyse von kapillären Blutgasproben aus dem zuvor hyperämisierten Ohrläppchen in Ruhe und unter Maximalbelastung.

Am Ende der Spiroergometrie wurden maximale Wattleistung sowie Grund des Abbruchs der Untersuchung dokumentiert.

Über diese primär gemessenen Größen wurden weitere Parameter durch das Spiroergometrie-System Masterscreen CPX[®] berechnet. Diese Parameter waren unter anderem die Atemreserve (BR), die Herzfrequenzreserve (HRR), die alveolär-kapillare Partialdruckdifferenz für Sauerstoff ($P_{a-c}DO_2$), die alveolär-kapillare Partialdruckdifferenz für Kohlendioxid ($P_{a-c}ETCO_2$) sowie der endexpiratorisch gemessene CO_2 -Partialdruck für Kohlendioxid ($P_{ET}CO_2$).

Es wird in der klinischen Anwendung davon ausgegangen, dass das kapilläre Blut dem arteriellen Blut gleichzusetzen ist. Daher wird im Folgenden statt dem formal korrekten Begriff alveolär-kapillarer Partialdruckdifferenz für Sauerstoff ($P_{a-c}DO_2$) der Begriff alveolär-arterielle Partialdruckdifferenz für Sauerstoff ($P_{a-a}DO_2$) sowie statt alveolär-kapillare Partialdruckdifferenz für Kohlendioxid ($P_{a-c}ETCO_2$) die Bezeichnung arterio-alveoläre Partialdruckdifferenz für Kohlendioxid ($P_{a-a}ETCO_2$) verwendet. Dies entspricht der gängigen Praxis.

Durch das Auftragen der Ventilation (\dot{V}_E) gegen die CO_2 -Abgabe (V_{CO_2}) entstand eine Regressionsgerade. Die Steigung dieser Gerade diente zur Abschätzung der Atemeffizienz und wurde als dimensionslose \dot{V}_E/V_{CO_2} -Slope angegeben. Nach Untersuchungsende wurde die aerob-anaerobe Schwelle (AT) an der Stelle in Feld 6 der Wassermann-Grafik festgelegt an der es zu einem konstanten Anstieg E_{QO_2} (Atemäquivalent für Sauerstoff) gekommen war und gleichzeitig E_{QCO_2} (Atemäquivalent für Kohlendioxid) noch konstant blieb (siehe Abbildung 4). So konnte unter anderem die Sauerstoffaufnahme bei AT ($\dot{V}_{O_2} AT$) bestimmt werden.

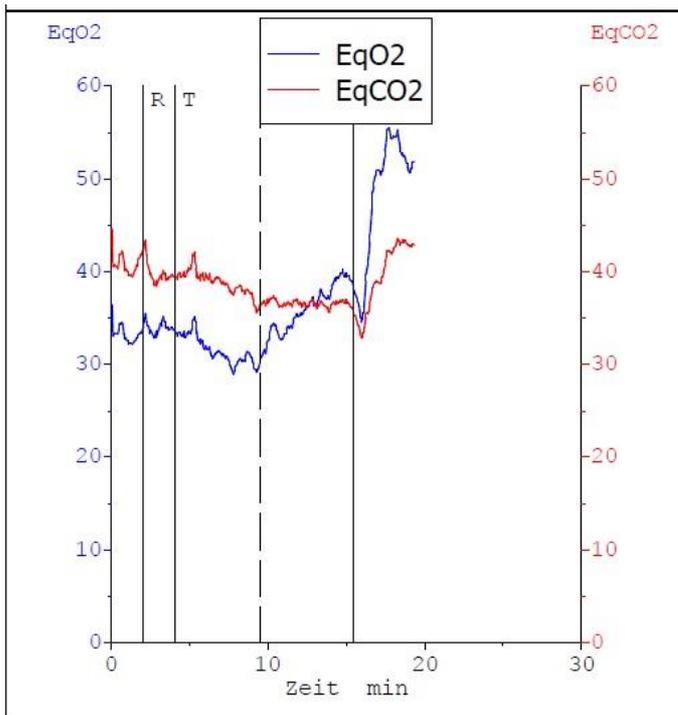


Abbildung 4: Bestimmung der aerob-anaeroben Schwelle (AT) mithilfe Feld 6 der Wassermann-Grafik. Die AT ist durch die gestrichelte Linie dargestellt und wurde an die Stelle gelegt, an der die Kurve von EQO_2 konstant anstieg, die Kurve von $EQCO_2$ noch konstant blieb.

2.2.7 Labordiagnostik

Als Verlaufparameter wurden die Harnsäure-, NT-proBNP- und hs-Troponin-Spiegel der Patienten erfasst. Die Bestimmung der Spiegel geschah durch die Mitarbeiter des Labors der Missioklinik mit einem Gerät mit dem Namen ECLIA (Elecys 2010, Roche Diagnostik, Germany).

2.2.8 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer pulmonalen Hypertonie wurde die invasive Messung der pulmonalen Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung gemäß der europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie von 2009 sowie der Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz von 2010 durchgeführt [10, 11, 171, 172, 172].

Eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten über Notwendigkeit, Ablauf, Nutzen, Komplikationen und Risiken der Untersuchung erfolgte mindestens 24 Stunden im Voraus. Vor Beginn der Untersuchung wurde

das Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung sowie ausreichender Blutgerinnungswerte von $\text{INR} \geq 2,0$ überprüft.

Als Zugangsweg wurde die Vena jugularis interna rechts oder links gewählt. Diese wurde zunächst mithilfe von Ultraschall identifiziert und im Anschluss eine Lokalanästhesie mittels Mepivacain (Mecain®) sowie die Hautdesinfektion und das sterile Abdecken des betroffenen Bereichs mithilfe eines Lochtuchs vorgenommen.

Daraufhin wurde eine Gefäßschleuse (PSI-Set: 8,5 FR, Arow International Inc., USA) mittels modifizierter Seldinger-Technik eingebracht. Über diese wurde ein Swan-Ganz-Katheter eingeführt, nachdem dieser zuvor entlüftet und dessen einwandfreie Funktion überprüft worden war. Bei dem verwendeten Katheter handelte es sich um einen 7F-Thermodilutionskatheter der Marke Smith Medical (Grasbrunn, Deutschland) (Abbildung 5).

Dieser verfügte über einen proximalen sowie einen distalen Schenkel und einen aufblasbaren Latexballon an der distalen Katheterspitze. Das proximale Lumen diente zum Spritzen von gekühltem Natriumchlorid im Rahmen der Messung des Herzzeitvolumens (HZV). Am distalen Schenkel wurde der Druckwandler angeschlossen und mit dem Messplatzmonitor (IntelliVue MP70 [M8007A]®, Philips Medizinsysteme, Böblingen, Deutschland) verbunden. Hiermit konnten die am distalen Ende des Katheters gemessenen Druckkurven aufgezeichnet werden. Zudem verfügte der Katheter über einen Thermistor, welcher über einer Thermistorzuleitung ebenfalls mit dem Monitor verbunden und bei der Messung des HZVs verwendet wurde.

Nach Einbringen des Katheters wurde dieser von einer Schutzhülle umgeben, um während der gesamten Verweildauer das Sterilbleiben des Katheters auch bei Neuplatzierungen und Positionsänderungen zu gewährleisten. Die folgende Abbildung 5 zeigt ein Bild des verwendeten Katheters.

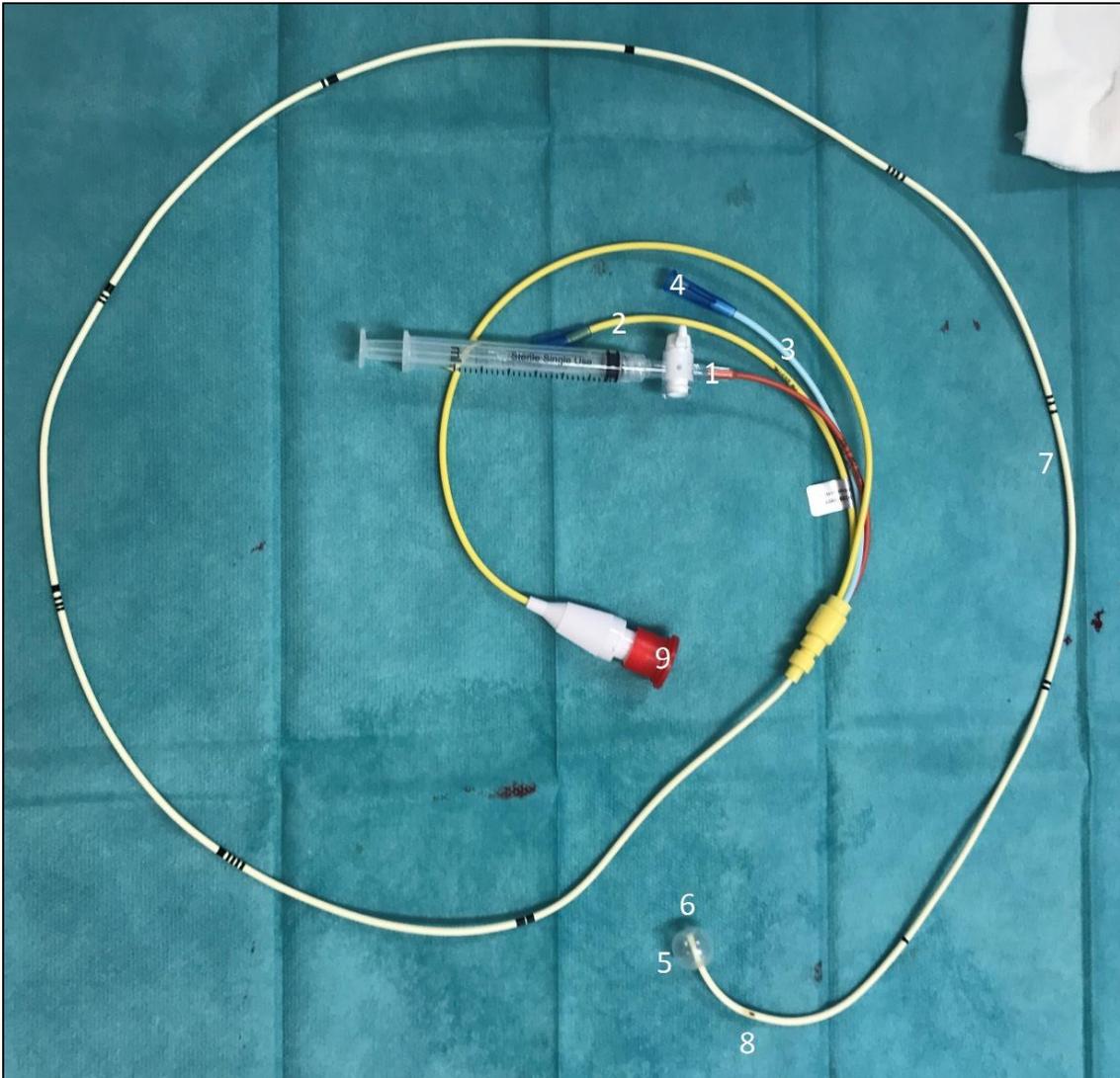


Abbildung 5: Swan-Ganz-Katheter: 1 Ballonzuleitung; 2 distaler Schenkel; 3 proximaler Schenkel; 4 Thermistorzuleitung; 5 aufgeblasener Ballon; 6 Mündung des distalen Schenkels; 7 Mündung des proximalen Schenkels; 8 Temperaturfühler; 9 Anschluss für Messgeräte.

Der Katheter wurde durch die Schleuse eingebracht und vorgeschoben bis er sich sicher in der Vena jugularis interna befand. Anschließend wurde der Katheter bis auf Höhe des rechten Atriums (RA) vorgeschoben. In dieser Position wurde die Kalibrierung des Monitorsystems (hydrostatischer Nullabgleich) vorgenommen. Der Druckwandler musste zuvor auf die Höhe des rechten Vorhofs manuell eingestellt werden, da der Druck an der Oberfläche des rechten Vorhofs als Nullpunkt festgelegt wurde. Die Nullpunktbestimmung wurde nach Burri mithilfe einer Thoraxschublehre, wie auf Abbildung 6 zu sehen ist,

vorgenommen [173]. Diesem Verfahren liegt die Annahme zugrunde, dass sich der rechte Vorhof bei $\frac{3}{5}$ des Thoraxdurchmessers befindet [173].



Abbildung 6: Nullpunktbestimmung nach Burri mithilfe der Thoraxschublehre. Der Nullpunkt liegt bei $\frac{3}{5}$ des Thoraxdurchmessers.

Danach wurde der Katheter mit aufgeblasenem Ballon mit 2 ml Luft gefüllt und über den rechten Ventrikel bis in die Pulmonalarterie entlang des Blutstroms passiv eingeschwenkt.

Die Kontrolle der jeweiligen Position der Katheterspitze erfolgte anhand der typischen Druckkurven für den rechten Vorhof (Abbildung 7), den rechten Ventrikel (Abbildung 8), die Pulmonalarterie (Abbildung 9) sowie in Verschlussdruck-Position (Abbildung 10).

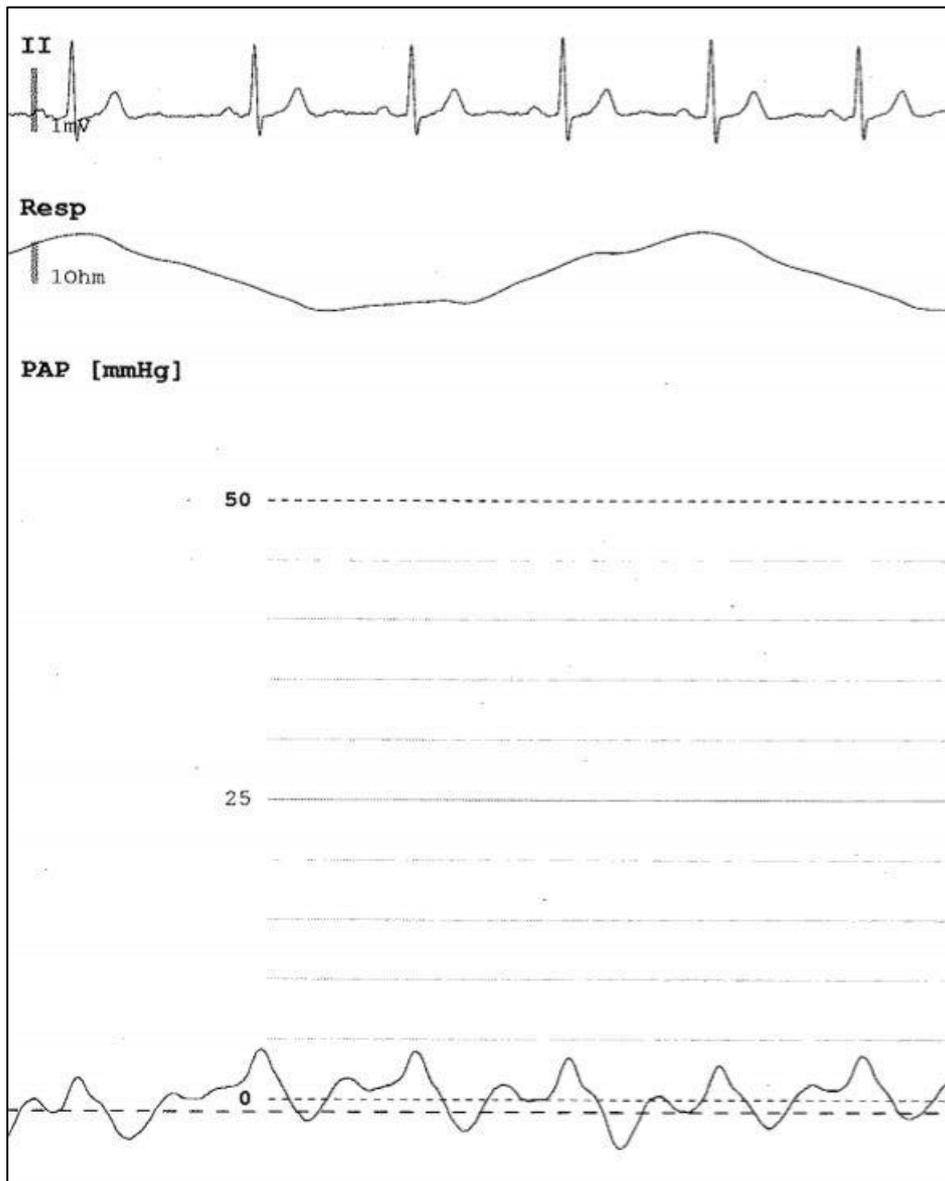


Abbildung 7: Druckkurve rechter Vorhof.

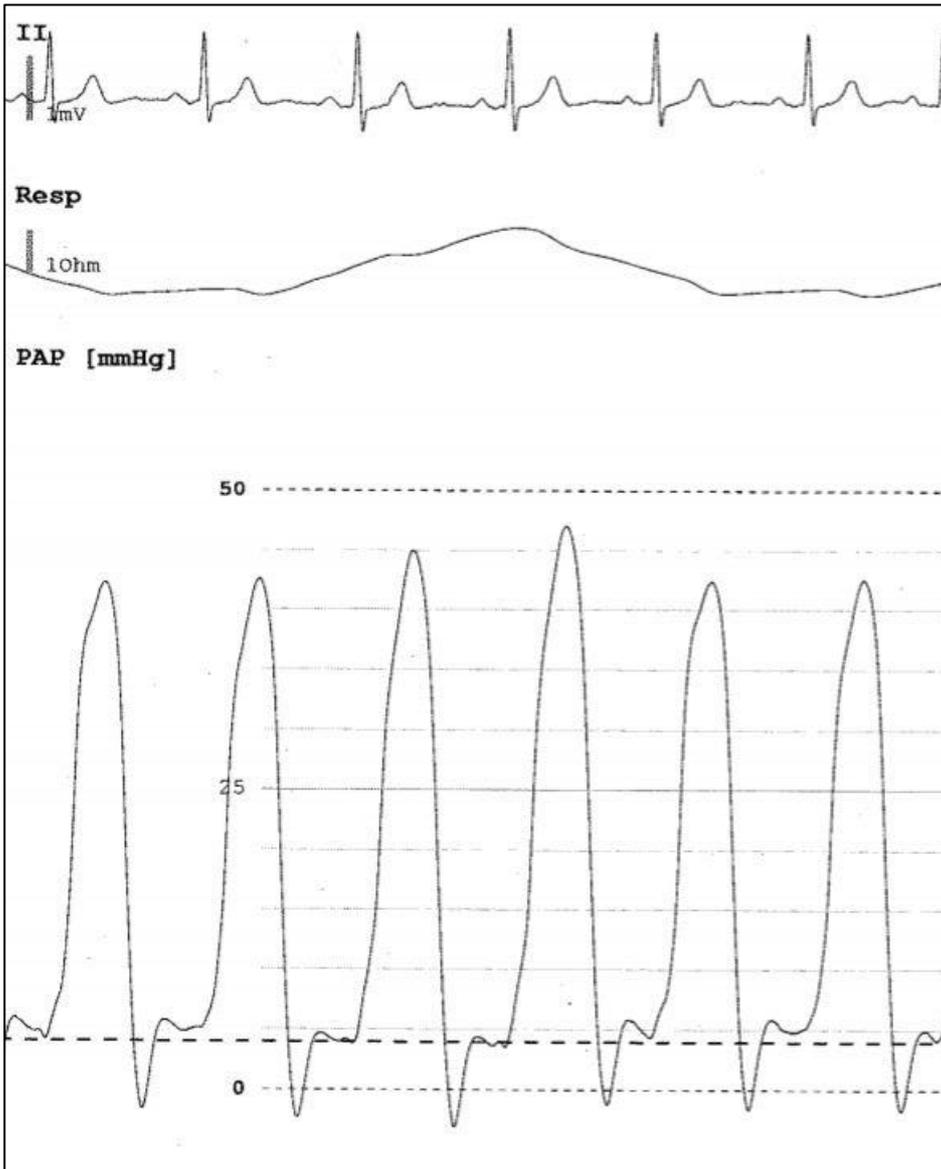


Abbildung 8: Druckkurve rechter Ventrikel.

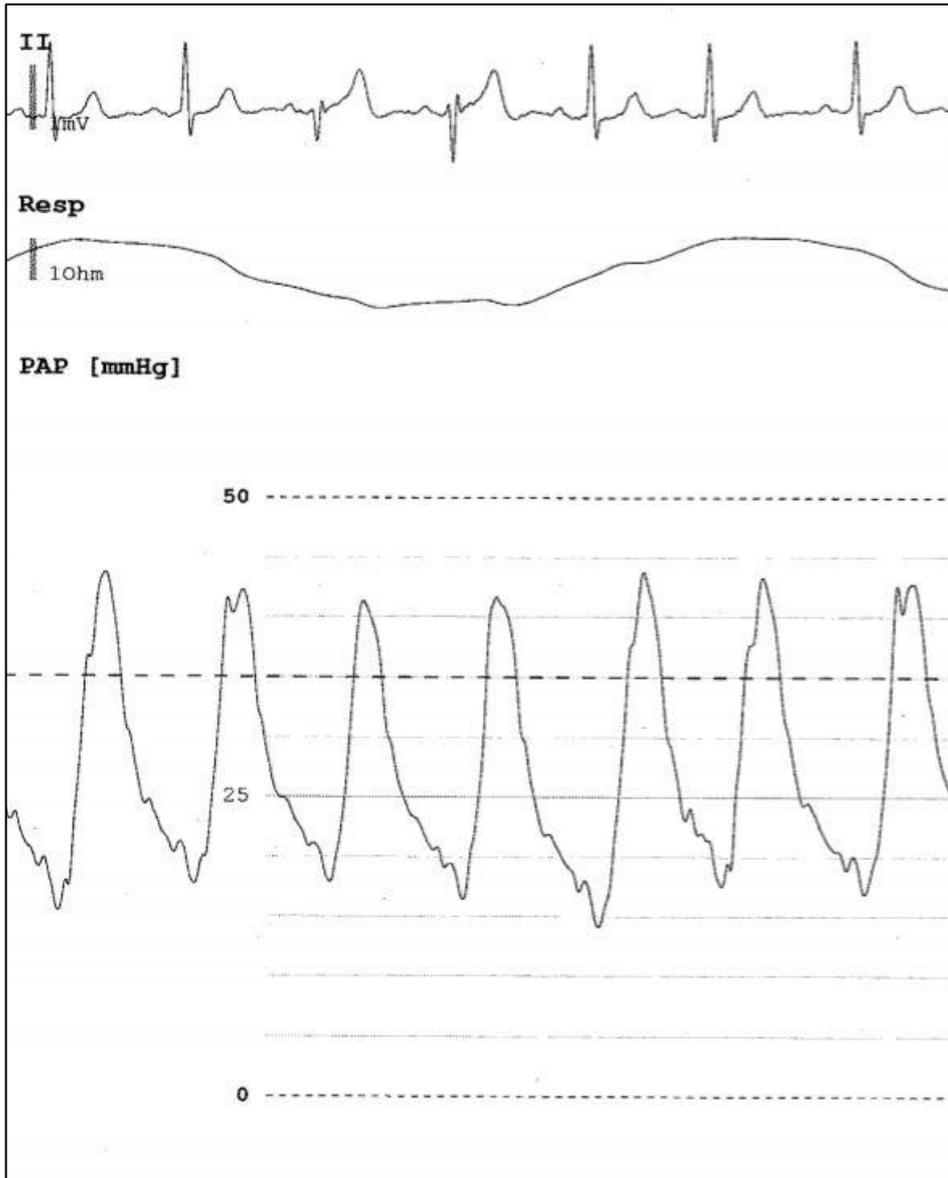


Abbildung 9: Druckkurve Pulmonalarterie.

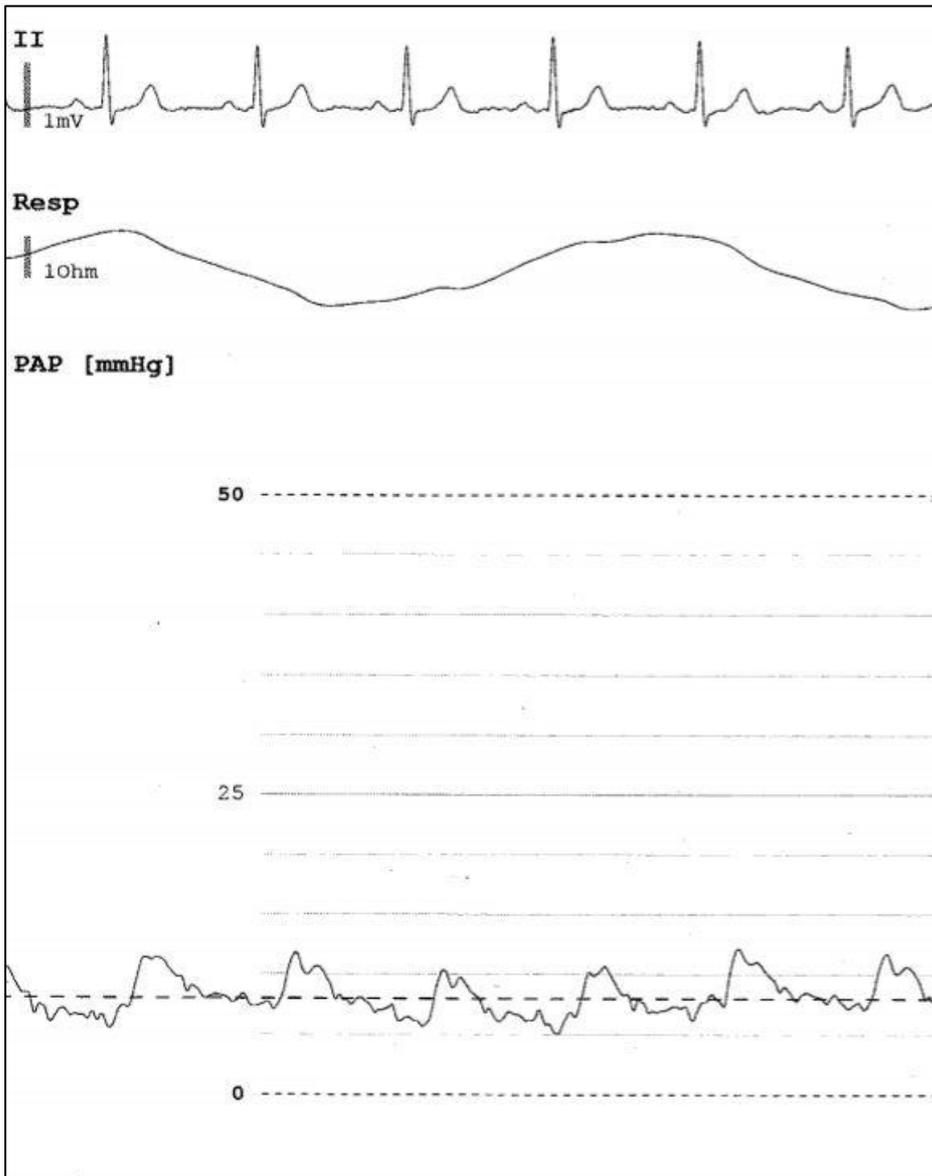


Abbildung 10: Druckkurve pulmonal-arterieller Verschlussdruck.

Im Verlauf der Untersuchung erfolgte die Messung der relevanten hämodynamischen Parameter.

Durch Druckmessung im rechten Vorhof bzw. Ventrikel wurde der rechtsatriale bzw. rechtsventrikuläre Druck (RAP, RVP) bestimmt. In der Pulmonalarterie wurde der pulmonalarterielle Druck während Systole und Diastole (sPAP, dPAP) gemessen sowie der sich daraus ergebende pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP) bestimmt.

Zudem wurde der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) bestimmt. Dabei wurde der Katheter so weit in die Pulmonalarterie eingeschwenkt, bis diese

durch den Ballon komplett verschlossen war (Verschlussdruck-Position) und der Druck am distalen Ende des Katheters gemessen.

Außerdem erfolgte die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) mittels Thermodilutionsmethode. Hierfür wurde ein definierter Bolus von 10 ml gekühlter Kochsalzlösung über den proximalen Schenkel im Bereich des rechten Vorhofs gespritzt und die Änderung der Bluttemperatur mithilfe des Thermistors in der Pulmonalarterie durch den Messplatzmonitor aufgezeichnet. Aus der sich ergebenden Kurve konnte das Herzzeitvolumen errechnet werden. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis sich drei plausible Messungen ergaben. Aus diesen wurde der Mittelwert gebildet.

Im Ausschuss konnten der transpulmonale Gradient (TPG), Herzindex (CI) und der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) aus den gemessenen Parametern berechnet werden. Hierzu wurden folgende Formeln verwendet:

$\text{TPG} = \text{mPAP} - \text{PCWP} \text{ (mmHg)}$ $\text{CI} = \text{HZV}/\text{Körperoberfläche} \text{ (l/min/m}^2\text{)}$ $\text{PVR} = \text{TPG}/\text{HZV} \cdot 80 \text{ (dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)}$
--

Zum Ausschluss eines Links-Rechts-Shuntvitiums erfolgte zudem eine Etagenoxymetrie. Die Ergebnisse wurden in nachfolgendem Formular dokumentiert (Abbildung 11):

Rechtsherzkatheterprotokoll - Missionsärztliche Klinik Würzburg						
Patient:			Indikation:			
Untersuchungsnr.:			Datum:		Etagenoxymetrie	
Meßdaten	Ruhe O2 Dosis	Ruhe mit O2/SaO2<90%, O2-Flow 2l/min	Nach Belastung Watt	Iloprost 15 min	Iloprost 30 min	Iloprost 60min
ZVD mm Hg						
RA mm Hg						
RV mm Hg						
PAP mm Hg						
PCWP mm Hg						
TPG/dPG						
HZV l/min						
CI l/min/KÖF						
HF bpm						
PVR dyn x s x cm ⁵						
PVRl dyn x s x cm ⁵ x m ²						
SVR dyn x s x cm ⁵						
SVRl dyn x s x cm ⁵ x m ²						
SaO2 %						
SV02 %						
SAP mm Hg						

Ort	S02
OHV 1	
OHV 2	
RA 1	
RA 2	
RA TK	
UHV 1	
UHV abdominell	
Lebervenen	
RV	
PA	
Arterie	

Größe	
Gewicht	
KÖF	
AF	

Beurteilung:

Abbildung 11: Formular Rechtsherzkatheter, Missioklinik Würzburg.

2.2.9 Computertomographie des Thorax

Eine Computertomographie wurde durch die radiologische Abteilung der Missioklinik durchgeführt und befundet. Verwendet wurde der Computertomograph Activion 16[®] der Firma Toshiba Medical Systems (Neuss, Germany). Die Befunder achteten auf Zeichen einer möglicherweise zugrundeliegenden Lungenerkrankung wie z. B. eines Lungenemphysems oder einer interstitiellen Lungenerkrankung.

2.2.10 Lungenzintigraphie

Zur Identifizierung von Patienten mit chronisch-thrombembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) wurden bei allen Patienten eine Ventilationsszintigraphie mit 348 MBq ^{99m}Tc-Technegas sowie eine Perfusionsszintigraphie mit 181 MBq ^{99m}Tc-HAS angefertigt (Technegas-Generator[®], Tetley Medical Limited,

Australia; E Cam Variable[®], Siemens Medical Solutions Inc., Hoffman Estates, Illinois, USA). Hierbei wurden planare Aufnahmen der Lunge mit jeweils acht Projektionen mit regionaler Quantifizierung sowie SPECT-Aufnahmen von Ventilation und Perfusion erstellt. Dies diente der Detektion von Ventilations-/Perfusionsmismatch-Befunden, also von ventilierten Lungenanteilen, welche nicht durchblutet waren, was für eine CTEPH sprechen kann.

2.2.11 Sonographie der Leber

Zum Ausschluss einer möglichen Lebererkrankung als Ursache der pulmonalen Hypertonie sowie zur Detektion einer portalen Hypertension wurde eine Sonographie der Leber durch einen erfahrenen Sonographen angefertigt. Hier wurde ein Gerät vom Typ Acuson S2000[®] der Firma Siemens Healthcare verwendet. Zudem wurde auf eine eventuell vorliegende Dilatation der Lebervenen als Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz geachtet. Als Grenzwert wurde bei der Vermessung der Lebervenen im Bereich des Lebervenensterns < 10 mm genommen.

2.2.12 Polygraphie und NIPPV-Einstellung

Zudem wurde bei allen Patienten eine kardiorespiratorische Polygraphie durchgeführt. Hierbei wurden verschiedene Biosignale mithilfe des Geräts SOMNOcheck effort[®] der Firma Weinmann (Hamburg, Germany) aufgezeichnet. Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz wurden pulsoximetrisch gemessen. Initial erfolgte eine Kalibrierung des Pulsoximetrie-Sensors. Hierbei erfolgten fraktionierte Messungen der pulsoximetrischen Hämoglobin-Sauerstoffsättigung bei Dyshämoglobin-freiem Blut. Der Pulsoximetrie-Sensor des SOMNOcheck effort[®] besteht aus zwei Leuchtdioden als Lichtquelle und einer Empfängerdiode. Die Leuchtdioden senden Licht einer bestimmten Wellenlänge aus, welches das Gewebe passiert. Auf dem Weg zurück zur Empfängerdiode kommt es zu einer teilweisen Absorption des Lichts durch das Gewebe, die Blutgefäße und das Blut. Dem Messprinzip zugrunde liegt, dass Hämoglobin in oxygeniertem Zustand ein anderes Absorptionsverhalten aufweist als desoxygeniertes Hämoglobin. So kann je nach Absorptionsverlauf auf das Verhältnis von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Blut geschlossen und so die

Sauerstoffsättigung ermittelt werden. Für jede Pulswelle werden mehrere Sauerstoffsättigungswerte gemessen, aus denen dann der Mittelwert gebildet wird. Dies wird auch als Splitted-puls-wave-Verfahren bezeichnet und führt dazu, dass Artefakte weitestgehend eliminiert werden können [174]. Eventuell dennoch vorliegende Artefakte konnten in folgender Weise detektiert werden. Es wurde vom SOMNOcheck[®] effort zunächst ein so genannter Qualitätswert für jeden ermittelten SpO₂-Wert festgelegt. Dieser Wert gibt die Exaktheit und die Güte des erfassten Sauerstoffsättigungswerts an. Für den Qualitätswert wurden Werte zwischen 0 und 10 vergeben. Ein Artefakt-gestörtes Messsignal ging mit einer geringen Anzahl an gültigen Messungen einher. Entsprechend erhielt eine solche Messung einen niedrigen Qualitätswert. Ein SpO₂-Wert, welcher störungsfrei abgeleitet wurde und bei dem damit eine hohe Anzahl von Messungen vorlag, erhielt einen hohen Qualitätswert. Anhand der Höhe des Qualitätswerts konnte also auf das Vorliegen von Artefakten geschlossen werden.

Der Atemfluss an der Nase sowie die Druckschwankungen in den Nasenöffnungen bei möglicherweise vorliegendem Schnarchen wurden mithilfe der Atemfluss-Schnarch-Nasenbrille über einen in das Diagnosegerät integrierten Drucksensor aufgezeichnet. Die Inspiration erzeugte einen Unterdruck, wohingegen die Expiration zum Auftreten eines Überdrucks führt. Das Schnarchen führte zu Druckschwingungen und konnte so identifiziert werden. Außerdem wurde die Lage des Patienten mithilfe eines in das Gerät integrierten Lagesensors dokumentiert. Hierbei konnte der Sensor zwischen Rücken-, Bauch- sowie Seitenlage unterscheiden. Die thorakalen und abdominalen Atembewegungen wurden über Gurte, welche um den Thorax bzw. das Abdomen des Patienten befestigt wurden, aufgezeichnet. Die Atembewegungen führten zu wechselnden Druck- und Zugspannungen der Befestigungsgurte, welche dann auf die Messaufnehmer übertragen wurden. Die Messaufnehmer wandelten diese Bewegungsänderungen infolge des piezoelektrischen Effekts in elektrische Impulse um. Das Gerät wurde den Patienten von Mitarbeitern des Schlaflabors der Missionsärztlichen Klinik Würzburg in der von der Firma empfohlenen Weise, wie es in Abbildung 12 zu sehen ist, angelegt.



Abbildung 12: Anlegen des SOMNOcheck effort®.

Über die Analysesoftware des SOMNOcheck effort® wurden alle gemessenen Signale graphisch dargestellt, analysiert und dokumentiert.

Außerdem erfolgte eine transkutane Kohlendioxidmessung durch das Gerät TOSCA 500® (Radiometer Basel AG, Basel, Schweiz). Hierbei handelt es sich um ein transkutanes Messgerät, welches zum einen den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (ptCO₂) von 0 bis 200 mmHg erfassen kann. Zum anderen ist es in der Lage, die Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz pulsoximetrisch zu bestimmen. Dies geschieht über den TOSCA®-Sensor. Dieser wurde mithilfe eines Clips am Ohrläppchen des Patienten befestigt. Zudem

musste ein Kontaktgel, welches im Lieferumfang des Geräts inkludiert war, aufgetragen werden. Auch dies geschah durch geschultes Personal des Schlaflabors der Missioklinik. Das Prinzip der Messung des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks basiert auf der Stow-Severinghaus-Technik, bei der die CO₂-Konzentration potentiometrisch über die pH-Änderung eines Elektrolyts im Inneren des Sensors gemessen wird. Zur optimalen Arterialisierung des dermalen Kapillarbettts muss der Sensor auf eine Temperatur von 42 °C angeheizt werden.

Bei jeder Anwendung erfolgt automatisch eine Kalibrierung des Sensors in einer Sensorkammer. Dies dauert ca. zwei Minuten. Hierbei wird ein zum Gerät gehöriges Normgas benutzt. Zudem wird der aktuelle Barometerdruck miteinbezogen. Eine Neubespannung des Sensors inklusive der Applikation des vom Hersteller mitgelieferten Elektrolyts erfolgte entsprechend den Vorgaben des Herstellers alle 14 Tage.

Die Auswertung der Ergebnisse geschah durch ärztliches Personal des Schlaflabors der Missioklinik Würzburg.

Bei Patienten, bei denen eine Hyperkapnie, also ein transkutan gemessener Kohlendioxidpartialdruck (ptcCO₂) von ≥ 45 mmHg vorlag, wurde eine nichtinvasive Beatmung eingeleitet. Hierbei wurden die Patienten entweder auf das Gerät Harmony II[®] der Firma Respironics (Herrsching, Deutschland) oder auf das Gerät Stellar 150[®] von RES MED (Martinsried, Deutschland) eingestellt. Hierzu wurde die Patienten mit einem entsprechenden Titrationsgerät ausgestattet und mindestens ein bis zwei nächtliche Kontrollmessungen unter der nichtinvasiven Beatmung durchgeführt, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis mit guter Kontrolle der Hyperkapnie erzielt wurde. Die Angabe der Grundeinstellung und die eventuellen Anpassungen geschahen nachdem Ermessen des behandelnden Arztes. Tagsüber und nachts wurden die Patienten im Umgang mit Maske und Gerät geschult, bis eine selbständige Verwendung sicher möglich war.

2.3 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung wurde mit Excel 2010 durchgeführt. Ebenso wurde Excel für die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms Statistica (Version 10, StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Korrelationen wurden mit dem Spearman-Test berechnet. Zur Berechnung der Signifikanzen wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Als signifikant wurde Werte mit einem p-Wert von $<0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenselektion

Im Zeitraum von Oktober 2009 bis Juli 2011 wurden 160 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer pulmonalen Hypertonie erstmals in unserer Lungenhochdruckambulanz vorgestellt. Alle 160 Patienten wurden gemäß der zu diesem Zeitpunkt gültigen Leitlinien untersucht. Von den 160 Patienten hatte sich bei 127 Patienten eine pulmonale Hypertonie bestätigt. Bei 19 dieser Patienten hatte sich zusätzlich eine alveoläre Hypoventilation nachweisen lassen. Ein Patient lehnte die Einleitung einer NIPPV-Therapie ab. Daher wurden insgesamt 18 Patienten nach oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet und in die Studie eingeschlossen. Einen Überblick über die Patientenselektion gibt Abbildung 13.

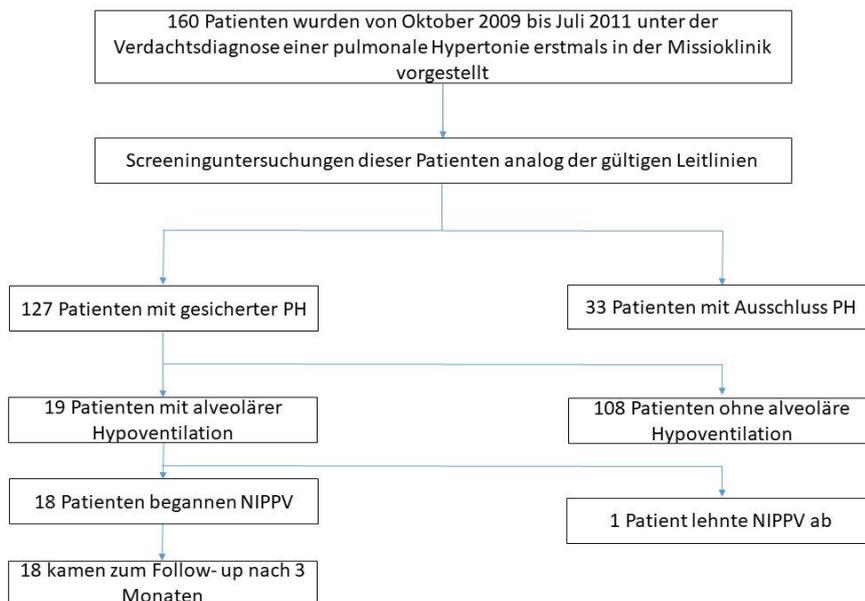


Abbildung 13: Patientenselektion

3.2 Charakteristika des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Ausgangs-Untersuchung

Von diesen wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses die Baseline-Daten erhoben. Allerdings war eine Patientin zum Diagnosezeitpunkt aufgrund einer infektiologischen Komplikation nicht in der Lage gewesen, eine

Rechtsherzkatheteruntersuchung durchführen zu lassen. In diesem Fall wurde die Diagnose mittels echokardiographischen Kriterien gestellt.

Die Genese, welche in unserem Kollektiv zur alveolären Hypoventilation mit daraus resultierender pulmonaler Hypertonie geführt hatte, war unterschiedlich. Bei zwölf Patienten waren die Kriterien eines Obesitas-Hypoventilationssyndroms (OHS) erfüllt. Jeweils ein Studienteilnehmer hatte zusätzlich eine Kyphoskoliose, Sarkoidose bzw. Zwerchfellparese als Komorbidität. Bei drei Probanden trat das OHS in Kombination mit einer COPD auf. Bei fünf Patienten hatte die Grunderkrankung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zur alveolären Hypoventilation geführt. Bei einem Patienten war als Ursache für die chronische Atempumpeninsuffizienz eine nicht näher bezeichnete Lungenfibrose als Ursache identifiziert worden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Verteilung der einzelnen der alveolären Hypoventilation zugrundeliegenden Erkrankungen.

Tabelle 2: Verteilung der der Hypoventilation zugrundeliegenden Erkrankungen.

Zugrundeliegende Erkrankung	Anzahl
Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS)	12
OHS alleine	6
OHS + COPD	3
OHS + Zwerchfellparese	1
OHS + Sarkoidose	1
OHS + Kyphoskoliose	1
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	5
Lungenfibrose	1

In der folgenden Tabelle 3 findet sich eine Übersicht der Daten zum Einschlusszeitpunkt mit Angabe von Mittelwerten \pm Standardabweichung (MW \pm SD).

Tabelle 3: Anthropometrische und funktionelle Daten zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung; angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; n = Anzahl der untersuchten Patienten/Anzahl der Patienten eines Geschlechts.

<u>Methode/Parameter</u>	n	MW \pm SD
Anthropometrische Daten		
Geschlecht männlich	7	
Geschlecht weiblich	11	
Alter	18	62,4 \pm 9,9
Körpermaße		
Body-Mass-Index (kg/m ²)	18	36,1 \pm 9,8
Körpergewicht (kg)	18	104,3 \pm 29,8
Rechtsherzkatheter		
sPAP (mmHg)	17	71 \pm 18
mPAP (mmHg)	17	49 \pm 13
dPAP (mmHg)	17	35 \pm 10
PCWP (mmHg)	17	11 \pm 5
DPG (mmHg)	17	23 \pm 10
TPG (mmHg)	17	38 \pm 12
PVR (dyn x sec x cm ⁻⁵)	17	499 \pm 171
CI (ml/min/KÖF)	17	3,2 \pm 0,7
RAP	17	14 \pm 8
6-Minuten-Gehtest		
Gehstrecke (m)	17	303 \pm 134
Herzfrequenz (1/min)	17	75 \pm 10
Blutdruck in Ruhe (mmHg)	17	128/75 \pm 18/10
Blutdruck nach Belastung (mmHg)	17	141/77 \pm 22/10

<u>Methode/Parameter</u>	n	MW ± SD
Echokardiographie		
EF (%)	18	67 ± 11
E/E'	17	10 ± 4
LA Fläche (cm ²)	18	19 ± 5
LA Volumen (ml)	18	57 ± 33
RA Fläche (cm ²)	18	25,0 ± 8
RA Volumen (ml)	18	97 ± 57
RA Volumen/LA Volumen	18	1,77 ± 0,63
TAPSE (mm)	18	18 ± 5
Tagesblutgase		
pO ₂ in Ruhe (mmHg)	17	56,4 ± 14,4
pCO ₂ in Ruhe (mmHg)	17	52,2 ± 5,8
SO ₂ in Ruhe (%)	17	87 ± 7
Kardiorespiratorische Polygraphie und Kapnometrie		
AHI (1/h)	16	8 ± 16
EI (1/h)	16	34 ± 29
Mittleres nächtliches CO ₂ (mmHg)	17	61,8 ± 7,7
Maximales nächtliches CO ₂ (mmHg)	17	72,7 ± 10,6
Mittleres nächtliches SO ₂ (%)	18	82 ± 10
Spiroergometrie		
Maximale Leistung (Watt)	9	67 ± 40
VO ₂ peak (% pred)	9	65 ± 25
VO ₂ peak (ml/min/kg)	9	13 ± 6
AaDO ₂ (mmHg)	9	67 ± 37
VE/VCO ₂ -Slope	9	26 ± 6
BR (%)	9	31 ± 26
O ₂ -Puls (ml)	9	10 ± 2,6

<u>Methode/Parameter</u>	n	MW ± SD
Mundverschlussdruckmessung		
PI _{max} (kPA)	12	3,3 ± 1,8
P 0,1 (kPA)	12	0,5 ± 0,2
Bodyplethysmographie		
Tiffeneau-Index	18	63,6 ± 18,6
VC (% von Soll)	18	51,2 ± 19,2
FEV ₁ (% von Soll)	18	43,1 ± 18,4
TLC (% von Soll)	18	94,2 ± 33,0
Labor		
NT-proBNP (pg/ml)	14	2403 ± 2082

3.2.1 Anthropometrische Daten, Körpermaße

Bei der Ausgangs-Untersuchung wurden 11 weibliche und 7 männliche Patienten erfasst. Das durchschnittliche Alter betrug $62,4 \pm 9,9$ Jahre. Das Körpergewicht wurde mit $104,3 \pm 29,8$ kg erfasst. Der Body-Mass-Index (BMI) lag bei $36,1 \pm 9,8$ kg/m².

3.2.2 Funktionelle Untersuchungen

Die Herzfrequenz in Ruhe betrug $75,2 \pm 10,1$ /min. Der systemische Blutdruck lag bei $127,7 \pm 18,6$ mmHg systolisch und $74,7 \pm 10,6$ mmHg diastolisch.

Bodyplethysmographisch wurde eine Vitalkapazität von $51,2 \pm 19,2$ % vom Sollwert sowie ein Residualvolumen von $167,8 \pm 77,2$ % vom Soll erhoben. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) wurde mit $43,1 \pm 18,4$ % vom Soll gemessen. Die mittlere totale Lungkapazität (TLC) des Kollektivs lag bei $94,2 \pm 33,0$ % vom Sollwert.

In der Mundverschlussdruckmessung lag der Mundverschlussdruck nach 0,1 Sekunden (P 0,1) bei $0,5 \pm 0,2$ kPa. Die maximal mögliche Kraft bei der Einatmung (PI_{max}) war $3,3 \pm 1,8$ kPa.

Die mittlere Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest betrug zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung $303,2 \pm 133,8$ m.. Der Mittelwert des am Tage gemessenen Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) lag in Ruhe bei $52,2 \pm 5,8$ mmHg.

Für den Sauerstoffpartialdruck (pO_2) wurde ein Mittelwert von $56,4 \pm 14,4$ mmHg gemessen. Die Sauerstoffsättigung (SO_2) lag im Mittel bei $87,1 \pm 7,1$ %. In der nächtlichen Messung zeigte sich ein mittleres CO_2 von $61,8 \pm 7,7$ mmHg, die mittlere nächtliche SO_2 wurde mit $81,6 \pm 9,8$ % aufgezeichnet.

Der Mittelwert des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) des Gesamtkollektivs betrug $8,2/h$ bei allerdings einer Standardabweichung von $\pm 15,5/h$. Dies war durch nur zwei Patienten der insgesamt 16 Patienten, welche einen AHI oberhalb der Norm hatten, begründet. Der eine Studienteilnehmer hatte einen AHI von $30/h$ und der andere von $20/h$. Die anderen 14 Patienten hatten einen normalen AHI, welcher im Mittel $2,93 \pm 2,3/h$ betrug.

Spiroergometrisch zeigte sich ein Mittelwert für die Sauerstoffaufnahme bei AT (VO_2 AT) von $7,1 \pm 3,1$ ml/min/kg. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 peak) war mit $1110,2 \pm 444,6$ ml/min bzw. bezogen auf das Körpergewicht $12,8 \pm 5,9$ ml/min/kg entsprechend $65,3 \pm 25,3$ % vom Soll erhoben worden. Die maximale Leistung lag im Mittel bei $67,2 \pm 40,4$ Watt. Zudem fanden sich Mittelwerte für die Herzschlagreserve (HRR) von $32,7 \pm 19,5/min$, die Atemreserve von $30,9 \pm 26,4$ % und die respiratorische Austauschrate (englisch „respiratory exchange rate“ (RER) von $0,97 \pm 0,12$. Der Mittelwert des in Ruhe gemessenen endtidalen CO_2 -Partialdrucks (PET CO_2) lag bei $39,9 \pm 3,8$ mmHg, nach Belastung lag er bei $46,7 \pm 8,7$ mmHg. Die $AaDO_2$ war mit $66,9 \pm 36,5$ mmHg erhoben worden. Die VE/VCO_2 -Slope betrug 26 ± 6 .

3.2.3 Echokardiographie

In der Echokardiographie fielen Zeichen einer pulmonalen Hypertonie auf. Der Mittelwert der Fläche des rechten Vorhofs (RA-Größe) lag mit $25,3 \pm 7,6$ cm² deutlich über dem publizierten Normwert des rechtsatrialen Flächenmaßes. Der Mittelwert der TAPSE betrug $18,3 \pm 4,9$ mm. Der RIMP lag im Mittel bei $0,61 \pm 0,44$.

Der Mittelwert der linksventrikulären Ejektionsfraktion wurde mit $67,1 \pm 11,4$ % ermittelt. Das E/E'-Verhältnis lag im Mittel bei $10,2 \pm 4,0$.

3.2.4 Hämodynamik

In der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde ein Mittelwert für den pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) von $49,0 \pm 12,7$ mmHg festgestellt. Dieser lag damit oberhalb des publizierten Normwerts. Hierbei wiesen 65 % der Patienten einen mPAP von >44 mmHg und damit eine schwere pulmonale Hypertonie auf. Dies wird mithilfe des in Abbildung 14 dargestellten Tortendiagramms verdeutlicht.

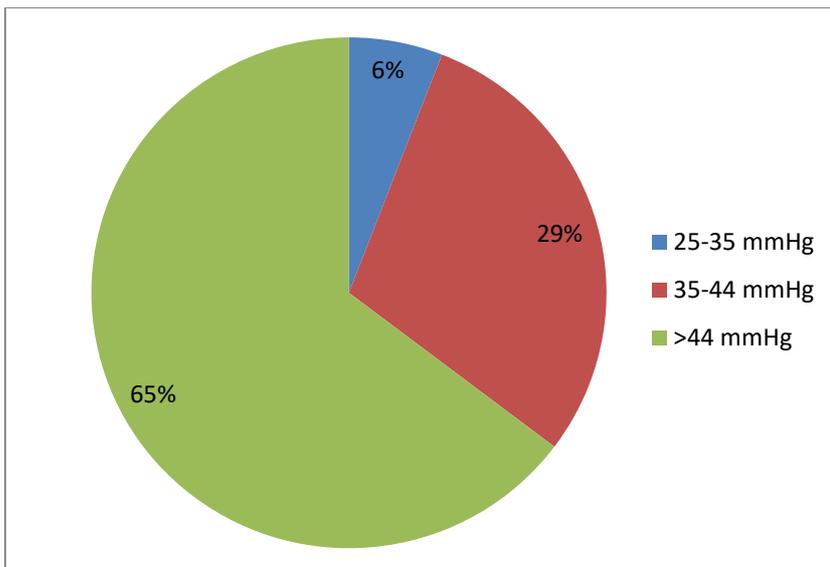


Abbildung 14: Verteilung der Schweregrade der Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks zum Zeitpunkt der Ausgangs- Untersuchung.

Bei 14 Patienten wurde ein pulmonalarterieller Verschluss-Druck von ≤ 15 mmHg, bei drei Probanden von > 15 mmHg aufgezeichnet. Allerdings hatten alle einen diastolischen pulmonalarteriellen Druckgradienten (DPG) von >9 mmHg (23 ± 10 mmHg) und einen transpulmonalen Gradienten (TPG) > 12 mmHg (38 mmHg ± 12 mmHg). Damit konnte bei den Patienten mit einem erhöhten pulmonal-arteriellen Verschluss-Druck die Diagnose einer kombinierten prä- und postkapillären PH (Cpc-PH) bzw. einer damals sogenannten „Out of proportion“-PH gestellt werden. Der Mittelwert für den Herzindex (CI) lag bei $3,2 \pm 0,7$.

3.2.5 Biomarker

Der Mittelwert der NT-proBNP-Werte im Serum lag bei $2403,6 \pm 2082,9$ pg/ml und fand sich damit deutlich über dem publizierten Normwert.

3.3 Korrelationen der Ausgangsdaten

Der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP) korrelierte positiv mit dem Body-Mass-Index (siehe Abbildung 15) sowie mit dem maximalen nächtlichen Kohlendioxidwert (siehe Abbildung 16).

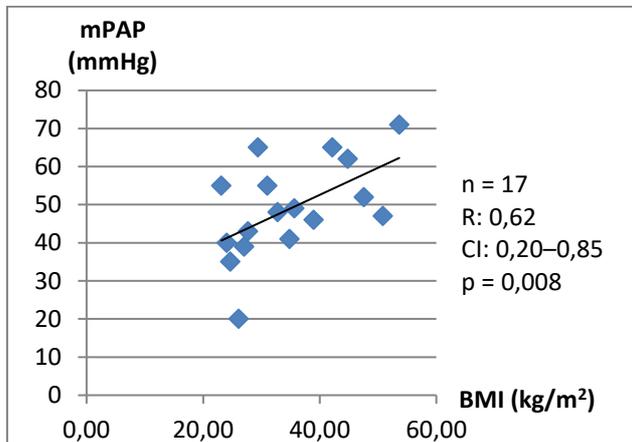


Abbildung 15: Korrelation mPAP/BMI: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf den Body-Mass-Index; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

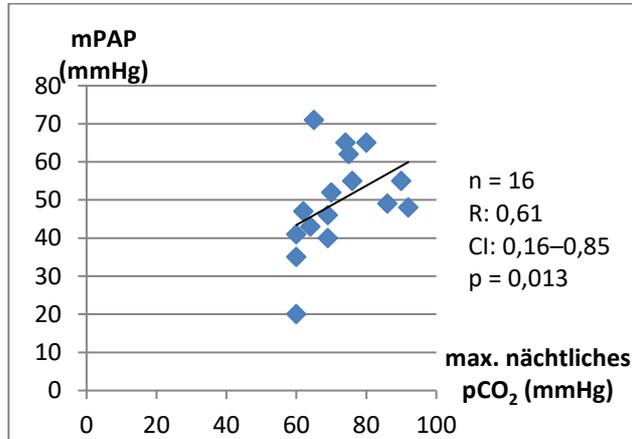


Abbildung 16: Korrelation mPAP/max. nächtliches pCO₂: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf maximalen nächtlichen Kohlendioxidpartialdruck; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

Außerdem bestand eine negative Korrelation zwischen der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) und dem pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP). Siehe hierzu Abbildung 17.

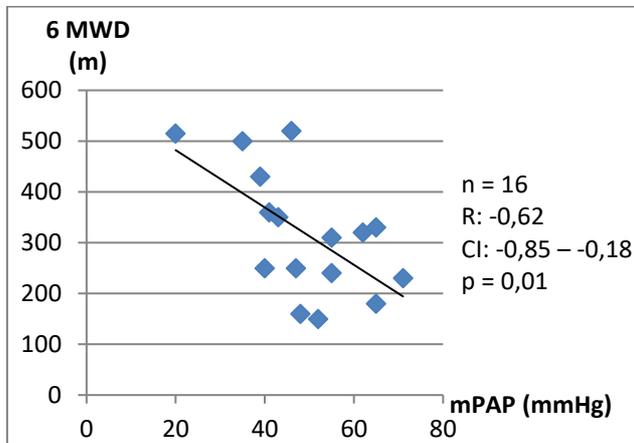


Abbildung 17: Korrelation 6MWD/mPAP: 6-Minuten-Gehstrecke bezogen auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

Es fand sich weiterhin eine positive Korrelation von mPAP mit der AaDO₂ (R: 0,67; p = 0,049) und der VE/VCO₂- Slope (R: 0,84; p < 0,01) (Abbildung 18, Abbildung 19).

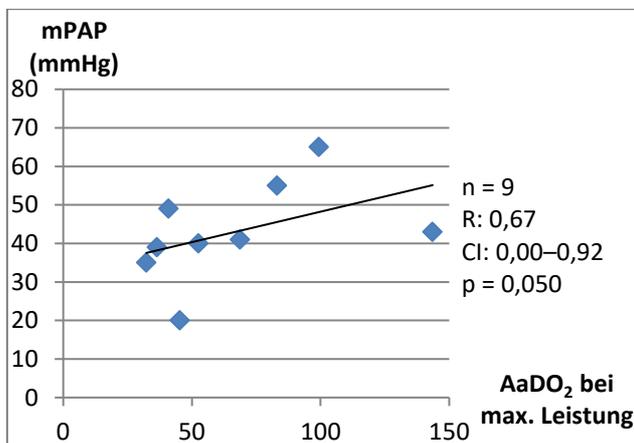


Abbildung 18: Korrelation mPAP/AaDO₂ bei max. Leistung: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf die alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz bei maximaler Leistung; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

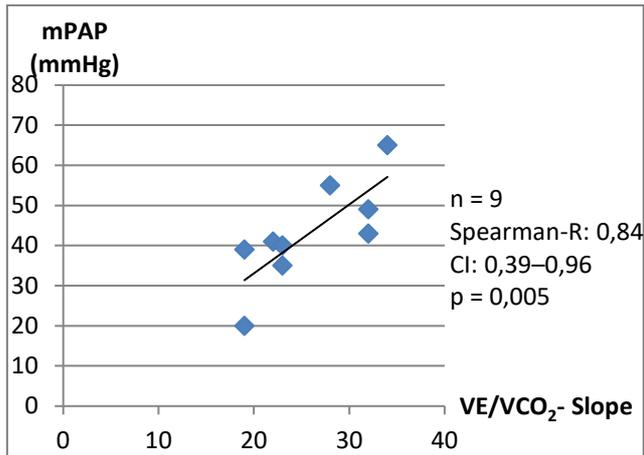


Abbildung 19: Korrelation mPAP/VE/VCO₂-Slope: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf die VE/VCO₂-Slope; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizienz, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

Eine negative Korrelation bestand zudem zwischen dem mPAP und der RER (respiratory exchange rate) (R : -0,80; p = 0,01). Siehe hierzu Abbildung 20.

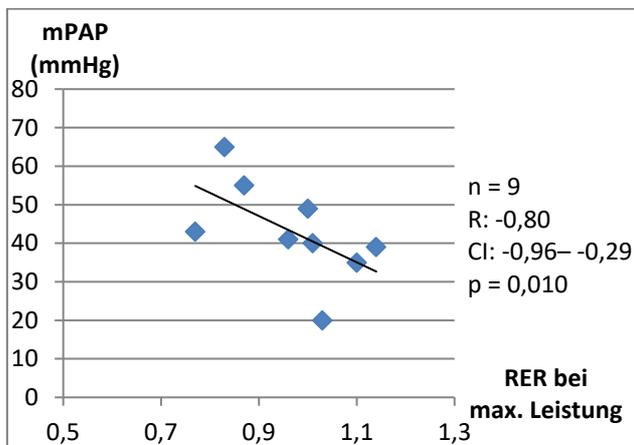


Abbildung 20: Korrelation mPAP/RER bei max. Leistung: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf die Respiratory Exchange Rate bei maximaler Leistung; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizienz, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

Keine signifikanten Korrelationen bestanden hingegen zwischen dem pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) und dem pO₂ am Tage in Ruhe oder bei Belastung und der nächtlichen Sauerstoffsättigung. Ebenso wenig korrelierte der mPAP mit statischen oder dynamischen Lungenvolumina oder den Parametern zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion.

Zwischen dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) und dem maximalen inspiratorischen Mundverschlussdruck (PI_{max}) bestand eine negative Korrelation (Abbildung 21).

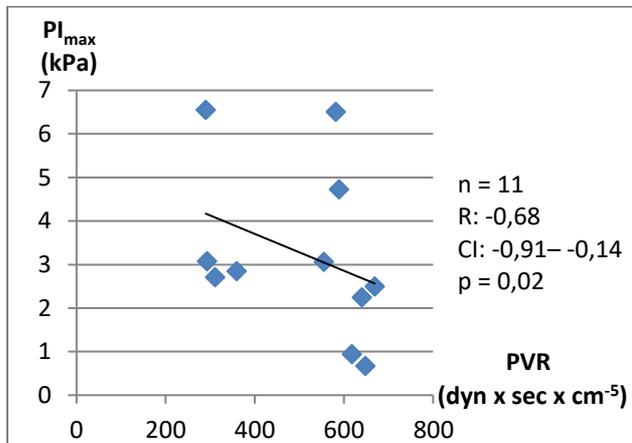


Abbildung 21: Korrelation PI_{max}/PVR : Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck bezogen auf den pulmonalvaskulären Widerstand; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

Ferner korrelierte der PVR negativ mit dem endtidalen CO_2 -Partialdruck (PET CO_2) an der anaeroben Schwelle (Abbildung 22).

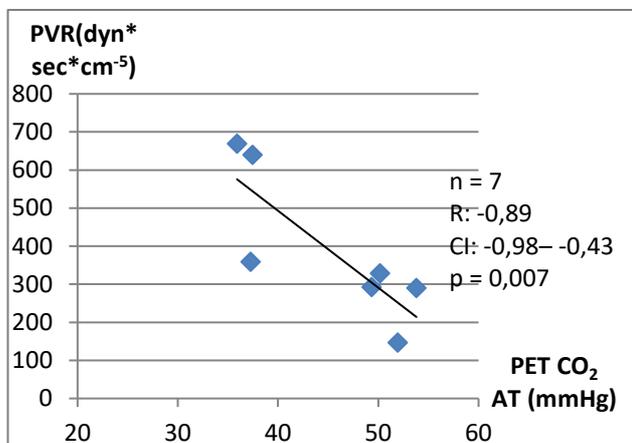


Abbildung 22: Korrelation $PVR/PET CO_2 AT$: Pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf den endtidalen CO_2 -Partialdruck an der anaeroben Schwelle; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

Zudem fand sich eine positive Korrelation zwischen der Gehstrecke und dem endtidalen CO_2 -Partialdruck PET CO_2 an der anaeroben Schwelle (Abbildung 23).

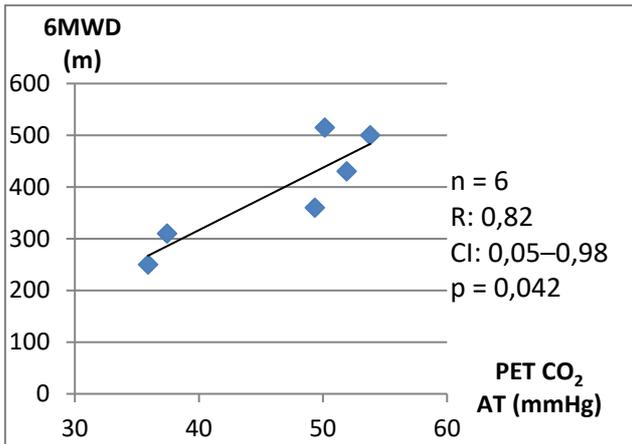


Abbildung 23: Korrelation 6MWD/PET CO₂ AT: 6-Minuten-Gehstrecke bezogen auf den endtidalen CO₂-Partialdruck an der anaeroben Schwelle n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

Die maximale Wattleistung korrelierte negativ mit dem mPAP (Abbildung 24), dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) (Abbildung 25), der AaDO₂ (Abbildung 26) sowie der VE/VCO₂-Slope (Abbildung 27).

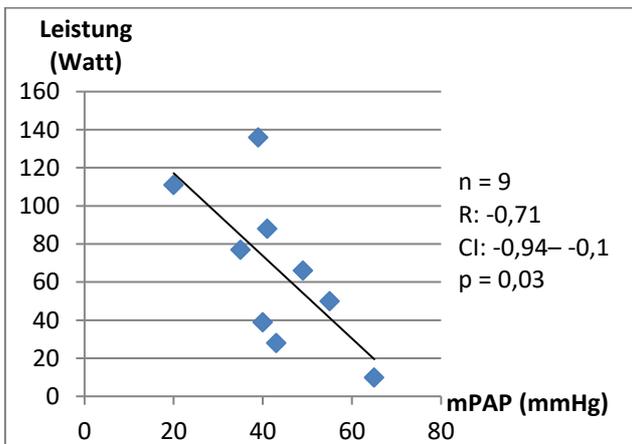


Abbildung 24: Korrelation Leistung/mPAP: Wattleistung bezogen auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

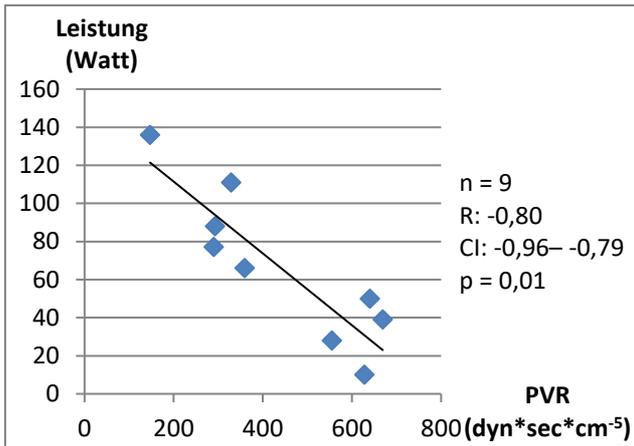


Abbildung 25: Korrelation Leistung/PVR: Wattleistung bezogen auf den pulmonalvaskulären Widerstand; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizienz, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

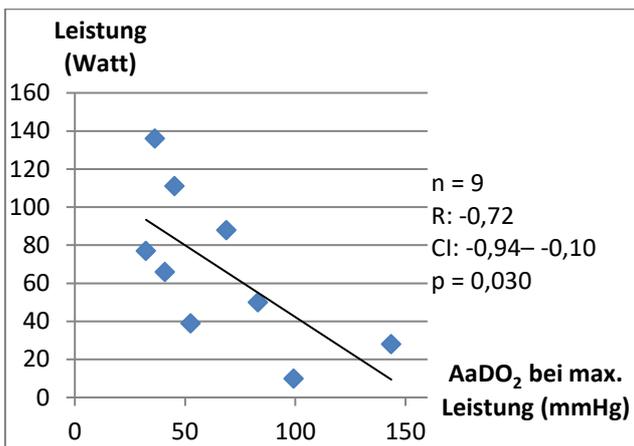


Abbildung 26: Korrelation Leistung/AaDO₂ bei maximaler Leistung: Wattleistung bezogen auf die alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz bei maximaler Leistung; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizienz, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

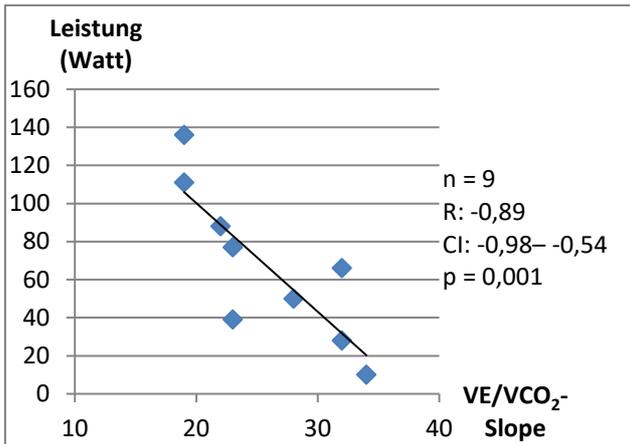


Abbildung 27: Korrelation Leistung/ VE/VCO₂-Slope: Wattleistung bezogen auf die VE/VCO₂-Slope; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

3.4 Einstellungen der nicht- invasiven positiven Druckbeatmung (NIPPV)

Die 18 eingeschlossenen Patienten wurden mit folgenden Einstellungen der nicht- invasiven positiven Druckbeatmung (NIPPV) beatmet:

Der inspiratorische positive Atemwegsdruck IPAP lag im Mittel bei $20,8 \pm 3,3$ mbar, der expiratorische positive Atemwegsdruck EPAP betrug durchschnittlich $5,5 \pm 1,2$ mbar. Die Inspirationszeit Ti betrug im Mittel $1,4 \pm 0,2$ s. Die Atemfrequenz lag als Mittelwert bei $19,5 \pm 3,5$. Fünfzehn Patienten erhielten zusätzlich Sauerstoff zur Nacht. Die Flussrate betrug im Mittel $2,9 \pm 1,9$ l/min. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die verwendeten Beatmungseinstellungen.

Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten Beatmungseinstellungen; angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; n = Anzahl der untersuchten Patienten.

<u>Methode/ Parameter</u>	n	MW \pm SD
IPAP (mbar)	18	$20,8 \pm 3,3$
EPAP (mbar)	18	$5,5 \pm 1,2$
Ti (sec)	15	$1,4 \pm 0,2$
Frequenz	18	$19,5 \pm 3,5$
O2-flow (l)	18	$2,9 \pm 1,9$

3.5 Effekte der nicht- invasiven positiven Druckbeatmung (NIPPV)

3.5.1 Vergleich der Daten zu den Zeitpunkten Ausgangsuntersuchung und Verlaufskontrolle

Drei Monate nach der Einleitung der NIPPV-Therapie erfolgte eine Follow-up-Untersuchung. Hierbei wurden die zum Zeitpunkt des Einschlusses erfolgten Untersuchungen wiederholt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die relevanten Parameter zu den Zeitpunkten der Ausgangsuntersuchung und der Verlaufskontrolle. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung. Weiterhin sind die absolute und relative Änderung der einzelnen Werte und der p-Wert aufgelistet.

Tabelle 5: Übersicht über Daten zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung; angegeben in Mittelwert \pm Standardabweichung sowie absolute und relative Änderungen; n = Anzahl der untersuchten Patienten, p = p-Wert.

Methode/Parameter	Ausgangsuntersuchung		Verlaufsuntersuchung		Veränderung		p
	n	MW \pm SD	n	MW \pm SD	Absolute Veränderung	Relative Veränderung (%)	
Body-Mass-Index (kg/m ²)	18	36,1 \pm 9,8	18	35,1 \pm 9,0	-0,95	-2,6	0,14
Körpergewicht (kg)	18	104,3 \pm 29,8	18	101,5 \pm 27,0	-2,83	-2,7	0,14
Rechtsherzkatheter							
sPAP (mmHg)	17	71 \pm 18	16	44 \pm 13	-25,88	-37,0	0,001
mPAP (mmHg)	17	49 \pm 13	16	31 \pm 9	-17,75	-36,5	< 0,001
dPAP (mmHg)	17	35 \pm 10	16	22,5 \pm 7	-12,00	-34,9	0,001
PAWP (mm Hg)	17	11 \pm 5	16	9 \pm 5	-2,50	-21,6	0,167
PVR (dyn x sec x cm ⁻⁵)	17	499 \pm 171	16	291,8 \pm 108,1	-198,9	-40,5	< 0,001
CI (ml/min/m ²)	17	3,18 \pm 0,68	15	3,15 \pm 0,70	-0,03	-1,1	0,807
RAP	17	14 \pm 8	15	8 \pm 3	-6,1	-43,7	0,008
Echokardiographie							
EF (%)	18	67 \pm 11	18	66,7 \pm 8,6	-0,4	-0,7	0,931
E/E'	17	10 \pm 4	17	8,5 \pm 2,1	-1,8	-17,9	0,124
LA Volumen (ml)	18	57 \pm 33	18	77 \pm 45	+19,6	+34,2	0,002

Methode/Parameter	Ausgangsuntersuchung		Verlaufsuntersuchung		Veränderung		p
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	Absolute Veränderung	Relative Veränderung (%)	
RA Fläche (cm ²)	18	25,0 ± 7,9	18	19,5 ± 6,0	-5,7	-22,4	0,002
RA Volumen/LA Volumen	18	1,77 ± 0,63	18	0,9 ± 0,3	-0,9	-48,6	< 0,001
TAPSE (mm)	18	18 ± 5	18	25 ± 4	+7,0	+38,4	< 0,001
6-Minuten-Gehtest							
Gehstrecke (m)	17	303 ± 134	17	384 ± 127	+65,6	+20,6	0,008
Tagesblutgase							
pO ₂ in Ruhe (mmHg)	17	56,4 ± 14,4	16	71,2 ± 11,3	+14,1	+24,6	0,011
pCO ₂ in Ruhe (mmHg)	17	52,2 ± 5,8	16	44,5 ± 4,0	-7,6	-14,5	< 0,001
SO ₂ in Ruhe (%)	17	87 ± 7	16	94 ± 3	+6,9	+7,9	0,007
Kardiorespiratorische Polygraphie und Kapnometrie							
AHI (1/h)	16	8 ± 16	14	1,6 ± 3,9	-7,1	-81,2	0,038
EI (1/h)	16	34 ± 29	13	8,7 ± 7,9	-27,5	-76,0	0,015
Mittleres nächtliches CO ₂ (mmHg)	17	61,8 ± 7,7	14	46,4 ± 9,0	-15,9	-25,5	0,001
Maximales nächtliches CO ₂ (mmHg)	17	72,7 ± 10,6	13	54,7 ± 7,4	-17,3	-24,0	0,002
Mittleres nächtliches SO ₂ (%)	18	82 ± 10	16	94 ± 3	+12,5	+15,4	0,001

Methode/Parameter	Ausgangsuntersuchung		Verlaufsuntersuchung		Veränderung		p
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	Absolute Veränderung	Relative Veränderung (%)	
Spiroergometrie							
Maximale Leistung (Watt)	9	67 ± 40	9	85 ± 32	+17,9	+26,6	0,028
VO ₂ peak (%)	9	65 ± 25	9	71 ± 23	+6,0	+9,8	0,236
VO ₂ peak (ml/min/kg)	9	13 ± 6	9	14 ± 6	+1,6	+12,4	0,086
AaDO ₂ (mmHg)	9	67 ± 37	9	59 ± 24	-8,4	-12,6	0,515
VE/VCO ₂ -Slope	9	26 ± 6	9	23 ± 9	-2,6	-9,9	0,889
Mundverschlussdruckmessung							
Plmax (kPA)	12	3,3 ± 1,8	4	5,2 ± 2,5	+1,2	+3,2	0,144
P 0,1 (kPA)	12	0,5 ± 0,2	4	0,3 ± 0,06	-67,0	-43,1	0,068
Labor							
NT-proBNP (pg/ml)	14	2403 ± 2082	13	377 ± 416	-2110,5	-84,9	0,001

3.5.2 Signifikante Änderungen

Der Mittelwert des pulmonalarteriellen Mitteldrucks verbesserte sich signifikant um $-17,76$ mmHg ($p < 0,001$) von $48,6 \pm 13,0$ auf $30,9 \pm 9,1$ mmHg (Abbildung 28).

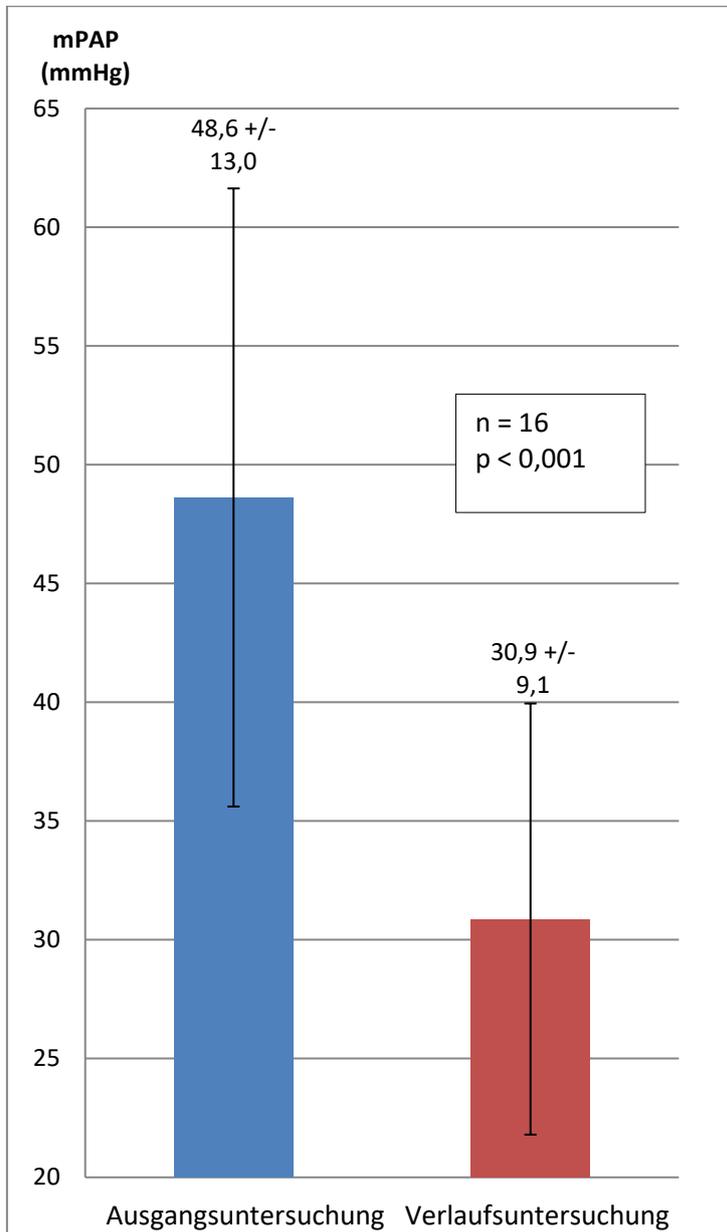


Abbildung 28: Verbesserung mPAP: Mittelwerte des pulmonalarteriellen Mitteldrucks zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung; n = Anzahl der Probanden, p = p-Wert.

Auch die Verteilung der Schweregrade hatte sich unter der NIPPV deutlich verbessert. Bei 69 % der untersuchten Studienteilnehmer lag nur noch ein mPAP von 35 mmHg oder weniger vor. Bei fünf Patienten ließ sich bei der Follow-up-Rechtsherzkatheteruntersuchung keine manifeste pulmonale Hypertonie mehr nachweisen. Nur zwei Probanden, entsprechend 12 %, hatten weiterhin eine schwergradige pulmonale Hypertonie. Viermal wurde ein pulmonalarterieller Mitteldruck zwischen 35 und 44 mmHg festgestellt, was 19 % der Patienten entsprach. Das in Abbildung 29 dargestellte Tortendiagramm zeigt die Verteilung der Schweregrade der pulmonalen Hypertonie zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung, also drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung.

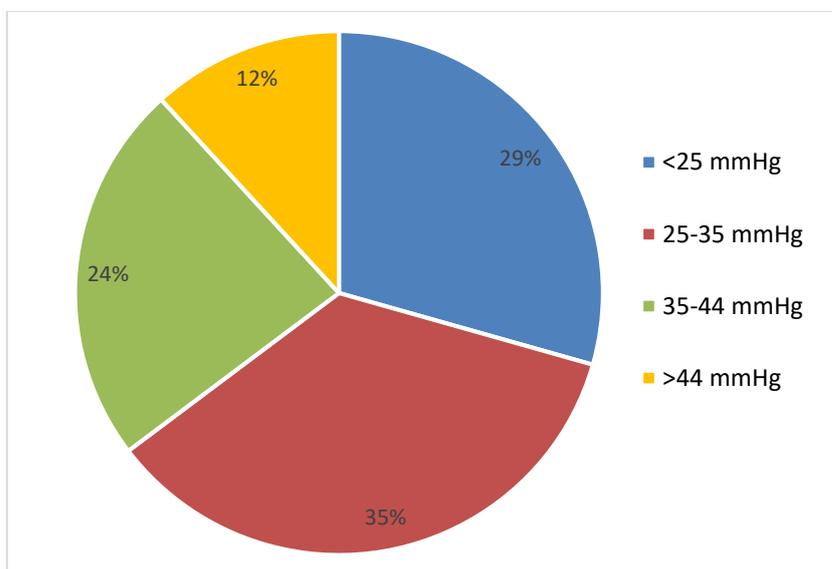


Abbildung 29: Verteilung der Schweregrade der Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung.

Ebenso signifikant war die Änderung des Mittelwerts des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) von $490,6 \pm 172,5$ um $-198,9$ mmHg auf $291,8 \pm 108,1$ mit einem p-Wert von $< 0,001$. Siehe hierzu Abbildung 30. Der Mittelwert des Herzindex CI zeigte sich nicht signifikant verändert (Abbildung 31). Auch der Mittelwert der Verschluss-Drucke (PCWP) war in der 3-monatigen Kontrolle nicht signifikant verschieden.

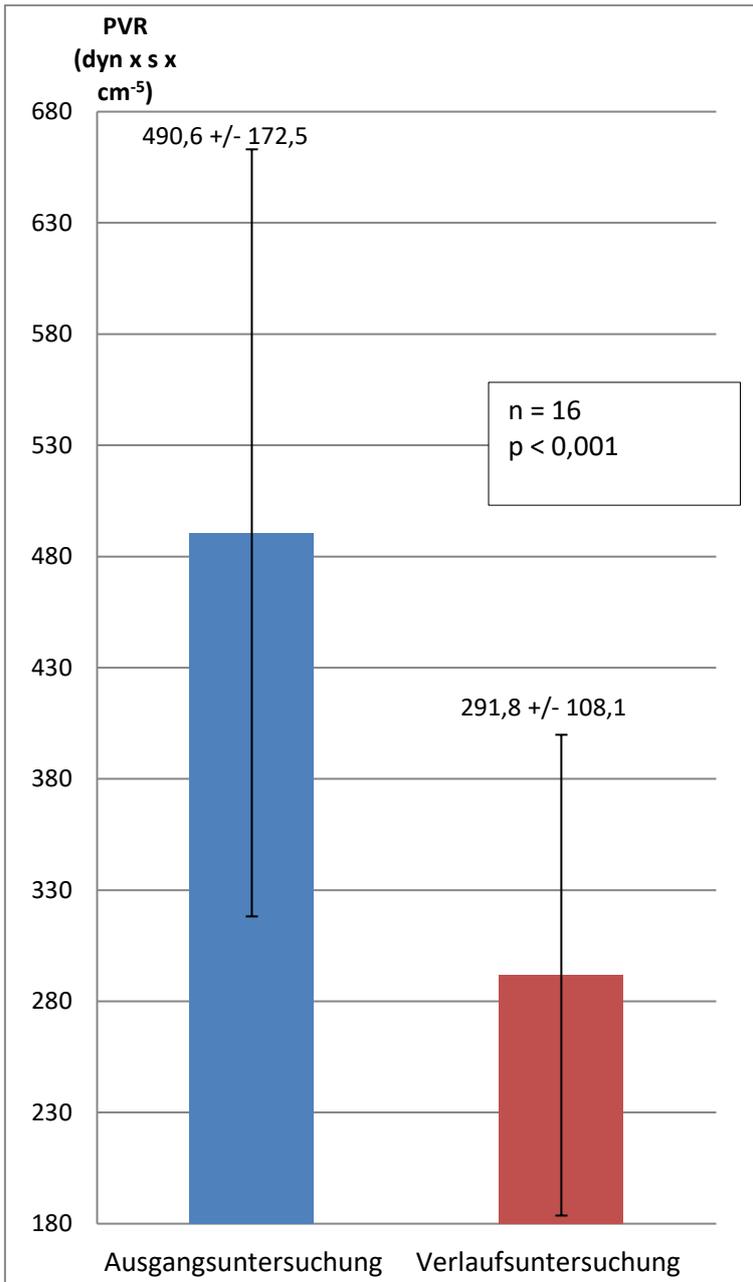


Abbildung 30: Verbesserung PVR: Mittelwerte des pulmonalvaskulären Widerstands zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung; n = Anzahl der Probanden, p = p-Wert.

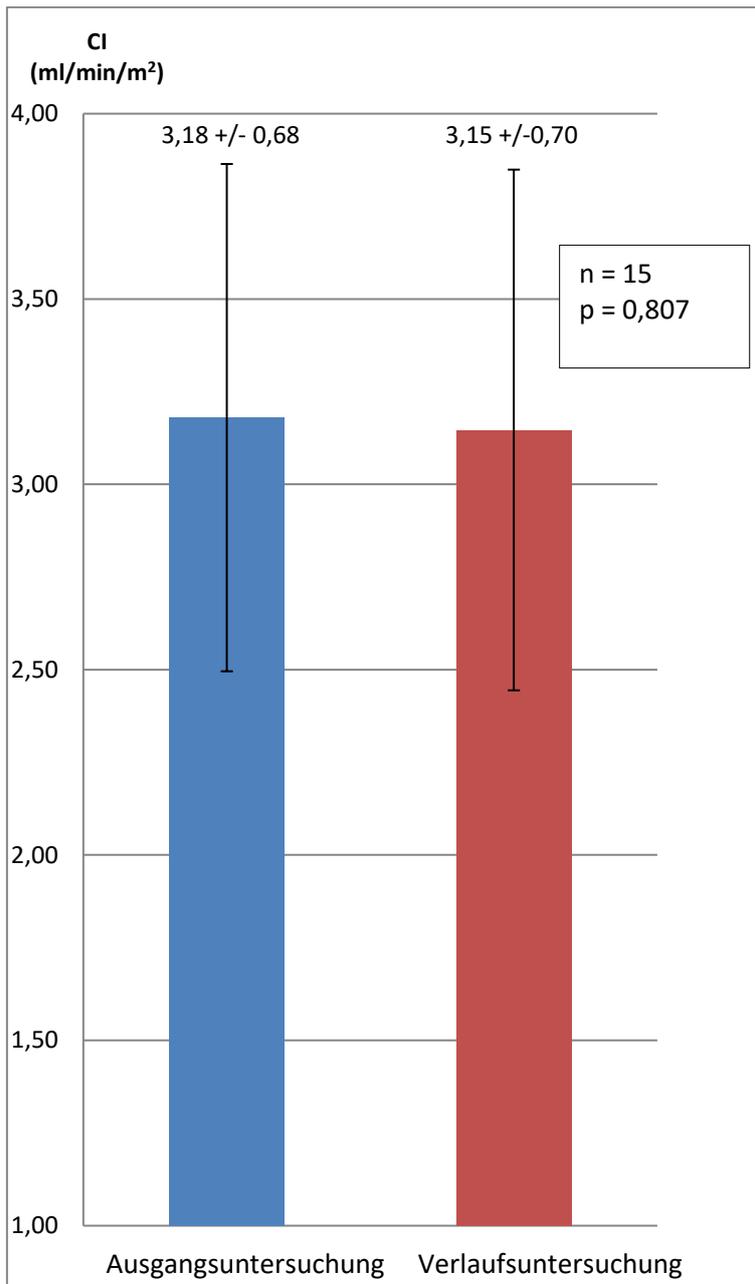


Abbildung 31: Verlauf CI: Mittelwerte des Herzindex zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung; n = Anzahl der Probanden, p = p-Wert.

Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der funktionellen Kapazität. Dies war an einer Zunahme des Mittelwerts der maximalen Wattleistung in der Spiroergometrie um 17,9 Watt von $67,2 \pm 40,4$ auf $85,1 \pm 32,2$ und der Zunahme des Mittelwerts der 6-Minuten-Gehstrecke von $318,4 \pm 122,1$ auf $384,1 \pm 126,5$ um 65,6 m mit jeweils einem p-Wert von 0,008 festzumachen. Die Verbesserung

der Mittelwerte von 6-Minuten-Gehstrecke und Wattleistung ist in den unten stehenden Säulendiagrammen in Abbildung 32 und Abbildung 33 zu sehen.

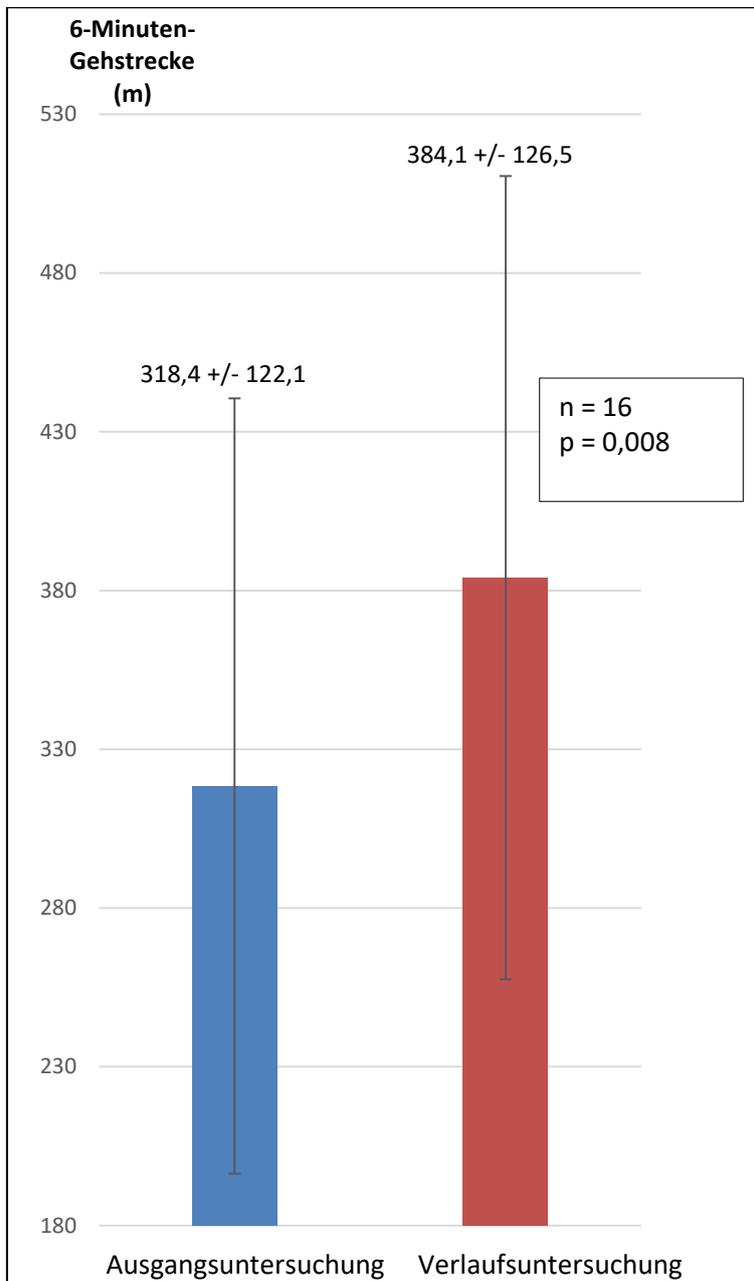


Abbildung 32: Verbesserung 6MWD: Mittelwerte der 6-Minuten-Gehstrecke zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung; n = Anzahl der Probanden, p = p-Wert.

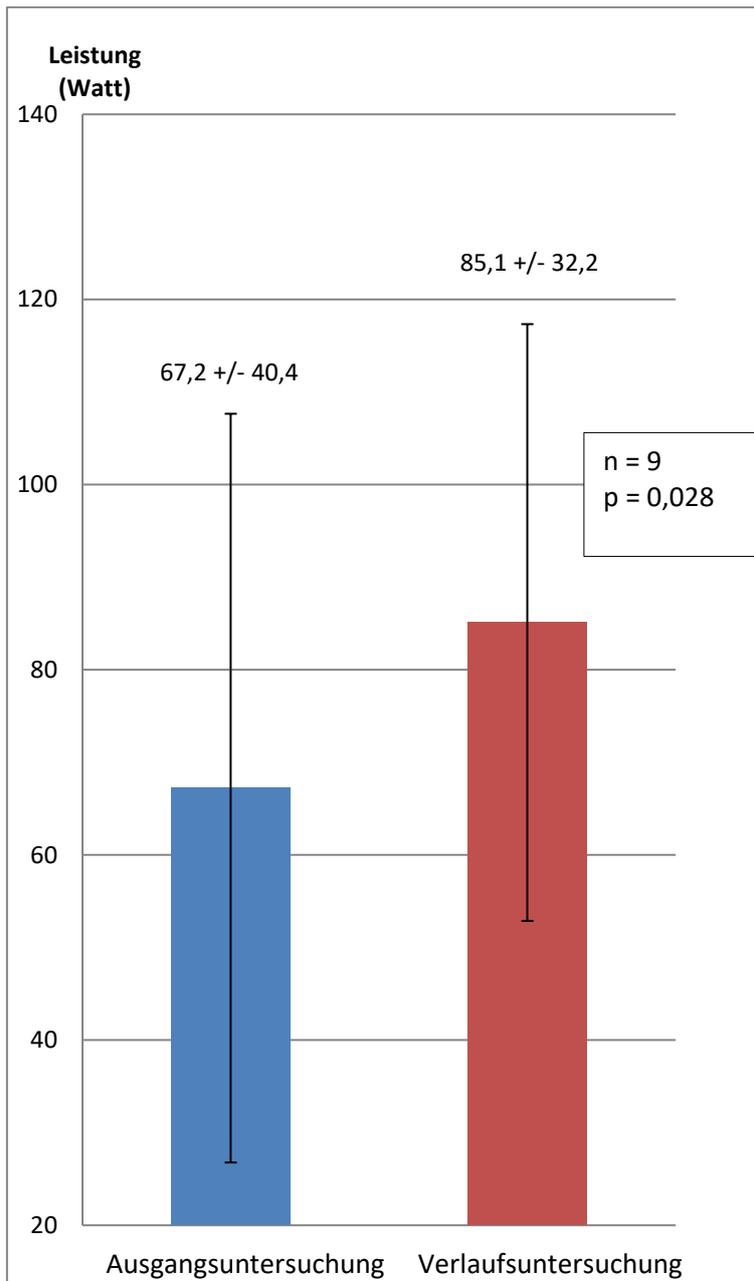


Abbildung 33: Verbesserung Wattleistung: Mittelwerte der Wattleistung zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung; n = Anzahl der Probanden, p = p-Wert.

Bei den Mittelwerten für Blutdruck, Herzfrequenz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und E/E' war kein signifikanter Effekt unter der nicht-invasiven positiven Druckbeatmung zu verzeichnen.

Der Mittelwert des Volumens des rechten Vorhofs ging von $97,2 \pm 56,6$ ml um $-32,1$ ml auf $65,2 \pm 33,6$ ml zurück ($p = 0,002$). Dagegen stieg der Mittelwert des

Volumens des linken Vorhofs signifikant an. Sie steigerten sich von $57,3 \pm 33,0$ ml auf $76,8 \pm 45,4$ ml um 19,6 ml ($p = 0,002$). Vergleiche hierzu Abbildung 34. Der Mittelwert für RA/LA-Ratio (Verhältnis des Volumens des rechten Vorhofs zum Volumen des linken Vorhofs) fiel ebenfalls signifikant von $1,8 \pm 0,6$ auf $0,9 \pm 0,3$ ab. Dies entsprach einem Abfall von $-48,6\%$ (Abbildung 35).

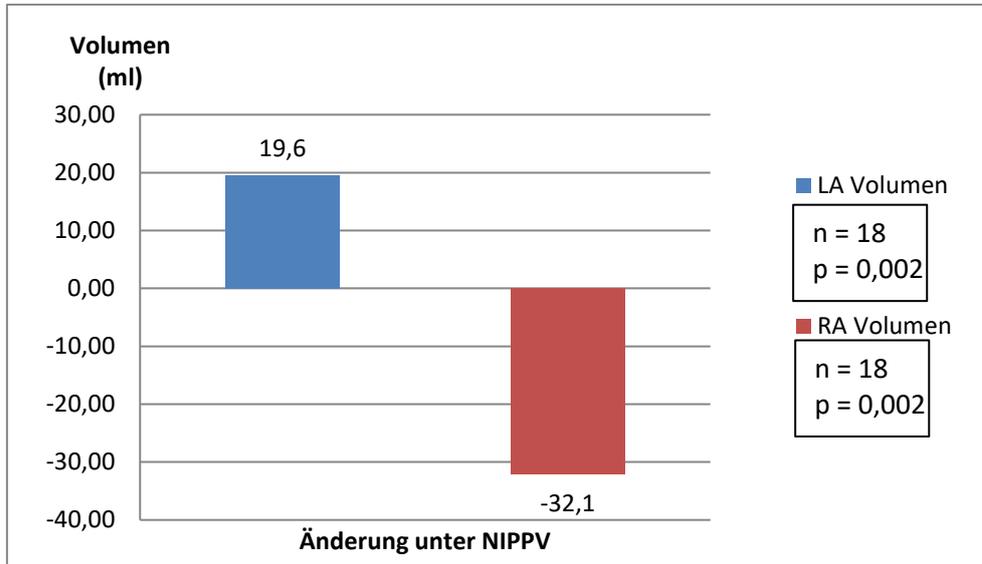


Abbildung 34: Absolute Veränderung LA Volumen und RA Volumen: Absolute Veränderung des Volumens des linken bzw. rechten Vorhofs zwischen der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung unter drei Monate NIPPV-Therapie; n = Anzahl der Probanden, p = p-Wert.

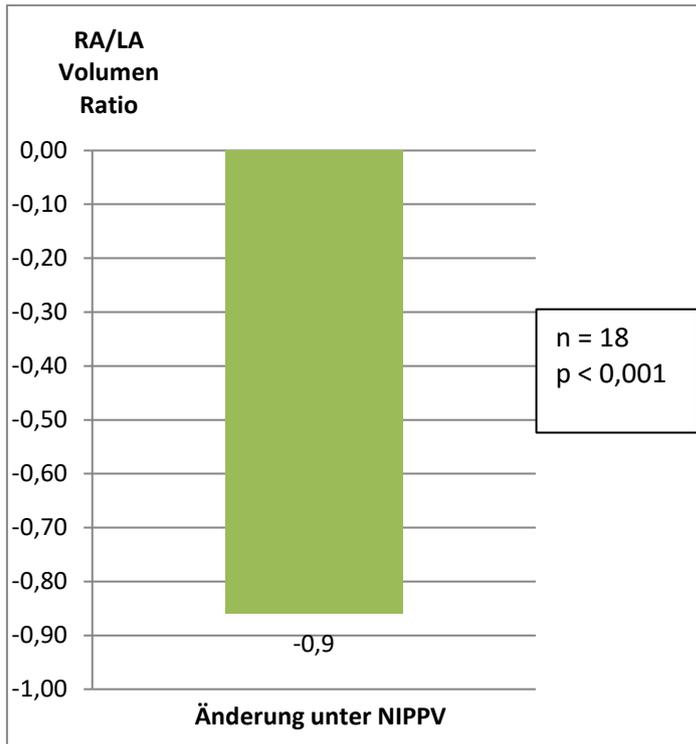


Abbildung 35: Absolute Veränderung Ratio RA Volumen/LA Volumen: Absolute Veränderung der Ratio RA Volumen/LA Volumen zwischen der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung unter drei Monate NIPPV-Therapie; n = Anzahl der Probanden, p = p-Wert.

Die Mittelwerte der Parameter der echokardiographisch gemessenen linksventrikulären LV-Funktion änderten sich nicht signifikant. Die Mittelwerte der Parameter der rechtsventrikulären Funktion hingegen verbesserten sich.

Der Mittelwert der NT-proBNP-Werte fiel ebenfalls signifikant von $2487,1 \pm 2143,5$ auf $376,6 \pm 416,2$ ab ($p = 0,001$). Dies ergab einen Abfall von $-84,9\%$ (Abbildung 36).

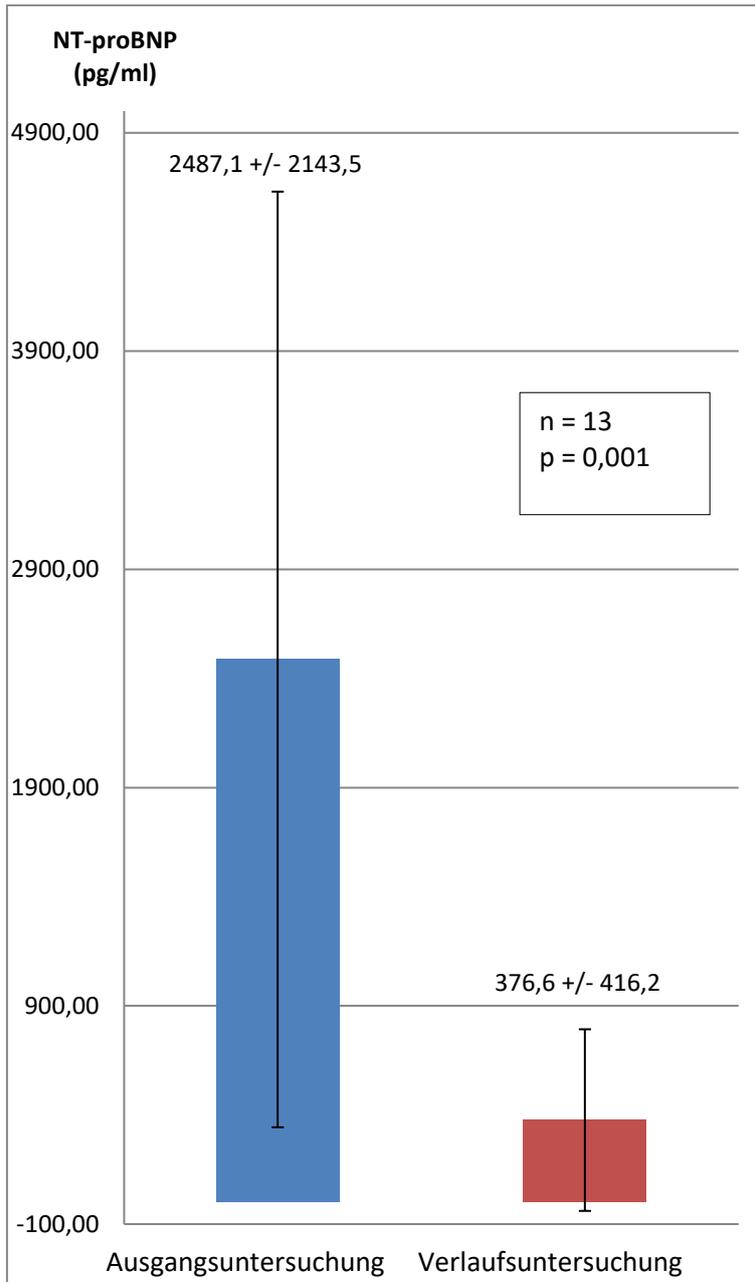


Abbildung 36: Verbesserung NT-proBNP: Mittelwerte der NT-proBNP-Werte zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung; n = Anzahl der Probanden, p = p-Wert.

3.6 Korrelationen der Veränderungen unter NIPPV

Die Verbesserung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks korrelierte positiv mit der Besserung der Wattleistung. Hierbei lag ein p-Wert von 0,031 und ein Konfidenzintervall von $-0,952$ bis $-0,096$ vor. Siehe hierzu Abbildung 37.

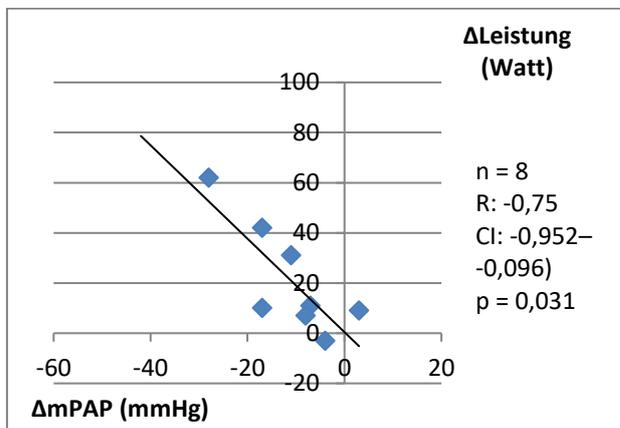


Abbildung 37: Korrelation Änderung Leistung/ Änderung mPAP: Änderung Wattleistung bezogen auf die Änderung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks; n = Anzahl der Probanden, R = Rangkorrelationskoeffizient, CI = Konfidenzintervall, p = p-Wert.

3.7 Effekte der nicht- invasiven positiven Druckbeatmung (NIPPV) in Abhängigkeit von der Therapieadhärenz

Die mittlere Nutzungsdauer der NIPPV des gesamten Patientenkollektivs lag bei $5,4 \pm 2,6$ Stunden pro Nacht.

Um die Auswirkungen der Adhärenz zu untersuchen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt und eine Subgruppenanalyse vorgenommen. Es gab 12 Patienten, welche die NIPPV an mehr als der Hälfte der Tage und zusätzlich mehr als 4 Stunden pro Nacht nutzten. Folglich waren es sechs Patienten, welche die NIPPV weniger als an der Hälfte der Tage oder weniger als 4 Stunden pro Nacht verwendeten. Eine Patientin hatte die NIPPV zwar mehr als 4 Stunden pro Nacht verwendet, tat dies aber in weniger als der Hälfte der Therapietage. Damit wurde sie in die zweite Gruppe eingeteilt.

3.7.1 Patienten mit Gerätenutzung $\geq 50\%$ der Tage und ≥ 4 h pro Tag

In der Gruppe mit einer Gerätenutzung von mehr als der Hälfte der Tage und einer Nutzungsdauer von mehr als 4 Stunden pro Nacht fand sich eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik, genauer gesagt des

pulmonalarteriellen Mitteldrucks sowie des transpulmonalen Gradienten. Auch echokardiographisch ließ sich eine signifikante Änderung der rechtsatrialen-Größe sowie der Rechtsherzfunktion in Form der TAPSE feststellen. Auch die Parameter der Leistungsfähigkeit wie 6-Minuten-Gehstrecke und maximale Wattleistung verbesserten sich in dieser Subgruppe signifikant.

Zudem verbesserten sich nicht nur die nächtlichen Blutgase wie mittlerer nächtlicher CO₂-Partialdruck, maximaler nächtlicher Partialdruck für CO₂ und mittlere nächtliche SO₂, sondern es verbesserten sich auch die Werte der Blutgase am Tage (pO₂, pCO₂, SO₂) signifikant. Laborchemisch war eine signifikante Senkung der NT-proBNP-Werte sowie des TSH-Werts zu verzeichnen.

3.7.2 Patienten mit Gerätenutzung < 50% der Tage oder < 4 h pro Tag

In der Gruppe mit einer Therapieadhärenz von unter 50% der Tage oder weniger als 4 h pro Tag veränderte sich nur die Rechtsherzfunktion in Form der TAPSE signifikant.

3.7.3 Gegenüberstellung der Patienten mit Gerätenutzung ≥ 50% der Tage und ≥ 4 h pro Tag und mit Gerätenutzung < 50% der Tage oder < 4 h pro Tag Therapieadhärenz

In der nachfolgenden Tabelle 6 wird eine Übersicht über die Änderung der einzelnen Parameter in der Gruppe mit Therapienutzung von mehr als 50% der Tage und mehr als 4 Stunden pro Nacht und der Gruppe mit einer Gerätenutzung von weniger als 50% der Tage oder unter 4 h pro Tag) nach den drei Monaten NIPPV-Therapie gegeben. Weiterhin ist der p-Wert angegeben, welcher eine Auskunft über die Signifikanz der absoluten Änderung der einzelnen Parameter gibt.

Tabelle 6: Übersicht über die absolute und relative Änderung sowie p-Wert der absoluten Änderung in der Gruppe mit Therapienutzung von mehr als 50% der Tage und mehr als 4 Stunden pro Tag und der Gruppe mit einer Gerätenutzung an unter 50% der Tage oder weniger als 4 h pro Tag zwischen Ausgangs- und Verlaufskontroll-Untersuchung nach drei Monaten NIPPV; n = Anzahl der Probanden.

Methode/Parameter	Gerätenutzung \geq 50% der Tage und Therapiedauer von \geq 4 h pro Tag				Gerätenutzung $<$ 50% der Tage und Therapiedauer von $<$ 4 h pro Tag			
	n	Absolute Änderung	p-Wert Absolute Änderung	Relative Änderung (%)	n	Absolute Änderung	p-Wert Absolute Änderung	Relative Änderung (%)
Body-Mass-Index (kg/m²)	12	-0,9	0,241	-2,5	6	-1,1	0,106	-2,8
Körpergewicht (kg)	12	-2,8	0,262	-2,7	6	-3,0	0,136	-2,7
Rechtsherzkatheter								
mPAP (mmHg)	11	-15,4	0,004	-32,8	5	-23,0	0,063	-43,9
PAWP (mmHg)	11	-1,6	0,476	-14,9	5	-4,4	0,201	-34,4
Transpulmonaler Gradient	11	-13,7	0,003	-38,2	5	-18,6	0,063	-47,0
HZV (l/min)	11	0,8	0,248	1,8	5	-0,5	0,063	-8,1
PVR (dyn x sec x cm ⁻⁵)	11	-184,9	0,003	-41,4	5	-229,6	0,063	-39,0
CI (l/min/m ²)	10	0,04	0,363	1,3	5	-0,2	0,063	-6,5
Echokardiographie								
EF biplan/Simpson (%)	12	1,6	0,638	2,5	6	-4,3	0,688	-5,9
RA-Fläche (cm ²)	12	-6,1	0,008	-23,4	6	-4,8	0,094	-20,3
TAPSE (mm)	12	7,3	0,003	37,7	6	6,6	0,031	40,2
6-Minuten-Gehtest								
Gehstrecke (m)	11	84,1	0,003	25,7	5	25,0	1,000	8,3

	Gerätenutzung \geq 50% der Tage und Therapiedauer von \geq 4 h pro Tag				Gerätenutzung $<$ 50% der Tage und Therapiedauer von $<$ 4 h pro Tag			
Methode/Parameter	n	Absolute Änderung	p-Wert Absolute Änderung	Relative Änderung (%)	n	Absolute Änderung	p-Wert Absolute Änderung	Relative Änderung (%)
Tagesblutgase								
pO ₂ in Ruhe (mmHg)	11	16,0	0,026	29,5	5	9,8	0,313	15,5
pCO ₂ in Ruhe (mmHg)	11	-7,1	0,006	-13,6	5	-8,7	0,058	-16,4
SO ₂ in Ruhe (%)	11	7,9	0,021	9,2	5	4,6	0,188	5,1
Nächtliche Oxymetrie und Kapnometrie								
Mittleres nächtliches CO ₂ (mmHg)	10	-18,4	0,005	-30,0	4	-9,0	0,250	-15,0
Maximales nächtliches CO ₂ (mmHg)	9	-17,9	0,008	-25,6	4	-16,0	0,181	-20,9
Mittleres nächtliches SO ₂ (%)	11	14,5	0,011	18,3	5	8,0	0,063	9,0
Kardiorespiratorische Polygraphie								
AHI (1/h)	9	-11,9	0,012	-98,2	5	1,6	1,000	61,5
EI (1/h)	9	-29,4	0,066	-80,1	4	-23,3	0,250	-66,4

	Gerätenutzung ≥ 50% der Tage und Therapiedauer von ≥4 h pro Tag				Gerätenutzung < 50% der Tage und Therapiedauer von < 4 h pro Tag			
Methode/Parameter	n	Absolute Änderung	p-Wert Absolute Änderung	Relative Änderung (%)	n	Absolute Änderung	p-Wert Absolute Änderung	Relative Änderung (%)
Spiroergometrie								
Maximale Leistung (Watt)	7	19,7	0,028	28,2	2	11,5	0,655	19,8
VO ₂ peak (% pred)	7	3,3	0,554	4,6	2	15,5	0,180	37,8
Mundverschlussdruck- messung								
Plmax (kPA)	2	0,9	0,655	20,3	1	10,0	1,000	111,1
P 0,1 (kPA)	2	-0,1	0,180	-24,7	1	-139,0	1,000	-68,5
Labor								
NT-proBNP (pg/ml)	8	-1928,8	0,012	-80,5	5	-2401,2	0,063	-91,2
TSH (mIU/l)	10	-1,2	0,013	-39,8	5	-1,1	0,063	-37,6

4 Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die bis dahin erste Studie, die den Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und Leistungsfähigkeit bei Patienten mit alveolärer Hypoventilation und erhaltenem Herzindex untersucht hat. Die Ergebnisse zeigen zudem einen positiven Effekt der NIPPV-Therapie auf die Hämodynamik und die allgemeine Leistungsfähigkeit dieser Patienten. Auch dies war zuvor in dieser Weise für die Therapie eines solchen Patientenkollektivs noch nicht gezeigt worden.

Alle untersuchten Patienten waren hyperkapnisch und wiesen eine Hypoxämie am Tage und in der Nacht auf.

Der pulmonalarterielle Mitteldruck dieser Patienten mit alveolärer Hypoventilation lag bei 49 ± 13 mmHg, der systolische Druck bei 71 ± 18 mmHg. 65 % der Patienten hatten einen mPAP von >44 mmHg. Damit war der Schweregrad der pulmonalen Hypertonie höher als in anderen Publikationen beschrieben [87, 145, 175, 176]. Marik et al. untersuchten 61 adipöse Patienten, welche aufgrund von hyperkapnischem Atemversagen auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Von diesen hatten 77 % eine pulmonale Hypertonie nach Echokardiographie - Kriterien. Der systolische pulmonalarterielle Druck betrug hier 47 ± 18 mmHg [87]. Die Arbeitsgruppe Schönhofer et al. hatte ebenso Patienten mit chronischer Atempumpeninsuffizienz aufgrund von verschiedenen Ursachen untersucht und den mPAP invasiv mittels Rechtsherzkatheter gemessen. Dieser war $33,2 \pm 10,0$ mmHg bei der Subgruppe mit Skoliose- bzw. post TBC bzw. $25,3 \pm 6,0$ mmHg bei den COPD-Patienten [145] und damit deutlich niedriger als in unserer Arbeit.

Kessler et al. hatten 27 Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom untersucht, bei denen der mPAP bei 23 mmHg lag. Neuere Daten zeigen bei COPD-Patienten mit alveolärer Hyperventilation einen echokardiographisch erhobenen sPAP von $55,2 \pm 3,5$ bzw. $72,6 \pm 5,3$ mmHg [175]. 2017 stellte eine spanische Arbeitsgruppe eine Studie mit Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom vor. Hier lag der echokardiographisch erhobene sPAP mit 41 ± 12 mmHg [176] ebenso unter dem in der vorliegenden Studie erhobenen.

Der im Vergleich zu anderen Kollektiven verhältnismäßig größere Anteil an Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie in unserer Studie könnte zum Teil durch den Effekt der Stichprobenverzerrung bedingt sein. Denn die Studienteilnehmer wurden aus einer Patientengruppe, die mit vermuteter pulmonaler Hypertonie und zum Teil mit Verdacht auf pulmonal-arterielle Hypertonie oder chronisch- thromboembolische pulmonale Hypertonie in unserem Zentrum zur Frage einer Therapie vorgestellt wurde, selektiert.

Zudem ist zu erwähnen, dass zwölf der in der vorliegenden Studie untersuchten 18 Patienten – und damit 66,7 % – adipös waren und daher die Kriterien eines Obesitas-Hypoventilationssyndroms erfüllten [94]. Möglicherweise erklärt dieses Übermaß an adipösen Patienten in unserem Patientenkollektiv die vergleichsweise deutlicher pathologischen hämodynamischen Parameter.

Eventuell handelt es sich bei diesen adipösen Patienten um einen gesondert zu betrachtenden Phänotyp von Patienten mit einer besonders schweren Form der pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation.

Mutmaßlich ist die Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie bei übergewichtigen Patienten höher als bisher angenommen. So wurden bei einer Autopsiestudie bei 72 % der 67 verstorbenen adipösen Patienten histologische Zeichen von pulmonalarterieller und -venöser Hypertonie festgestellt [88]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Höhe des BMI und dem Schweregrad der rechtsventrikulären Dysfunktion, mittels Strain-Messung ermittelt, besteht [177]. Held et al. hatten bei asymptomatischen fettleibigen Patienten eine verminderte RV-Ausstrom-Akzelerationszeit (RVOT-AT) sowie eine Korrelation dieser mit dem Taille-Hüft-Verhältnis festgestellt, was als Hinweis auf eine beginnende Lungenhochdruckerkrankung interpretiert werden könnte. Nach erfolgter Gewichtsreduktion hatte sich die RVOT-AT dieses Kollektivs wieder normalisiert [97].

Eine andere Überlegung, den im Vergleich höheren Schweregrad der pulmonalen Hypertonie in unserer Studie zu erklären, ist es, dass in den meisten vergleichbaren Studien keine invasiven Messungen des pulmonalarteriellen Drucks mittels Rechtsherzkatheter erfolgt sind, obschon bekannt ist, dass die Echokardiographie alleine nicht zur Diagnosesicherung einer pulmonalen

Hypertonie ausreichend ist [10, 178, 179]. In den meisten Studien wurde der systolische pulmonalarterielle Druck vor allem über die echokardiographisch gemessene maximale Trikuspidalklappenreflux-Geschwindigkeit abgeschätzt und zur Einschätzung der pulmonalen Hypertonie herangezogen. Voraussetzung ist hierfür das Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Es liegen Daten vor, dass das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei alleiniger Beurteilung des systolischen rechtsventrikulären Drucks über die Trikuspidalklappeninsuffizienz in der Echokardiographie in 10 % der Fälle nicht detektiert wird [180] und somit der pulmonal-arterielle Druck möglicherweise generell unterschätzt werden könnte.

Auch ist anzumerken, dass gerade bei übergewichtigen Patienten, welche einen Großteil der Patienten mit alveolärer Hypoventilation ausmachen, eine qualitativ hochwertige Echokardiographie ohnehin schwierig ist. So wurde im Rahmen einer Studie an Patienten mit gesichertem Obesitas-Hypoventilationssyndrom mit einem BMI von $49 \pm 10,3 \text{ kg/m}^2$ berichtet, dass die Qualität der Echokardiographie in 70,2 % schlecht und nur in 12,8% als gut eingeschätzt wurde [92]. Auch dieser Umstand könnte dazu geführt haben, dass der Schweregrad der PH in den Studien, welche lediglich die Echokardiographie anwendeten, unterschätzt wurde.

In der vorliegenden Studie erhielten alle außer einer Patientin, bei der dies aufgrund einer infektiologischen Komplikation nicht möglich war, eine Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Vierzehn der 17 Patienten, die eine invasive Messung erhielten, hatten einen Verschluss-Druck (PCWP) von $\leq 15 \text{ mmHg}$ und damit eine eindeutig rein präkapilläre PH. Die anderen drei Patienten hatten zwar einen PCWP $> 15 \text{ mmHg}$, allerdings waren der diastolische pulmonalarterielle Druckgradient (DPG) und der transpulmonale Gradient erhöht, was für eine relevante präkapilläre Komponente spricht [181] und auch prognostisch relevant ist [182]. Das Vorliegen eines transpulmonalen Druckgradienten (mPAP-PCWP) $> 12 \text{ mmHg}$ wurde zuvor als „Out of proportion“- oder „reaktive“ PH bezeichnet [171]. Zwischenzeitlich wurde der diastolische pulmonalarterielle Druckgradient (dPAP-PCWP) zur Diagnose einer kombinierten prä-postkapillären PH (Cpc-PH)

herangezogen [95]. Bei den betreffenden drei Patienten war der TPG mit im Mittel $33,7 \pm 7,4$ mmHg und auch einzeln betrachtet mit 31, 28 und 42 mmHg deutlich über 12 mmHg. Aktuell wird laut den Empfehlungen der Weltkonferenz 2018 in Nizza der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) als Diagnosekriterium für eine Cpc-PH verwendet [20,95]. Auch dieser war bei diesen drei Patienten über der Norm erhöht ($395,3 \pm 107,2$ dyn*sec*cm⁻⁵), was für eine relevante vaskuläre Komponente spricht.

Passend zu der Annahme, dass auch bei den Patienten mit Cpc-PH die präkapilläre Komponente im Vordergrund steht, hatte sich die Fläche des linken Vorhofs als nicht vergrößert, das LA-Volumen als nur dezent erhöht gezeigt. Weiterhin sprach das Mitralklappeneinflussprofil nur für eine diastolische Funktionsstörung 1. Grades, im Sinne einer leichtgradigen HFpEF (Heart failure with preserved Ejection Fraction). Alle drei betreffenden Studienteilnehmer waren mit einem BMI von $37,7 \pm 5,1$ kg/m² adipös. Eine Assoziation zwischen Adipositas und HFpEF ist vorbeschrieben [183–187].

Bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie ist der Herzindex (CI) ein wichtiger Prognosefaktor, der sich bei fortgeschrittener Erkrankung verschlechtert [188–194]. Im vorliegenden Patientenkollektiv lag, wie oben genannt, eine schwere pulmonale Hypertonie vor. Jedoch hatten die Patienten einen normalen bzw. nur geringfügig eingeschränkten Herzindex. Dies sahen wir als kardialen Kompensationsmechanismus gegenüber der Atempumpeninsuffizienz bzw. der Hypoxie und der Hyperkapnie. Dass eine akute Hypoxämie zu einer Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens führen kann, ist vorbeschrieben [195]. Und auch das Vorliegen einer Hyperkapnie kann zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens bzw. des CI führen [196–198].

Die Genese der alveolären Hypoventilation ist vielfältig, das heißt, sie kann bei einer Reihe von Erkrankungen und Störungen auftreten [90, 91, 145, 199–201]. Die genaue Pathogenese, aufgrund derer sich schließlich eine pulmonale Hypertonie entwickelt, ist bisher nicht vollständig geklärt. In der vorliegenden Studie hatten viele Patienten ein Obesitas-Hypoventilationssyndrom. Über eine Assoziation zwischen OHS und obstruktiver Schlafapnoe wurde zuvor berichtet. Kessler et al. fanden in nahezu 90 % der 26 untersuchten OHS-Patienten auch

eine obstruktive Schlafapnoe [90]. In unserer Patientengruppe hatten jedoch nur zwei Patienten ein schweres obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (AHI 30/h bzw. 60/h). Dies unterstreicht, dass OHS nicht zwangsläufig mit einem Schlafapnoe-Syndrom assoziiert sein muss und dass es sich um andere Mechanismen als die Atempausen handeln muss, die die pulmonale Hypertonie ausmachen.

Bei drei Patienten lag ein Obesitas-Hypoventilationssyndrom zusammen mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung vor. Zwischen diesen beiden Erkrankungen wird ein Zusammenhang vermutet [202, 203]. Einerseits wird Adipositas als potenzieller Risikofaktor für die COPD diskutiert [202], andererseits nimmt man an, dass eine COPD die Entwicklung einer Adipositas durch die COPD-bedingte geringere körperliche Aktivität begünstigt [203, 204].

Fünf Patienten hatten eine isolierte COPD als zugrundeliegende Erkrankung. Insgesamt hatten sich bei unserem Gesamtkollektiv reduzierte Werte für die forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1 $43,06 \pm 18,44$ % vom Soll) und die Vitalkapazität (VC $51,22 \pm 19,24$ % von Soll) gezeigt. Die Reduktion der Lungenvolumina wird durch die reduzierte Atemkraft bei chronischer Atempumpeninsuffizienz zu erklären sein. Dass Übergewicht zu Veränderungen der Lungenvolumina, des Gasaustauschs und bei Obesitas-Hypoventilationssyndrom schließlich auch zu einer manifesten Atempumpeninsuffizienz führen kann, ist gemeinhin bekannt [205–208].

In der vorliegenden Patientengruppe war der maximale inspiratorische Druck (PI_{max}) im Vergleich zu den bisher publizierten Referenzwerten als Zeichen der reduzierten globalen inspiratorischen Atemmuskulatur vermindert [209–213]. Ferner fanden wir eine inverse Korrelation zwischen dem PI_{max} und dem pulmonalvaskulären Widerstand. Dies ist Ausdruck dafür, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der pulmonalen Hypertonie und der Atempumpeninsuffizienz besteht. Dies lässt annehmen, dass die reduzierte Atemmuskulatur und alveoläre Hypoventilation, welche letztendlich zur Hyperkapnie und Hypoxämie führt als Cofaktor bei der Entstehung der pulmonalen Hypertonie gesehen werden muss. Dem gegenüberzustellen ist die Annahme von Meyer et al, dass es bei Patienten mit schwerer iPAH zu

vermehrter Atemarbeit und damit sekundär zur Atempumpenschwäche mit verminderten Mundverschlussdrücken kommen kann [214].

Weiterhin fanden wir eine positive Korrelation des mPAP mit dem BMI und dem nächtlichen maximalen Kohlendioxidpartialdruck, jedoch nicht mit der Sauerstoffsättigung, den Lungenvolumina oder der linksventrikulären Funktion. Dies suggeriert, dass die Schwere der pulmonalen Hypertonie vom Grad der Adipositas abhängig und durch die hyperkapnische Vasokonstriktion getrieben sein könnte. Dass die Hyperkapnie auch ohne das Vorliegen einer Hypoxie zu einer Vasokonstriktion der Pulmonalarterien und damit zur pulmonalen Hypertonie führen kann, ist unumstritten [35,62,63].

Zudem fielen neben der eingeschränkten TAPSE und der vergrößerten RA-Fläche, als Zeichen einer reduzierten rechtsventrikulären Funktion, trotz normalem Herzindex und normaler linksventrikulärer Funktion deutlich erhöhte NT-proBNP-Werte auf. Das NT-proBNP korrelierte jedoch nicht mit funktionellen Parametern wie der 6-Minuten-Gehstrecke, der Wattleistung oder beispielsweise dem Herzindex (CI). Ähnlich erhöhte BNP-Werte wurden bei verschiedenen Formen von pulmonaler Hypertonie [215] wie z. B. bei idiopathischer PAH [216, 217], assoziierter PAH bei Kollagenosen [218–220], PH infolge von chronischen Lungenerkrankungen [221] wie COPD [121, 222] und interstitiellen Lungenerkrankungen [121] sowie bei chronisch-thrombembolischer pulmonaler Hypertonie [223–226] beschrieben. Auch ist das NT-proBNP ein wichtiger prognostischer Parameter bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie. Erhöhte NT-proBNP-Spiegel sind bei PAH-Patienten mit einer schlechten Prognose assoziiert [95, 194, 215, 217, 227–229]. Fernerhin wurde eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom im Allgemeinen beschrieben [87, 230–234]. Daher ist anzunehmen, dass das NT-proBNP auch ein wichtiger prognostischer Faktor für Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge von alveolärer Hypoventilation sein könnte. Diese Annahme muss allerdings noch in weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Wie oben beschrieben stachen die stark pathologischen NT-proBNP-Werte trotz normalem Herzindex hervor. Dies könnte als Ausdruck von myokardialen Stress im Sinne von erhöhter kardialer Wandspannung bei schwerer PH interpretiert werden.

Die drastisch erhöhten NT-proBNP-Werte unserer überwiegend adipösen Studienpatienten sind kontrovers zu diskutieren, da zuvor publiziert wurde, dass Adipöse auffallend niedrigere BNP-Level im Vergleich zu nicht adipösen Menschen aufweisen [235–239]. Daher wäre in unserer Studie eigentlich ein im Vergleich zu anderen Kollektiven mit PH-Patienten niedrigerer NT-proBNP-Spiegel zu erwarten gewesen. Wir interpretierten die vergleichsweise stark erhöhten Werte als Ausdruck der Schwere der Erkrankung unserer Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund von alveolärer Hypoventilation, trotzdem sich keine Korrelation dieses Laborwerts mit den zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung deutlich eingeschränkten funktionellen oder hämodynamischen Parametern darstellen ließ.

Vor allem die 6-Minuten-Gehstrecke, die maximale Wattleistung sowie die maximale Sauerstoffaufnahme waren deutlich reduziert, was als Ausdruck für das Ausmaß der funktionellen Einschränkung zu sehen ist.

Die Spiroergometrie konnte nur von neun Patienten absolviert werden. Dies ist nicht als Stichprobenverzerrung zu werten, sondern zeigt, dass die Hälfte der Studienteilnehmer aufgrund der Schwere der Erkrankung und/oder der schwergradigen Adipositas nicht in der Lage waren, eine Spiroergometrie durchzuführen. Es fanden sich deutliche Einschränkungen der maximalen Wattleistung und maximalen Sauerstoffaufnahme und damit eine reduzierte globale Leistungsfähigkeit. Dass bereits die weniger morbiditen Patienten, welche die Spiroergometrie bewerkstelligen konnten, diese deutlichen Einschränkungen aufwiesen, ist zu unterstreichen. Dies verdeutlicht die funktionelle Bedeutung der Obesitashypoventilation (OHV) und der PH für die Leistungsfähigkeit.

Die Atemreserve und die Herzfrequenzreserve waren normal. Daher lag keine ventilatorische oder kardiozirkulatorische Limitierung im engeren Sinne vor, auch wenn die normale Atemreserve bei Patienten mit zugrundeliegender Hypoventilation sicherlich mit Vorsicht zu interpretieren ist. Dies gilt insbesondere bei Adipösen. Opina et al. hatten 2019 eine Studie präsentiert, welche eine umgekehrte Korrelation zwischen der Atemreserve und dem BMI, Körperfettanteil, Gewicht und Taillenumfang bei übergewichtigen Erwachsenen gezeigt hatte [240].

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂) war als Ausdruck einer Gasaustauschstörung erhöht. Dies wird einerseits durch den Anteil an Patienten mit COPD und damit verbundenem Lungenemphysem sowie den stark übergewichtigen Patienten in unserem Kollektiv zu erklären sein. Eine erhöhte AaDO₂ ist sowohl bei Patienten mit Lungenemphysem [241] als auch bei Patienten mit krankhafter Fettsucht [242] vorbeschrieben. Zuvor wurde gezeigt, dass eine pathologische AaDO₂ eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Patienten mit Gasaustauschstörungen aufgrund einer chronisch-thrombembolischen pulmonalen Hypertonie, aber unauffälliger Echokardiographie hat [243]. Der in der vorliegenden Studie festgestellte statistische Zusammenhang zwischen mPAP und AaDO₂ könnte jedoch so interpretiert werden, dass die in der Spiroergometrie festgestellte Gasaustauschstörung nicht alleine durch das Vorliegen eines Lungenemphysems oder einer Adipositas zu erklären ist, sondern könnte zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem pulmonalen Hochdruck und der Gasaustauschstörung besteht. Ebenso fand sich eine Korrelation mit der Wattleistung und der AaDO₂. Je weniger erhöht die AaDO₂ war, desto besser war die erreichte Wattzahl. Dies signalisiert, dass das Ausmaß der Gasaustauschstörung die Leistungsfähigkeit beeinflusst.

Weiterhin fand sich eine statistische Wechselbeziehung zwischen Wattleistung und VE/VCO₂-Slope. Je steiler die VE/VCO₂-Slope anstieg und je ineffektiver somit die Ventilation war, desto geringer war die Wattleistung.

Auch scheint eine ineffektive Ventilation im Zusammenhang mit der Hämodynamik zu stehen. Dies spiegelt sich in der positiven Korrelation zwischen dem mPAP und der VE/VCO₂-Slope und der negativen Korrelation zwischen dem mPAP und der respiratorischen Austauschrate (RER) wider.

Allerdings muss erwähnt werden, dass der hier vorliegende Anstieg des PET-CO₂ unter Belastung und die normalen Werte der VE/VCO₂-Slope dafürsprechen, dass sich die Patienten der vorliegenden Kohorte von Patienten mit einer reinen PAH unterscheiden. Dumitrescu et al. hatten in einer Studie gezeigt, dass Sklerodermie-Patienten mit einer PAH eine höhere VE/VCO₂-Slope bei AT und ein abfallendes PET-CO₂ unter Belastung aufwiesen [244]. Da es sich

bei dem vorliegenden Kollektiv um Patienten mit zugrundeliegender alveolärer Hypoventilation handelt, ist eine weniger steile VE/CO₂-Slope jedoch nicht überraschend. Erwähnt werden muss auch, dass die respiratorische Austauschrate nicht über 1,0 angestiegen ist. Bei Patienten mit PAH oder Herzinsuffizienz sind höhere Werte vorbeschrieben [245, 246]. Die hier erhobenen Spiroergometrie-Daten weisen daher also eher auf eine respiratorische als auf eine hämodynamische Limitation hin. Auch der normwertige Herzindex, der in diesem Kollektiv vorlag, unterstützt diese These. Dennoch scheint die Hämodynamik eine wichtige Rolle zu spielen. So fanden sich verschiedene Korrelationen insbesondere von funktionellen Parametern mit hämodynamischen Parametern. Es fiel eine Wechselbeziehung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks mit der Wattleistung und der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Auch zwischen dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) und der Wattleistung bestand eine Korrelation. Dies zeigt, wie wichtig die Hämodynamik für die funktionelle Leistungsfähigkeit dieses Kollektivs zu sein scheint. Es belegt damit die funktionelle Bedeutung der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit PH bei alveolärer Hypoventilation trotz normalem Herzindex. Es bestand, wie oben erwähnt, keine Korrelation zwischen dem NT-proBNP und funktionellen Parametern wie Wattleistung oder Gehstrecke. Dennoch fielen die NT-proBNP-Werte signifikant unter der Therapie ab. Dies wird als Ausdruck der Verbesserung der pulmonalen Hypertonie durch die NIPPV-Therapie zu sehen sein.

Unserer Kenntnis nach ist die vorliegende Arbeit die erste Studie, die den Effekt einer nichtinvasiven Beatmung auf die invasiv gemessene Hämodynamik und die funktionelle Kapazität bei überwiegend adipösen Patienten mit PH bei alveolärer Hypoventilation untersucht hat.

Zuvor war eine Studie vorgelegt worden, die Patienten mit OHS vor und nach 6-monatiger NIV-Therapie untersuchte [247]. Das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie war in den Einschlusskriterien dieser Studie nicht berücksichtigt. In der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Rechtsherzbelastung bei Therapiebeginn eine signifikante Senkung des sPAP in der Echokardiographie. Auch die Gehstrecke ließ sich bei dieser

Patientensubgruppe signifikant steigern [247, 248]. Da der Einschluss in dieser Studie nicht das Vorliegen einer PH voraussetzte, ist dieses Kollektiv nicht direkt mit unserem vergleichbar. Dennoch unterstützen die Daten der Subgruppenanalyse der Probanden mit PH die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit, obschon in der Arbeit von Castro-Añón et al. keine invasive Diagnostik erfolgt war [247].

Die hohen Mortalitätsraten bei Patienten mit PH und OHS verlangen nach einer frühzeitigen und wirksamen Therapie [87]. In den Leitlinien wird bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge einer Lungenerkrankung empfohlen, als kausale Therapie die Grunderkrankung zu behandeln [10,141–143]. Inwiefern dies bei Patienten mit zugrundeliegender alveolärer Hypoventilation auch die pulmonale Hypertonie verbessert, war bis dato ungeklärt.

In der hier vorgelegten Arbeit kam es nach drei Monaten NIPPV zu einer signifikanten Reduktion von mPAP sowie PVR und damit zu einer deutlichen Verbesserung der pulmonalen Hypertonie. Der Herzindex blieb unverändert, war aber bereits zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung nicht pathologisch. Die deutliche Verbesserung der pulmonalen Hypertonie unter der nichtinvasiven Beatmung ließ sich auch anhand der Größe des rechten Vorhofs zeigen. Das RA-Volumen fiel unter der Therapie signifikant, das LA-Volumen stieg infolgedessen signifikant an. Daher veränderte sich auch die RA/LA-Ratio zugunsten des linken Vorhofs. Offenbar war unter der eingeleiteten NIPPV-Therapie eine bessere Füllung des linken Vorhofs möglich. Man kann also annehmen, dass die NIPPV-Therapie über die Verbesserung von PVR und mPAP zu einer Abnahme des Volumens des rechten Atriums und so zu einer verbesserten Füllung des linken Vorhofs geführt hat.

Darüber hinaus fand sich unter der Therapie eine signifikante Zunahme von 6-Minuten-Gehstrecke und Wattleistung. Die Tatsache, dass es unter der NIPPV-Therapie zu einem signifikanten Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldrucks gekommen war, der dann wiederum mit dem Anstieg der Wattleistung korrelierte, suggeriert, dass die pulmonale Hypertonie einen substanziellen Einfluss auf die funktionelle Kapazität und Leistungsfähigkeit bei Patienten mit schwerer PH infolge von alveolärer Hypoventilation hat, obschon der Herzindex normal war.

Bemerkenswert ist auch, dass der Anstieg der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest in der hier vorgelegten Arbeit größer war als in Studien, die den Therapieeffekt von vasoaktiven Substanzen bei PAH-Patienten untersucht hatten [249–251].

Ebenso erwähnenswert ist es, dass nach Therapie statt zuvor 9 sogar 14 Patienten in der Lage waren, eine Spiroergometrie durchzuführen. Auch dies kann als Folge der Verbesserung der funktionellen Kapazität gesehen werden.

Inzwischen liegen andere Studien vor, welche ähnliche Ergebnisse erbrachten. Eine weitere Studie, welche die pulmonale Hypertonie invasiv diagnostizierte und im Follow-up untersuchte, ist jedoch nicht bekannt.

2017 wurde die Arbeit einer spanischen Arbeitsgruppe veröffentlicht, die Patienten mit Obesitas-Hypoventilation mittels CPAP, NIPPV oder mit Lifestyle-Änderung als Kontrollgruppe behandelte und die Veränderungen der echokardiographisch erhobenen Parameter verglich. Hier konnte bestätigt werden, dass es nur unter NIPPV, nicht unter CPAP oder Änderung des Lebensstils, gelang, u. a. den systolischen pulmonalarteriellen Druck signifikant zu senken [176]. Auch konnte nur unter NIPPV-Therapie eine signifikante Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke gezeigt werden. Masa et al. legten im März 2020 eine Studie vor, in der Patienten mit OHS und koexistentem schweren obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom über drei Jahre mit NIV oder CPAP behandelt wurden. Unter anderem nach zwei Monaten und drei Jahren wurden neben anderen Parametern die Effekte auf die echokardiographisch erhobene pulmonale Hypertonie untersucht [252]. Auch hier wurde gezeigt, dass durch die Beatmungstherapie eine Senkung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks zu erzielen war. Ebenso wurde hier eine signifikante Senkung des sPAP in der Gruppe der Patienten mit CPAP-Therapie gesehen. Hier ist aber zu beachten, dass auch in dieser Studie eine Überlegenheit der NIV-Therapie nach zwei Monaten Therapie gesehen wurde [252]. Nach drei Jahren Therapie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dies mag einerseits durch die in der Studie erfolgte Re-Randomisierung nach zwei Monaten zu erklären sein. Es wird in dieser Arbeit ebenso diskutiert, dass die CPAP-Therapie möglicherweise längere Zeit angewendet werden muss, um einen Effekt zu erzielen, so dass es hier so scheint, als wäre langfristig eine

CPAP-Therapie ausreichend. Jedoch ist zu beachten, dass die Patienten in der Arbeit von Masa et al. hinsichtlich des systolischen pulmonalarteriellen Druckniveaus deutlich unter denen in unserem Kollektiv lagen. Bei Patienten ähnlich unserem Patientenkollektiv, also deutlich kränkeren Patienten bezüglich der Schwere der PH, scheint das Abwarten eines später eintreffenden Therapieeffekts nicht tolerabel. Auch die Tatsache, dass sich bei Masa et al. die beiden Gruppen hinsichtlich der FVC signifikant unterschieden ($p = 0,0386$), sollte bei der Einordnung der Ergebnisse herangezogen werden. Während in der CPAP-Gruppe normale FVC-Werte mit 83 % vom Soll vorlagen, zeigte sich die FVC in der NIV-Gruppe mit 73 % vermindert [252]. Dies könnte als Hinweis auf eine möglicherweise vorliegende relevantere restriktive Komponente oder aber als Ausdruck einer deutlicher eingeschränkten Atempumpkraft und damit stärkeren Atempumpeninsuffizienz gewertet werden. Daher könnte man postulieren, dass in der CPAP-Gruppe eher das schwere OSAS führend und daher für diese Subgruppe die CPAP-Therapie ausreichend war. Im Gegensatz dazu könnte in der NIV-Gruppe eher der OHS-Anteil im Vordergrund stehen und somit hier sehr wohl eine Beatmungstherapie erforderlich sein.

Eine weitere interessante Arbeit wurde von Kauppert et al. publiziert. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden hier OHS-Patienten untersucht, bei denen bereits eine NIPPV-Therapie für mindestens drei Monate etabliert war. Ein Rechtsherzkatheter wurde jedoch nur bei 21 der 64 Patienten durchgeführt. Von diesen Patienten wurde bei 38 % eine Borderline-PH, bei 43 % eine manifeste PH festgestellt. Damit lag bei 81 % der Patienten ein erhöhter pulmonalarterieller Mitteldruck (≥ 21 mmHg) vor. Im Gesamtkollektiv der Patienten mit Rechtsherzkatheter war der pulmonalarterielle Druck mit im Mittel 23 mmHg nicht relevant erhöht [84]. Jedoch handelte es sich bei den untersuchten Probanden ja um Patienten unter bereits bestehender Therapie. Daher müssen die Daten mit den Daten unserer Studie zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung verglichen werden. Hier zeigte sich in unserer Arbeit ein insgesamt höheres Druckniveau von 31 mmHg versus 23 mmHg. Auch der pulmonalvaskuläre Widerstand war im Kollektiv der hier vorgelegten Arbeit noch etwas erhöht ($291 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$), wohingegen er bei Kauppert et al. normal war

(171 dyn*sec*cm⁻⁵). Dies ist nicht überraschend, da ja bei der hier präsentierten Arbeit nur Patienten mit gesicherter pulmonaler Hypertonie eingeschlossen wurden, wohingegen bei Kauppert et al. die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie vor Einleitung der NIPPV-Therapie keine Rolle gespielt hatte. Besonders interessant ist es jedoch, dass sich bei Kauppert et al. eine inverse Korrelation zwischen der NIPPV-Nutzungsstunden pro Tag und dem mPAP gezeigt hatte (p = 0,006) [84]. Unsere Studie kam zum gleichen Ergebnis, dass der Effekt auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck von der Therapieadhärenz abhängt. Dass die Wirksamkeit der Therapie von der Nutzung dieser abhängt, erscheint plausibel. Daher war es nicht überraschend, dass sich die Blutgase am Tage und in der Nacht ausschließlich in der Gruppe der Probanden mit höherer Adhärenz signifikant verbesserten, was Ausdruck der Effektivität der Therapie ist. Ebenso ließ sich zeigen, dass nicht nur die Wirksamkeit der Therapie, sondern auch der Effekt dieser auf die Hämodynamik sowie die funktionelle Leistungsfähigkeit von der Therapieadhärenz abhängig ist. Nur in der Gruppe mit höherer Adhärenz kam es zu einer signifikanten Reduktion von mPAP und PVR. Ebenso die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und die Wattleistung in der Spiroergometrie stiegen nur in der Subgruppe der Studienteilnehmer mit höherer Therapieadhärenz signifikant an. Auch kam es nur bei diesen Patienten zu einem statistisch relevanten Abfall des NT-proBNPs. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten mit niedrigerer Therapieadhärenz keine signifikante Verbesserung bei den Werten von mPAP, PVR, Gehstrecke, Wattleistung, NT-proBNP, Tages-pO₂, Tages-pCO₂, Tages-SO₂, mittlerem nächtlichen CO₂, maximalem nächtlichen CO₂ und mittlerem nächtlichen CO₂. Dies betont, dass die positiven Effekte auf die Hämodynamik und die funktionelle Leistungsfähigkeit der hier untersuchten Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund von alveolärer Hypoventilation Therapieeffekte der NIPPV-Therapie sind.

Sicherlich gilt es zu bedenken, dass die vorliegende Studie aufgrund der eher kleinen Zahl an Patienten und dem Studiendesign als Single-center-Beobachtungsstudie eine gewisse Limitation hat. Die signifikanten Veränderungen unter der NIPPV-Therapie, die sich bezogen auf die

Hämodynamik und die funktionelle Leistungsfähigkeit gleich in jeweils mehreren Parametern gezeigt hatten, zeigen jedoch eindeutige Ergebnisse.

Kritisieren könnte man ebenfalls, dass sich in unserer Studie Patienten mit unterschiedlicher Genese der alveolären Hypoventilation befanden, die Patientenpopulation aber zu klein für eine statistisch aussagekräftige Subgruppenanalyse bezogen auf die zugrundeliegenden Erkrankungen war. Auch dass die Verteilung der Patienten mit höherer und niedrigerer Therapieadhärenz unausgewogen war, ist nicht ideal. Hier werden weiterführende Studien mit einem größeren Patientenkollektiv benötigt.

Als weiterer Kritikpunkt ist zu nennen, dass nicht alle Untersuchungen von allen Patienten absolviert wurden. Dies ist einerseits dem retrospektiven Studiendesign geschuldet, andererseits war es aus oben beschriebenen Gründen nicht allen Patienten möglich, alle Untersuchungen zu durchlaufen, was aufgrund der Schwere der Erkrankung unseres Patientenkollektivs nicht verwunderlich ist. Zumindest teilweise wird dieser Umstand dadurch kompensiert, dass immerhin alle Untersuchungen in derselben Untersuchungseinheit stattfanden und somit sichergestellt war, dass die Untersuchungen mit den gleichen technischen und methodischen Voraussetzungen abliefen.

Eine Stärke der Arbeit ist es, dass die pulmonale Hypertonie bei Erstdiagnose invasiv gesichert und im Follow-up erneut invasiv evaluiert wurde. Hier ist die vorliegende Studie anderen Arbeiten, die sich mit pulmonaler Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation beschäftigen, überlegen.

Auch positiv zu nennen ist es, dass longitudinale Daten erfasst wurden und somit bereits nach drei Monaten Beobachtungszeitraum eine gewisse funktionelle und hämodynamische Verbesserung abzulesen war. Jedoch kann man kritisieren, dass es noch zu keiner kompletten Normalisierung der Hämodynamik gekommen war, wenngleich sich auch der mPAP neben anderen hämodynamischen Parametern signifikant verbessert hatte. Eine komplette Normalisierung der pulmonalarteriellen Druckverhältnisse müsste auf Grundlage unserer pathophysiologischen Überlegungen möglich sein. Allerdings waren auch das nächtliche transkutan gemessene CO₂ (tCO₂) sowie der Kohlendioxidpartialdruck

am Tage noch grenzwertig. Es ist anzunehmen, dass sich diese Werte im weiteren Verlauf der NIPPV-Anwendung weiter verbessern und es im Verlauf auch zu einer Normalisierung der Hämodynamik kommen würde. Möglicherweise könnte nach einer längeren Therapiedauer eine komplette Restitutio ad integrum, also eine komplette Rückbildung des pulmonalvaskulären Remodeling, zu erreichen sein [93]. Eine Studie aus dem Jahr 1971 unterstützt diese These. Hier wurden Probanden untersucht, die in großer Höhe gelebt hatten und bei denen sich durch die dauerhafte höhenbedingte Hypoxämie eine chronische Höhenkrankheit mit erhöhten pulmonalarteriellen Drücken finden ließ. Es wurde beschrieben, dass es ein bis zwei Jahre nach Umsiedelung an einen Wohnort auf Höhe des Meeresspiegels dauerte, bis sich die Hämodynamik normalisierte [253].

Möglicherweise wäre in einem längeren Zeitraum auch eine noch drastischere Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit zu beobachten gewesen. Zuvor war gezeigt worden, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie und COPD erst nach acht bis neun Monaten die maximale Steigerung der Gehstrecke erreicht hatten [105, 254].

Um diese Fragen nachhaltig zu klären, wären an unsere Studie anknüpfende, prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen und über einen längeren Beobachtungszeitraum sinnvoll.

Ebenfalls ungeklärt ist die Frage, wie man mit Patienten mit PH bei alveolärer Hypoventilation, die eine residuelle pulmonale Hypertonie trotz optimal eingestellter Beatmungstherapie behalten, verfahren soll. Möglicherweise handelt es sich hierbei eine eigene Entität [254], die möglicherweise ergänzend behandelt werden muss. Die Beantwortung dieser Fragestellung war zwar nicht Zielsetzung der vorliegenden Studie, dennoch wären fortführende Studien zu diesem Thema durchaus wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation bei ventilatorischer Insuffizienz unterschiedlicher Genese. In den Leitlinien wird gefordert, bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund einer zugrundeliegenden Lungenerkrankung zunächst diese zu behandeln. Zur Behandlung einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz wird die intermittierende nicht-invasive Überdruck-Beatmung (NIPPV) empfohlen. Zielsetzung dieser Arbeit war es, die hämodynamischen Effekte der NIPPV-Therapie bei Patienten mit PH bei alveolärer Hypoventilation zu untersuchen. Weiterhin sollte auch der Einfluss der NIPPV-Therapie auf die funktionelle Leistungsfähigkeit dieser Patienten beleuchtet werden. Zudem war es ein Ziel Patienten mit PH und alveolärer Hypoventilation zu charakterisieren.

Daher wurden aus den 160 Patienten, welche sich im Zeitraum zwischen Oktober 2009 und Juli 2011 in der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Missioklinik mit dem Verdacht auf eine PH vorstellten, 19 Patienten mit PH aufgrund bei alveolärer Hypoventilation identifiziert. 18 Patienten wurden retrospektiv in die vorgelegte Studie eingeschlossen und ihre Daten analysiert.

Alle Patienten durchliefen zunächst nicht-invasive Diagnostik (EKG, Röntgen-Thorax, Echokardiographie, 6-Minuten-Gehtest, Bodyplethysmographie, Mundverschlussdruckmessung, Labor). Bei allen Patienten, die dazu in der Lage waren, erfolgte zusätzlich eine Spiroergometrie. Bei erhärtetem Verdacht auf das Vorliegen einer PH nach nicht-invasiven Kriterien wurde invasive Diagnostik inklusive einer Rechtsherzkatheteruntersuchung angeschlossen. Bis dato lagen nur Studien vor, welche vom Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie anhand von Echokardiographie-Kriterien ausgingen. Die Patienten mit invasiv bestätigter PH und Tages-Hyperkapnie erhielten zusätzlich eine kardiorespiratorische Polygraphie. Wenn eine Indikation zur nicht-invasiven Selbstbeatmung bestand, wurde eine NIPPV als BiPAP-Heimbeatmung eingeleitet. Nach drei Monaten wurden die Untersuchungen im Rahmen der Verlaufskontrolle wiederholt und die Daten zur Therapieadhärenz aus dem patienteneigenen Gerät ausgelesen.

Die Genese der ventilatorischen Insuffizienz war bei den Patienten in der hier vorgelegten Arbeit unterschiedlich. Zwölf Patienten hatten ein Obesitas-

Hypoventilationssyndrom mit oder ohne Komorbidität. Fünf Patienten litten an einer COPD als Ursache der alveolären Hypoventilation.

Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass es sich bei diesem Patientenkollektiv um Patienten mit vergleichsweise schwergradiger Druckerhöhung im kleinen Kreislauf handelte. 65 % der Studienteilnehmer wiesen einen pulmonalarteriellen Mitteldruck von >44 mmHg auf. Der Herzindex war jedoch bei unseren Studienteilnehmern nicht reduziert. Zwölf der in der vorliegenden Studie untersuchten 18 Patienten und damit 66,7 % waren übergewichtig und erfüllten so die Kriterien eines Obesitas-Hypoventilationssyndroms. Möglicherweise handelt es sich auch hier um einen gesondert zu betrachtenden Phänotyp von Patienten mit einer besonders schweren Form der pulmonalen Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation. Passend dazu war der maximale inspiratorische Mundverschlussdruck (PI_{max}) deutlich vermindert, was als Ausdruck der verminderten inspiratorischen Atemmuskulaturkraft und der daraus resultierenden Atempumpeninsuffizienz zu werten ist. Wir fanden darüber hinaus eine umgekehrte Korrelation zwischen PI_{max} und dem pulmonalvaskulären Widerstand. Dies interpretierten wir als Zeichen dafür, dass die alveoläre Hypoventilation als Cofaktor bei der Entstehung der pulmonalen Hypertonie gesehen werden sollte.

Weiterhin fiel eine positive Korrelation des mPAP mit dem BMI und dem nächtlichen maximalen Kohlendioxidpartialdruck auf. Eine Korrelation mit der Sauerstoffsättigung bestand nicht. Dies zeigte, dass die Hyperkapnie auch ohne das Vorliegen einer Hypoxämie zu einer Vasokonstriktion der Pulmonalarterien und damit zur pulmonalen Hypertonie führen kann, wie es bereits zuvor beschrieben war.

Zudem sahen wir neben einer eingeschränkten TAPSE und einer vergrößerten RA-Fläche, als Zeichen einer reduzierten rechtsventrikulären Funktion, trotz normalem Herzindex und normaler linksventrikulärer Funktion deutlich erhöhte NT-proBNP-Werte. Ähnlich erhöhte BNP-Werte wurden bei verschiedenen Formen von pulmonaler Hypertonie insbesondere der PAH dokumentiert. Das NT-proBNP korrelierte zwar nicht mit funktionellen Parametern wie der 6-Minuten-Gehstrecke, der Wattleistung oder dem Herzindex (CI), dennoch ist

anzunehmen, dass das NT-proBNP auch ein wichtiger Surrogat-Marker für Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge von alveolärer Hypoventilation sein könnte. Diese Annahme muss allerdings noch in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Bei den Patienten der hier vorgelegten Arbeit waren initial die 6-Minuten-Gehstrecke, die maximale Wattleistung sowie die maximale Sauerstoffaufnahme deutlich reduziert. Dies ist als Ausdruck für das Ausmaß der funktionellen Einschränkung unserer Patienten zu sehen. Es konnte gezeigt werden, dass die pulmonale Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation trotz normalem Herzindex funktionell relevant ist.

Unter der Therapie zeigte sich eine signifikante Zunahme von 6-Minuten-Gehstrecke und Wattleistung und somit einer Verbesserung der funktionellen Kapazität.

Die anfangs ebenfalls deutlich pathologische Hämodynamik, mit einem wesentlich erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldruck und pulmonalvaskulären Widerstand, scheint eine wichtige Rolle zu spielen. So fanden sich Korrelationen insbesondere von funktionellen Parametern mit hämodynamischen Parametern. Es fiel eine Wechselbeziehung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks mit der Wattleistung und der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest auf. Auch zwischen dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) und der Wattleistung bestand eine Korrelation.

Es kam nach drei Monaten NIPPV-Therapie zu einer signifikanten Reduktion von mPAP sowie PVR und damit zu einer deutlichen Verbesserung der pulmonalen Hypertonie. Der Herzindex blieb unverändert, war aber bereits zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung nicht pathologisch.

Wir stellten weiterhin fest, dass der Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldrucks unter der Therapie wiederum mit dem Anstieg der Wattleistung korrelierte. Dies suggeriert, dass die pulmonale Hypertonie einen substanziellen Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit bei Patienten mit schwerer PH infolge von alveolärer Hypoventilation hat und dass eine Verbesserung der Hämodynamik unter NIPPV-Therapie mit einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit einhergeht.. Auch auf Seiten der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest war in

unserer Arbeit eine deutliche Verbesserung unter der Therapie zu verzeichnen. Und zwar war die Zunahme der Strecke größer als in Studien, die den Therapieeffekt von vasoaktiven Substanzen bei PAH-Patienten untersucht hatten.

Nicht überraschend war es, dass sich die Blutgase am Tage und in der Nacht ausschließlich in der Gruppe der Probanden mit höherer NIPPV-Nutzungsdauer und damit höherer Therapieadhärenz signifikant verbesserten, was als Ausdruck der Effektivität der Therapie gewertet wurde. Ebenso ließ sich zeigen, dass auch der Effekt der Beatmungstherapie auf die Hämodynamik sowie die funktionelle Leistungsfähigkeit von der Therapieadhärenz abhängig war. Nur bei den Probanden mit höherer Adhärenz kam es zu einer signifikanten Reduktion von mPAP und PVR, zur statistisch relevanten Verbesserung von Gehstrecke und Wattleistung sowie zu einem signifikanten Abfall des NT-proBNPs. Dies unterstreicht, dass die positiven Effekte auf die Hämodynamik und die funktionelle Leistungsfähigkeit unserer Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund von alveolärer Hypoventilation als Therapieeffekt der NIPPV-Therapie zu verstehen ist.

Eingeräumt werden muss, dass die vorgelegte Arbeit aufgrund der eher kleinen Studienteilnehmerzahl und dem Studiendesign als retrospektive, Single-center-Studie eine gewisse Limitation hat. Hier wären an unsere Studie anknüpfende, prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen und über einen längeren Beobachtungszeitraum wünschenswert.

Die Daten wurden 2012 auf dem Kongress der DGP sowie dem Kongress der European Respiratory Society präsentiert. Weiterhin wurde die Studie 2014 im European Respiratory Journal als Original-Arbeit im Sinne einer Vollpublikation veröffentlicht [255].

6 Literaturverzeichnis

- 1 Romberg E von. Dtsch Arch Klin Med 1891;48: 197–206.
- 2 Hoepfer MM. Die pulmonale Hypertonie - historische Entwicklung, derzeitiger Stand der Therapie und Ausblick [Pulmonary hypertension - historical development, current therapy and perspectives]. Pneumologie 2010; 64: 577–582.
- 3 Eisenmenger V.: Z Klin Med 1897; 32: 1–28.
- 4 Brenner O.: Sclerosis of pulmonary artery with thrombosis. Arch Intern Med 1931; 47: 799–780.
- 5 Brenner O.: Arch Intern Med 1935; 56:211–237.
- 6 Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. J Pathol 1970; 101: Pi.
- 7 Cournand A, Riley RL, Breed ES, Baldwin ED, Richards DW, Lester MS, Jones M. MEASUREMENT OF CARDIAC OUTPUT IN MAN USING THE TECHNIQUE OF CATHETERIZATION OF THE RIGHT AURICLE OR VENTRICLE. J Clin Invest 1945; 24: 106–116.
- 8 Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. Br Heart J 1958; 20: 557–570.
- 9 Ewert R, Olschewski H, Ghofrani HA, Opitz CF. Die frühe Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie--Aspekte einer Vision [Early diagnosis and therapy in pulmonary hypertension--aspects of a vision]. Pneumologie 2013; 67: 376–387.
- 10 Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2009; 34: 1219–1263.
- 11 Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur. Heart J. 2009; 30: 2493–2537.
- 12 Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352: 719–725.
- 13 Newman JH. Pulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 1072–1077.

- 14 Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
- 15 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing Z-C, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-54.
- 16 Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, Jing Z-C, Gibbs JSR. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306–322.
- 17 Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 73–84.
- 18 Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Opitz C, Hoeper M. Pulmonale Hypertonie: Kölner Konsensus-Konferenz 2016 [Pulmonary Hypertension: Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2016; 141: 1778–1782.
- 19 Awdish R, Cajigas H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 223–228.
- 20 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53.
- 21 Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074–1084.
- 22 Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, Marra AM, Benjamin N, Fischer C, Grünig E. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 51.
- 23 Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, Olschewski H. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197: 509–516.
- 24 Held M, Walthelm J, Baron S, Roth C, Jany B. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 156–165.
- 25 Takahashi T, Yoshihisa A, Sugimoto K, Yokokawa T, Misaka T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Associations between diabetes mellitus and pulmonary hypertension in chronic respiratory disease patients. *PLoS One* 2018; 13: e0205008.

- 26 Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 458–470.
- 27 Zangiabadi A, Pasquale CG de, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 739674.
- 28 Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988; 66: 65–85.
- 29 Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension, Report. *Weltgesundheitsorganisation; Kongress. Geneva: World Health Organization, 1975. 45 p.*
- 30 Okada S, Sugawara A, Yamagata S, Takeuchi S, Watanuki Z. Pulmonary Hypertension and Its Response to Treatment in a Patient with Kyphosis-related Alveolar Hypoventilation. *Intern Med* 2018; 57: 1003–1006.
- 31 Klimathianaki M, Vaporidi K, Georgopoulos D. Respiratory muscle dysfunction in COPD, From muscles to cell. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 478–488.
- 32 Bégin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 905–912.
- 33 Walterspacher S, Schlager D, Walker DJ, Müller-Quernheim J, Windisch W, Kabitz H-J. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 211–219.
- 34 Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 715–721.
- 35 Euler USv, Liljestrand G. Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. *Acta Physiologica Scandinavica* 1946; 12: 301–320.
- 36 Desireddi JR, Farrow KN, Marks JD, Waypa GB, Schumacker PT. Hypoxia increases ROS signaling and cytosolic Ca(2+) in pulmonary artery smooth muscle cells of mouse lungs slices. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 595–602.
- 37 Sommer N, Strielkov I, Pak O, Weissmann N. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 288–303.
- 38 Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, Parlow JL, Archer SL. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest* 2017; 151: 181–192.

- 39 Funke M, Geiser T, Schoch OD. Pulmonary hypertension associated with chronic lung diseases. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: w14363.
- 40 Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III, The paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol* 2006; 91: 807–819.
- 41 Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R, Seeger W, Grimminger F, Weissmann N. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, Basic mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1639–1651.
- 42 Stenmark KR, McMurtry IF. Vascular remodeling versus vasoconstriction in chronic hypoxic pulmonary hypertension, A time for reappraisal? *Circ Res* 2005; 97: 95–98.
- 43 León-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet J-P. Chronic mountain sickness and the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 540–549.
- 44 Campen MJ, Shimoda LA, O'Donnell CP. Acute and chronic cardiovascular effects of intermittent hypoxia in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2028–2035.
- 45 McGuire M, Bradford A. Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 279–285.
- 46 Hawrylkiewicz I, Sliwiński P, Górecka D, Pływaczewski R, Zieliński J. Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61: 148–152.
- 47 Zieliński J. Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics, Animal models versus studies in humans. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 173–180.
- 48 Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1237–1245.
- 49 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1730–1735.
- 50 Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling, Cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006; 99: 675–691.
- 51 Marshall BE, Marshall C, Magno M, Lilagan P, Pietra GG. Influence of bronchial arterial PO₂ on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1991; 70: 405–415.
- 52 Pak O, Aldashev A, Welsh D, Peacock A. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 364–372.

- 53 Kato M, Staub NC. Response of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia. *Circ Res* 1966; 19: 426–440.
- 54 Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension, A review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes* 2012; 2012: 505274.
- 55 Welsh DJ, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation. *High Alt Med Biol* 2013; 14: 111–116.
- 56 Siques P, Brito J, Pena E. Reactive Oxygen Species and Pulmonary Vasculature During Hypobaric Hypoxia. *Front Physiol* 2018; 9: 865.
- 57 Stenmark KR, Mecham RP. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 89–144.
- 58 Kishimoto Y, Kato T, Ito M, Azuma Y, Fukasawa Y, Ohno K, Kojima S. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 645-54.e3.
- 59 Howell K, Preston RJ, McLoughlin P. Chronic hypoxia causes angiogenesis in addition to remodelling in the adult rat pulmonary circulation. *J Physiol* 2003; 547: 133–145.
- 60 Meyrick B, Reid L. Hypoxia and incorporation of 3H-thymidine by cells of the rat pulmonary arteries and alveolar wall. *Am J Pathol* 1979; 96: 51–70.
- 61 Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic Activation of Adventitial Fibroblasts*. Role in Vascular Remodeling. *Chest* 2002; 122: 326S-334S.
- 62 Borst HG, Whittenberger JL, Berglund E, McGregor M. Effects of unilateral hypoxia and hypercapnia on pulmonary blood flow distribution in the dog. *Am J Physiol* 1957; 191: 446–452.
- 63 Manfredi F, Sieker HO. The effect of carbon dioxide on the pulmonary circulation. *J Clin Invest* 1960; 39: 295–301.
- 64 MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 833–852.
- 65 Lloyd TC. Influence of blood pH on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1966; 21: 358–364.
- 66 Barer GR, Howard P, Shaw JW. Sensitivity of pulmonary vessels to hypoxia and hypercapnia. *J Physiol* 1970; 206: 25P-26P.
- 67 Kilburn KH, Asmundsson T, Britt RC, Cardon R. Effects of breathing 10 per cent carbon dioxide on the pulmonary circulation of human subjects. *Circulation* 1969; 39: 639–653.
- 68 Balanos GM, Talbot NP, Dorrington KL, Robbins PA. Human pulmonary vascular response to 4 h of hypercapnia and hypocapnia measured using Doppler echocardiography. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1543–1551.

- 69 Naeije R, Brimiouille S. Physiology in medicine, Importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure. *Crit Care* 2001; 5: 67–71.
- 70 Croft QPP, Formenti F, Talbot NP, Lunn D, Robbins PA, Dorrington KL. Variations in alveolar partial pressure for carbon dioxide and oxygen have additive not synergistic acute effects on human pulmonary vasoconstriction. *PLoS One* 2013; 8: e67886.
- 71 Dorrington KL, Talbot NP. Human pulmonary vascular responses to hypoxia and hypercapnia. *Pflugers Arch* 2004; 449: 1–15.
- 72 Dorrington KL, Talbot NP, Robbins PA. Hypercapnic Pulmonary Vasoconstriction Contributes to Regional Perfusion Distribution: Relevance to Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:682–683.
- 73 Viles PH, Shepherd JT. Relationship between pH, pO₂, and pCO₂ on the pulmonary vascular bed of the cat. *Am J Physiol* 1968; 215: 1170–1176.
- 74 Howell K, Ooi H, Preston R, McLoughlin P. Structural basis of hypoxic pulmonary hypertension, The modifying effect of chronic hypercapnia. *Exp Physiol* 2004; 89: 66–72.
- 75 Ooi H, Cadogan E, Sweeney M, Howell K, O'Regan RG, McLoughlin P. Chronic hypercapnia inhibits hypoxic pulmonary vascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H331-338.
- 76 Fritsch S, Bickenbach J. Respiratorisches Versagen, State of the Art – Diagnose und Therapie [Respiratory Insufficiency: State of the Art - Diagnosis and Therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018; 53: 90–101.
- 77 Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl* 2003; 47: 3s-14s.
- 78 Windisch W, Criée C-P. Pathophysiologie und Grundlagen des respiratorischen Versagens. *Pneumologe* 2010; 7: 74–80.
- 79 Roussos C. The failing ventilatory pump. *Lung* 1982; 160: 59–84.
- 80 Desole S KC. Alveoläre Hypoventilation und pulmonale Hypertonie. *J Kardiol* 2008; 15: 236–242.
- 81 Schönhofer B. Nichtinvasive Beatmung beim Patienten mit persistierender Hyperkapnie [Noninvasive ventilation in patients with persistent hypercapnia]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2015; 110: 182–187.
- 82 Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.* 2005; 118: 948–956.
- 83 Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007; 132: 1322–1336.

- 84 Kauppert CA, Dvorak I, Kollert F, Heinemann F, Jörres RA, Pfeifer M, Budweiser S. Pulmonary hypertension in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2013; 107: 2061–2070.
- 85 Almeneessier AS, Nashwan SZ, Al-Shamiri MQ, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS. The prevalence of pulmonary hypertension in patients with obesity hypoventilation syndrome: a prospective observational study. *J Thorac Dis* 2017;9:779–788.
- 86 Alwan A (ed.) Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011. www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
- 87 Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the "malignant obesity hypoventilation syndrome" admitted to an ICU. *J Intensive Care Med* 2013; 28: 124–130.
- 88 Haque AK, Gadre S, Taylor J, Haque SA, Freeman D, Duarte A. Pulmonary and cardiovascular complications of obesity: an autopsy study of 76 obese subjects. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1397–1404.
- 89 Warricker F, Islam Z, Shah BN. Lesson of the month 1, Obesity hypoventilation (Pickwickian) syndrome: a reversible cause of severe pulmonary hypertension. *Clin Med (Lond)* 2017; 17: 578–581.
- 90 Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; 120: 369–376.
- 91 Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, Evans CR, Vetrovec GW. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg* 1988; 207: 604–613.
- 92 Alawami M, Mustafa A, Whyte K, Alkhater M, Bhikoo Z, Pemberton J. Echocardiographic and electrocardiographic findings in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Intern Med J* 2015; 45: 68–73.
- 93 Naeije R. Pulmonary hypertension in hypoventilation syndromes. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 12–15.
- 94 Sleep-related breathing disorders in adults, Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667–689.
- 95 Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of

- Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 903–975.
- 96 Burger CD, Foreman AJ, Miller DP, Safford RE, McGoon MD, Badesch DB. Comparison of body habitus in patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management with normative values from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 105–112.
- 97 Held M, Mitnacht M, Kolb M, Karl S, Jany B. Pulmonary and cardiac function in asymptomatic obese subjects and changes following a structured weight reduction program: a prospective observational study. *PLoS One* 2014; 9: e107480.
- 98 Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249–279.
- 99 Chlif M, Keochkerian D, Choquet D, Vaidie A, Ahmaidi S. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 168: 198–202.
- 100 Rabec C, Lucas Ramos P de, Veale D. Respiratory complications of obesity. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 252–261.
- 101 Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, Weng M, Sandall BP, Raheer MJ, Kihara S, Bloch KD, Libby P, Luster AD. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 397–406.
- 102 Summer R, Fiack CA, Ikeda Y, Sato K, Dwyer D, Ouchi N, Fine A, Farber HW, Walsh K. Adiponectin deficiency, A model of pulmonary hypertension associated with pulmonary vascular disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009; 297: L432-438.
- 103 Weng M, Raheer MJ, Leyton P, Combs TP, Scherer PE, Bloch KD, Medoff BD. Adiponectin decreases pulmonary arterial remodeling in murine models of pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 45: 340–347.
- 104 Summer R, Walsh K, Medoff BD. Obesity and pulmonary arterial hypertension, Is adiponectin the molecular link between these conditions? *Pulm Circ* 2011; 1: 440–447.
- 105 Held M, Jany BH. Pulmonary hypertension in COPD. *Respir Care* 2013; 58: e86-91.
- 106 Zhang Y, Lin P, Hong C, Jiang Q, Xing Y, Tang X, Jiang H, Luo S, Chen X. Serum cytokine profiles in patients with chronic obstructive pulmonary

- disease associated pulmonary hypertension identified using protein array. *Cytokine* 2018; 111: 342–349.
- 107 Barberà JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009; 69: 1153–1171.
- 108 Opitz I, Ulrich S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema patients, Prevalence, therapeutic options and pulmonary circulatory effects of lung volume reduction surgery. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10: S2763-S2774.
- 109 Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of Cardiovascular Dysfunction in Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med* 1972; 286: 912–918.
- 110 Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary Hemodynamics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the Emphysematous Type. *Respiration* 2004; 58: 304–310.
- 111 Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary Hemodynamics in Advanced COPD Candidates for Lung Volume Reduction Surgery or Lung Transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
- 112 Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic Characterization of Patients with Severe Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–322.
- 113 Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 549–555.
- 114 Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 543–548.
- 115 Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371–1385.
- 116 Ulrich S, Hersberger M, Fischler M, Nussbaumer-Ochsner Y, Treder U, Russi EW, Speich R. Genetic Polymorphisms of the Serotonin Transporter, but Not the 2a Receptor or Nitric Oxide Synthetase, Are Associated with Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2010; 79: 288–295.
- 117 Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res* 1976; 38: 221–231.
- 118 Poor HD, Girgis R, Studer SM. World Health Organization Group III pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55: 119–127.

- 119 Bellocchia M, Masoero M, Ciuffreda A, Croce S, Vaudano A, Torchio R, Boita M, Bucca C. Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8: 58.
- 120 Santos S, Peinado VI, Ramírez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632–638.
- 121 Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, Marco T de, Galiè N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachiéry J-L. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109-116.
- 122 Shujaat A, Bajwa AA, Cury JD. Pulmonary Hypertension Secondary to COPD. *Pulm Med* 2012;2012:203952.
- 123 Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J, Ferson PF, Holbert JM, Brown ML, Landreneau RJ. Improvement in Pulmonary Function and Elastic Recoil after Lung-Reduction Surgery for Diffuse Emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334: 1095–1099.
- 124 Boerrigter B, Trip P, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A, Chen X. Right Atrial Pressure Affects the Interaction between Lung Mechanics and Right Ventricular Function in Spontaneously Breathing COPD Patients. *PLoS One* 2012; 7: e30208.
- 125 Visca D, Aiello M, Chetta A. Cardiovascular function in pulmonary emphysema. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 184678.
- 126 Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory Reaction in Pulmonary Muscular Arteries of Patients with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605–1611.
- 127 Chaouat A, Savale L, Chouaid C, Tu L, Sztrymf B, Canuet M, Maitre B, Housset B, Brandt C, Le Corvoisier P, Weitzenblum E, Eddahibi S, Adnot S. Role for Interleukin-6 in COPD-Related Pulmonary Hypertension. *Chest* 2009; 136: 678–687.
- 128 Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, Eickelberg O, Ewert R, Gläser S, Gottlieb J, Grohé C, Kreuter M, Kroegel C, Markart P, Neurohr C, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Theile A, Wilke A, Wirtz H, Witt C, Worth H, Zabel P, Müller-Quernheim J, Costabel U. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie* 2013; 67: 81–111.
- 129 Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease, A review. *Respirology* 2016; 21: 51–56.

- 130 Andersen CU, Mellekjær S, Hilberg O, Nielsen-Kudsk JE, Simonsen U, Bendstrup E. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease, Prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med* 2012; 106: 875–882.
- 131 King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis, Scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
- 132 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension, A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
- 133 Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
- 134 Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M, Buskila D, Dutz JP, Khostanteen I, Piper S. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med* 1992; 82: 139–148.
- 135 Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 922–928.
- 136 Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis, Epidemiology and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 783–788.
- 137 Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 616S-617S.
- 138 Collum SD, Amione-Guerra J, Cruz-Solbes AS, DiFrancesco A, Hernandez AM, Hanmandlu A, Youker K, Guha A, Karmouty-Quintana H. Pulmonary Hypertension Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current and Future Perspectives. *Can Respir J* 2017; 2017: 1430350.
- 139 Strange C, Highland KB. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 452–455.
- 140 Khan A, Morgenthaler TI, Ramar K. Sleep disordered breathing in isolated unilateral and bilateral diaphragmatic dysfunction. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 509–515.
- 141 Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A, Claussen M, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grohé C, Günther A, Halank M, Hammerl P, Held M, Krüger S, Lange TJ, Reichenberger F, Sablotzki A, Staehler G, Stark W, Wirtz H, Witt C, Behr J. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; S45-53.

- 142 Opitz C, Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Hoeper M. ESC-Leitlinie 2015, Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie [ESC guidelines 2015 pulmonary hypertension: diagnosis and treatment]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2016; 141: 1764–1769.
- 143 Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, Olsson KM, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Provencher S, Weissmann N, Seeger W. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur. Respir. J.* 2019; 53.
- 144 Zieliński J, Tobiasz M, Hawrytkiewicz I, Sliviński P, Palasiewicz G. Effects of Long-term Oxygen Therapy on Pulmonary Hemodynamics in COPD Patients. *Chest* 1998; 113: 65–70.
- 145 Schönhofer B, Barchfeld T, Wenzel M, Köhler D. Auswirkungen der intermittierenden Selbstbeatmung auf die pulmonale Hypertonie bei chronisch ventilatorischer Insuffizienz [Effect of intermittent ventilation on pulmonary hypertension in chronic respiratory failure]. *Pneumologie* 1999; 53: S113-115.
- 146 Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Sánchez de Cos J, Disdier C, Sojo A. Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. *Chest* 1997; 112: 207–213.
- 147 Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani A-A, Hassaballa HA, Herdegen JJ, Stepanski EJ. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 57–62.
- 148 Sforza E, Krieger J, Weitzenblum E, Apprill M, Lampert E, Ratamaharo J. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 866–870.
- 149 Berry RB, Chediak A, Brown LK, Finder J, Gozal D, Iber C, Kushida CA, Morgenthaler T, Rowley JA, Davidson-Ward SL. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 491–509.
- 150 Gonzalez C, Ferris G, Diaz J, Fontana I, Nuñez J, Marín J. Kyphoscoliotic ventilatory insufficiency, Effects of long-term intermittent positive-pressure ventilation. *Chest* 2003; 124: 857–862.
- 151 Budweiser S, Heinemann F, Fischer W, Dobroschke J, Wild PJ, Pfeifer M. Impact of ventilation parameters and duration of ventilator use on non-invasive home ventilation in restrictive thoracic disorders. *Respiration* 2006; 73: 488–494.

- 152 Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003; 61: 171–177.
- 153 Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 140–147.
- 154 Vianello A, Bevilacqua M, Salvador V, Cardaioli C, Vincenti E. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. *Chest* 1994; 105: 445–448.
- 155 Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, Windisch W. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation, A randomized crossover trial. *Chest* 2006; 130: 815–821.
- 156 Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vázquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, Alvarez Carro C. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005; 128: 587–594.
- 157 Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernández M, Sánchez de Cos J, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1102–1107.
- 158 Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 2007; 261: 375–383.
- 159 Lucas-Ramos P de, Miguel-Díez J de, Santacruz-Siminiani A, González-Moro JMR, Buendía-García MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2004; 98: 961–967.
- 160 Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008; 63: 395–401.
- 161 Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2007; 101: 1229–1235.
- 162 Redolfi S, Corda L, La Piana G, Spandrio S, Prometti P, Tantucci C. Long-term non-invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2007; 101: 1191–1195.
- 163 Chouri-Pontarollo N, Borel J-C, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pépin J-L. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome, Impact of noninvasive ventilation. *Chest* 2007; 131: 148–155.

- 164 Zhou M, Cui X-C, Qian X-F, Yuan M-Y, Zhu J-R, Lu M-H, Chen Z-P. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension caused by sleep hypoventilation, analysis of 4 cases in a family. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88: 3141–3144.
- 165 Held M, Linke M, Jany B. Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie [Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139: 1511–1517.
- 166 Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713; quiz 786-788.
- 167 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
- 168 ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walking test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;(166): 111–117.
- 169 Worth H, Breuer H-W et al. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung von Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. Sektion Kardiorespiratorische Interaktion in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [German Society of Pneumology: recommendations for carrying out and evaluating stress tests in pneumology. Cardiorespiratory Interaction Section of the German Society of Pneumology]. *Pneumologie* 1998; 52: 225–231.
- 170 ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 211–277.
- 171 Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Kardiologie* 2010; 4: 189–207.
- 172 Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte H, Nagel C, Peters K, Rosenkranz S, Schranz D, Skowasch D, Lichtblau M, Tiede H, Weil J, Ewert R. Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010 [Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation – recommendations of the Cologne

- Consensus Conference 2010]. Dtsch. Med. Wochenschr. 2010; 135: S78-86.
- 173 Lapp H, Krakau I. Das Herzkatheterbuch, Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken; 4. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2013.
- 174 Bolz A, Urbaszek W. Technik in der Kardiologie: Eine interdisziplinäre Darstellung für Ingenieure und Mediziner: Berlin Heidelberg,: Springer, 2013.
- 175 Terzano C, Romani S, Gaudio C, Pelliccia F, Serao M, Vitarelli A. Right heart functional changes in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. Biomed Res Int 2014; 2014: 596051.
- 176 Corral J, Mogollon MV, Sánchez-Quiroga M-Á, Gómez de Terreros J, Romero A, Caballero C, Teran-Santos J, Alonso-Álvarez ML, Gómez-García T, González M, López-Martínez S, Lucas P de, Marin JM, Romero O, Díaz-Cambriles T, Chiner E, Egea C, Lang RM, Mokhlesi B, Masa JF. Echocardiographic changes with non-invasive ventilation and CPAP in obesity hypoventilation syndrome. Thorax 2018;73:361–368.
- 177 Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C, Marwick TH. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 611–616.
- 178 Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Gorenflo M, Holt S, Kovacs G, Ley S, Meyer JF, Pabst S, Riemekasten G, Saur J, Schwaiblmair M, Seck C, Sinn L, Sorichter S, Winkler J, Leuchte HH. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol 2011; 154: S3-S12.
- 179 Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Hoeper MM, Leuchte HH, Olschewski H, Schmeisser A, Speich R, Wilkens H, Opitz CF. Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie [Right heart catheterization in pulmonary hypertension]. Dtsch. Med. Wochenschr. 2011; 136: 2601-2616; quiz 2617-2620.
- 180 Held M, Linke M, Jany B. Pulmonalarterieller Mitteldruck – Abschätzung mittels Echokardiografie versus Messung mittels Rechtsherzkatheter. Pneumologie 2010; 64:P263.
- 181 Naeije R, Vachiery J-L, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. Eur. Respir. J. 2013; 41: 217–223.
- 182 Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient, A predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. Chest 2013; 143: 758–766.

- 183 Ayinapudi K, Singh T, Motwani A, Le Jemtel TH, Oparil S. Obesity and Pulmonary Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 99.
- 184 Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, Kalman J, Phillips RA, Steingart R, Brown EJ, Berkowitz R, Moskowitz R, Soni A, Mancini D, Bijou R, Sehhat K, Varshneya N, Kukin M, Katz SD, Sleeper LA, Le Jemtel TH. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction, Results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1432–1438.
- 185 Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community, The role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 198–207.
- 186 Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, Carson PE. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction, Results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 324–331.
- 187 Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2017; 136: 6–19.
- 188 D'Alonzo GE. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343.
- 189 Grapsa J, Pereira Nunes MC, Tan TC, Cabrita IZ, Coulter T, Smith BCF, Dawson D, Gibbs JSR, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Survival in Precapillary Pulmonary Hypertension, Seven-Year Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8:e002107.
- 190 Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, Hatron P-Y, Humbert M, Launay D. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension, A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2412–2423.
- 191 Benza RL, Gomberg-Maitland M, Frost AE, Frantz RP, Humbert M, McGoon MD. Development of prognostic tools in pulmonary arterial hypertension, Lessons from modern day registries. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1049–1060.
- 192 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Cordier J-F, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jaïs X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic,

- familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–163.
- 193 Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension, Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–172.
- 194 Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 589–596.
- 195 Widimský J, Valach A, Vysloužil Z, Lukeš M, Jiráňová M, Vosecká L. Anoxie und ihre Kompensationsmechanismen bei Cor pulmonale bei TBC. *Cardiology* 2004; 36: 38–49.
- 196 Wang Z, Su F, Bruhn A, Yang X, Vincent J-L. Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 178–183.
- 197 Akça O, Doufas AG, Morioka N, Iscoe S, Fisher J, Sessler DI. Hypercapnia improves tissue oxygenation. *Anesthesiology* 2002; 97: 801–806.
- 198 Slotman GJ, Machiedo GW, Novak RT, Rush BF. The hemodynamic effect of profound hypercapnia on acute hypoxic respiratory failure. *Circ Shock* 1983; 11: 187–194.
- 199 Krachman S, Criner GJ. Hypoventilation syndromes. *Clin. Chest Med.* 1998; 19: 139–155.
- 200 Brown LK. Hypoventilation syndromes. *Clin. Chest Med.* 2010; 31: 249–270.
- 201 Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1273–1285.
- 202 Fuller-Thomson E, Howden KEN, Fuller-Thomson LR, Agbeyaka S. A Strong Graded Relationship between Level of Obesity and COPD, Findings from a National Population-Based Study of Lifelong Nonsmokers. *J Obes* 2018; 2018: 6149263.
- 203 Franssen FME, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AMWJ. Obesity and the lung, 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008; 63: 1110–1117.
- 204 Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 972–977.
- 205 Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 501–506.
- 206 Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993; 103: 1470–1476.

- 207 Sampson MG, Grassino AE. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 55: 1269–1276.
- 208 Kelly TM, Jensen RL, Elliott CG, Crapo RO. Maximum respiratory pressures in morbidly obese subjects. *Respiration* 1988; 54: 73–77.
- 209 ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 518–624.
- 210 Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, Dubé B-P, Fauroux B, Gea J, Guenette JA, Hudson AL, Kabitz H-J, Laghi F, Langer D, Luo Y-M, Alberto Neder J, O'Donnell D, Polkey MI, Rabinovich RA, Rossi A, Series F, Similowski T, Spengler C, Vogiatzis I, Verges S. ERS Statement on Respiratory Muscle Testing at Rest and during Exercise. *Eur Respir J* 2019;53:1801214.
- 211 Sclauser Pessoa IMB, Franco Parreira V, Fregonezi GAF, Sheel AW, Chung F, Reid WD. Reference values for maximal inspiratory pressure, A systematic review. *Can Respir J* 2014; 21: 43–50.
- 212 Rodrigues A, Da Silva ML, Berton DC, Cipriano G, Pitta F, O'Donnell DE, Neder JA. Maximal Inspiratory Pressure, Does the Choice of Reference Values Actually Matter? *Chest* 2017; 152: 32–39.
- 213 Koch B, Schäper C, Ittermann T, Bollmann T, Völzke H, Felix SB, Ewert R, Gläser S. 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: 460–465.
- 214 Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, Schoene AM, Kübler W, Katus HA, Borst MM. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 125–130.
- 215 Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 503–512.
- 216 Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
- 217 Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313–1321.
- 218 Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, Westwood MA, Stefanidis A, Ng LL, Pennell DJ, Mohiaddin RH, Nihoyannopoulos P, Gibbs JSR. Sildenafil versus Endothelin Receptor

- Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1292–1297.
- 219 Schwarz EI, Ulrich S. Pulmonale Hypertonie bei Kollagenosen [Pulmonary hypertension in connective tissue disease]. *Z Rheumatol* 2018; 77: 219–230.
- 220 Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485–1494.
- 221 Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
- 222 Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yukusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33: 537–544.
- 223 Surie S, Reesink HJ, van der Plas MN, Hardziyenka M, Kloek JJ, Zwinderman AH, Bresser P. Plasma brain natriuretic peptide as a biomarker for haemodynamic outcome and mortality following pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 973–978.
- 224 Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 180-184; discussion 184.
- 225 Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338–343.
- 226 Reesink HJ, Tulevski II, Marcus JT, Boomsma F, Kloek JJ, Vonk Noordegraaf A, Bresser P. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 537–543.
- 227 Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galié N, Ghofrani H-A, Hoeper MM, Lang IM, McLaughlin VV, Preiss R, Simonneau G, Sitbon O, Tapsos VF. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Insights from the Phase III GRIPHON Study. *Circulation* 2019;139:2440–2450.
- 228 Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension, Prediction by the 2015

- European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740.
- 229 Leuchte HH, Freyhaus HT, Gall H, Halank M, Hoeper MM, Kaemmerer H, Kähler C, Riemekasten G, Ulrich S, Schwaiblmair M, Ewert R. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension, Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 20–29.
- 230 Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MRG, Zwillich CW. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients, Prevalence, effects, and outcome. *Am. J. Med.* 2004; 116: 1–7.
- 231 de Athayde RAB, de Oliveira Filho JRB, Filho GL, Genta PR. [Obesity hypoventilation syndrome: A current review]. *J Bras Pneumol* 2018;44:510–518.
- 232 Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, La Fuente Sánchez S de, Golpe R, Méndez Marote L, Castro-Castro J, González Quintela A. Obesity-hypoventilation syndrome, Increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One* 2015; 10: e0117808.
- 233 Carden KA, Fogel RB. Obesity-associated hypoventilation--a "growing" concern. *Am. J. Med.* 2004; 116: 58–59.
- 234 Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome, Prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11: 117–124.
- 235 Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL. Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol* 2008; 101: 89–94.
- 236 Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A, Tung R, Januzzi JL. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure, A ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005; 149: 744–750.
- 237 Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 85–90.
- 238 Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594–600.
- 239 McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT, Steg PG, Omland T, Knudsen CW, Sandberg KR, McCullough PA. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2247–2252.

- 240 Opina MTD, Brinkley TE, Gordon M, Lyles MF, Nicklas BJ. Association of Breathing Reserve at Peak Exercise With Body Composition and Physical Function in Older Adults With Obesity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019; 74: 1973–1979.
- 241 Kullmer T, Winkelmann B, Siekmeier R, Morbitzer D, Falkenbach A, Meier-Sydow J. Zur differentialdiagnostischen Bedeutung von komplexen Kenngrößen des Gasaustauschs während submaximaler Körperarbeit bei Patienten mit Emphysem und Lungenfibrose [Differential diagnostic significance of complex values of gas exchange during submaximal physical effort in patients with emphysema and pulmonary fibrosis]. *Pneumologie* 1995; 49: 65–71.
- 242 Zavorsky GS, Hoffman SL. Pulmonary gas exchange in the morbidly obese. *Obes Rev* 2008; 9: 326–339.
- 243 Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S, Kolb M, Schäfers HJ, Wilkens H, Jany B. Cardiopulmonary Exercise Testing to Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with Normal Echocardiography. *Respiration* 2014; 87: 379–387.
- 244 Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G, Hovanesyan A, Jayasinghe A, Hansen JE, Rosenkranz S, Wasserman K. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One* 2010; 5: e14293.
- 245 Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435.
- 246 Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiéry JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 747–751.
- 247 Castro-Añón O, Golpe R, Pérez-de-Llano LA, López González MJ, Escalona Velasquez EJ, Pérez Fernández R, Testa Fernández A, González Quintela A. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respirology* 2012; 17: 1269–1274.
- 248 Castro-Añón O, Golpe R, Pérez-de-Llano LA. Reply, To PMID 22897169. *Respirology* 2013; 18: 386.
- 249 Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
- 250 Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial

- hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010–3019.
- 251 Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.
- 252 Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, Mogollon MV, Gomez de Terreros, Francisco Javier, Sánchez-Quiroga MÁ, Romero A, Caballero-Eraso C, Alonso-Álvarez ML, Ordax-Carbajo E, Gomez-Garcia T, González M, López-Martín S, Marin JM, Martí S, Díaz-Cambriles T, Chiner E, Egea C, Barca J, Vázquez-Polo F-J, Negrín MA, Martel-Escobar M, Barbe F, Corral J. Echocardiographic Changes with Positive Airway Pressure Therapy in Obesity Hypoventilation Syndrome. Long-Term Pickwick Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 586–597.
- 253 Sime F, Peñaloza D, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Br Heart J* 1971; 33: 647–657.
- 254 Held M. Pulmonary hypertension-specific therapy in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 2014; 44: 821–822.
- 255 Held M, Walthelm J, Baron S, Roth C, Jany B. Pulmonale Hypertonie bei alveolärer Hypoventilation, Erfolgreiche PA-Drucksenkung und funktionelle Verbesserung durch nicht-invasive Beatmung. *Pneumologie* 2011; 65.

I. Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten-Gehstrecke
6MWT	6-Minuten-Gehtest
AaDO ₂	alveolär-arterielle Partialdruckdifferenz für Sauerstoff
AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACCP	American College of Chest Physicians
AcDO ₂	alveolär-kapillare Partialdruckdifferenz für Sauerstoff
AF	Atemfrequenz
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAH	Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie
AT	aerob-anaerobe Schwelle
ATS	American Thoracic Society
BiPAP	engl. Bilevel Positive Airway Pressure
BMI	Body-Mass-Index
BMPR2	Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2
BR	Atemreserve
CI	Herzindex
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	engl. Continuous Positive Airway Pressure
Cpc-PH	kombinierte prä- und postkapilläre PH
CPET	Spiroergometrie (engl. Cardiopulmonary Exercise Testing)
CTEPH	Chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DPAH	Arzneimittel- und Toxin-induzierte pulmonalarterielle Hypertonie
dPAP	diastolischer pulmonalarterieller Druck
DPG	diastolischer pulmonalarterieller Druckgradient
EI	Entsättigungs-Index
EKG	Elektrokardiogramm
EPAP	der expiratorische positive Atemwegsdruck
EQCO ₂	Atemäquivalent für Kohlendioxid
EQO ₂	Atemäquivalent für Sauerstoff
ERS	Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen
ESC	Europäischen Gesellschaft für Kardiologie
ET-1	Endothelin 1
FEV ₁	Forcierte Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HFpEF	Diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels
HFrEF	Systolische Dysfunktion des linken Ventrikels

HPAH	Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie
HRR	Herzfrequenzreserve
HRR	Herzschlagreserve
HZV	Herzzeitvolumen
IL-22	Interleukin 12
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
iPAH	idiopathische pulmonalarterielle pulmonale Hypertonie
IPAP	inspiratorische positive Atemwegsdruck
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
IVCT	isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
kBGA	kapilläre Blutgasanalyse
LA	Linkes Atrium
LTOT	Sauerstofflangzeittherapie
LV	Linker Ventrikel
mPAP	pulmonalarterieller Mitteldruck
MTA	medizinisch-technische Assistentin
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NIPPV	nicht-invasive intermittierende Selbstbeatmung mit positivem Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NT- proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
OHS	Obesitas-Hypoventilationssyndrom
OHV	Obesitashypoventilation
P 0,1	Atemmuskelkraft
P(a-ET)CO ₂	arterio-alveoläre Partialdruckdifferenz für Kohlendioxid
P(c-ET)CO ₂	alveolär-kapillare Partialdruckdifferenz für Kohlendioxid
P(c-ET)CO ₂	alveolär-kapillare Partialdruckdifferenz für Kohlendioxid
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PET CO ₂	endtidaler CO ₂ -Partialdruck
PET-CO ₂	endexpiratorisch gemessener CO ₂ -Partialdruck für Kohlendioxid
PH	pumonale Hypertonie

PI _{max}	maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPHN	Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen
ptcCO ₂	peripherer transkutaner Kohlendioxidpartialdruck
PVOD	pulmonale Venenverschlusskrankheit
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RA	rechtes Atrium
RA/LA-Ratio	Verhältnis des Volumens des rechten Vorhofs zum Volumen des linken Vorhofs
RAP	rechtsatrialer Druck
RER	Respiratory Exchange Rate
RIMP	myokardialer Performance-Index des rechten Ventrikels
ROS	Sauerstoffradikale (engl. reactive oxygen species)
RV	rechter Ventrikel
RVEDP	enddiastolisches rechtventrikuläres Volumen
RVOT-AT	RV-Ausstrom-Akzelerationszeit
RVP	rechtsventrikulärer Druck
SD	Standardabweichung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
TAPSE	tricuspid anular plane systolic excursion
TBC	Tuberkulose
TGF-β	Transforming Growth Factor β
Ti	Inspirationszeit
TLC	Totale Lungenkapazität
TPG	transpulmonaler Gradient
TRV _{max}	maximale Geschwindigkeit des trikuspidalen Refluxjets
TSH	Thyreoida- stimulierendes Hormon
TTE	transthorakale Echokardiographie
VC	Vitalkapazität
VCO ₂	CO ₂ -Abgabe
VE	Atemminutenvolumen
ṀVE	Ventilation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VO ₂	O ₂ -Aufnahme
VO ₂ AT	Sauerstoffaufnahme bei AT
VO ₂ AT	Sauerstoffaufnahme bei AT
VO ₂ peak	maximale Sauerstoffaufnahme
VT	Atemzugvolumen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

WU	Wood Units
ZNS	Zentrales Nervensystem

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Optimierung des Gasaustausches über den Euler-Liljestrand-Mechanismus. Abbildung mit freundlicher Genehmigung der European Respiratory Society.....	6
Abbildung 2: Ätiologie der respiratorischen Insuffizienz. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.....	12
Abbildung 3: Formular 6-Minuten-Gehtest, Missioklinik Würzburg.....	29
Abbildung 4: Bestimmung der aerob-anaeroben Schwelle (AT) mithilfe Feld 6 der Wassermann- Grafik.....	32
Abbildung 5: Swan-Ganz-Katheter.....	34
Abbildung 6: Nullpunktbestimmung nach Burri mithilfe der Thoraxschublehre.....	35
Abbildung 7: Druckkurve rechter Vorhof.....	36
Abbildung 8: Druckkurve rechter Ventrikel.....	37
Abbildung 9: Druckkurve Pulmonalarterie.....	38
Abbildung 10: Druckkurve pulmonal-arterieller Verschlussdruck.....	39
Abbildung 11: Formular Rechtsherzkatheter, Missioklinik Würzburg.....	41
Abbildung 12: Anlegen des SOMNOcheck effort®. Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Firma Löwenstein Medical GmbH & Co.KG... ..	44
Abbildung 13: Patientenselektion	47
Abbildung 14: Verteilung der Schweregrade der Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks zum Zeitpunkt der Ausgangs-Untersuchung.....	53
Abbildung 15: Korrelation mPAP/BMI: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf den Body-Mass-Index	54
Abbildung 16: Korrelation mPAP/max. nächtliches pCO ₂ : Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf maximalen nächtlichen Kohlendioxidpartialdruck	54
Abbildung 17: Korrelation 6MWD/mPAP: 6-Minuten-Gehstrecke bezogen auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck.....	55
Abbildung 18: Korrelation mPAP/AaDO ₂ bei max. Leistung: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf die alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz bei maximaler Leistung	55

Abbildung 19: Korrelation mPAP/VE/VCO ₂ -Slope: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf die VE/VCO ₂ -Slope	56
Abbildung 20: Korrelation mPAP/RER bei max. Leistung: Pulmonalarterieller Mitteldruck bezogen auf die Respiratory Exchange Rate bei maximaler Leistung	56
Abbildung 21: Korrelation P _{I_{max}} /PVR: Maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck bezogen auf den pulmonalvaskulären Widerstand	57
Abbildung 22: Korrelation PVR/PET CO ₂ AT: Pulmonalvaskulärer Widerstand bezogen auf den endtidalen CO ₂ -Partialdruck an der anaeroben Schwelle.....	57
Abbildung 23: Korrelation 6MWD/PET CO ₂ AT: 6-Minuten-Gehstrecke bezogen auf den endtidalen CO ₂ -Partialdruck an der anaeroben Schwelle.....	58
Abbildung 24: Korrelation Leistung/mPAP: Wattleistung bezogen auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck.....	58
Abbildung 25: Korrelation Leistung/PVR: Wattleistung bezogen auf den pulmonalvaskulären Widerstand.	59
Abbildung 26: Korrelation Leistung/AaDO ₂ bei max. Leistung: Wattleistung bezogen auf die alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz bei maximaler Leistung	59
Abbildung 27: Korrelation Leistung/ VE/VCO ₂ -Slope: Wattleistung bezogen auf die VE/VCO ₂ -Slope	60
Abbildung 28: Verbesserung mPAP: Mittelwerte des pulmonalarteriellen Mitteldrucks zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung.....	65
Abbildung 29: Verteilung der Schweregrade der Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung.	66
Abbildung 30: Verbesserung PVR: Mittelwerte des pulmonalvaskulären Widerstands zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung.....	67
Abbildung 31: Verlauf CI: Mittelwerte des Herzindex zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung.....	68
Abbildung 32: Verbesserung 6MWD: Mittelwerte der 6-Minuten-Gehstrecke zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung	69

Abbildung 33: Verbesserung Wattleistung: Mittelwerte der Wattleistung zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung	70
Abbildung 34: Absolute Veränderung LA Volumen und RA Volumen: Absolute Veränderung des Volumens des linken bzw. rechten Vorhofs zwischen der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung unter drei Monate NIPPV-Therapie.	71
Abbildung 35: Absolute Veränderung Ratio RA Volumen/LA Volumen: Absolute Veränderung der Ratio RA Volumen/LA Volumen zwischen der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung unter drei Monate NIPPV-Therapie.	72
Abbildung 36: Verbesserung NT-proBNP: Mittelwerte der NT-proBNP-Werte zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und der Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung. ...	73
Abbildung 37: Korrelation Änderung Leistung/ Änderung mPAP: Änderung Wattleistung bezogen auf die Änderung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks.	74

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nizza-Klassifikation.....	4
Tabelle 2: Verteilung der der Hypoventilation zugrundeliegenden Erkrankungen.....	48
Tabelle 3: Anthropometrische und funktionelle Daten zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung.....	49
Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten Beatmungseinstellungen; angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung.....	60
Tabelle 5: Übersicht über Daten zu den Zeitpunkten der Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung zum Zeitpunkt drei Monate nach der Ausgangsuntersuchung.....	62
Tabelle 6: Übersicht über die absolute und relative Änderung sowie p-Wert der absoluten Änderung in der Gruppe mit Therapienutzung von mehr als 50% der Tage und mehr als 4 Stunden pro Tag und der Gruppe mit einer Gerätenutzung an unter 50% der Tage oder weniger als 4 h pro Tag zwischen Ausgangs- und Verlaufskontroll-Untersuchung nach drei Monaten NIPPV.....	76

IV. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Berthold Jany für die Ermöglichung meiner Promotion.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Matthias Held nicht nur für die exzellente Betreuung und Übernahme meiner Arbeit, sondern auch für alles was danach kam. Er wurde über die Jahre vom Betreuer meiner Doktorarbeit zu meinem Mentor und hat mich so nicht nur wissenschaftlich und klinisch inspiriert und motiviert, sondern auch stets gefordert und gefördert. Ihm verdanke ich meinen bisherigen beruflichen Werdegang. Auch hierfür möchte ich auf diesem Weg meine außerordentliche Dankbarkeit ausdrücken.

Weiterhin ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Sieglinde Wächter, Frau Christine Roth und den Mitarbeiterinnen der internistischen Funktionsdiagnostik für die jederzeit freundliche und fachkundige Unterstützung bei der Datenerhebung.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Sabine Karl vom Mathematischen Institut der Universität Würzburg, für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Patientendaten.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, dafür, dass sie mir meine Ausbildung ermöglicht und mir immer als Vorbild gedient haben.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei meinem Mann Michael für die unermüdliche Unterstützung und liebevolle Ermunterung zur Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.