

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

**Häufigkeit und Bedeutung für Mortalität, kardiopulmonale Funktion und Komorbiditäten
einer schlafbezogenen Atmungsstörung mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index
größer-gleich fünfzehn pro Stunde bei pulmonal-arterieller Hypertonie
und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Susanne Irmgard Elspaß

aus Eibelstadt

Würzburg, Februar 2023

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

In Dankbarkeit
meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Pulmonale Hypertonie | 1 |
| 1.1.1 | Pathophysiologie | 3 |
| 1.1.1.1 | PH 1 nach Nizza-Klassifikation..... | 3 |
| 1.1.1.2 | PH 2 nach Nizza-Klassifikation..... | 5 |
| 1.1.1.3 | PH 3 nach Nizza-Klassifikation..... | 5 |
| 1.1.1.4 | PH 4 nach Nizza-Klassifikation..... | 6 |
| 1.1.1.5 | PH 5 nach Nizza-Klassifikation..... | 6 |
| 1.1.2 | Epidemiologie | 7 |
| 1.1.3 | Diagnostik | 8 |
| 1.1.4 | Therapie..... | 9 |
| 1.1.5 | Prognose | 13 |
| 1.2 | Schlafbezogene Atmungsstörungen/ Schlafapnoe..... | 14 |
| 1.2.1 | Obstruktives Schlafapnoesyndrom | 14 |
| 1.2.1.1 | Pathophysiologie | 15 |
| 1.2.1.2 | Epidemiologie..... | 17 |
| 1.2.1.3 | Diagnostik..... | 17 |
| 1.2.1.4 | Therapie | 18 |
| 1.2.1.5 | Therapieadhärenz | 19 |
| 1.2.1.6 | Prognose..... | 20 |
| 1.2.2 | Zentrales Schlafapnoe-Syndrom | 21 |
| 1.2.2.1 | Pathophysiologie | 21 |
| 1.2.2.2 | Epidemiologie..... | 23 |
| 1.2.2.3 | Diagnostik..... | 23 |
| 1.2.2.4 | Therapie | 24 |
| 1.2.3 | Schlafbezogene Hypoventilation und schlafbezogene Hypoxämie | 26 |
| 1.3 | Pulmonale Hypertonie und schlafbezogene Atmungsstörungen..... | 28 |
| 1.3.1 | Obstruktives Schlafapnoesyndrom und pulmonale Hypertonie..... | 28 |

| | | |
|---------|---|----|
| 1.3.1.1 | Auftreten von pulmonaler Hypertonie bei Patienten mit Schlafapnoe | 28 |
| 1.3.1.2 | Auftreten von Schlafapnoe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie | 33 |
| 1.3.2 | Zentrales Schlafapnoesyndrom und pulmonale Hypertonie | 34 |
| 1.3.3 | Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie | 35 |
| 1.3.4 | Nächtliche periodische Atmung bei idiopathischer pulmonaler Hypertonie | 36 |
| 1.4 | Fragestellung | 37 |
| 2 | Material und Methoden | 39 |
| 2.1 | Studiendesign | 39 |
| 2.2 | Patientenkollektiv | 39 |
| 2.3 | Messmethodik | 41 |
| 2.3.1 | Kardiorespiratorische Polygraphie/ Polysomnographie | 42 |
| 2.3.2 | Blutgasanalyse (BGA) | 44 |
| 2.3.3 | Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) | 45 |
| 2.3.4 | Spiroergometrie | 46 |
| 2.3.5 | Rechtsherzkatheter (RHK) | 47 |
| 2.3.6 | Echokardiographie | 48 |
| 2.3.7 | Bodyplethysmographie | 49 |
| 2.3.8 | Blutwerte | 51 |
| 2.3.9 | sonstige Untersuchungen | 52 |
| 2.4 | Verwendete Geräte | 53 |
| 2.5 | Statistische Methoden | 54 |
| 3 | Ergebnisse | 55 |
| 3.1 | Gesamtkollektiv | 55 |
| 3.2 | Mortalität, kardiopulmonale Funktion und Komorbiditäten bei AHI<15/h und AHI≥15/h in der Gruppe mit pulmonal-arterieller Hypertonie | 58 |
| 3.2.1 | Anthropometrie | 58 |
| 3.2.2 | WHO-Stadium | 60 |
| 3.2.3 | Alter der PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h | 61 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.2.4 | Mortalität..... | 62 |
| 3.2.5 | Komorbiditäten..... | 63 |
| 3.2.6 | Kardiorespiratorische Polygraphie/ Polysomnographie | 66 |
| 3.2.7 | Blutgasanalyse | 69 |
| 3.2.8 | Sechs-Minuten-Gehtest..... | 70 |
| 3.2.9 | Spiroergometrie..... | 71 |
| 3.2.10 | Rechtsherzkatheter..... | 73 |
| 3.2.11 | Echokardiographie | 77 |
| 3.2.12 | Bodyplethysmographie..... | 78 |
| 3.2.13 | Blutwerte | 79 |
| 3.3 | Mortalität, kardiopulmonale Funktion und Komorbiditäten bei AHI<15/h und AHI≥15/h in der durch Pooling erzeugten Gruppe mit vaskulopathischer PH (pulmonal-arterieller Hypertonie oder CTEPH)..... | 82 |
| 3.3.1 | Anthropometrie..... | 82 |
| 3.3.2 | WHO-Stadium..... | 84 |
| 3.3.3 | Alter der PAH- und CTEPH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 85 |
| 3.3.4 | Mortalität..... | 86 |
| 3.3.5 | Komorbiditäten..... | 87 |
| 3.3.6 | Kardiorespiratorische Polygraphie/ Polysomnographie | 91 |
| 3.3.7 | Blutgasanalyse | 94 |
| 3.3.8 | Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) | 95 |
| 3.3.9 | Spiroergometrie..... | 96 |
| 3.3.10 | Rechtsherzkatheter..... | 99 |
| 3.3.11 | Echokardiographie | 101 |
| 3.3.12 | Bodyplethysmographie..... | 103 |
| 3.3.13 | Blutwerte | 103 |
| 4 | Diskussion | 106 |
| 4.1 | Vergleich von Kollektiv und Methodik dieser mit vorherigen Arbeiten..... | 106 |
| 4.2 | Prävalenz eines AHI≥15/h bei PAH und CTEPH | 109 |
| 4.3 | Zusammenhang zwischen Mortalität bei PAH und CTEPH und AHI..... | 111 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.4 | Einfluss eines $AHI \geq 15/h$ auf die Hämodynamik, kardiopulmonale Funktion und Leistungsfähigkeit bei PAH und CTEPH..... | 112 |
| 4.4.1 | Hämodynamik..... | 112 |
| 4.4.2 | Kardiopulmonale Funktion | 119 |
| 4.4.2.1 | Leistungsfähigkeit..... | 122 |
| 4.5 | Zusammenhang zwischen Komorbiditäten bei PAH und CTEPH und AHI | 124 |
| 4.6 | Kritik der Methoden..... | 127 |
| 4.7 | Grenzen bei der Untersuchungsdurchführung..... | 131 |
| 4.7.1 | Unterschiedliche Untersuchungsbedingungen an den Geräten | 131 |
| 4.7.2 | Untersucherabhängigkeit | 132 |
| 4.7.3 | Erschwerte Vergleichbarkeit durch Vorerkrankungen und Compliance | 132 |
| 4.7.4 | Zeitliche Diskrepanz der Untersuchungen | 133 |
| 4.7.5 | Verzerrung der Messergebnisse durch Sauerstoffgabe | 134 |
| 4.7.6 | Unterschiede ambulante vs. stationäre kardiorespiratorische Polygraphie | 134 |
| 4.8 | Fazit..... | 134 |
| 4.9 | Ausschau | 136 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 138 |
| 5.1 | Einleitung | 138 |
| 5.2 | Methodik..... | 138 |
| 5.3 | Ergebnisse | 138 |
| 5.3.1 | Ergebnisse für PAH-Patienten | 138 |
| 5.3.2 | Ergebnisse für PAH- und CTEPH-Patienten | 139 |
| 5.4 | Diskussion | 139 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 141 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | 166 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis | 172 |
| 9 | Tabellenverzeichnis | 174 |
| 10 | Danksagung | 176 |

Anmerkungen:

Es wird im Text ausschließlich die maskuline Form verwendet, hierin sind aber Frauen und Männer, also z.B. Patientinnen und Patienten gleichermaßen eingeschlossen. Patienten und Patientinnen werden unter „Patienten“ zusammengefasst.

Im Ergebnisteil wurden Messwerte auf eine Nachkommastelle gekürzt, die p-Werte sofern nicht-signifikant auf zwei Nachkommastellen, wenn signifikant auf drei Kommastellen.

Die Inhalte vorliegender Arbeit werden im Rahmen eines Vortrages im März/April 2023 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) präsentiert.

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die Pulmonale Hypertonie (PH), im Deutschen Lungenhochdruck, ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung der arteriellen Lungengefäße [1], von welcher alle Altersgruppen, insbesondere aber die ältere Bevölkerung betroffen ist [2]. Die weltweite Prävalenz der Erkrankung wird aufgrund einer hohen Dunkelziffer auf etwa 1 % geschätzt (ca. 50 bis 70 Millionen Menschen), wobei diese bis auf 10 % in der Altersgruppe der über 65-Jährigen ansteigen kann [2; 3]. Die Betroffenen leiden unter rascher Erschöpfbarkeit und – insbesondere bei Belastung – zunehmender Dyspnoe und ziehen sich daher oft sozial zurück [4; 5; 6]. Ursächlich kommen bei der pulmonalen Hypertonie mehrere Faktoren in Betracht, in vielen Fällen kann allerdings keine bestimmte Ursache festgestellt werden (primäre, idiopathische Form) [7]. Da die Ätiologie vielschichtig ist, wird die pulmonale Hypertonie nach dieser in fünf Hauptgruppen eingeteilt (Nizza-Klassifikation aus dem Jahr 2018) [1; 8]. Die Prognose der Erkrankung ist ohne Behandlung schlecht [9; 10], durch Medikamente wie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Endothelin-Rezeptorantagonisten sind die Symptome jedoch gut zu kontrollieren und die Prognose verbessert [11; 12; 13]. Eine regelmäßige Vorstellung der Betroffenen in einem Kompetenzzentrum für Pulmonale Hypertonie ist notwendig, um mögliche Therapieoptionen, den Verlauf der Erkrankung und die Einstellung mit Medikamenten zu überprüfen [9]. Langzeitkomplikation einer insbesondere unzureichend behandelten Erkrankung stellt die dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz dar [7; 9; 14].



Abbildung 1: Folgen des chronischen pulmonalen Hochdrucks gemäß [14]

Tabelle 1: Nizza-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Nizza-Klassifikation 2018) gemäß [1; 8; 15]

| Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Nizza-Klassifikation 2018) | |
|--|--|
| 1 – Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) | |
| 1.1 Idiopathische PAH (IPAH) | |
| 1.2 Hereditäre PAH (HPAH) | 1.2.1 BMPR2-Mutationen 1.2.2 ALK1, Endoglin-Mutationen 1.2.3 unbekannte Mutationen |
| 1.3 Medikamentöse/ Toxininduzierte PAH (DPAH) | Bestimmte Appetitzügler, Speiseöle, Drogen |
| 1.4 Assoziierte PAH (APAH) | 1.4.1 Bindegewbserkrankungen 1.4.2 HIV-Infektion 1.4.3 Portale Hypertension 1.4.4 angeborene Herzfehler 1.4.5 Schistosomiasis 1.4.6 chronisch hämolytische Anämie |
| 1.5 Long-term Responder auf Kalziumkanalblocker | |
| 1.6 Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/ oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH) | |
| 1.7 persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) | Fehlende Umstellung des fetalen Kreislaufs nach Geburt, Lungenerkrankungen, Medikamente in der Schwangerschaft, idiopathisch |
| 2 – Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung | |
| 2.1 Systolische Dysfunktion | |
| 2.2 Diastolische Dysfunktion | |
| 2.3 Valvuläre Erkrankungen | |
| 2.4 angeborene/ erworbene Linksherz-Einfluss-/ Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien, die mit post-kapillärer PH einhergehen | |
| 2.5 angeborene/ erworbene Pulmonalvenenstenose | |
| 3 – Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/ oder Hypoxie | |
| 3.1 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen | |
| 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen | |
| 3.3 andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/ obstruktivem Muster | |
| 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen | |
| 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome | |
| 3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe | |
| 3.7 Fehlentwicklungen | |
| 4 – Pulmonale Hypertonie aufgrund Pulmonalarterien-Obstruktionen | |
| 4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) | |
| 4.2 Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen | Angiosarkom, andere intravaskuläre Tumore, Arteriitis, angeborene Pulmonalarterienstenosen, Parasiten |

| | |
|---|---|
| 5 – Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/ oder multifaktoriellem Mechanismus | |
| 5.1 Hämatologische Erkrankungen | Myeloproliferative Erkrankungen, Z.n. Splenektomie, chronische hämolytische Anämie |
| 5.2 Systemische und metabolische Erkrankungen | Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden, Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen |
| 5.3 Andere Ursachen | Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chron. Nierenversagen mit Hämodialyse |
| 5.4 Komplexe angeborene Herzerkrankungen | |

1.1.1 Pathophysiologie

1.1.1.1 PH 1 nach Nizza-Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie Typ 1, auch pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) genannt, ist mit einer weltweit geschätzten Inzidenz von 2-5/1.000.000 Erwachsenen eine sehr seltene Erkrankung [2].

Die PAH lässt sich in mehrere Subtypen unterteilen: Man unterscheidet die idiopathische, nicht genau zuordenbare PAH (auch iPAH, 1.1), die hereditäre Form (1.2), eine Medikamenten-induzierte Form (1.3), eine mit diversen Erkrankungen assoziierte Form (1.4.), eine Form, die gut auf Kalziumkanalblocker anspricht (1.5), zusätzlich auch die Kapillaren betreffende Form (1.6) sowie eine persistierende Form bei Neugeborenen (1.7), vergleiche Tabelle 1 [1; 8]. Allen gemeinsam ist jedoch, dass sie mit strukturellen Veränderungen am arteriellen Gefäßsystem der Lunge einhergehen. Hierbei sind sowohl die vom rechten Herz abgehenden Lungenarterien als auch die Lungenarteriolen betroffen [1]. Diese sind beispielsweise durch arteriosklerotische Ablagerungen, Umbau der Gefäßwände (Remodeling) oder abgelagerte Thromben in ihrem Lumen verengt, was zu einem erhöhten Gefäßwiderstand führt, weswegen sich der Druck im Lungenkreislauf erhöhen muss, um das Blut wie gewohnt transportieren zu können. Hierfür hypertrophiert das rechte Herz, doch bei steigender Anforderung kann die

permanente Überlastung nicht mehr kompensiert werden [1; 7; 18]. Der Patient verspürt spätestens jetzt die ersten Symptome wie verminderte Leistungsfähigkeit und Dyspnoe [7; 9; 16; 17].

Bei einem Großteil der PAH-Patienten lässt sich keine Ursache eruieren, man spricht von idiopathischer PAH (1.1), früher als „primäre“ pulmonale Hypertonie bezeichnet. Die dauerhafte Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks wird durch eine Erkrankung der Lungengefäße hervorgerufen, welche im präkapillären Bereich der Lungenstrombahn liegen. Ursächlich sind weder exogene (beispielsweise Toxine) noch endogene (beispielsweise Autoimmunerkrankung) Faktoren [18].

Bei der hereditären Form (1.2) kann in ca. 70-80 Prozent eine Mutation im Gen BMPR2 („Bone Morphogenic Protein Rezeptor Typ 2“) festgestellt werden [19; 20]. Bei dieser Form sind meist jüngere Individuen und meist Frauen betroffen [21].

Das Auftreten einer pulmonal-arteriellen Hypertonie wurde häufig nach Einnahme der Appetitzügler Fenfluramin oder Dexphenfluramin registriert. Auch Drogen und Toxine, zum Beispiel in verunreinigten Speiseölen wurden als Ursache erkannt (1.3) [19].

Verschiedene Erkrankungen, die die Entstehung einer PAH begünstigen (1.4), sind beispielsweise die Sklerodermie, eine HIV-Infektion, fortgeschrittene Lebererkrankungen, angeborene Herzfehler und die Schistosomiasis [22]. Insbesondere in Entwicklungsländern, wo ca. 80 % der von pulmonaler Hypertonie Betroffenen leben, sind Infektionen wie Schistosomiasis und HIV – beides Erkrankungen mit sehr hoher Prävalenz – die häufigsten Auslöser für die Entwicklung der Erkrankung [2; 23; 24]. Etwa 4-6 % der Patienten mit einem angeborenen Herzfehler entwickeln eine PAH [25; 26].

Die Gruppe 1.6 umfasst PAH-Formen mit venöser und/ oder kapillärer Beteiligung, hierunter fallen die sogenannte pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und die pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH). Bei diesen gibt es sowohl Veränderungen an den Lungenarterien als auch an den Venen oder Kapillaren. Die beiden Formen lassen sich meist nicht so gut therapieren wie die iPAH [19].

Bei ein bis zwei von 1000 Neugeborenen kann eine PAH-Form auftreten, wenn sich der fetale Kreislauf nach der Geburt nur mangelhaft umgestellt hat, der Säugling an einer Lungenerkrankung leidet oder die Mutter während der Schwangerschaft gewisse Medikamente eingenommen hat (1.7) [19].

1.1.1.2 PH 2 nach Nizza-Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie Typ 2 entsteht infolge einer Linksherzerkrankung. Meistens handelt es sich hierbei um eine Linksherzinsuffizienz und Funktionsstörungen der Mitralklappe [27]. Durch diese Krankheitsbilder kommt es zu einem Rückstau des Blutes in die Lungengefäße und folglich zu einer Druckerhöhung [18]. Die pulmonale Hypertonie Typ 2 ist eine im Vergleich zu den anderen Gruppen in der westlichen Welt häufig vorkommende Form der pulmonalen Hypertonie, da eine hohe Prävalenz von Linksherzerkrankungen besteht [9]. Etwa 50-70 % der Patienten mit einer Aortenstenose entwickeln eine pulmonale Hypertonie [28]. Wird die Linksherzerkrankung frühzeitig und erfolgreich therapiert, kann auch die pulmonale Hypertonie fast komplett verschwinden [19].

1.1.1.3 PH 3 nach Nizza-Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie Typ 3 entsteht infolge diverser Lungenerkrankungen und/ oder einer Hypoxie [1]. Zu diesen Lungenkrankheiten zählen beispielsweise chronisch-obstruktive Erkrankungen wie die COPD, interstitielle Lungenerkrankungen wie die Lungenfibrose, schlafbezogene Atemstörungen und Hypoventilationssyndrome [29; 30; 31]. Die pulmonale Hypertonie der Gruppe 3 ist durch meist nur geringe Druckerhöhungen gekennzeichnet [22]. Insbesondere in diesen Fällen gibt es daher auch keinen Nachweis, dass eine medikamentöse Drucksenkung eine Verbesserung bringt [9; 22]. Daher gibt es aktuell keine zugelassene Therapie für die PH Gruppe 3 [9; 19; 22]. Gemeinsam mit den Linksherzerkrankungen sind Lungenerkrankungen (v.a. COPD) bei insgesamt hoher Prävalenz der häufigste Grund für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie in der westlichen Welt [2; 32; 33; 34; 35].

1.1.1.4 PH 4 nach Nizza-Klassifikation

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist die Bezeichnung für einen Großteil der Erkrankungen aus der Gruppe pulmonale Hypertonie Typ 4. Sie tritt im Verlauf bei ca. 1-8,8 % aller Patienten nach einer Lungenembolie auf [36; 37; 38], wird jedoch oft verzögert diagnostiziert [37; 39; 40]. Ursächlich sind meist winzige Thromben und Ablagerungen in den Lungengefäßen, die zu einer Druckerhöhung führen [22; 38]. Die pulmonale Endarteriektomie (PEA), bei der Pulmonalarterien und die arterielle Lungenstrombahn von Ablagerungen und thrombotischem Material befreit werden, kann bei geeigneten Patienten den Druck absenken und bei einem Teil der CTEPH-Patienten sogar zur Normalisierung der Hämodynamik führen, damit ist diese Form der pulmonalen Hypertonie prinzipiell kurabel [19; 41; 42; 43]. Allerdings haben 20-50 % der CTEPH-Patienten keine gesicherte Lungenarterienembolie in Vorgeschichte und werden mit chronisch zunehmender Belastungsdyspnoe auffällig [44; 45; 46; 47; 48]. Neben der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) ist die CTEPH eine eher seltene Form der pulmonalen Hypertonie [2].

1.1.1.5 PH 5 nach Nizza-Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie Typ 5 ist ähnlich wie Typ 1 in zahlreiche Untergruppen gegliedert. Hier werden alle Formen der pulmonalen Hypertonie gesammelt, deren Ursache entweder unklar oder multifaktoriell ist [1; 9]. Beispielsweise zählen hämatologische Erkrankungen wie die chronische hämolytische Anämie dazu, ebenso systemische Erkrankungen wie Sarkoidose oder Neurofibromatose, metabolische Störungen, aber auch Tumorleiden und chronisches Nierenversagen (siehe Tabelle 1) [2].

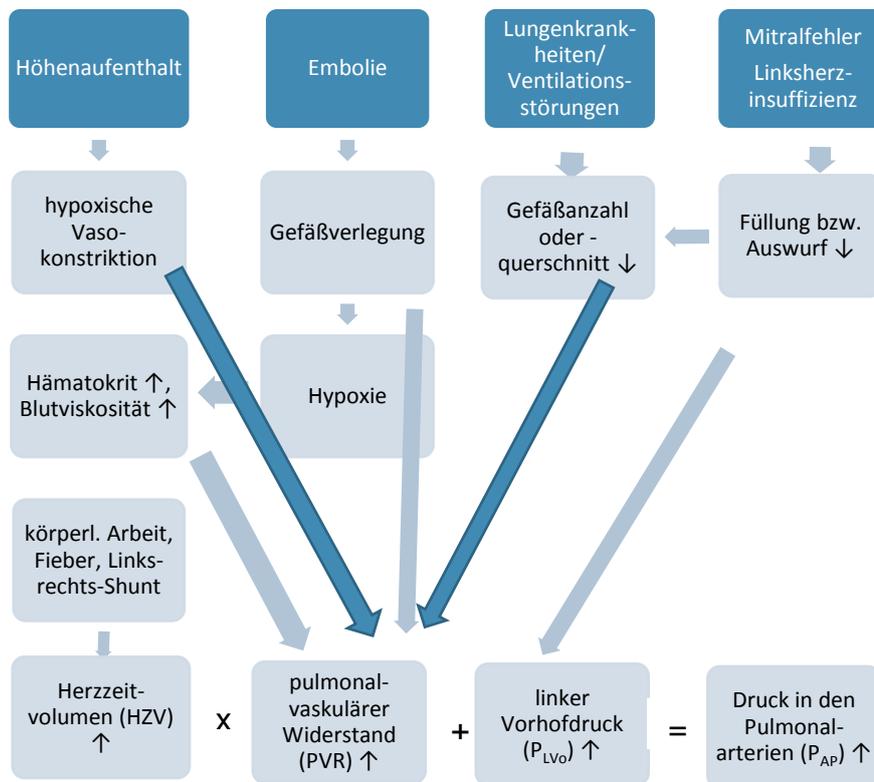


Abbildung 2: Ursachen und Folgen des pulmonalen Hochdrucks gemäß [14]

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz für die pulmonale Hypertonie liegt weltweit über die gesamte Bevölkerung geschätzt bei etwa einem Prozent, in der Altersgruppe der über 65-jährigen geht man von bis etwa zehn Prozent aus [2]. Es gibt große Unterschiede in der Prävalenz der einzelnen Unterformen. Die pulmonal-arterielle Hypertonie (Gruppe 1) gilt als eher seltene Erkrankung, man geht von einer Prävalenz für Deutschland von 25,9 pro einer Million Einwohner aus (entspricht 0,0026 %) [2]. Auch die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie ist mit einer Inzidenz von ca. vier pro eine Million Einwohner für Deutschland selten [2]. Hingegen wird geschätzt, dass etwa die Hälfte aller Patienten mit einer Linksherzerkrankung im Verlauf eine pulmonale Hypertonie entwickelt (Gruppe 2) [2; 49].

1.1.3 Diagnostik

Die Betroffenen verspüren insbesondere zu Beginn nur sehr diskrete und unspezifische Symptome [22], weswegen die Erkrankung meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird [7; 49; 50]. Dann werden häufig Anzeichen wie Dyspnoe, Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, thorakale Schmerzen, allgemeines Schwächegefühl, Schwindel und Beinödeme beklagt. Das mit Abstand häufigste Symptom ist die Luftnot [5]. Es ist folglich eine gezielte Anamnese in diese Richtung zu führen, insbesondere ist auch danach zu fragen, ob die Beschwerden bei stärkerer oder leichter Belastung oder sogar in Ruhe auftreten [9]. So sind beispielsweise Synkopen bei nur geringer körperlicher Anstrengung ein ernst zu nehmendes Anzeichen für ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium [49]. Nach einer körperlichen Untersuchung stehen als nächster Schritt in der Diagnostik nicht-invasive Untersuchungen wie die Echokardiographie und die Spiroergometrie an, um Herz- und Lungenfunktion zu untersuchen und den Verdacht pulmonale Hypertonie zu erhärten [49]. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer möglichen anderen Lungenerkrankung ist auch die Bodyplethysmographie hilfreich [51]. Um die Ursache einer pulmonalen Hypertonie zu eruieren und damit eine Zuteilung in eine PH-Klasse vornehmen zu können, müssen Labor, Blutgasanalyse, Röntgen- oder Computertomografie-Untersuchungen (CTPA) angeschlossen werden [9]. Zur Sicherung der Diagnose ist immer eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erforderlich, da pulmonale Hypertonie als mittlerer pulmonal-arterieller Druck ab 25mmHg definiert ist und nur invasiv eine zuverlässige Druckmessung möglich ist [52; 53]. Insbesondere bei der CTEPH kann eine Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie hilfreich sein, da die Sensitivität für die Entdeckung einer CTEPH gegenüber einer computertomographischen Pulmonalisangiographie (CTPA) deutlich erhöht ist, insbesondere bei distal betroffenen Arterien z.B. auf Subsegmentarterienniveau [54]. Goldstandard in der CTEPH-Diagnostik zur Bestätigung der Diagnose und Entscheidungshilfe bezüglich Operabilität ist die Pulmonalisangiographie mittels digitaler Subtraktionsangiographie [39; 43; 55; 56; 57].

Zur Erhebung des Gesundheitszustandes der Patienten kommt der EQ-5D-Fragebogen (European quality of life five-dimension) zum Einsatz, in welchem die fünf

Säulen Mobilität, Selbstversorgung, Alltagsaktivitäten, Schmerz und Angst abgefragt und bewertet werden [4]. Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten, werden PH-Patienten z.B. im Rahmen von Studien häufig Erhebungstools wie der SF-36-Fragebogen (Short Form 36) vorgelegt [5; 58]. Ein krankheitsspezifisches Instrument zur Datenerhebung ist das Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), welche die Lebensqualität und das gesundheitliche Wohlbefinden adaptiert an die Beschwerden und Probleme von PH-Patienten erfragt, aber auch als Prognoseabschätzung hilfreich sein kann [5; 59; 60].

1.1.4 Therapie

Die Behandlung einer pulmonalen Hypertonie sollte immer auch in der Behandlung der Erkrankung münden, welche ihr möglicherweise zugrunde liegt [19]. Die Behandlungsmöglichkeiten der verschiedenen pulmonalen Hypertonie-Formen lassen sich grob in eine kausale und Basistherapie, eine medikamentöse und eine chirurgische Therapie gliedern [19]:

Zu der kausalen Therapie gehört eine Behandlung der Grunderkrankung, z.B. einer Lungenerkrankung, die die pulmonale Hypertonie verursacht hat oder beeinflusst [22]. So kommt eine antiobstruktive Therapie bei einer COPD-Erkrankung in Betracht oder eine Therapie mit Kortikosteroiden bei einer interstitiellen Lungenerkrankung [7]. Bei einer pulmonalen Hypertonie aufgrund einer Linksherzerkrankung wird beispielsweise die leitliniengerechte Behandlung einer Linksherzinsuffizienz empfohlen [15], zudem die Therapie von Herzrhythmusstörungen (z.B. Digitalis bei Vorhofflimmern) [15; 19]. Aber auch die Gabe von Antikoagulantien zur Vorbeugung von Gerinnseln in den Lungengefäßen bei CTEPH gehört dazu, ebenso wie die pulmonale Endarteriektomie (PEA) [15; 43]. Der Einsatz oraler Antikoagulantien bei PAH ist umstritten [9; 49; 61; 62; 63; 64]. Bei vielen Unterformen wird die Therapie eher abgelehnt, es sei denn, eine Grunderkrankung wie das Vorhofflimmern wird therapiert [65]. In den Leitlinien wird eine Antikoagulation von PAH-Patienten empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bekannt sind [9; 15].

Die begleitende Basistherapie umfasst die Langzeitsauerstofftherapie bei bestehendem arteriellen Sauerstoffpartialdruck $\text{PaO}_2 \leq 55\text{mmHg}$ [22]. Insbesondere bei Patienten mit COPD und Hypoxämie wurde ein positiver Effekt auf die Prognose berichtet [66; 67]. Weitere Therapiepfiler bilden leichte körperliche Aktivität ohne Überlastung [9; 15; 19], psychosoziale Unterstützung [9; 15], zudem die Minimierung von Infektionsrisiken durch frühzeitige Behandlung von bakteriellen Infekten mittels Antibiotika sowie Gripeschutz- und Pneumokokkenimpfung [9; 15; 19; 22]. Für Patientinnen im gebärfähigen Alter ist eine sichere Kontrazeption unerlässlich, da einerseits eine Schwangerschaft eine zu große Rechtsherzbelastung wäre, andererseits verabreichte Medikamente fruchtschädigend sein könnten [9; 15; 19; 22].

Die spezielle medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie unterscheidet sich je nach Klasse und WHO-Schweregrad (vgl. Kapitel 2.3.10) [9; 49]. In Betracht kommen vor allem fünf Wirkstoffklassen (vgl. Tabelle 2) [9]. Die wichtigste Rolle spielen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ET1-Antagonisten) und Phosphodiesterase-(PDE)-5-Inhibitoren [11; 12; 13]. In neueren Studien wurde zudem auch die Wirksamkeit von Guanylatzyklase-Stimulatoren untersucht [68; 69]. Zudem kommen auch Prostazyklin-Analoga (Prostanoide) zum Einsatz [70]. Alle genannten Medikamente wirken über unterschiedliche Mechanismen gefäßerweiternd beziehungsweise verhindern eine Vasokonstriktion [18]. Calcium-Antagonisten sind der Behandlung einer besonderen Unterform der Klasse iPAH mit Nachweis einer Vasoreaktivität vorenthalten [9; 71]. Bevor sie zum Einsatz kommen dürfen, muss im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung die Wirksamkeit eines kurz wirksamen Vasodilatators wie Stickstoffmonoxid (NO) auf die Reaktionsfähigkeit der Lungenarterien geprüft worden sein (Vasoreagibilitäts-Test), da sie im anderen Fall sogar einen gegenteiligen Effekt haben und u.a. durch Verringerung des Herzzeitvolumens Schaden anrichten können [15]. Eine primäre Kombinationstherapie mehrerer Präparate ist in den meisten Fällen sinnvoll, zum Beispiel die gemeinsame Verordnung eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten mit einem PDE-5-Inhibitor [15]. Die genannten speziellen Medikamente dienen fast ausschließlich der Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie PAH [15]. In der Gruppe PH 2 wird aktuell keine

Drucksenkung durch Medikamente empfohlen [15]. Die Gruppe PH 3 weist meistens nur relativ geringe pulmonale Druckerhöhungen auf [15]. Eine medikamentöse Einstellung ist in nahezu allen Fällen nicht indiziert, da eine Wirksamkeit kaum belegt ist und auch gegenteilige Effekte möglich sind [9; 72]. Eine Ausnahme bildet die pulmonale Hypertonie infolge von Lungenfibrose, hier zeigen jüngste Studien einen positiven Effekt von inhalativem Treprostinil, einem Prostazyklin-Analogon, auf die körperliche Leistungsfähigkeit und eine Verbesserung der Klinik [73]. Dieses Medikament wurde ursprünglich zur Behandlung der PAH entwickelt [73; 74]. Therapie der Wahl bei CTEPH ist bei gegebener Operabilität die pulmonale Endarteriektomie (PEA) [15; 43]. Eine medikamentöse Behandlung erfolgt bei inoperabler oder postoperativ residueller CTEPH überwiegend durch Antikoagulantien, aber auch die Gabe eines Guanylatzyklase-Stimulators ist möglich, für den Wirkstoff Riociguat wurden bei inoperablen Patienten und postoperativen Residuen positive Ergebnisse erzielt [43; 68]. Zudem konnte im Rahmen der RACE-Studie ein weiterer positiver Effekt von Riociguat gezeigt werden: Bei der Behandlung vor Ballondilatation/ balloon pulmonary angioplasty (BPA) sank die präinterventionelle Mortalität im Vergleich zu nicht-vorbehandelten CTEPH-Patienten [75]. Bei der Gruppe PH 5 steht die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung im Vordergrund, auch hier gibt es keine zugelassene PH-spezifische Therapie [2; 9; 19].

In manchen Fällen kann auch eine interventionelle bzw. chirurgische Vorgehensweise angestrebt werden. Dies ist insbesondere bei CTEPH der Fall [9]. Hier ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA) die Therapie der Wahl, da dadurch eine Regredienz der Erkrankung und potenziell sogar eine Heilung möglich ist [9; 15; 41; 42; 43]. So stellten Meyer et al. in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 2011 fest, dass sich nach pulmonaler Thrombendarteriektomie bei 83,3% der Patienten die pulmonale Hämodynamik normalisierte [44]. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der mittels PEA behandelten Patienten verbesserte sich in Studien aus den Jahren 2005 und 2014 signifikant [76; 77]. Voraussetzung für die pulmonale Thrombendarteriektomie ist die technische Operabilität [9]. Die Möglichkeiten einer interventionellen bzw. chirurgischen Vorgehensweise sind bei anderen PH-Formen stark begrenzt [9]. Bei sehr fortgeschrittener PAH und CTEPH kann bei Auftreten von Synkopen eine

Ballonatrioseptostomie durchgeführt werden zur Druckentlastung des rechten Ventrikels und Lungenkreislaufs durch Schaffung eines Rechts-Links-Shunts auf Vorhofebene, ein nur selten angewandtes Verfahren [15; 78]. Ultima Ratio ist die Lungen-Transplantation [19]. Für diese wurden bei Versagen der übrigen Therapieformen durchaus beachtliche Erfolge verzeichnet, so beispielsweise bei einer 56-jährigen Patientin mit schwerer primärer pulmonaler Hypertonie im Endstadium, beschrieben in einem Artikel aus dem Jahr 2004 [79].

Patienten unter Therapie müssen in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen wahrnehmen [27; 49]. Im Folgenden findet sich eine Übersicht über die wichtigsten speziell bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie eingesetzten Medikamente und ihre Anwendungsgebiete:

*Tabelle 2: Medikamentöse Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie gemäß [9; 15; 19; 80]
iPAH: idiopathische pulmonale Hypertonie; i.v.: intravenös; WHO: World Health Organisation*

| Arzneimittelgruppe | Medikament | Indikation |
|---|---|--|
| Calciumantagonisten | Nifedipin, Amlodipin | für iPAH WHO-Klasse I-III nur bei nachgewiesener Wirksamkeit im Vasoreagibilitätstest |
| Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ET1-Antagonisten) | Ambrisentan, Bosentan, Macitentan | WHO-Funktionsklasse II-III |
| Guanylatzyklase-Stimulatoren | Riociguat | WHO-Funktionsklasse II-III, zusätzlich bei CTEPH |
| Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) | Sildenafil, Tadalafil | WHO-Funktionsklasse II-III |
| Prostazyklin-Analoga (Prostanoide) | Iloprost, Teprostini, Epoprostenol, Selexipag | WHO-Funktionsklasse II (Selexipag oral), III (inhalatives Iloprost und sub-kutanes Teprostini bei iPAH) und IV (Epoprostenol i.v.) |

1.1.5 Prognose

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist eine unheilbare chronische Erkrankung [15; 49]. Medikamente und begleitende Maßnahmen können das Fortschreiten der Krankheit allerdings verlangsamen oder auf einem guten Niveau stabilisieren, Symptome reduzieren und den Patienten so mehr Lebensqualität verschaffen [5; 9; 18; 49; 76; 77; 81; 82]. Für die Prognose der Erkrankung sind unter anderem die Höhe des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks, die Schwere der bronchialen Obstruktion und das Kompensationsvermögen des rechten Herzens entscheidend [19; 22; 27]. Auch die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten ist von prognostischer Bedeutung [9; 19; 27; 49; 83]. Diese hängt in erster Linie von der rechtsventrikulären Adaptation an die veränderten Druckverhältnisse und der durch den pulmonalen Hypertonus entstandenen Belastung ab [27]. Messbare Parameter hierfür sind zum Beispiel der in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessene Druck im rechten Vorhof und das Herzzeitvolumen [19]. Für einige Laborparameter wurde gezeigt, dass sie einen Einfluss auf die Prognose haben. Zudem hat auch die Schwere anderer Grunderkrankungen Einfluss auf das Überleben [9; 19].

Die Chronisch thromboembolische Hypertonie (CTEPH) ist die Form der pulmonalen Hypertonie, die, wenn frühzeitig erkannt und therapiert, potenziell die besten Heilungschancen hat durch Anwendung der pulmonalen Endarteriektomie [9].

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen/ Schlafapnoe

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind dadurch gekennzeichnet, dass die Störungen der Atmung durch den Schlaf hervorgerufen werden [58; 84]. Diese wiederum beeinträchtigen den erholsamen Schlaf [58; 84]. Gemäß der internationalen Klassifikation von Schlafstörungen ICSD-3 aus 2014 [85] lassen sich drei Haupt-Diagnosegruppen unterscheiden, welche ihrerseits wiederum teils mehrere Untergruppen aufweisen: Bei dem mit in über 90 Prozent der Fälle vorliegenden obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) [22; 58] handelt es sich um gehäuft auftretende nächtliche Atempausen mit einer Einengung der oberen Atemwege [84]. Das sogenannte Zentrale Schlafapnoesyndrom (ZSAS) macht weniger als 10 Prozent der Fälle aus [22] und äußert sich in nächtlichen Atemaussetzern ohne Vorliegen einer Verengung der oberen Atemwege, hier liegt die Störung bei der Atmungsregulation [58; 84]. Als Sonderform der nicht-obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung zählt das Syndrom der schlafbezogenen Hypoventilation oder Hypoxämie, bei welchem minutenlange Phasen von Hypoxämie und Hyperkapnie auftreten können [84]. In einigen Literaturquellen findet man zusätzlich den Begriff der gemischten Schlafapnoe, welche Komponenten aus obstruktivem und zentralem Schlafapnoesyndrom beinhaltet [84; 85; 86; 87]. Dieser Begriff wird in der offiziellen ICSD-3 jedoch nicht als separate Störung aufgeführt [85; 86]. Im Folgenden werden obstruktives und zentrales Schlafapnoesyndrom sowie das Hypoventilationssyndrom genauer erläutert.

1.2.1 Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Das Obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) kann bei Erwachsenen und Kindern auftreten [84] und ist eine in der gesamten Welt sehr verbreitete Erkrankung [88; 89]. Männliches Geschlecht und höheres Lebensalter sind hierbei Risikofaktoren [90; 91]. Die Prävalenz wird bei 30- bis 60-jährigen auf vier Prozent bei Männern und zwei Prozent bei Frauen geschätzt [92; 93]. Die Dunkelziffer ist jedoch hoch, da die Erkrankung oft unerkannt bleibt und erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird [84]. Als Ursachen der Erkrankung zählen in erster Linie die steigende Inzidenz von Übergewicht

und Adipositas [58; 94; 95]. Die wirksamsten Therapieoptionen stellen daher einerseits die Gewichtsreduzierung, andererseits die Verhinderung langer hypoxischer Phasen während des Schlafes durch CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure) dar [58]. Die Komplikationen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms sind nicht belanglos. So können schwere kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen als Folge resultieren [96]. Auch ein Zusammenhang mit pulmonalem Hochdruck besteht (vgl. 1.3) [97; 98; 99]. Aus der vermehrten Tagesschläfrigkeit resultieren kognitive Leistungsdefizite, die Unfallgefahr steigt [84].

1.2.1.1 Pathophysiologie

Gemäß der S3-Leitlinie zu „Schlafbezogenen Atmungsstörungen“ [58] ist das OSAS definiert als eine „Atmungsstörung, die durch keine andere Schlafstörung oder medizinische Erkrankung oder durch Medikamente oder andere Substanzen erklärbar ist und entweder ein $AHI \geq 15/h$ (Ereignis jeweils ≥ 10 sec) Schlafzeit oder ein $AHI \geq 5/h$ Schlafzeit in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik oder relevanten Komorbidität vorliegt“ [58]. Zu diesen klassischen Symptomen zählen Tagesschläfrigkeit mit unfreiwilligem Einschlafen (Sekundenschlaf) bei monotonen Tätigkeiten, verminderte Leistungsfähigkeit sowie fremdanamnestic lautes und unregelmäßiges Schnarchen (95 % der Betroffenen) mit Atemaussetzern, unerholsamer Schlaf, Fatigue oder Insomnie, Erwachen mit Atemnot, morgendliche Kopfschmerzen, morgendliche Mundtrockenheit [58; 85; 100]. Assoziierte Komorbiditäten sind arterielle Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Apoplex oder Diabetes Typ 2 [22; 58; 84; 85; 101; 102; 103; 104; 105].

Der Grund des obstruktiven Schlafapnoesyndroms liegt in einer Verengung der oberen Atemwege [84]. Die Ursachen hierfür sind vielfältig: Meist besteht bei den Patienten bereits eine gewisse anatomische Prädisposition mit engen extrathorakalen Atemwegen oder einem kurzen Kinn [84]. Nasenpolypen oder eine Nasenseptumdeviation beeinträchtigen die Nasenatmung und können zu einer vermehrten Mundatmung führen, was das Schnarchen begünstigt [84; 87; 100]. Auch Tonsillenhyperplasie, Makroglossie und Retrognathie verengen die Atemwege [58; 84].

Im Schlaf kommt es durch den nachlassenden Muskeltonus im Bereich des Pharynx zu einem wiederholten Kollaps der Schlundmuskulatur [84; 86]. Übergewicht und generell das metabolische Syndrom, aber auch der Konsum von Alkohol oder Tabak, Sedativa-Einnahme oder eine Schwangerschaft können das Entstehen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms begünstigen [84; 106; 107]. Infolge der Blockierung der oberen Atemwege kommt es zu einem erhöhten Atemwiderstand, die Atemarbeit muss gesteigert werden, da Atemzugvolumen und funktionelle Residualkapazität abnehmen [84]. Daraus resultieren eine verkürzte Inspiration und ein reduziertes Atemminutenvolumen, eine raschere und flachere Atmung sowie eine verstärktes Ventilation-/Perfusions-Mismatch [84; 108]. Dadurch wird das Auftreten von Arousals (Aufweckreaktionen), Apnoen und Hypopnoen gefördert [22; 109]. Ein kompletter Kollaps der Schlundmuskulatur verursacht eine Apnoe, ein partieller Kollaps eine Hypopnoe [110]. Apnoe bedeutet das Aussetzen der Atmung von ≥ 10 Sekunden Dauer [22]. Hypopnoe ist eine „Reduktion des Atemflusses um $\geq 30\%$ für ≥ 10 Sekunden, kombiniert mit einem Sauerstoffsättigungsabfall $\geq 3\%$ oder Arousal“ [111]. Ein Arousal ist eine im Schlaf abrupt auftretende, 3-15 Sekunden andauernde Alpha-Aktivität im EEG als Zeichen einer Weckreaktion, hervorgerufen durch innere oder äußere Reize [84]. Im Rahmen einer solchen zentralnervösen Aktivierungsreaktion kommt es im Anschluss an einen Atemaussetzer wieder zu einer Zunahme des pharyngealen Muskeltonus, welcher über eine kurzzeitige Erweiterung der Atemwege die Atemstörung beendet [84].

Komplikationen des OSAS liegen in erster Linie in einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos: Mehrere Studien zeigten, dass das OSAS ein unabhängiger Risikofaktor für Bluthochdruck ist [112; 113; 114; 115; 116]. Unterstützt wird diese Beobachtung dadurch, dass durch die Behandlung eines OSAS auch der Blutdruck signifikant sinkt [117]. Die wiederholten Phasen von Hypoxie und Hyperkapnie führen über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und geringere Barorezeptor-Aktivität zu einer Ausschüttung von Stresshormonen und einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, aber auch zu Atherosklerose mit Gefahr der zerebralen Ischämie und Koronaren Herzerkrankung [84; 102; 103; 104; 105; 113; 114; 115; 116; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124]. Neben dem erhöhten Druck im systemischen Kreislauf variiert auch

der pulmonal-arterielle Druck durch die obstruktive Atmung und es kann auch im Lungenkreislauf zu einer Hypertonie kommen [97; 98; 99; 116]. Ein weiteres, der Tagesschläfrigkeit geschuldetes Problem ist das erhöhte Unfallrisiko im Straßenverkehr [22; 58; 105]. Langfristig werden diverse Regulationsmechanismen beeinflusst und verändert wie die Katecholaminausschüttung, das Renin-Angiotensin-System, und die Volumenregulation [125]. Die Veränderungen an den Gefäßen kommen neben einer beschleunigten Arteriosklerose durch die Hypertonie ferner auch durch eine verstärkte Vasokonstriktion und abgeschwächte Vasodilatation zustande [84; 122; 125].

1.2.1.2 Epidemiologie

Rund zwei bis zehn Prozent der Erwachsenen sind in Deutschland betroffen, das Manifestationsalter des Obstruktiven Schlafapnoesyndroms ist oft nach dem 40. Lebensjahr [111], im Alter steigt die Prävalenz weiter [106; 126]. Zudem wird der Anteil nicht-diagnostizierter Erkrankungen hoch geschätzt [88]. Männer sind von der Krankheit häufiger betroffen als Frauen, das Geschlechterverhältnis beim Obstruktiven Schlafapnoesyndrom beträgt etwa 2:1 [14; 22; 106; 111; 127]. In den letzten Jahrzehnten ist ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen, wohl auch aufgrund der Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Fettleibigkeit sowie der Herz-Kreislauferkrankungen [107; 128; 129].

Auch wenn wissenschaftlich noch kein Schlafapnoe-Gen identifiziert wurde, so lässt sich doch eine gewisse erbliche Komponente feststellen: Das Risiko ein OSAS zu entwickeln ist um das Zwei- bis Dreifache höher wenn ein Elternteil ebenfalls davon betroffen ist [58; 99; 130; 131].

1.2.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms erfolgt durch Anamnese mit Erfragung der typischen Beschwerden wie Tagesschläfrigkeit oder fremdanamnestisch Schnarchen mit Atemaussetzern [87]. Daran schließt sich eine polygraphische und bei auffälligem Befund derselben eine polysomnographische Untersuchung mit Bestimmung des Apnoe-Hypopnoe-Index an (vgl. Kapitel 2.3.1).

Daneben sollte auch eine HNO-ärztliche Abklärung erfolgen, um mögliche Obstruktionen in Nase, Mundhöhle und Rachen zu detektieren [99].

Zur Feststellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und damit Bewertung des persönlichen Leidensdrucks der Patienten werden im Verlauf Instrumente wie der SF-36-Fragebogen (Short Form 36) eingesetzt [132; 133]. Für die Erfassung der Tagesschläfrigkeit kann außerdem der ESS (Epworth Sleepiness Scale) verwendet werden [58].

1.2.1.4 Therapie

Die wichtigste Therapiesäule des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms stellt die nächtliche Atemunterstützung mittels CPAP dar (continuous positive airway pressure), welche entweder mittels Nasen- oder Vollgesichtsmaske erfolgen kann [87]. Hierbei wird der spontan atmende Patient durch Applikation eines kontinuierlich positiven Atemwegdrucks während Inspiration und Expiration unterstützt [86]. Die Beatmung sollte auf jeden Fall bei einem $AHI \geq 15$ stattfinden, aber auch bei einem AHI zwischen 5 und 15 kann bei ausgeprägter klinischer Symptomatik und Leidensdruck die PAP-Therapie begonnen werden [58]. Die Therapieeinstellung und Ermittlung des optimalen Behandlungsdrucks erfolgt kontrolliert in einem Schlaflabor unter kontinuierlicher Überwachung [58; 87]. Ziele der Therapie sind eine Besserung der Schlafstruktur und ventilatorischen Parameter und folglich eine Reduzierung der respiratorischen Ereignisse und Sauerstoffabfälle [58; 84; 134; 135; 136].

Alternativ zur Beatmung mittels CPAP kann die BiPAP-Therapie zum Einsatz kommen (Bi-level Positive Airway Pressure) [87]. Hierbei handelt es sich wie bei CPAP um eine Beatmungsform mittels Überdruck, mit dem Unterschied, dass hierbei druckkontrollierte Beatmung mit einer Spontanatmung kombiniert wird [87]. Während der Inspiration wird ein größerer Druck als bei Expiration verabreicht [84; 137]. Diese Form der Beatmung wird angewandt, wenn eine Positivdrucktherapie notwendig wird, der Patient aber die konstante Druckapplikation des CPAP nicht toleriert bzw. Probleme hat, gegen den Druck auszuatmen [84]. Nachteile der Therapieform sind u.a. die höheren Kosten und die größere Störanfälligkeit [84].

Neben der CPAP-Therapie sind Faktoren, die das Auftreten schlafbezogener Atemstörungen begünstigen, möglichst auszuschalten beziehungsweise zu minimieren [84]. Bei übergewichtigen und adipösen Patienten zählt in erster Linie die Gewichtsreduktion z.B. in Form einer Änderung des Lebensstils dazu [90; 138]. Der Verzicht auf Genussmittel und eine gute Schlafhygiene sind förderlich [139]. Bei leicht- bis mittelgradigem OSAS kann bereits eine Veränderung der Schlafposition, insbesondere Vermeidung einer Rückenlage hilfreich sein [58]. Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) können bei Retrognathie helfen, die Obstruktion der oberen Atemwege zu reduzieren [140]. Bei behinderter Nasenatmung, Tonsillenhyperplasie, oropharyngealer Obstruktion oder einem engen Gesichtsschädelaufbau können chirurgische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden [84; 141; 142]. Eine medikamentöse Therapie wird beim OSAS nicht empfohlen [58].

Seit wenigen Jahren gibt es mit der Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus einen neuartigen Therapieansatz der obstruktiven Schlafapnoe [143; 144]. Diese kommt vor allem zum Einsatz, wenn Patienten die Maskenbeatmung nicht tolerieren [143]. Geeignet ist es für mindestens mittelgradiges OSAS [144]. Hierfür wird dem Patienten ein Implantat submental eingebracht, Elektroden stimulieren die Nervenfasern des Nervus hypoglossus [143].

1.2.1.5 Therapieadhärenz

Wichtige Faktoren, um die Therapieadhärenz des Patienten zu erhöhen, sind eine ausreichende Aufklärung und Ausbildung in der Anwendung der CPAP-Therapie [145]. Der Patient sollte sich ausreichend unterstützt und fähig fühlen, die Therapie durchzuführen. Dabei spielt auch das soziale Umfeld, insbesondere der Partner, eine entscheidende Rolle [146]. Die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch die Schwere der Erkrankung und eine deutliche Verbesserung der Symptome durch die Therapie können entscheidend zur Motivation des Patienten beitragen, die Maske Nacht für Nacht anzulegen [147; 148].

1.2.1.6 Prognose

Die Obstruktive Schlafapnoe stellt einen nicht unerheblichen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dar [84; 99; 125]. Die Prognose hängt stark vom Schweregrad der Erkrankung und der bestehenden Komorbiditäten ab [58; 96]. Ein wichtiger Parameter zur Einteilung der Schwere, auf dem im Verlauf der Arbeit noch eingegangen wird, ist der sogenannte Apnoe-Hypopnoe-Index [149]. Auch das Ausmaß der nächtlichen Hypoxie ist entscheidend [84; 102; 103; 104; 123; 124]. Studien berichten von einer bis zu dreifach erhöhten Mortalität bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Schlafapnoe im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung [150].

Unter Behandlung mit CPAP-Therapie kann man die Symptome reduzieren, die Gefahr für kardiovaskuläre Ereignisse und somit das Mortalitätsrisiko wieder senken [22; 127; 134; 135; 136]. Studien bezeugen sogar, dass die CPAP-Therapie die Obstruktive Schlafapnoe komplett beseitigen könne. Herzfrequenz und Blutdruck normalisieren sich [151; 152]. Die Katecholaminspiegel werden gesenkt, in erster Linie durch eine verbesserte Oxygenierung, zudem nimmt die vaskuläre Druckbelastung sowohl im system-arteriellen als auch pulmonalen Kreislauf ab, Blutdruckspitzen und ein Ansteigen der Herzfrequenz werden vermieden [84, 153, 154].

1.2.2 Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Beim zentralen Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS) kommt die schlafbezogene Atemstörung durch eine mangelnde Stimulation des zentralen Atemzentrums zustande [111], ohne dass dabei die oberen Atemwege verengt sein müssen [58; 86; 155]. Es kommt zum „wiederholten Auftreten von Apnoephasen ohne erkennbare Atmungsanstrengung im Schlaf“ [84]. Durch eine zeitweise fehlende Innervation der Atemmuskulatur [155] z.B. bei gestörter Übertragung der Impulse von zentral auf das thorakoskelettale System können thorakale bzw. abdominelle Atembewegungen ausbleiben [22; 58]. Es findet keine effektive Ventilation statt [58]. Das ZSAS birgt das Risiko, durch die Cheyne-Stokes-Atmung eine Herzinsuffizienz zu verschlechtern [156; 157]. Beim ZSAS sind Schnarchen und Tagesmüdigkeit selten jedoch möglich [22; 111].

1.2.2.1 Pathophysiologie

Das ZSAS lässt sich laut S3-Leitlinie und ICSD-3 in sechs Untergruppen teilen [58; 84; 85]:

1. In seltenen Fällen lässt sich keine Ursache für das ZSAS ausmachen („idiopathische oder primäre zentrale Schlafapnoe“) [58]. Es prädisponiert ein erniedrigter Kohlendioxidpartialdruck $pCO_2 < 40\text{mmHg}$ [84].

2. Die Zentrale Schlafapnoe infolge Cheyne-Stokes-Atmung ist häufig im höheren Lebensalter anzutreffen [84] und steht meist im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz, seltenere Ursachen sind Niereninsuffizienz oder Zustand nach Apoplex [58].

3. Zentrale Schlafapnoe infolge periodischer Atmung beim Aufenthalt in großer Höhe tritt zum Beispiel bei raschem Aufstieg und große Höhe auf [84; 85].

4. ZSAS ohne Cheyne-Stokes-Atemmuster wird nach jetziger Erkenntnis durch beispielweise demyelinisierende oder entzündliche Läsionen [58] im Hirnstamm [84] ausgelöst. Ursächlich kommen zudem internistische Grunderkrankungen in Betracht, beispielsweise Diabetes mellitus sowie Herz- und Niereninsuffizienz [58; 84]. Die Beschwerden richten sich hauptsächlich nach der zugrunde liegenden Erkrankung, ebenso die Therapie [58].

5. Zentrale Schlafapnoe durch Einnahme bestimmter Medikamente, Drogen und Substanzen, welche durch ihre atemdepressive Wirkung den zentralen Atemtrieb bremsen, z.B. längerer Gebrauch von Opiaten [84; 85].

6. Primäre Schlafapnoe des Säuglingsalters kann sowohl bei früh- und reifgeborenen Neugeborenen auftreten [58; 84; 85].

Im Fokus vorliegender Untersuchung steht vor allem die Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes Atmung. Beim Zentralen Schlafapnoesyndrom unterscheidet man pathophysiologisch hyperkapnische von nicht-hyperkapnischen Formen [58]. Hyperkapnische Formen weisen eine Verminderung des Atemtriebs oder eine verminderte Übertragung der Impulse auf die Atemmuskulatur auf, beispielsweise bei neuromuskulären Erkrankungen und Opiat-induziertem ZSAS [58]. Bei nicht-hyperkapnischen Formen ist der Atemtrieb meist gesteigert, beispielsweise bei ZSAS mit oder ohne Cheyne-Stokes-Atmung bei kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen, sowie bei Aufenthalt in großer Höhe [58].

Der größte Stimulus für die Ventilation ist im Schlaf der Kohlendioxidpartialdruck $p\text{CO}_2$ [84]. Gesteigerte Atemtriebe führen passager zu einer Hyperventilation, was zu einem verstärkten Abatmen von Kohlendioxid führt [155]. Unterschreitet der arterielle CO_2 -Partialdruck eine gewisse, meist interindividuell unterschiedliche Grenze, die sogenannte Apnoeschwelle, fällt der CO_2 -empfindliche Atmungsantrieb weg und es kommt zu einer zentralen Apnoe [84]. Während einer Apnoe kommt es wiederum zu einem Anstieg des $p\text{CO}_2$, bis dieser wieder über der Schwelle liegt, der Sauerstoffpartialdruck fällt ab [84; 155]. Daraufhin wird die Atmung stimuliert [84]. Somit wechseln sich immer wiederkehrende Phasen der Hypo- und Hyperventilation in Begleitung einer Arousal-Reaktion periodisch ab, wodurch Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt im arteriellen Blut starken Schwankungen unterworfen sind [155]. Die repetitiven Weckreaktionen (Arousals) stören den Schlaf tiefgreifend, führen zu einer Schlafragmentierung und können wie beim OSAS zu Tagesschläfrigkeit führen [155].

1.2.2.2 Epidemiologie

Das zentrale Schlafapnoe-Syndrom tritt deutlich seltener auf als die obstruktive Form [22]. Es wird davon ausgegangen, dass unter 10 % der schlafbezogenen Atmungsstörungen auf eine zentrale Störung zurückzuführen sind [22]. Eine wichtige Ursache des ZSAS ist die Herzinsuffizienz [158]. Bei Herzinsuffizienz-Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion findet sich in 21-37% ein ZSAS wieder [158; 159]. Männer über 60 Jahren sind besonders häufig betroffen [58; 160]. Auch Vorhofflimmern zählt als Risikofaktor [158; 159; 160]. Ursächlich für das Auftreten eines ZSAS bei Herzinsuffizienz ist die verlängerte Kreislaufzeit [84]. Hierdurch werden Veränderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks pO_2 und Kohlendioxidpartialdrucks pCO_2 nur verlangsamt an zentrale Chemorezeptoren zur Registrierung weitergeleitet [84].

1.2.2.3 Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik sollte eine gezielte Anamnese bezüglich Tagesschläfrigkeit, Insomnie oder Aufwachen mit Atemnot erfolgen [84; 87], auch wenn die Symptome je nach vorherrschender Grunderkrankung unspezifisch sein können [86]. Für die Diagnose ZSAS muss neben typischen Veränderungen in der Polygraphie/Polysomnographie (siehe unten) mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen: Schläfrigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen mit häufigem Erwachen oder unerholsamem Schlaf, Kurzatmigkeit, Schnarchen, bezeugte Apnoen [85].

Im Rahmen der polygraphischen Untersuchung muss der Luftfluss aufgezeichnet werden, welcher eine zentrale Apnoe eindeutig als solche erkennen lässt (mittels Pneumotachographie), zudem auch die Atemanstrengung, die zeigt, ob eine Obstruktion mit erhöhten intrathorakalen Druckschwankungen besteht oder nicht (mittels Ösophagusdruck-Messung) [155]. Typisch für ein ZSAS sind ≥ 5 zentrale Apnoen und/oder Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Die Apnoen beziehungsweise Hypopnoen müssen zu >50 % als zentral eingestuft werden [84; 85].

Zusätzlich kann ein Cheyne-Stokes-Atemmuster vorliegen [58]. Hierbei ist ein periodisches an- und abschwellendes „(Crescendo-/Decrescendo) Atmungsmuster des

Tidalvolumens mit einer zentralen Apnoe oder Hypopnoe“ typisch [58], ein solcher Zyklus muss sich dreimal wiederholen, damit von einer Cheyne-Stokes-Atmung gesprochen werden kann [58; 161; 162]. Dieses Atemmuster scheint insbesondere an der verzögerten Kommunikation von Stimuli und Chemorezeptoren im Atemzentrum zu liegen, was einer verlangsamten Kreislaufzeit im Rahmen der Herzinsuffizienz geschuldet ist [97; 163].

Der Verdacht auf ein ZSAS in der Polygraphie muss durch weitere Untersuchungen ergänzt werden. Es müssen insbesondere internistische, pharmakologische und neurologische Ursachen abgeklärt werden [58]. Wichtig ist die Anamnese und Diagnostik hinsichtlich einer vorliegenden Herzinsuffizienz, eines Vorhofflimmerns und einer neurologischen Erkrankung, da sich nach diesen Vorerkrankungen auch die Therapie des ZSAS richtet [58].

1.2.2.4 Therapie

Im Gegensatz zum OSAS ist die Therapie beim ZSAS vielschichtig und oftmals schwieriger [155], je nachdem ob sich beispielsweise kardiovaskuläre, neurologische oder sonstige Pathologien als ursächliche Faktoren erwiesen haben [58]. Behandelt wird dann die Grunderkrankung, bei einer pharmakologischen Ursache (z.B. Opiat-induziert) findet, wenn möglich, ein Wirkstoffklassenwechsel oder eine Reduktion der verabreichten Medikamente statt [58]. Haben die Patienten eine ausgeprägte Tagessymptomatik oder treten nachts zahlreiche Apnoen auf, ist eine unterstützende Therapie der Atmungsstörung induziert [84]. Eine nächtliche Sauerstoffgabe beispielsweise mittels CPAP als primärer Therapieversuch kann bereits die zentrale Atmungsstörung reduzieren, insbesondere bei Herzinsuffizienz [164; 165]. Ebenso kann im Rahmen des zentralen Schlafapnoesyndroms mit Cheyne-Stokes-Atmung eine unterstützende BiPAP-Therapie helfen, welche jedoch im Vergleich keinen größeren Vorteil bringt [84; 166]. Allerdings konnte unter Beatmung noch keine Senkung der Mortalität gezeigt werden [165]. Hintergrund einer Sauerstoffgabe ist die dadurch resultierende Drosselung des Atemantriebs, was wiederum einen Anstieg des

Kohlendioxidpartialdrucks $p\text{CO}_2$ bewirkt und verhindert, dass dieser unter die kritische Apnoeschwelle sinkt [84].

Adaptive Servoventilation ist ein Verfahren, in welchem mittels eines Spezialgeräts kontinuierlich Anzahl und Tiefe der Atemzüge analysiert werden und über einen Filter das notwendige Maß an Raumluft zugeführt wird, der Inspirationsdruck wird je nach Eigenventilation des Patienten automatisch angepasst [84; 167]. Zentrale Apnoen und Hypopnoen werden bei dieser Methode besser unterdrückt als durch Sauerstoffgabe, CPAP oder BiPAP [168]. Allerdings wurde gezeigt, dass eine adaptive Servoventilation bei symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) mit reduzierter Pumpfunktion ($\text{LVEF} \leq 45\%$) eine Übersterblichkeit nach sich zieht [169; 170]. Daher muss, bevor diese Therapieoption erwogen wird, eine exakte Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgen [58]. Medikamente konnten bei der Behandlung des ZSAS keinen gewünschten Erfolg erzielen [84].

1.2.3 Schlafbezogene Hypoventilation und schlafbezogene Hypoxämie

Schlafbezogene Hypoventilationssyndrome lassen sich in eine idiopathische, nicht obstruktive Form und in eine sekundäre, durch eine Grunderkrankung hervorgerufene Störung unterteilen: Diese Grunderkrankungen können 1. Erkrankungen des Lungenparenchyms oder der Lungengefäße (beispielsweise auch iPAH), 2. eine bronchiale Obstruktion, 3. neuromuskuläre Erkrankungen und Thoraxdeformitäten wie Kyphoskoliose, Post-Polio-Syndrom oder Muskeldystrophien sowie 4. extreme Adipositas sein [84; 85].

Kennzeichnend für die idiopathische Form ist eine flache Atmung (Hypoventilation) mit Sauerstoffentsättigung, Hyperkapnie und Bradykardie [84]. Bei der mit einer Grunderkrankung assoziierten Form sind Hypoventilationsphasen mit flacher Atmung von mehr als zehn Sekunden und bis über fünf Minuten Dauer typisch, daneben beträgt die Sauerstoffsättigung unter 90 % für fünf Minuten oder länger [84]. Anhand des Ausmaßes der Hyperkapnie lässt sich der Schweregrad bestimmen [171]. Problematisch bei den Hypoventilationssyndromen ist der im REM-Schlaf abnehmende Muskeltonus, was eine Erschlaffung der Atemhilfsmuskulatur zur Folge hat und zur Insuffizienz der Atempumpe führt [84].

Von schlafbezogener Hypoxämie wird gesprochen, wenn die Sauerstoffsättigung über fünf Minuten lang ≤ 88 % beträgt und keine Hypoventilation vorliegt [85]. Ursächlich ist meist eine internistische oder neurologische Erkrankung, die Hypoxämie kann nicht durch eine schlafbezogene Atmungsstörung begründet werden und besteht oft zusätzlich auch tagsüber [58; 85]. Die schlafbezogene Hypoxämie wird nicht weiter unterteilt [58].

Die spezifische schlafmedizinische Symptomatik steht bei den Hypoventilationssyndromen im Gegensatz zum OSAS und ZSAS nicht im Vordergrund [84]. Die Patienten beklagen uncharakteristische Symptome, häufig jedoch Belastungsdyspnoe, Verminderung der Leistungsfähigkeit, Beinödeme und Kopfschmerzen [58]. Bei Hypoventilation im Rahmen einer Grunderkrankung steht oftmals deren Symptomatik im Vordergrund [58; 84].

Beim sogenannten Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS), auch Pickwick-Syndrom genannt, einer Hypoventilation aufgrund von Fettleibigkeit, liegt häufig (bei ca. 90 %), aber nicht zwangsläufig gleichzeitig auch ein obstruktives Schlafapnoesyndrom vor, weswegen das Symptom der Tagesschläfrigkeit im Vordergrund steht [58; 172]. Jedoch beklagen OHS-Patienten häufiger Luftnot und Ödeme als OSAS-Patienten [58]. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen sind häufig [58; 173]. Eine Hyperkapnie besteht bei diesen Patienten auch tagsüber, hier muss ein erhöhter arterieller Kohlendioxidpartialdruck $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ vorliegen [172]. Der BMI ist $>30 \text{ kg/m}^2$ [172]. Die Hypoventilation lässt sich nicht durch eine andere Erkrankung erklären [58].

Zur Diagnostik von schlafbezogenen Hypoventilationen werden neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung sowie der Polysomnographie insbesondere die Blutgasanalyse, Bodyplethysmographie und Spirometrie eingesetzt, um die Hypoventilation sowie die Belastung der Atemmuskulatur zu messen [84]. Therapiert werden neben der zugrunde liegenden Erkrankung die Hypoventilationen mittels einer nicht invasiven Ventilation (NIV) mit einer Maske während des Schlafens, insbesondere wenn eine Obstruktion der Atemwege oder erschöpfte Atemmuskulatur ursächlich ist, aber auch beim Obesitas-Hypoventilationssyndrom [58]. Hier ist der Versuch einer Gewichtsreduktion essenziell [58]. Die nicht invasive Beatmung soll die alveoläre Ventilation steigern [58]. Studien zeigten eine positive Wirkung auf bestehende Symptome und teilweise eine Verbesserung der Blutgase und Lungenfunktion [174; 175; 176]. Auch konnten Held et al. 2014 zeigen, dass sich bei PH-Patienten mit zugrunde liegender Hypoventilation die körperliche Leistungsfähigkeit durch nicht invasive Beatmung besserte [29]. Eine alleinige Sauerstoffgabe ist nicht angebracht und sollte, wenn dann nur mit gleichzeitigem CO_2 -Monitoring erfolgen, da diese den Atemantrieb drosseln und den Kohlendioxidpartialdruck erhöhen kann [58; 84].

Die schlafbezogene Hypoventilation ist eine progressive Erkrankung, welche ohne entsprechende Diagnostik und Behandlung im klinischen Bild eines Cor pulmonale enden und letal verlaufen kann [84].

1.3 Pulmonale Hypertonie und schlafbezogene Atmungsstörungen

Dass ein Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und schlafbezogenen Atmungsstörungen besteht, konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden [177]. Hierbei stellt sich allerdings die Frage, ob nun die schlafbezogene Atmungsstörung als Ursache der pulmonalen Hypertonie vorausgeht oder aber ob nicht etwa die pulmonale Hypertonie selbst auch über verschiedene Mechanismen zu solchen führt und ein Schlafapnoesyndrom Folge einer pulmonalen Hypertonie sein kann. Es gibt mehrere Studien, die das Auftreten von pulmonaler Hypertonie im Rahmen nächtlicher Atmungsstörungen untersuchen [z.B. 97; 98; 127; 178; 179; 180]. Einige wenige Studien untersuchen PH-Patienten und deren Neigung zu schlafbezogenen Atmungsstörungen [z.B. 179]. Im Folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse dargestellt werden.

1.3.1 Obstruktives Schlafapnoesyndrom und pulmonale Hypertonie

1.3.1.1 Auftreten von pulmonaler Hypertonie bei Patienten mit Schlafapnoe

Bei einem Großteil der Studien, die den Zusammenhang zwischen einer schlafbezogenen Atmungsstörung und pulmonaler Hypertonie untersuchen, werden Patienten mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung hinsichtlich des Auftretens einer pulmonalen Hypertonie untersucht [17; 97; 99; 116; 127; 134; 135; 136; 151; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 180; 196; 197; 198; 204]. Hierbei werden unter „schlafbezogene Atmungsstörung“ mehrere Formen zusammengefasst [181], welche jeweils im Rahmen einer polygraphischen oder polysomnographischen Untersuchung quantifiziert wurden [110; 182; 192; 199; 200]. Ein Teil der Studien zu pulmonaler Hypertonie und schlafbezogenen Atmungsstörungen untersucht nächtliche alveoläre Hypoxien beziehungsweise arterielle Hypoxämien [179; 191; 201; 202; 203], welche auf ein Ventilations-Perfusions-Mismatch zurückzuführen sind (Dauer über 10 Sekunden ohne gleichzeitigen Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks PaCO_2 und ohne Apnoe-Ereignis) [179]. Eine weitere Ursache der nächtlichen Entsättigungen macht die Apnoe-/Hypopnoe-abhängige Hypoxämie aus

(per Pulsoxymetrie gemessene Sättigungsabfälle $\geq 3\%$) [179; 182; 192; 200; 202]. Seltener treten Entsättigungen auf, die auf eine alveoläre Hypoventilation zurückzuführen sind (Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks PaCO_2 um mindestens 10mmHg während des Schlafs) [179].

Es wurde beobachtet, dass es während des Schlafes zu Schwankungen des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP) und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) kommt [127; 183] und dass hohe pulmonal-arterielle Drücke und pulmonalkapilläre Verschlussdrücke zumeist während oder unmittelbar nach einer Apnoe stattfinden [187; 188; 189]. Während hohe Sättigungsabfälle zu deutlicheren Änderungen des pulmonal-arteriellen Drucks führen können, könne dieser bei nur milden Entsättigungen sogar noch stabil bleiben [184]. Der pulmonal-arterielle Druck kann in den nächtlichen Messungen unterschiedlich hoch ausfallen, je nach Nachtzeit, Schlafstatus oder Charakter der Apnoen [183]. Ähnlich wie der pulmonalarterielle Druck ändert sich auch die Herzauswurfleistung je nach Apnoe-Zyklus [183].

Folgender pathophysiologischer Zusammenhang zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und dem Auftreten hoher pulmonal-arterieller Drücke wird in mehreren Studien relativ einheitlich vermutet:

Apnoen/ Hypopnoen bewirken wiederholte Entsättigungen, an welche sich Hyperventilationsphasen anschließen [99]. Diese Desaturationen führen zu repetitiven intermittierenden alveolären Hypoxien [99]. Durch diese getriggert kommt es über eine Aktivierung des Euler-Liljestrand-Mechanismus zu einer pulmonalen Vasokonstriktion sowie zu einem Remodeling des pulmonalen Gefäßbetts [7; 17; 134]. Der nach Euler und Liljestrand bezeichnete Reflex führt zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands [7]. Durch die Vasokonstriktion sollen minderbelüftete Areale weniger durchblutet werden, um eine systemische Sauerstoffentsättigung abzuwenden [7]. Somit werden zumindest kurzfristig das Ventilations-Perfusions-Verhältnis und der Gasaustausch verbessert [7]. Bei einer ausgeprägten Vasokonstriktion erhöht sich allerdings auch der pulmonal-arterielle Druck [17]. Dies hat eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast zur Folge und kann im Cor pulmonale enden [199]. Im

Rahmen einer chronischen Hypoxämie hyperplasiert zudem die glatte Gefäßmuskulatur, das umliegende Bindegewebe proliferiert. Dies bewirkt einen strukturellen Umbau der Gefäßwände, was eine Verminderung des Gefäßlumens und Elastizitätsverlust zur Folge hat („Remodeling“), was wiederum das Auftreten eines pulmonalen Hypertonus begünstigt [7].

Die direkten Auswirkungen auf den Umbau der Lungengefäße konnte eindrucksvoll mittels Tierexperiment gezeigt werden. Karen Fagan [178] demonstrierte im Jahre 2001 in einer experimentellen Studie mit Mäusen, dass diese Säugetiere, nachdem sie über vier Wochen hinweg wiederholt periodisch auftretenden Hypoxien, welche Schlafapnoe imitieren sollten, ausgesetzt waren, im Vergleich zu unter normalen Bedingungen gehaltenen Mäusen einen Anstieg des rechtsventrikulären Drucks (RVP), vergleichbar mit dem pulmonal-arteriellen Druck aufwiesen. Bei Mäusen, die unter ständig hypoxischen Bedingungen gehalten wurden, wurde ein noch drastischerer Anstieg gemessen. Auch korrelierte die Größenzunahme des rechten Herzens mit dem ansteigenden Druck. Immunhistochemisch wurde in den Lungen der Mäuse eine zu den unter normalem Sauerstoffgehalt lebenden Mäusen eine signifikant vermehrte Anzahl an Myosin-haltigen kleinen Lungengefäßen gefunden als Zeichen eines vermehrten Gefäßremodeling im Rahmen der Hypoxie. Da dies bei unter ständigen hypoxischen Umgebungsbedingungen gehaltenen Mäusen verstärkt auftrat, ist davon auszugehen, dass ein Remodeling umso mehr stattfindet, je länger die Hypoxiedauer ist [178].

Insgesamt herrscht in den verschiedenen Studien eine gewisse Uneinigkeit über den genauen Pathomechanismus, der letztlich zu einer manifesten pulmonalen Hypertonie führt [17; 183]. Es wird jedoch angenommen, dass nächtliche beziehungsweise während des Schlafens stattfindende Hypoxien/ Hypoxämien alleine nicht zu einer permanenten, dauerhaft über das Hypoxämieereignis andauernden pulmonalen Hypertonie führen [17; 183]. Eine pulmonale Hypertonie scheint sich insbesondere dann zu entwickeln, wenn zusätzlich zur nächtlichen Hypoxämie eine milde bis moderate Hypoxämie tagsüber dazukommt [17]. Außerdem wird vermutet, dass eine hinzukommende Hyperkapnie die Antwort auf eine Hypoxie noch verstärke [178; 183; 204].

Neben einer Hypoxie und möglicherweise Hyperkapnie werden weitere Stimuli diskutiert (Azidose, neurale Reflexe, intrathorakale Druckveränderungen), die zu Veränderungen des pulmonal-arteriellen Drucks führen können. In erster Linie handelt es sich um ein Zusammenspiel neuraler (Sympathikusaktivierung), mechanischer (intrathorakale Druckschwankungen im Rahmen der Apnoen (und damit veränderte Füllung und Schlagvolumen)), hämodynamischer (apnoesynchrone repetitive Blutdruckanstiege) sowie humoraler Faktoren (intravaskulärer oxidativer Stress, gesteigerte Insulinresistenz) [99].

Ein Beweis für den Zusammenhang zwischen nächtlichen Atmungsstörungen und pulmonaler Hypertonie kann auch in den positiven Effekten einer erfolgten Langzeit-Behandlung der Schlafapnoe mittels continuous positive airway pressure (CPAP-Beatmung) auf die Schwere der pulmonalen Hypertonie gesehen werden. So verbessern sich unter einer Langzeitbehandlung nicht nur Parameter der Schlafapnoe wie der Sauerstoffpartialdruck, sondern es konnte auch in mehreren Studien gezeigt werden, dass CPAP den pulmonal-arteriellen Druck senken und sich die Hämodynamik wie der systolische Blutdruck und weitere Blutwerte zum Positiven veränderten [127; 17; 135; 136; 195; 196; 197]. Schulz und Baseler [134] beschrieben eine Verbesserung der nächtlichen periodischen Atmung durch nächtliche Gabe von Sauerstoff, 80 % der Patienten zeigten anschließend einen Abfall des AHI. Zudem konnte gezeigt werden, dass Peaks im PAP durch eine CPAP-Therapie vermindert werden konnten [185].

Held et al. zeigten zudem neben einem reduzierten mPAP einen positiven Effekt der BiPAP-Behandlung auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei PH-Patienten mit Hypoventilationssyndrom [29].

Pulmonale Hypertonie bei OSAS-Patienten ist meistens nur leichtgradig, das heißt, dass der mittlere pulmonal-arterielle Druck (mPAP) meist nur mild erhöht ist (durchschnittlicher PAP war in den Studien <30mmHg) [17; 181; 182; 192]. Überwiegend handelt es sich um die präkapilläre Form mit einem niedrigen PCWP [97; 181; 183; 190]. Untersuchungen aus den Jahren 1989, 1996 und 2000 zeigten eine Prävalenz von pulmonaler Hypertonie bei OSAS-Patienten zwischen 17 und 52 % [17; 182; 193]. Die

Werte differieren teils deutlich, da in den Studien unterschiedliche Definitionen von pulmonaler Hypertonie und schlafbezogenen Atmungsstörungen zugrunde gelegt wurden, sich die Patientenselektion anders gestaltete und die Methodik z.B. in der Bestimmung des pulmonal-arteriellen Drucks unterschied. Wurden Komorbiditäten, insbesondere Lungenerkrankungen ausgeschlossen, war die Prävalenz generell niedriger als bei Einschluss [205]. Dennoch zeigten Sajkov et al., dass es einen nicht unerheblichen Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und obstruktivem Schlafapnoesyndrom gibt, auch wenn man Patienten mit Lungenparenchymerkrankungen und Hypoventilation ausklammerte [192].

Die Bedeutung des AHI bleibt allerdings umstritten [17; 97; 116; 181; 200; 206]. Mehrere Autoren konnten in ihren Untersuchungen keine Korrelation zwischen dem OSA-Schweregrad (ausgedrückt als AHI oder Ausmaß der Enttächtigungen) und dem pulmonal-arteriellen Druck feststellen, so Weitzenblum 1988 [180], Sajkov 1994 [194], Bady 2000 [182], Schulz [97], Wong [200] und Samhouri [202]. Krieger hingegen stellte 1989 [193] einen erhöhten AHI bei Patienten mit einem höheren mittleren pulmonal-arteriellen Druck fest, ebenso Chaouat im Jahr 1996 [186] und Arias 2005 [127]. Der Sauerstoffpartialdruck pO_2 und die Einsekundenkapazität zeigten in mehreren Studien den größten Zusammenhang mit der Schwere der pulmonalen Hypertonie [180; 182; 190; 193; 196]. Auch im Vergleich zu den Risikofaktoren Gewicht, Alter und Lungenfunktion spielte der AHI meist nur eine untergeordnete Rolle und dieser war nur ein schwacher, nicht alleinig determinierender Prognosefaktor [17; 181; 182; 183].

Eine diastolische Dysfunktion trägt entscheidend zur Entstehung der pulmonalen Hypertonie bei OSAS bei (im Sinne einer postkapillären PH Typ 2), dennoch wird eine zusätzliche präkapilläre PH-Komponente aufgrund der Hypoxie und folgenden Vasokonstriktion mit Gefäßremodeling vermutet [127].

Das Resümee mehrerer Untersuchungen ist, dass ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom nur ein moderater Risikofaktor für pulmonale Hypertonie ist. Bei Patienten mit OSA sollte daher nicht standardmäßig nach einer pulmonalen Hypertonie geforscht werden [183].

1.3.1.2 Auftreten von Schlafapnoe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Insgesamt gibt es bislang eher wenige Studien zum Auftreten von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, häufiger wurde das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie bei OSAS untersucht.

Die wichtigsten Studien zu Schlafapnoe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind die von Rafanan [201], Minai [191], Ulrich [207], Prisco [208], Hildenbrand [203], Jilwan [179], Dumitrascu [209], Minic [210] und Yu [211] aus den Jahren 2001 bis 2018. Es besteht der Konsens, dass bei PH-Patienten häufig eine schlafbezogene Atmungsstörung beobachtet werden kann [205].

Die Untersuchung von Jilwan [179] zeigte ein generell hohes Auftreten von nächtlicher Hypoxämie bei PH-Patienten, nämlich 82 %, abhängiger Faktor war die Höhe des mPAP. Die Patienten mit vermehrten Entsättigungen nachts wiesen auch tagsüber öfters eine Hypoxämie auf als solche ohne relevante Entsättigungen [179].

Minai stellte fest, dass ein Großteil seiner untersuchten PAH-Patienten (30 von 43) nächtliche Entsättigungen unter 90 % in über 10 % der Schlafenszeit aufwies [191].

Ulrich stellte bei knapp der Hälfte (17/38) der untersuchten PAH- und CTEPH-Patienten einen AHI>10/h fest [207].

Prisco beschrieb, dass die Schwere der pulmonalen Hypertonie eng mit dem AHI und der nächtlichen Schlafenszeit mit einer Sättigung <90 % zusammenhing [208].

Das Resultat von Hildenbrand und Kollegen [203] war, dass ca. 77 % der PAH- und CTEPH-Patienten über 10% der Schlafenszeit eine Sättigung <90 % aufwies.

Dumitrascu und Kollegen fanden heraus, dass die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen (gemessen an einem AHI>10) bei PH-Patienten mit NYHA II und III mit 25 % deutlich erhöht und größer ist als in der Allgemeinbevölkerung [209].

Minic und Kollegen beschrieben in ihrem Review über eine einzelne Studie aus 2014 eine hohe Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei PAH Patienten, diese lag bei 71 %, als Resümee wird die Notwendigkeit eines Screenings auf eine SBAS

bei PAH-Patienten hervorgehoben. Allerdings wurde zwischen den Patienten mit bzw. ohne SBAS kein signifikanter Unterschied bezüglich Hämodynamik oder Überleben gefunden [210].

Yu et al. stellten in ihrer Untersuchung aus 2017 ein gehäuftes Auftreten von OSAS bei CTEPH-Patienten fest. Zudem wiesen CTEPH-Patienten mit OSAS ein deutlich schlechteres klinisches Outcome (gemessen an hämodynamischen Parametern, Sättigung, Herzfunktion und WHO-Funktionsklasse) auf als CTEPH-Patienten ohne OSAS [211].

Atwood und seine Kollegen verfassten 2005 ein Review über die bereits bestehenden Studien zu schlafbezogener Atmungsstörung (enthält OSA und nächtliche Enttächtigungen) bei iPAHlern und kamen zu dem Schluss, dass ein Schlafapnoesyndrom zudem meist mit anderen Risikofaktoren assoziiert war wie Linksherzerkrankung, Adipositas oder Lungenerkrankung [181].

Da schlafbezogene arterielle Hypoxämien bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie so häufig sind und anhand der klinischen Präsentation alleine keine eindeutige Vorhersage getroffen werden kann, ist die Expertenmeinung, dass alle Patienten mit pulmonaler Hypertonie prinzipiell polygraphisch und gegebenenfalls polysomnographisch untersucht werden sollten [179]. So empfiehlt auch das American College of Chest Physicians (ACCP) ein Screening auf schlafbezogene Atmungsstörungen, wenn eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde [98].

1.3.2 Zentrales Schlafapnoesyndrom und pulmonale Hypertonie

Held und Kollegen zeigten in einer Untersuchung aus 2012, dass sich bei ZBAS-Patienten nach Behandlung einer CTEPH mittels pulmonaler Thrombendarteriektomie auch die schlafbezogene Atmungsstörung zurückgebildet hatte [212; 213]. Dies könnte ein wichtiges Indiz dafür sein, dass ZBAS als Folge von CTEPH auftreten kann. Umgekehrt sollte aber auch bei einer zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung nach einer pulmonalen Hypertonie als mögliche Folge gefahndet werden. Hierbei wäre auch

interessant zu untersuchen, ob eine Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörung eventuell auch für die Symptomatik und Prognose einer pulmonalen Hypertonie relevant sein kann.

19 % der Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie leiden unter Müdigkeit [214], welches ein sehr wichtiges Symptom von schlafbezogenen Atmungsstörungen ist [87]. Auch diese könnte ein wichtiger Hinweis dafür sein, dass viele PH-Patienten (teilweise unerkant) unter einer Schlafapnoe leiden [214].

1.3.3 Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie

Die Cheyne-Stokes-Atmung (CSA, CSR) ist eine spezielle Form der schlafbezogenen Atmungsstörung, die oft im Rahmen einer Herzinsuffizienz beobachtet werden kann [215].

Schulz und Kollegen [134] mutmaßen, dass schlafbezogene Atmungsstörungen bei PH-Patienten einen ähnlichen Pathomechanismus haben wie das Entstehen der Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz, nämlich dass die verlängerte Kreislaufzeit z.B. im Rahmen einer (schweren) Linksherzinsuffizienz durch ein erniedrigtes Herzzeitvolumen HVZ (CO, Cardiac Output) zu einer pulmonalvenösen Rückstauung führt [97; 134]. Dadurch resultiert eine Druckerhöhung in Venen und Venolen [97]. Im Rahmen der pulmonalen Hypertonie kommt es durch die Hypoxie zu einer Stimulation von peripheren Chemorezeptoren und dadurch zu einer Hyperventilation [97; 134]. Sinkt demzufolge der Kohlendioxidpartialdruck $p\text{CO}_2$ unter die Apnoe-Schwelle ab folgt die sogenannte Cheyne-Stokes-Atmung [97]. Es wird vermutet, dass Patienten vermehrt schlafbezogene Atmungsstörungen entwickeln je ausgeprägter die Hypoxie und höher das Ventilations-Perfusions-Mismatch sind [134]. Der erniedrigte Sauerstoffpartialdruck PaO_2 bei PH-Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen ist in erster Linie als Folge der eingeschränkten Rechtsherzfunktion zu sehen [134]. Das Schlafapnoesyndrom verschlimmert wiederum die pulmonale Hypertonie, da die Hypoxie zu einer weiteren Engstellung der Lungengefäße führt (siehe oben), der vermehrte pulmonal-arterielle Druck verlängert wiederum die Kreislaufzeit [134].

Bei Herzinsuffizienz ist die Cheyne-Stokes-Atmung ein eigenständiger Risikofaktor und geht mit einer erhöhten Mortalität einher [216]. Untersuchungen, ob diese Art der schlafbezogenen Atmungsstörung auch bei pulmonaler Hypertonie mit einer schlechteren Prognose einhergeht, fehlen allerdings bisher.

1.3.4 Nächtliche periodische Atmung bei idiopathischer pulmonaler Hypertonie

Im Rahmen einer idiopathischen pulmonalen Hypertonie (iPAH) kann es zu schlafbezogenen Atmungsstörungen kommen [134]. Ein möglicher Pathomechanismus ist folgender: Bei Patienten mit fortgeschrittener iPAH besteht eine Widerstandserhöhung der präkapillären pulmonalen Arteriolen [97; 201]. Die dadurch vermehrte Druckbelastung des rechten Herzens kann zu einem der Cheyne-Stokes-Atmung ähnlichen Atemmuster im Schlaf führen [97]. Als verursachende Faktoren werden die verlängerten Zirkulationszeiten (durch verminderte Ejektionsfraktion und vermindertes Herzzeitvolumen) angesehen [97]. Bei der nächtlichen periodischen Atmung kommt die Hypoxämie nun allerdings nicht wie bei anderen Formen schlafbezogener Atmungsstörungen durch Apnoen zustande, sondern durch eine Reduktion der Gasaustauschfläche [97; 201]. Durch eine kompensatorische Hyperventilation kommt es zudem zu einer Hypokapnie [97]. Die Ätiologie der Ausbildung einer nächtlichen periodischen Atmung im Rahmen einer iPAH ist der einer Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz vergleichbar [97].

Rafanan [36] sowie Minai und Kollegen [191] fanden in ihren Studien hohe Prävalenzen für arterielle Hypoxämien bei iPAH-Patienten (77 % bei Rafanan für iPAH, 69,7 % bei Minai für iPAH und PH aufgrund von Bindegewebserkrankungen).

Die Hypothese, dass die periodische Atmung fest mit den pulmonalen Veränderungen verknüpft ist, kann durch die Erkenntnis gestützt werden, dass eine vollkommene Reversibilität der periodischen Atmung nach Lungentransplantation gegeben ist [79].

1.4 Fragestellung

Ein obstruktives Schlafapnoesyndrom kann wie oben beschrieben, sowohl Ursache einer pulmonalen Hypertonie sein (OSA-assoziierte PH, siehe unter anderem Punkt 1.3.1), aber ebenso kann eine pulmonale Hypertonie zu schlafbezogenen Atmungsstörungen führen (CSA bei Linksherzinsuffizienz (1.3.3) und periodische Atmung bei iPAH (1.3.4).

Auch wenn oftmals nicht eindeutig bewiesen werden kann, was Ursache, was Folge ist, ist interessant, inwieweit das gleichzeitige Vorhandensein beider Erkrankungen Auswirkungen auf die Funktionalität und Prognose des Patienten hat.

In einer in den Jahren 2008 bis 2011 in der Missioklinik in Würzburg durchgeführten Voruntersuchung [217] wurden bei PH-Patienten mit einem $AHI \geq 5/h$ im Vergleich zu einem $AHI < 5/h$ keine relevanten funktionellen Einschränkungen in der Hämodynamik und weiteren Untersuchungen u.a. der Lungenfunktion und Blutbilds gefunden. Ein AHI zwischen 5 und 15 zählt aber definitionsgemäß nur zu einer leichtgradigen Form der Schlafbezogenen Atmungsstörung. Wie oben erläutert, deuten allerdings mehrere Studien darauf hin, dass eine fortgeschrittene schlafbezogene Atmungsstörung die pulmonale Hypertonie und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann [z.B. 99; 186; 193; 211]. Daher soll nun untersucht werden, ob bei einer mittel- oder schwergradigen Form der Erkrankung (Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 15/h$) ein funktionell oder prognostisch relevanter Einfluss besteht. Des Weiteren soll im Vergleich zu der genannten Arbeit die Fallzahl deutlich erhöht werden, um zu aussagekräftigeren Ergebnissen zu gelangen.

Es ist von Interesse, ob schlafbezogene Atmungsstörungen verstärkend für Pathologien in Zusammenhang mit einer gefäßassoziierten Erhöhung des Lungendrucks sind. Unterschiede in der funktionellen Kapazität und der Hämodynamik bei den Gruppen $AHI < 15$ und $AHI \geq 15/h$ sollen aufgezeigt werden, ebenso soll untersucht werden, ob es bezüglich der Mortalität Unterschiede in den einzelnen Gruppen gibt.

Der Fokus wurde auf die beiden vaskulopathischen PH-Formen PAH und CTEPH gelegt, da es noch nicht viele Studien gibt, die die funktionelle Leistungsfähigkeit solcher

Patienten abhängig von einer vorliegenden schlafbezogenen Atmungsstörung untersucht.

Die Studien von Rafanan [201] und Jilwan [179] untersuchen diverse hämodynamische Parameter bei PAH-/ bzw. CTEPH-Patienten abhängig davon, ob nächtliche Entsättigungen vorlagen oder nicht [201; 179]. Es gibt bislang aber keine Studie, die sich bezüglich dieser Fragestellung rein am Apnoe-Hypopnoe-Index orientiert. Bislang fehlen zudem Daten zur Mortalität bei Patienten mit Lungenhochdruck und einer schlafbezogenen Atmungsstörung.

Wenn gezeigt werden kann, dass es bei PAH-/CTEPH-Patienten mit einer zusätzlichen schlafbezogenen Atmungsstörung zu funktionellen Einschränkungen und erhöhter Mortalität kommt, würde der Behandlung der Atemstörung noch eine größere Bedeutung zukommen, auch für die Prognose des Lungenhochdrucks.

Zusammengefasst sollen in vorliegender Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Prävalenz einer Schlafapnoe mit einem AHI $\geq 15/h$ bei PAH- und CTEPH-Patienten?
- Gibt es bei PAH-/CTEPH-Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ Einschränkungen in der funktionellen Kapazität? Unterscheiden sich die Gruppen AHI $< \geq 15/h$ signifikant hinsichtlich ihrer Hämodynamik?
- Weisen PAH-/CTEPH-Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ weitere Komorbiditäten auf, und falls ja, signifikant mehr als Patienten mit einem AHI $< 15/h$?
- Gibt es bei PAH-/CTEPH-Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ Unterschiede bezüglich der Prognose und Mortalität im Vergleich zu AHI $< 15/h$?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine retrospektive Auswertung von Patientendaten, welche in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie (PH-Ambulanz) der Missioklinik in Würzburg vorstellig wurden. Die Erstvorstellung der Patienten in der PH-Ambulanz war zwischen dem 02.04.2008 und 08.08.2014, die Diagnose pulmonale Hypertonie wurde bei den Patienten in den Jahren 1997 bis 2015 gestellt. Der Erhebungszeitraum der Daten begrenzt sich auf Oktober 2014 bis Januar 2017. Die Daten wurden in einer angelegten Datei mittels des Microsoft Office Programms Excel 2007 gesammelt.

2.2 Patientenkollektiv

Alle Patienten, die sich in oben genanntem Zeitraum in der PH-Ambulanz vorstellten, wurden zunächst in einem Patientenregister erfasst. Nach den europäischen Leitlinien 2009 lag eine pulmonale Hypertonie per definitionem ab einem in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessenen mPAP-Wert von 25mmHg in Ruhe vor [15]. Seit 2018 besteht jedoch die Empfehlung, die Definition der pulmonalen Hypertonie abzuändern auf $> 20\text{mmHg}$ [218]. In vorliegender Arbeit wird sich allerdings noch an der Definition $\geq 25\text{mmHg}$ orientiert. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen erstens eine nicht näher definierte Form der pulmonalen Hypertonie diagnostiziert wurde, die keine der Gruppen 1-5 nach Nizza zugeordnet werden konnten. Zweitens wurden solche ausgeschlossen, die eine sogenannte rein „Belastungsinduzierte-PH“ (EIPAH) aufwiesen, Kennzeichnend für eine EIPAH ist ein in Ruhe im Normbereich liegender und erst unter Belastung auf $\geq 30\text{mmHg}$ steigender mPAP. Drittens wurde ausgeschlossen, wer eine Borderline-PH hat, dies ist bei einem grenzwertigen mPAP von 21-24mmHg der Fall. Zusammenfassend wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen sich im Verlauf im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung die Diagnose pulmonale Hypertonie nicht bestätigte

oder bei denen keine Rechtsherzkatheteruntersuchung stattgefunden hatte, sei es, weil sie vorher verstorben waren oder weil sie sich nicht zur invasiven Diagnostik bereit erklärt hatten. Bei einigen Patienten wurde in domo keine Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter durchgeführt, weil die PH-Diagnose mittels Rechtsherzkatheter bereits auswärts erfolgte. Um ein einheitliches Vorgehen bezüglich der Diagnostik und der Behandlung der Studienteilnehmer zu gewährleisten, wurden diese Patienten von der Analyse ausgeschlossen.

Nach Sammlung und Auswertung der Daten ergab sich nur ein einziger Patient für PH Gruppe V, daher wurde auch diese Gruppe bei der weiteren Auswertung außer Acht gelassen, sodass die aus der Patientensammlung angelegte Datei nun aus 370 Patienten bestand. Darunter befanden sich 291 Patienten mit per Rechtsherzkatheter diagnostiziertem pulmonalen Hypertonus. Daneben waren zusätzlich 79 Studienteilnehmer ohne PH-Diagnose präsent.

Nicht berücksichtigt wurden Patienten, die sich keiner kardiorespiratorischen polygraphischen Untersuchung unterzogen haben. Somit wurden nur 259 Patienten in die weitere Auswertung eingeschlossen (im Folgenden als „Gesamtkollektiv“ bezeichnet).

Der Fokus der Untersuchung wurde auf die beiden PH-Gruppen PAH und CTEPH gelegt, da diese eine ähnliche Pathophysiologie haben: Hierbei handelt es sich um die beiden vaskulopathischen PH-Formen. Zudem sind beide Formen durch eine PH-spezifische Therapie behandelbar. Das Hauptaugenmerk liegt auf der pulmonal-arteriellen Hypertonie PAH mit 117 Patienten, in einem zweiten Ergebnisteil wurde diese mit der CTEPH zusammengefasst und daraus per Pooling die Population von insgesamt 174 Patienten generiert und untersucht. Vergleiche hierzu Abbildung 3.

Die PAH-Patienten wurden nach durchgeführter Polygraphie aufgeteilt in die beiden Gruppen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) < 15 pro Stunde und AHI ≥ 15 pro Stunde. Die gleiche Einteilung wurde im zweiten Ergebnisteil mit der Gruppe PAH/CTEPH vorgenommen. 24 der 117 PAH-Patienten wiesen einen AHI $\geq 15/h$ auf, 36 der 174 PAH+CTEPH-Patienten im zweiten Ergebnisteil.

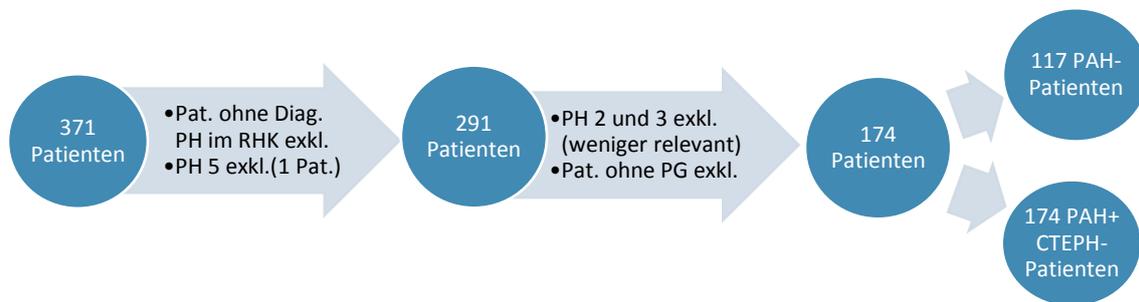


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Patientenselektion;
 PH: pulmonale Hypertonie; RHK: Rechtsherzkatheter

2.3 Messmethodik

Alle 156 bzw. 72 Patienten der Studie mit der Diagnose pulmonale Hypertonie Typ 1 bzw. Typ 4 (PAH bzw. CTEPH) wurden mittels Rechtsherzkatheter untersucht. Eine Polygraphie erfolgte bei 117 der PAH- und 57 der CTEPH-Patienten. Die weitere statistische Auswertung konzentriert sich ausschließlich auf diese 117+57=174 Patienten. Nahezu alle Patienten durchliefen bei Erstvorstellung und im Verlauf folgende Untersuchungen: Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) mit kapillärer Blutgasanalyse, Echokardiographie, Spiroergometrie, Bodyplethysmographie, Außerdem wurden Blutuntersuchungen durchgeführt und kardiale Biomarker (Nt-proBNP, hs-Troponin) analysiert. Zudem wurden das Alter bei Diagnosestellung, die Medikation zur Therapie der pulmonalen Hypertonie sowie das WHO-Stadium der Patienten dokumentiert, um den funktionellen Schweregrad der pulmonalen Hypertonie zu beschreiben. Die zur Auswertung herangezogenen Werte stammen aus den Untersuchungen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Patienten, bei denen eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde, kamen von da an meist zur regelmäßigen Kontrolle in das Zentrum für Lungenhochdruck. Bei im Verlauf verstorbenen Patienten wurde zudem die Todesursache festgehalten. Im Folgenden werden Vorgehen, Parameter und Besonderheiten der einzelnen Untersuchungen erklärt.

2.3.1 Kardiorespiratorische Polygraphie/ Polysomnographie

Ziel einer kardiorespiratorischen Polygraphie/ Polysomnographie ist die Messung diverser schlafbezogener Daten, um in erster Linie eine Atemstörung zu detektieren und zu differenzieren [58]. Die nach der Erstvorstellung im Verlauf ambulant oder stationär durchgeführte Polygraphie oder Polysomnographie war für die vorliegende Untersuchung wichtig, um die Patienten mit PAH oder CTEPH anhand ihres Apnoe-Hypopnoe-Index in die beiden Gruppen $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ einteilen zu können. Die Durchführung der Polygraphie/ Polysomnographie erfolgte gemäß den Guidelines der American Academy of Sleep Medicine, den Guidelines des American College of Chest Physicians und den Richtlinien der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3) [85; 220; 228]. Die Patienten wurden primär mittels kardiorespiratorischer Polygraphie und bei pathologischen Auffälligkeiten, die den Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung erhärteten, zusätzlich mittels Polysomnographie untersucht. Bei der Polysomnographie wurden zusätzlich ein Elektroenzephalogramm (EEG) sowie ein Elektrokulogramm (EOG) aufgezeichnet, zudem kontinuierlich ein EKG abgeleitet. Während der gesamten Zeit wird die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie gemessen. Zusätzlich werden die Atemflüsse an Mund und Nase bestimmt. Ferner wird an mindestens zwei Muskelgruppen ein EMG registriert. Lagesensoren ermitteln außerdem kontinuierlich die Körperlage. Die Schnarchereignisse werden aufgezeichnet [84; 181; 219; 220].

Durch die genannten Untersuchungen werden nächtliche Gehirnströme, Augenbewegungen, Muskelspannungen, Herzfrequenzen und -rhythmen aufgezeichnet. Mögliche Atemaussetzer werden in Form, Anzahl, Dauer und Schwere registriert [84]. Für die vorliegende Studie werden die Werte der ersten durchgeführten kardiorespiratorischen Polygraphie verwendet. Weitere Untersuchungen in Folge-Nächten mit einer möglicherweise bereits durch eine CPAP-Maske und Überdruckbeatmung eingestellten schlafbezogenen Atmungsstörung werden in der Auswertung nicht beachtet.

Eine weitere wichtige Erkenntnis durch die nächtliche Untersuchung erhält man zur Einteilung eines möglichen Schlafapnoesyndroms. So lassen sich obstruktive Formen von zentralen oder gemischten Formen durch ein charakteristisches Atemmuster unterscheiden. Die Art der Apnoen (obstruktiv vs. zentral vs. gemischtförmig) wurde durch die Analyse der thorakoabdominellen Bewegungen (Atemeffort) bestimmt. Der Atemgasfluss wurde mittels eines oronasalen Widerstands gemessen. Bei einer obstruktiven Apnoe kann kein oronasaler Fluss festgestellt werden bei jedoch vorhandenen thorakoabdominellen Atembewegungen. Bei einer zentralen Apnoe werden weder ein oronasaler Fluss noch Atembewegungen von Brust und Bauch erfasst [134].

In der Polygraphie wurden folgende Parameter untersucht: Schlafapnoe ja/ nein, Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI [/h]), Time in Bed (TIB [hh:mm:ss]), Anzahl obstruktiver Apnoen, Anzahl gemischter Apnoen, Anzahl zentraler Apnoen, Hypopnoe-Index (HI [/h]), mittlere respiratorische Ereignisdauer [sec], Entsättigungsindex (EI [/h]), durchschnittliche Sättigung [%], Gesamtzahl der Entsättigungen [N], Durchschnittsdauer der Entsättigungen [sec], minimale Sättigung [%], durchschnittliche Herzfrequenz (HF mittel [bpm]), Herzfrequenz-Variationsindex [/Std], Gesamtanzahl der Herzfrequenz-Variationen [N], Schnarchereignisse.

Eine ganze zentrale und bedeutende Stellung in den nächtlichen Messungen kommt dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zu [149]. Der AHI beschreibt die durchschnittliche Anzahl von Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen pro Stunde [58]. Apnoen sind definiert als Atempausen von ≥ 10 Sekunden Länge [223]. Als Hypopnoe wird eine „Reduktion des Atemflusses um $\geq 30\%$ für ≥ 10 Sekunden kombiniert mit einem Sauerstoffsättigungsabfall $\geq 3\%$ oder Arousal“ (=zentralnervöse Aktivierung) bezeichnet [111; 127]. Ermittelt wird der Wert, indem man alle Apnoe- und Hypopnoe-Ereignisse einer Nacht addiert und diese Zahl dann durch die Gesamtschlafzeit teilt. Man erhält folglich die durchschnittliche Anzahl an Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit [221]. Der AHI ist wichtig, um eine schlafbezogene Atmungsstörung zu diagnostizieren. Er objektiviert in gewisser Weise die Diagnose Schlafapnoe-Syndrom [58]. Außerdem ist er ein gutes Instrument, um nach Einleitung einer Therapie, zum Beispiel durch

nächtliche Benutzung einer CPAP-Maske, den Therapieerfolg zu validieren. Die offizielle Einteilung des AHI enthält folgende drei Stufen [8; 58; 222]:

$5 \leq \text{AHI} < 15$ leichtgradige Form

$15 \leq \text{AHI} < 30$ mittelgradige Form

$\text{AHI} \geq 30$ schwergradige Form

In der vorliegenden Untersuchung wurde in die Gruppen $\text{AHI} < 15/\text{h}$ und $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ eingeteilt. Hierdurch will man keine beziehungsweise nur eine leichte schlafbezogene Atmungsstörung von moderaten bis schwerwiegenden Atmungsstörungen differenzieren.

2.3.2 Blutgasanalyse (BGA)

Im Rahmen der Erstvorstellung in der Ambulanz des Lungenhochdruckzentrums wird eine Blutgasanalyse aus einer aus dem Ohrläppchen gewonnenen Kapillarblutprobe gemacht. In der Blutgasanalyse werden verschiedene Gase im Blut (O_2 und CO_2), Blutkomponenten wie Hämoglobin, Sauerstoffdrücke, Elektrolyte, der pH-Wert und weitere Parameter des Säure-Basen-Haushalts bestimmt [224]. Eine solche Blutgasanalyse wird im Rahmen der Untersuchung zweimal durchgeführt: Einmal in Ruhe vor Belastung und ein zweites Mal nach der Belastungsspitze direkt im Anschluss an den Sechs-Minuten-Gehtest. Die Blutgasanalyse ermöglicht die Abgrenzung einer respiratorischen Partialinsuffizienz ($\text{pO}_2 \downarrow$, $\text{pCO}_2 \rightarrow \downarrow$) von einer respiratorischen Globalinsuffizienz ($\text{pO}_2 \downarrow$ erniedrigt, $\text{pCO}_2 \uparrow$) [7].

Zunächst werden im Ruhezustand der Sauerstoffpartialdruck (pO_2 [mmHg]), Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2 [mmHg]), pH-Wert und die Sauerstoffsättigung (SO_2 [%]) im arterialisierten Kapillarblut untersucht. Ferner wird der Patient nach seinem persönlichen Befinden gefragt. Dies geschieht mittels der Borg-CR10-Skala. Diese unterscheidet den Borg-Dyspnoe-Score und den Borg-Erschöpfungs-Score. Der Borg-Dyspnoe-Score beschreibt dabei die subjektiv empfundene Atemnot bzw. Kurzatmigkeit, der Borg-Erschöpfungs-Score die subjektiv empfundene Anstrengung bzw. Erschöpfung. Die Skala geht jeweils von 0 bis 10, wobei 0 „Überhaupt keine Dyspnoe/Erschöpfung“ und 10 „maximale Dyspnoe/Erschöpfung“ bedeutet [222; 225].

Tabelle 3: Abstufungen von Dyspnoe und Erschöpfung nach Borg-Score gemäß [222]

| Stufe | Borg-Dyspnoe-Score (BDS) | Borg-Erschöpfungs-Score (BES) |
|-------|--|-------------------------------|
| 0 | Überhaupt keine Atemnot | Überhaupt nicht anstrengend |
| 1 | Sehr milde Atemnot | Extrem leicht |
| 2 | Milde Atemnot | Sehr leicht |
| 3 | Mäßige Atemnot | Leicht |
| 4 | Recht schwere Atemnot | Etwas anstrengend |
| 5 | Schwere Atemnot | Deutlich anstrengend, schwer |
| 6 | Schwere bis sehr schwere Atemnot | Anstrengend, schwer |
| 7 | Sehr schwere Atemnot | Deutlich anstrengend |
| 8 | Sehr schwere bis sehr sehr schwere Atemnot | Sehr anstrengend |
| 9 | Sehr sehr schwere /fast maximale Atemnot | Extrem anstrengend |
| 10 | Maximale Atemnot | Maximale Anstrengung |

2.3.3 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)

Ebenfalls bei Erstvorstellung unterziehen sich die Patienten dem Sechs-Minuten-Gehtest. Dieser wird nach den Empfehlungen der American Thoracic Society durchgeführt [226]. Der Sechs-Minuten-Gehtest ist ein Instrument zur Ausdauerermessung eines Patienten. Durch ihn lässt sich die körperliche Belastbarkeit des Patienten in gewisser Weise objektiv einzuschätzen [1]. Im Sechs-Minuten-Gehtest werden die gleichen Parameter erhoben wie in der Blutgasanalyse, nur dass im Gegensatz zur Blutgasanalyse nicht die Werte vor der Belastung durch den 6MWT

ermittelt werden, sondern nach stattgehabter Anstrengung. So haben sich nach dem Gehstest meist auch die subjektiv angegebenen Werte der Borg-Skala erhöht. Zusätzlich wird im Rahmen dieser Untersuchungsmodalität die innerhalb der sechs Minuten zurückgelegte Wegstrecke in Metern erfasst [226].

2.3.4 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine umfassende Untersuchung der kardiopulmonalen Funktion. Bei der Spiroergometrie werden einerseits statische Größen gemessen, wie die durch die Atmung hervorgerufenen Volumenänderungen. Andererseits werden dynamische Größen – die durch Atmung erzeugten Strömungsgeschwindigkeiten, in der Lungenfunktion als Flow bezeichnet – erfasst, welche in Fluß-Volumen-Kurven dargestellt werden [227]. Die Durchführung der Spiroergometrie erfolgte für vorliegende Untersuchung gemäß des American Thoracic Society/ American College of Chest Physicians statement [228]. Hierfür sitzt der Patient auf einem Fahrradergometer und zunächst in Ruhe, dann unter Belastung werden diverse kardiopulmonale Messungen vorgenommen. Durch Erhöhung des Tretwiderstands (kontinuierlich in Form einer Rampenbelastung um 25 Watt pro zwei Minuten) nimmt die Belastungsintensität für den Patienten zu. Während der Untersuchung trägt der Patient eine Gesichtsmaske, mit deren Hilfe eine Atemgasanalyse durchgeführt werden kann, indem die Luft über ein Mundstück und Schlauch zum Spiroergometriegerät transportiert wird. So werden beispielsweise das Atemminutenvolumen, die Atemzugtiefe, die Sauerstoffaufnahme und die Kohlenstoffdioxidabgabe sowie die endexpiratorischen Partialdrücke bestimmt. Mittels Software können aus den Messwerten weitere relevante Parameter berechnet werden wie der Respiratorische Quotient oder die Atemäquivalente für Sauerstoff bzw. Kohlenstoffdioxid. Neben der Messung der spiroergometrischen Daten werden auch sämtliche Parameter einer konventionellen Ergometrie (Belastungsintensität, Herzfrequenz, Blutdruck etc.) erfasst. Abbruchkriterien der Untersuchung wurden im Vorfeld festgelegt [1; 227; 229; 230; 231].

Für vorliegende Studie wurde in der Spiroergometrie die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung ($\text{VO}_2\text{-max}$ [ml/min/kg]) ermittelt und wie viel Prozent des Solls dabei erreicht wurden ($\text{VO}_2\text{-Peak}$ [%]). In die Auswertung mitaufgenommen wurden außerdem die maximale Wattleistung des Patienten auf dem Fahrradergometer, die Atemeffizienz $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-Slope}$ (definiert als Steigung der Geraden VE zu VCO_2 eine Minute nach Belastungsbeginn [keine Einheit]), das Atemäquivalent für Sauerstoff (EQ O_2 [keine Einheit]), das Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid (EQ CO_2 [keine Einheit]), der systolische Blutdruck bei maximaler Belastung (RR-max-sys [mmHg]), der diastolische Blutdruck bei maximaler Belastung (RR-max-dia [mmHg]), die respiratorische Austauschrate bei maximaler Belastung (RER [keine Einheit]), der endtidale Kohlenstoffdioxid-Partialdruck in Ruhe ($\text{PET-CO}_2\text{-Ruhe}$ [mmHg]), der Referenzwert des endtidalen Kohlenstoffdioxid-Partialdrucks ($\text{PET-CO}_2\text{-Ref}$ [mmHg]), der endtidale Kohlenstoffdioxid-Partialdruck am aeroben/ anaeroben Übergang ($\text{PET-CO}_2\text{-AT}$ [mmHg]), die alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (Aa-DO_2 [mmHg]) sowie die Differenz zwischen endtidalem (etCO_2) und arteriellem (PaCO_2) Kohlenstoffdioxid (Pa-ET-CO_2 [mmHg]). Aa-DO_2 und Pa-ET-CO_2 wurden am Maximum der Belastung gemessen, PET-CO_2 , EQO_2 und EQCO_2 am aerob-anaeroben Übergang.

2.3.5 Rechtsherzkatheter (RHK)

Nach der Erstvorstellung im Lungenhochdruckzentrum wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung nach den Kriterien des American Thoracic Statement und den ESC/ERS Guidelines durchgeführt, um die Diagnose pulmonale Hypertonie zu sichern [9; 232]. Mit der Rechtsherzkatheteruntersuchung können die Druckverhältnisse im rechten Herzen und in den Pulmonalarterien ermittelt werden. Dazu wird minimalinvasiv die Vena jugularis interna punktiert und unter Druckmonitoring ein Ballonkatheter über den rechten Vorhof und die rechte Kammer in die Pulmonalarterien eingebracht. Der Patient ist bei dieser Untersuchung wach und nicht sediert, sondern nur lokal betäubt, damit die Druckmessungen unter Atemkommandos stattfinden können. Die Messung des Herzzeitvolumens erfolgt mittels Thermodilution. Nach

Katheterzug wird die Blutstillung durch Abdrücken gefördert. Anschließend wird ein Druckverband für 4-6 Stunden angelegt [9; 232; 233; 234].

Folgende Parameter aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden in der Studie erfasst: Der pulmonal-arterielle Mitteldruck (mPAP [mmHg]), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP [mmHg]), der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR [dyn/sec/cm⁻⁵]), der Cardiac Index (CI [l/min/m²]), der rechtsatriale Druck (RAP [mmHg]). Das Herzzeitvolumen (HZV [l/min]) wurde mittels Pulmonalkatheter durch pulmonal-arterielle Thermodilution erfasst. Im angelegten EKG wurde der Rhythmus bestimmt.

Typische Befunde im Rechtsherzkatheter bei einer PH-Erkrankung sind ein mPAP ≥ 25 mmHg, PCWP ≤ 15 mmHg bei einer präkapillären Form (PH Typ I, III, IV, V) und > 15 mmHg bei einer postkapillären Form (PH Typ II) bzw. PVR > 3 Wood-Einheiten sowie ein verringertes Herzzeitvolumen HZV. Der Lungengefäßwiderstand PVR beträgt bei pulmonaler Hypertonie meist > 100 dyn x sec x cm⁵. Das Herzzeitvolumen HZV ist ebenso wie der rechtsatriale Druck RAP mit entscheidend für die Prognose der Erkrankung [53].

2.3.6 Echokardiographie

Die im Rahmen der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz durchgeführte Echokardiographie erfolgte von zwei kardiologischen Untersuchern gemäß den Leitlinien der American Society of Echocardiographie und den ECS/ERS Guidelines nach einem internen Standardprotokoll [9; 235]. Die Echokardiographie ist eine wichtige Untersuchung, um nicht-invasiv den systolischen Druck in den Pulmonalarterien abzuschätzen, die Größe der Vorhöfe und Kammern zu messen, die rechts- und linksventrikuläre Funktion des Herzens zu überprüfen und um Klappenstenosen/-insuffizienzen oder Shuntvitien zu detektieren [7; 9; 27; 235; 236].

In der Echokardiographie werden folgende Parameter erfasst: Der systolische pulmonal-arterielle Druck (sPAP [mmHg]), die "tricuspid annular plane systolic excursion" (TAPSE [mm]), der "Myocardial performance index" (TEI rechts), der

linksventrikuläre Exzentrizitäts-Index („left ventricular eccentricity index“, LVEI), die Größe des rechten und linken Vorhofs und ihr Quotient (RA Größe [cm²], LA Größe [cm²], RA-LA-Quotient), der Quotient aus frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit und frühdiastolischen Geschwindigkeitspeak über der Trikuspidalklappe (e/e') sowie die Gewebegeschwindigkeit am lateralen Trikuspidalklappenring (“tissue doppler imaging tricuspid valve annulus“, TDI-TVA [cm/sec]).

Typische Veränderungen in der Echokardiographie bei pulmonaler Hypertonie sind eine Vergrößerung des rechten Ventrikels mit Hypertrophie der Muskulatur bei gleichzeitig verringerter linker Ventrikelgröße [9]. Die Füllung der Ventrikel ist stark abhängig von der Kontraktion der Vorhöfe.

2.3.7 Bodyplethysmographie

Bei Erstvorstellung des Patienten wird nach der Leitlinie der European Respiratory Society eine Bodyplethysmographie durchgeführt [237]. Die Bodyplethysmographie ist eine Erweiterung der Spirometrie zur detaillierteren Untersuchung der Lungenfunktion, um mögliche Atemwegs- oder Lungenerkrankungen zu detektieren, beurteilen und klassifizieren. Sie dient nicht der Diagnostik oder Stadieneinteilung der pulmonalen Hypertonie [7]. Bei dieser Untersuchungsmodalität werden 1) die Resistance (Atemwegswiderstand), 2) die mobilisierbaren Lungenvolumina, das thorakale Gasvolumen (ITGV), Residualvolumen, die Totale Lungkapazität und 3) die Diffusionskapazität ermittelt [51; 237].

1) Der Patient sitzt während der Untersuchung in einer luftdicht abgeschlossenen Kabine. Durch ein Mundstück muss er auf Atemkommando hin ein- und ausatmen. Es werden nun die Atemflüsse in In- und Expiration gemessen und notiert. Während der Atmung verändern sich durch das Vergrößern und Verkleinern des Brustkorbs das Luftvolumen und damit der Druck in der Kabine. Ein Sensor misst nun diese Druckunterschiede in der Kammer, die bei der Brustkorbbewegung durch die Atmung entstehen. Die gemessenen Werte entsprechen dem umgekehrten Druck in den

Alveolen, dem intrapulmonalen Druck. Das Computerprogramm lässt nun sogenannte Atemschleifen (Druck-Volumen-Kurven) und Fluss-Druck-Kurven entstehen, mit Hilfe derer sich der Atemwegswiderstand der Lunge (Resistance) ermitteln lässt [224].

2) Ferner können mittels des physikalischen Gesetzes nach Boyle und Mariotte das intrathorakale Gasvolumen, die totale Lungenkapazität und das Residualvolumen ermittelt werden [51].

3) Des Weiteren findet die sogenannte Diffusionskapazitätsanalyse statt. Mit Diffusion ist hier der Gasaustausch zwischen der Lunge und dem Hämoglobin gemeint, welcher an der alveolokapillären Membran stattfindet. Die Diffusionskapazität der Lunge ist ein Marker für das Vermögen der Lunge zum Gasaustausch. Dabei ist die „Gasmenge, die pro Minute aus dem Alveolarraum in das Blut gelangt und an das Hämoglobin gebunden wird“ [312], abhängig von A) der Schichtdicke der Membran B) dem Konzentrationsunterschied und C) der Größe der Austauschfläche. Hierfür muss der Patient ein künstliches Luftgemisch einatmen, das in geringer Menge auch Kohlenmonoxid erhält. Dieses hat die gleiche Diffusionseigenschaft und es lässt sich dann aus der Kohlenmonoxidaufnahme die Sauerstoffaufnahme ermitteln [51; 237].

In der Bodyplethysmographie wurden folgende Parameter erhoben: Der Tiffeneau-Index [%], die forcierte Vitalkapazität (FVC [%]), die Einsekunden- ausatemkapazität (forced expiratory volume = FEV1 [%]), das Residualvolumen (RV [%]), die Totale Lungenkapazität (TLC [%]) sowie der Transferkoeffizient/ Krogh-Index (TLCO-VA [%]), letzterer ist der Transferfaktor im Verhältnis zum Alveolarvolumen, welcher ein Maß für die Diffusion der Atemgase ist. Anhand der Ergebnisse kann zwischen einer obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörung differenziert werden [7].

2.3.8 Blutwerte

Die Patientendaten werden durch die im Rahmen des Routinelabors ermittelten Werte ergänzt. Dazu gehören C-reaktives Peptid (CRP [mg/dl]), Kreatinin [mg/dl], Bilirubin [mg/dl], Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT [U/l]), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT [U/l]), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT [U/l]), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR [ml/min]), Fibrinogen [mg/dl], Erhöhung der D-Dimere (ja/nein, Erhöhung ab >0,5mg/l), Hämoglobin (Hb [g/dl]), Hämatokrit (Hkt [%]), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH [mIU/ml]), freies Trijodthyronin (fT3 [pmol/l]), freies Thyroxin (fT4 [pmol/l]), alkalische Phosphatase (aP [U/l]).

Zudem werden die Laborwerte um die Biomarker Harnsäure [mg/dl], N-terminales pro brain natriuretic peptide (Nt-proBNP [pg/ml]), high-sensitive-Troponin (hs-Troponin [ng/ml]) ergänzt. Harnsäure ist das Endabbauprodukt des Purinstoffwechsels und kann bei ständiger Erhöhung zu einer Nierenschädigung führen [55]. In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer Hyperurikämie und der Schwere sowie Prognose des Lungenhochdrucks beschrieben [19; 239; 240]. Troponin ist ein regulatorisches Protein, das in quer gestreifter Muskulatur wie dem Herzmuskel vorkommt. Es ist ein Marker für myokardiale Schäden beispielsweise im Rahmen eines Infarktes oder einer Kardiomyopathie und geht bei Erhöhung mit einer schlechteren Prognose einher [238; 241]. Das Nt-proBNP ist ein wichtiger Marker zur Beurteilung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz. Es ist ein für Myokardgewebe typisches Peptid und wird unter anderem bei Überfüllung des Herzens ausgeschüttet, um das zirkulierende Blutvolumen zu reduzieren und damit den Blutdruck zu senken, indem vermehrt Natrium und damit Wasser ausgeschieden wird [19; 238]. Durch diesen Mechanismus wird das Herz kurzzeitig entlastet. Es korreliert häufig mit der Höhe des rechtsatrialen Drucks und negativ mit dem Herzzeitvolumen [1]. Für die pulmonale Hypertonie ist ein hohes Nt-proBNP ein Zeichen ständiger Überlastung des Herzens und damit möglicherweise ebenfalls mit einer schlechteren Prognose verbunden [242].

2.3.9 sonstige Untersuchungen

Zudem werden in vorliegender Arbeit die Mortalität und die damit verbundene Prognose der Erkrankung untersucht. Es wird analysiert, ob es zwischen den Gruppen $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit nach Diagnosestellung gibt. Hierfür wurde die Überlebensdauer in Monaten nach Diagnosestellung ausgewertet. Wenn ein Patient noch nicht verstorben war, so wurden die Monate zwischen Diagnosestellung und Auswertungszeitpunkt der Untersuchung gezählt. Als statistische Methode fand die Kaplan-Meier-Kurve Verwendung.

Auch werden Komorbiditäten des Herz-Kreislaufsystems und des Stoffwechsels betrachtet, um zu analysieren, ob diese durch eine schlafbezogene Atmungsstörung bei PH-Patienten beeinflusst werden: Zu diesen untersuchten Erkrankungen gehören: Hypoventilation, arterielle Hypertonie, Linksherzinsuffizienz, Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenembolie, Asthma, Koronare Herzkrankheit (KHK), Mitral- und Aortenklappenerkrankungen, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und eine Erkrankung der Schilddrüse.

Ferner wird die Zugehörigkeit der Patienten zu einer der vier von der Weltgesundheitsorganisation WHO festgelegten NYHA-Schweregrade der pulmonalen Hypertonie vermerkt (siehe Tabelle 4) [243].

*Tabelle 4: WHO-Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie gemäß [243]
WHO: World Health Organisation*

| WHO-Funktionsklasse | Merkmale |
|---------------------|---|
| I | Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität, keine Beschwerden unter normaler körperlicher Aktivität |
| II | Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität, geringe Symptome bei verstärkter körperlicher Aktivität |
| III | Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, Beschwerden bereits bei geringer Aktivität, in Ruhe keine Beschwerden |
| IV | Körperliche Aktivität hochgradig eingeschränkt, Ruhebeschwerden, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz |

2.4 Verwendete Geräte

In der Tabelle 5 sind die Geräte der Missioklinik des Klinikums Würzburg Mitte aufgelistet, die zur Diagnostik herangezogen wurden.

Tabelle 5: Geräteliste

| | Gerätbezeichnung | Modell | Hersteller | Abteilung |
|----|--|--|--|------------------------------|
| 1 | Blutgasanalyse-Gerät | ABL800 Basic | Radiometer GmbH Europark Fichtenhain A4, 47807 Krefeld | Funktionsdiagnostik |
| 2 | Computertomograph | Activion 16 Multislice CT System | Toshiba Medical Systems GmbH Hellersbergstr. 4, 41460 Neuss | Radiologie |
| 3 | Echokardiographie | Vivid7 | GE Medical Systems GmbH Beethovenstr. 239, 42655 Solingen | Funktionsdiagnostik |
| 4 | Elektrokardiographie | ECG 550020728 | GE Medical Systems GmbH Beethovenstr. 239, 42655 Solingen | Funktionsdiagnostik |
| 5 | Fahrradergometer | eBike basic PCplus | GE Medical Systems GmbH Beethovenstr. 239, 42655 Solingen | Funktionsdiagnostik |
| 6 | Ganzkörper- plethysmograph | MasterScreen Body | CareFusion GmbH Leibnizstr. 7, 97204 Höchberg | Funktionsdiagnostik |
| 7 | Patientenüberwachung | IntelliVue MP70 (M8007A) | Philips Medizinsysteme GmbH Hewlett-Packard-Str. 2, 71034 Böblingen | Intensivstation |
| 8 | Patientenüberwachung | EKG-Schreiber | GE Medical Systems GmbH Beethovenstr. 239, 42655 Solingen | Funktionsdiagnostik |
| 9 | Polygraphie | Somnocheck | Weinmann GmbH&Co.KG Kronsaalsweg 40, 22525 Hamburg | Schlaflabor |
| 10 | Polygraphie | TOSCA 500 | Radiometer GmbH Europark Fichtenhain A4, 47807 Krefeld | Schlaflabor |
| 11 | Rechtsherzkatheter (Swan-Ganz-Katheter) | Smith Medical/ IntelliVue MP70 | Smith Medical GmbH Bretonischer Ring 3, 85630 Grasbrunn Philips Medizinsysteme GmbH Hewlett-Packard-Str. 2, 71034 Böblingen | Rechtsherzkatheter- labor |
| 12 | Spirometrie-Messplatz | MasterScreen CPX | Care Fusion GmbH Leibnizstr. 7, 97204 Höchberg | Funktionsdiagnostik |

2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“, Version 23.0) für Windows von IBM.

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen (BGA, 6-MWT, Spiroergometrie, RHK, Echokardiographie, Bodyplethymographie, Labor) wurden auf Normalverteilung getestet. Nachdem einige Parameter nicht normalverteilt waren, wurde entschieden, zu einer einheitlichen Darstellung und besseren Vergleichbarkeit die Auswertung der metrischen Daten auf nicht-parametrische Tests zu beschränken und der Mann-Whitney-U-Test für alle Auswertungen verwendet. Bei den übrigen Analysen, insbesondere den nominalen Variablen (Komorbiditäten, WHO-Stadien, Schnarchereignisse, Medikamente) erfolgte die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test (zweiseitige Signifikanz). Zur Auswertung der Überlebenszeit nach Diagnosestellung wurde der Logrank-Test (auch Mantel-Cox-Test) verwendet und die Ergebnisse in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Es wird das Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgesetzt.

Die Nullhypothese H_0 ist: Es gibt hinsichtlich der funktionellen Kapazität, Prognose der Erkrankung und Mortalität KEINEN Unterschied zwischen $AHI \geq 15$ und $AHI < 15$.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Es gibt einen Unterschied zwischen $AHI \geq 15$ und $AHI < 15$.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv von 259 Patienten beinhaltet Patienten der PH-Gruppen eins bis vier sowie Patienten ohne PH-Diagnose. Alle 259 Patienten hatten eine Polygraphie erhalten. Genauer untersucht werden dann die beiden Subpopulationen: Zunächst die PAH-Patienten im Ergebnisteil 3.2, anschließend PAH-und CTEPH-Patienten zusammengefasst im Ergebnisteil 3.3.

Im Gesamtkollektiv haben 229 von 259 Patienten, das sind 88,4 % eine Form der pulmonalen Hypertonie. Auf die einzelnen PH-Gruppen verteilt sich dies so: 45,2 % Patienten haben eine pulmonal-arterielle Hypertonie PAH, 7,3 % haben eine pulmonale Hypertonie Typ II, 13,9 % haben eine pulmonale Hypertonie Typ III und 22,0 % haben eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie CTEPH. Veranschaulichung in Abbildung 4. Insgesamt verteilt sich das Geschlechterverhältnis in der gesamten Studienpopulation zum Vorteil der weiblichen Bevölkerung. Der Frauenanteil beträgt 66,4 % (172 von 259), $p = 0,15$ (Chi-Quadrat).

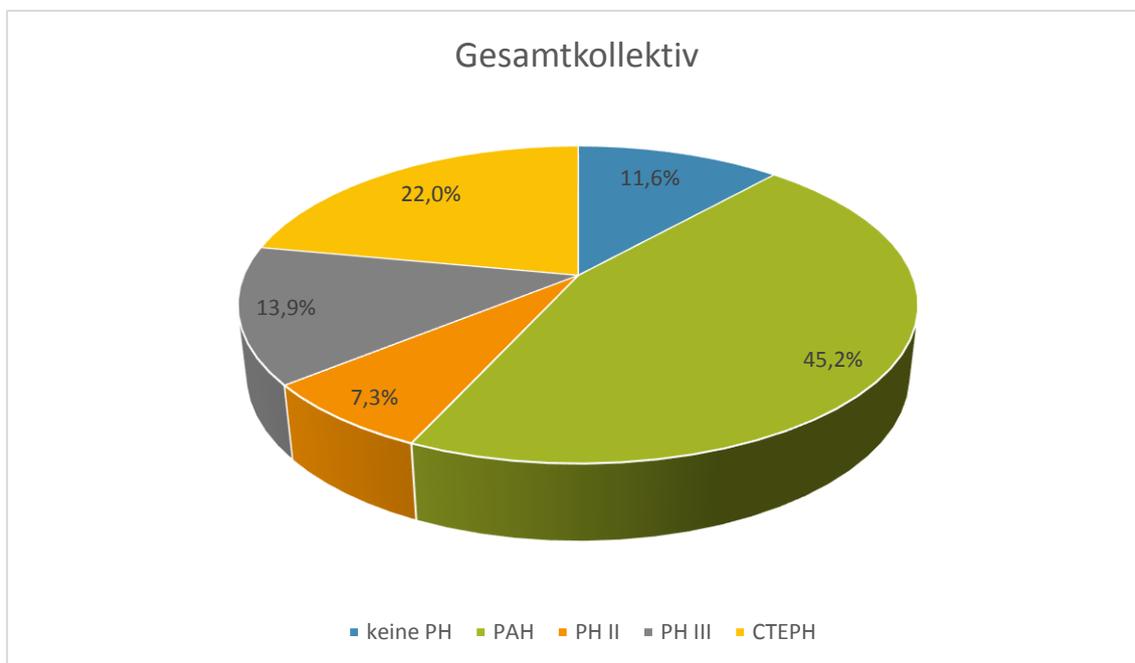


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der einzelnen PH-Gruppen im Gesamtkollektiv; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie

Die kardiorespiratorische Polygraphie ergab Folgendes: Im Gesamtkollektiv haben durchschnittlich 21,6 % (56) aller untersuchten Patienten (259) einen $AHI \geq 15/h$. Bei den mittels kardiorespiratorischer Polygraphie bzw. Polysomnographie untersuchten Patienten ohne Lungenhochdruck wiesen 23,3 % (7 von 30) Patienten einen $AHI \geq 15/h$ auf. 49 der 229 PH-Patienten (21,4 %) hatten einen $AHI \geq 15/h$, während 180 der 229 PH-Patienten (78,6 %) einen $AHI < 15/h$ aufwiesen.

Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit eines $AHI \geq 15/h$ in den einzelnen PH-Gruppen und bei Patienten ohne PH-Diagnose auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer SBAS mit $AHI \geq 15/h$ zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden (Chi-Quadrat nach Pearson: exakte Signifikanz zweiseitig: $p = 0,52$).

Tabelle 6: Häufigkeit eines $AHI \geq 15/h$ bei Patienten ohne PH-Diagnose sowie mit PHI-IV im Vergleich; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie

| | AHI < 15/h | AHI $\geq 15/h$ |
|--------------------------------------|------------|-----------------|
| Keine PH n (%) | 23 (76,7) | 7 (23,3) |
| PAH n (%) | 93 (79,5) | 24 (20,5) |
| PH II n (%) | 12 (63,2) | 7 (36,8) |
| PH III n (%) | 30 (83,3) | 6 (16,7) |
| CTEPH n (%) | 45 (78,9) | 12 (21,1) |
| Gesamt n (%) | 203 (78,4) | 56 (21,6) |
| Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) | $p = 0,52$ | |

Bei 93 der im Ergebnisteil 3.2 genauer untersuchten 117 PAH-Patienten (79,5 %) lag ein Apnoe-Hypopnoe-Index $AHI < 15/h$ vor, 24 Patienten (20,5 %) fielen durch einen $AHI \geq 15/h$ auf. In der im Ergebnisteil 3.3 analysierten Gruppe PAH- und CTEPH-Patienten wiesen 138 der 174 Patienten (79,3 %) einen $AHI < 15/h$ und 36 Patienten (20,7 %) einen $AHI \geq 15/h$ auf. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

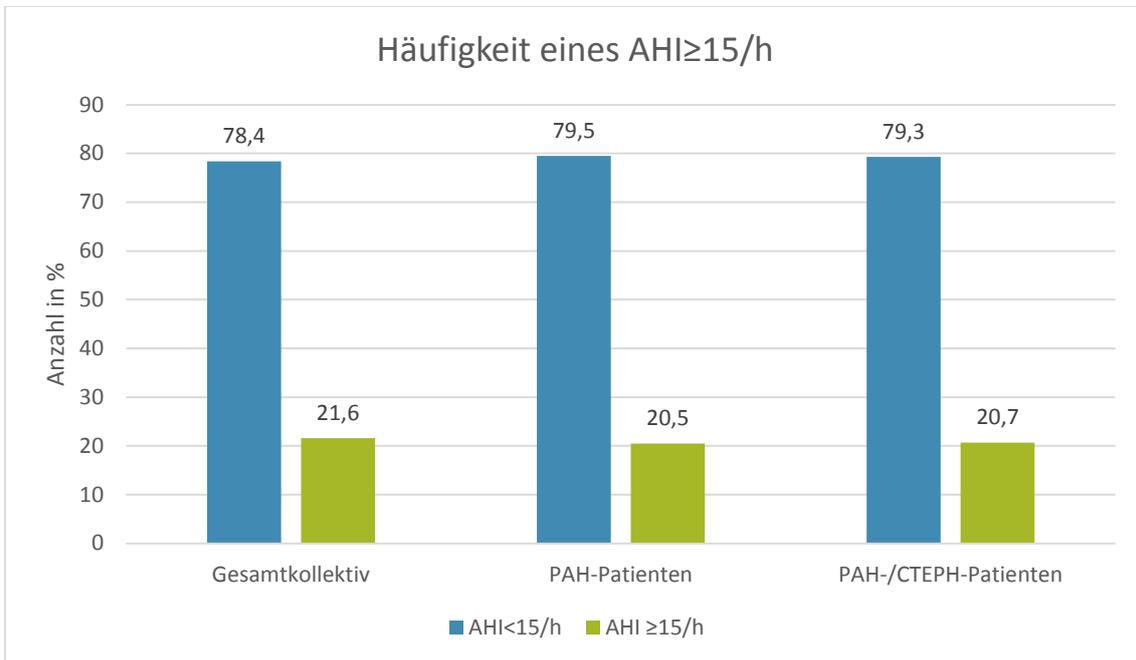


Abbildung 5: Häufigkeit von AHI < 15 und AHI \geq 15/h im Gesamtkollektiv, bei PAH-Patienten sowie PAH-/CTEPH-Patienten;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie;

PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie

3.2 Mortalität, kardiopulmonale Funktion und Komorbiditäten bei AHI<15/h und AHI≥15/h in der Gruppe mit pulmonal-arterieller Hypertonie

Fokus der Untersuchung ist im ersten Teil die Gruppe der PAH-Patienten, welche aus 117 Patienten besteht.

3.2.1 Anthropometrie

In den beiden Untersuchungsgruppen PAH-Patienten mit AHI<15/h und PAH-Patienten mit AHI≥15/h ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test. Die durchschnittliche Körpergröße der 93 PAH-Patienten mit einem niedrigen AHI beträgt 163,0 cm (IQR 10,5), das durchschnittliche Gewicht 76,0 kg (IQR 21,0). Als BMI ergibt sich ein Median von 27,9 kg/m² (IQR 7,56). Es ergeben sich sehr ähnliche Ergebnisse für die Gruppe mit einem hohen AHI≥15: Körpergröße 163,0 cm (IQR 12,3), Gewicht 75,6 kg (IQR 25,9), BMI 27,1 kg/m² (IQR 27,1).

36 der 117 untersuchten PAH-Patienten (30,8 %) sind männlich, 81 (69,2 %) sind weiblich. Differenziert man nach hohem und niedrigem AHI, so finden sich in der Gruppe AHI<15/h 29 % Männer und 71 % Frauen. Die Gruppe AHI≥15/h besteht aus 37,5 % Männern und 62,5 % Frauen. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson (zweiseitig) ergibt dies jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,42$). In den Abbildungen 6 und 7 werden diese Ergebnisse visualisiert.

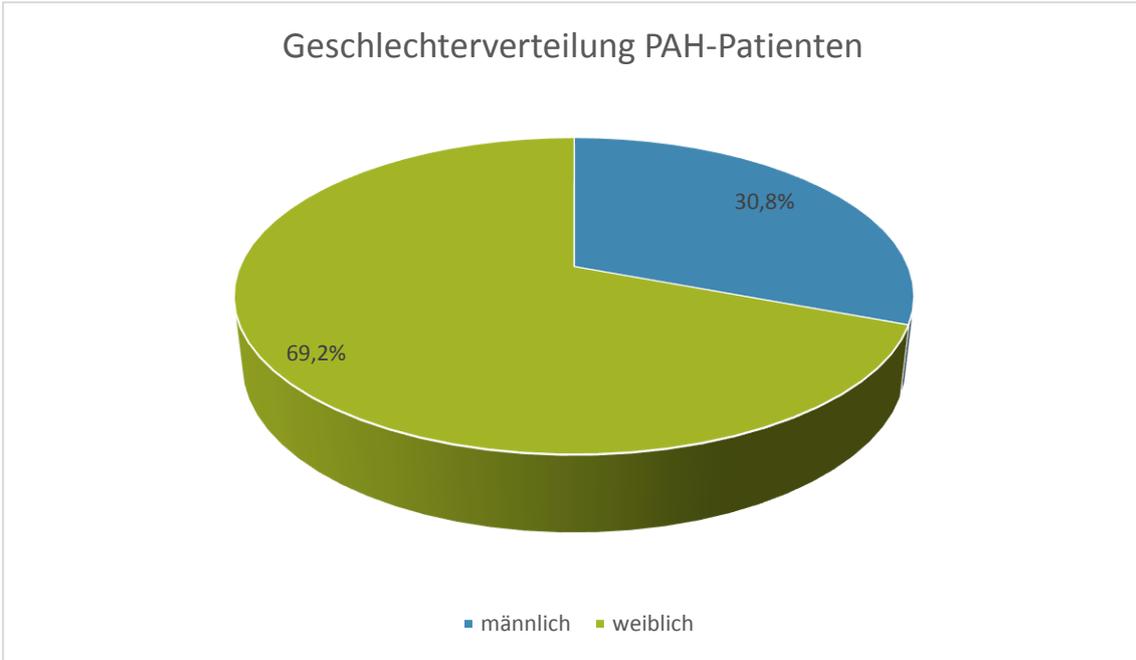


Abbildung 6: Visualisierung der Geschlechterverteilung der PAH-Patienten;
PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie

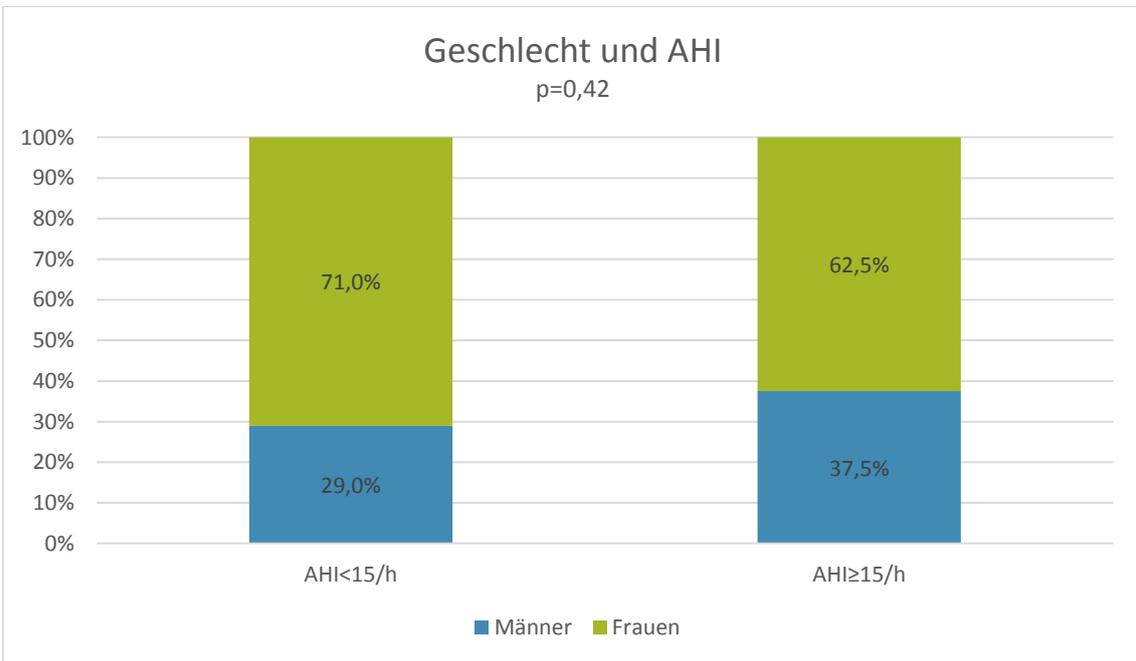


Abbildung 7: Verteilung von männlichen und weiblichen PAH-Patienten bei AHI < 15/h und AHI ≥ 15/h, dargestellt in %;
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

3.2.2 WHO-Stadium

Die WHO-Stadien sind folgendermaßen verteilt: Bei PAH-Patienten mit niedrigem $AHI < 15/h$ sind 3,4 % dem WHO-Stadium I zugehörig, 11,5 % WHO II, 82,8 % WHO III und 2,3 % WHO IV. Bei PAH-Patienten mit hohem $AHI \geq 15/h$ gab es keine Patienten die WHO I zugeordnet werden konnten, 8,7 % mit WHO II, 91,3 % mit WHO III und keine Patienten für WHO IV. Bezüglich der WHO-Funktionsklassen-Zugehörigkeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit hohem und niedrigem AHI (Chi-Quadrat nach Pearson, zweiseitige Signifikanz $p = 0,71$), vergleiche Abbildung 8.

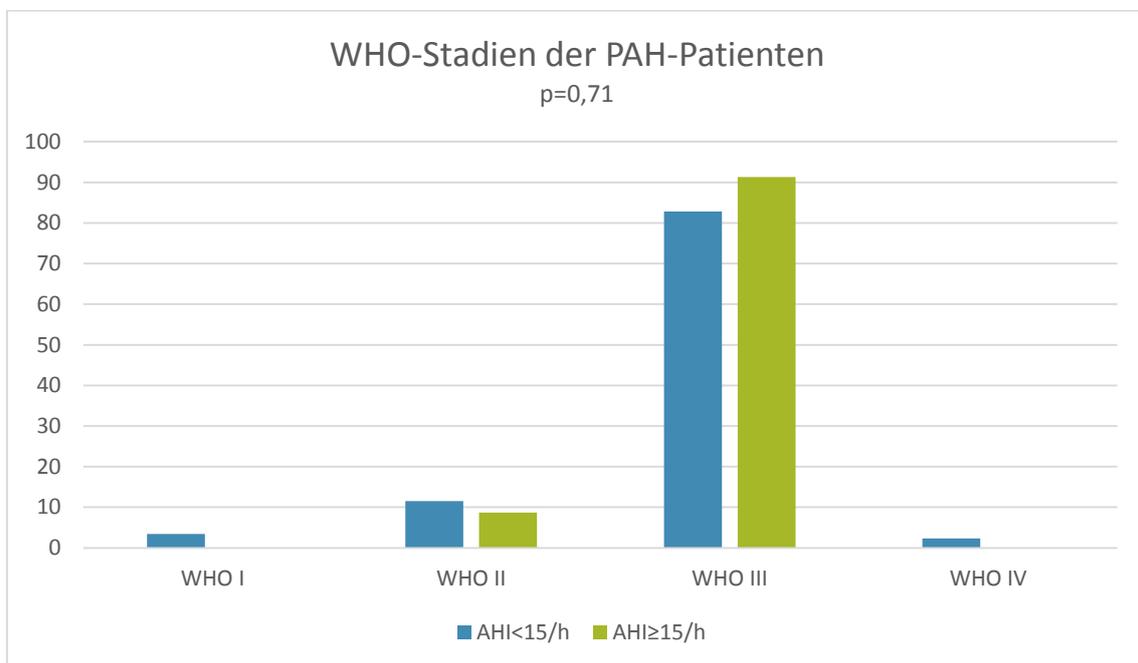


Abbildung 8: Darstellung der Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ in den jeweiligen WHO-Klassen bei PAH-Patienten, dargestellt in %;
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; WHO: World Health Organisation

3.2.3 Alter der PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$

PAH-Patienten mit einem $AHI < 15/h$ wiesen bei Erstdiagnose im Mittel ein durchschnittliches Alter von 72,0 Jahren auf (IQR 13). Höher war das Diagnosealter in der Patientengruppe mit $AHI \geq 15/h$, hier betrug es 75,5 Jahre (IQR 6). Der Unterschied ist im Mann-Whitney-Test signifikant ($*p = 0,007$). Die Darstellung des Unterschiedes erscheint im folgenden Boxplot-Diagramm, Abbildung 9.

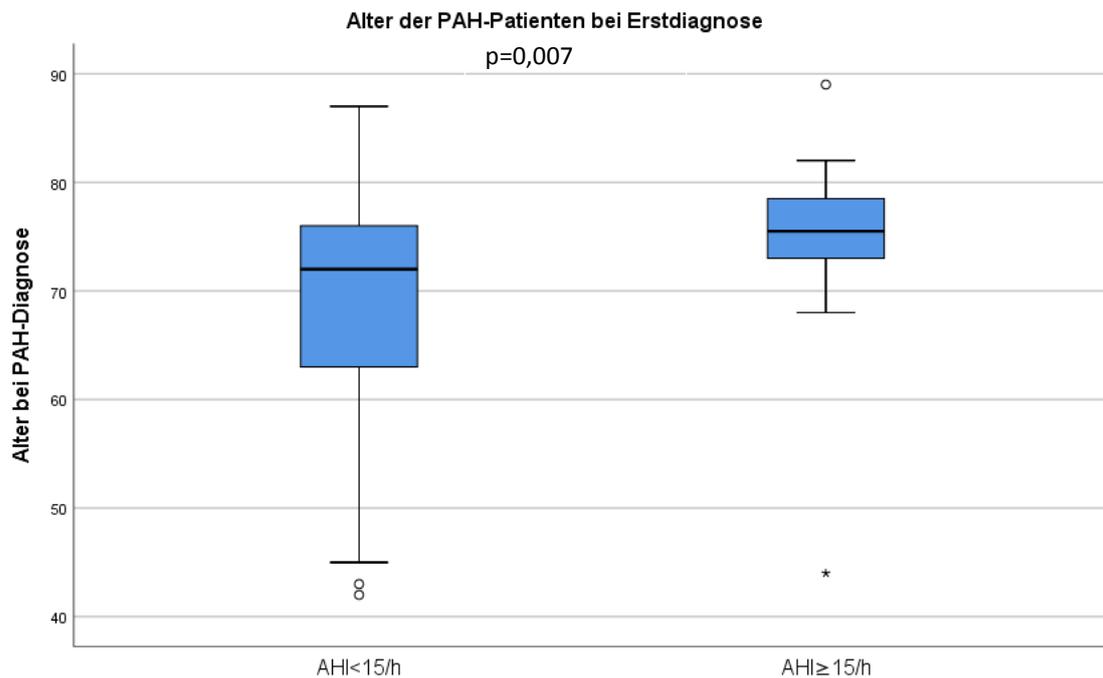


Abbildung 9: Darstellung des Alters bei Erstdiagnose im Kollektiv PAH-Patienten in den Gruppen mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$, y-Achse Alter in Jahren; Darstellung per Boxplot.

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie

Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

3.2.4 Mortalität

Von den 93 PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ waren im Untersuchungszeitraum 29 Patienten verstorben (31,2 %), bei den 24 Patienten mit $AHI \geq 15/h$ sogar 10 (41,7 %). Die Überlebenszeit in Monaten betrug in der Gruppe $AHI < 15/h$ 109,7 Monate, bei $AHI \geq 15/h$ nur 70,9 Monate. Somit war zwar das kumulierte Überleben bei PAH-Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ insgesamt geringer als das der Patienten mit $AHI < 15/h$, jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,14$). Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 10.

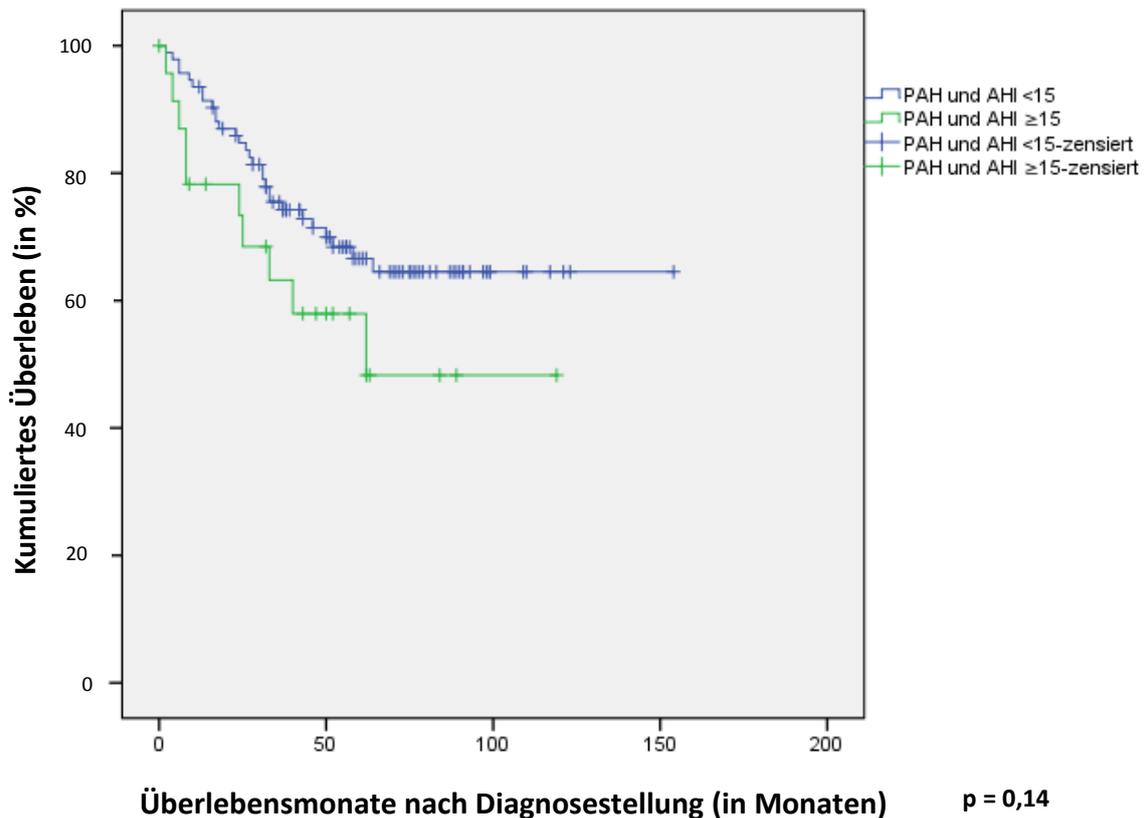


Abbildung 10: Kumulatives Überleben der PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$. x-Achse Zeit in Monaten, y-Achse in %; Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurve.
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie

3.2.5 Komorbiditäten

Bei den PAH-Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ fand sich mit 66,7 % signifikant häufiger (* $p = 0,010$) eine Rhythmusstörung als bei den PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$. Insbesondere fand sich bei den PAH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ signifikant häufiger Vorhofflimmern (58,3 %) als bei den Patienten mit $AHI < 15/h$, bei denen sich nur in 30,2 % Vorhofflimmern fand. Ein vom Herzschrittmacher vorgegebener Rhythmus herrschte in 4,3 % vs. 8,3 % der Fälle vor, Vorhofflattern hatten 1,1 % der Patienten mit $AHI < 15/h$, keiner der Patienten mit $AHI \geq 15/h$ (0,0 %).

Zwar findet sich bei PAH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ in 50,0 % eine Einschränkung der Nierenfunktion, bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ in nur 35,5 %, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant, $p = 0,24$. (Definition der Niereninsuffizienz: Kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl)

Weitere untersuchte Komorbiditäten sind Hypoventilation, COPD, Asthma, Interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenembolie, arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit (KHK), Linksherzinsuffizienz, Diabetes und Über-/Unterfunktion der Schilddrüse. Es zeigte sich, dass Komorbiditäten bei PAH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ nicht signifikant häufiger sind als bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$. Die nicht-signifikant unterschiedlichen Ergebnisse können der folgenden Tabelle 7 entnommen werden. Die häufigste Ursache der Hypoventilation sind bei $AHI < 15/h$ zentralnervöse Störungen, bei $AHI \geq 15/h$ ist es die Adipositas, vergleiche Tabelle 10.

Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ wiesen in 29,2% der Fälle eine Aortenklappenpathologie auf, während dies bei PAH-Patienten mit einem $AHI < 15/h$ nur in 14,0% der Fall war. Der Unterschied war nicht signifikant, $p = 0,12$.

Tabelle 7: Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; art: arteriell; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; EKG: Elektrokardiogramm; KHK: koronare Herzkrankheit

| | AHI<15/h, n=93 | AHI≥15/h, n=24 | Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|---|
| | Ja n (%) | Ja n (%) | |
| Arrhythmie im EKG | 33 (35,5) | 16 (66,7) | *p=0,010 |
| Aortenklappenerkrankung | 13 (14) | 7 (29,2) | p=0,12 |
| Mitralklappenerkrankung | 31 (33,3) | 9 (37,5) | p=0,81 |
| Niereninsuffizienz | 33 (35,5) | 12 (50) | p=0,24 |
| Hypoventilation | 7 (7,5) | 1 (4,2) | p = 0,69 |
| COPD | 18 (19,4) | 3 (12,5) | p = 0,56 |
| Asthma | 6 (6,5) | 1 (4,2) | p = 1,00 |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 10 (10,8) | 1 (4,2) | p = 0,46 |
| Lungenembolie | 10 (10,8) | 1 (4,2) | p = 0,46 |
| Art. Hypertonie | 67 (72) | 19 (79,2) | p = 0,61 |
| KHK | 28 (30,1) | 8 (33,3) | p = 0,81 |
| Linksherzinsuffizienz | 8 (8,6) | 2 (8,3) | p = 1,00 |
| Diabetes | 36 (38,7) | 10 (41,7) | p = 0,82 |
| Über-/Unterfunktion Schilddrüse | 22 (23,7) | 6 (25) | p = 1,00 |

Tabelle 8: Häufigkeit verschiedener Arrhythmien bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EKG: Elektrokardiogramm

| | Rhythmus EKG | |
|--------------------------------------|--------------|-----------|
| | AHI<15/h | AHI≥15/h |
| Sinusrhythmus n (%) | 60 (64,5) | 8 (33,3) |
| Vorhofflimmern n (%) | 28 (30,2) | 14 (58,3) |
| Schrittmacher n (%) | 4 (4,3) | 2 (8,3) |
| Vorhofflattern n (%) | 1 (1,1) | 0 (0) |
| Gesamt n (%) | 93 (100) | 24 (100) |
| Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) | *p=0,044 | |

Tabelle 9: Häufigkeit verschiedener Pathologien der Aortenklappe bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

| | Aortenklappe | |
|--------------------------------------|--------------|-----------|
| | AHI<15/h | AHI≥15/h |
| Kein Befund n (%) | 80 (86) | 17 (70,8) |
| Insuffizienz n (%) | 9 (9,7) | 5 (20,8) |
| Stenose n (%) | 4 (4,3) | 1 (4,2) |
| Ersatz n (%) | 0 (0) | 1 (4,2) |
| Gesamt n (%) | 93 (100) | 24 (100) |
| Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) | p=0,08 | |

Tabelle 10: Ursache der Hypoventilation bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

| | Ursache Hypoventilation | |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------|
| | AHI<15/h | AHI≥15/h |
| Keine Hypoventilation n (%) | 86 (92,5) | 23 (95,8) |
| zentralnervös n (%) | 0 (0) | 1 (4,2) |
| Adipositas n (%) | 4 (4,3) | 0 (0) |
| Nicht definiert n (%) | 3 (3,2) | 0 (0) |
| Gesamt n (%) | 93 (100) | 24 (100) |
| Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) | p=0,14 | |

3.2.6 Kardiorespiratorische Polygraphie/ Polysomnographie

20,5% der PAH-Patienten haben einen $AHI \geq 15/h$, 79,5 % haben einen $AHI < 15/h$. PAH-Patienten der Gruppe $AHI < 15/h$ wiesen weder gemischte noch zentrale Apnoen auf sowie nur eine durchschnittlich geringe Anzahl an obstruktiven Apnoen (5,0). In der Gruppe $AHI \geq 15/h$ gab es hingegen 53,5 obstruktive, 3,5 gemischtförmige und 13 zentrale Apnoen zu verzeichnen, vergleiche Abbildung 11. Die respiratorische Ereignisdauer war bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (20,0 Sekunden vs. 15,0 Sekunden, $*p = 0,003$ im Mann-Whitney-Test). Die mittlere Sauerstoffsättigung ist mit 92,0 % bei $AHI < 15/h$ und 92,5 % bei $AHI \geq 15/h$ fast identisch. Die minimal gemessene Sauerstoffsättigung war bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ geringfügig schlechter als in der Vergleichsgruppe (79,0 % vs. 82,0 %). Die mittlere Herzfrequenz beträgt im Median 68,0 bpm bei $AHI < 15/h$ vs. 66,5 bpm bei $AHI \geq 15/h$. Die Gesamtzahl der Herzfrequenz-Variationen ist bei PAH-Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ durchschnittlich deutlich größer (13 vs. 1). Schnarchereignisse traten in den beiden Vergleichsgruppen im Wesentlichen ähnlich verteilt auf: Keine bis wenige Ereignisse bei 59,1 % ($AHI < 15/h$) bzw. 54,1 % ($AHI \geq 15/h$) der Patienten, mittel bis viele Schnarchereignisse bei 40,9 % ($AHI < 15/h$) bzw. 45,8 % ($AHI \geq 15/h$) der Patienten. Detaillierte Ergebnisse sind in der Tabelle 11 zu finden.

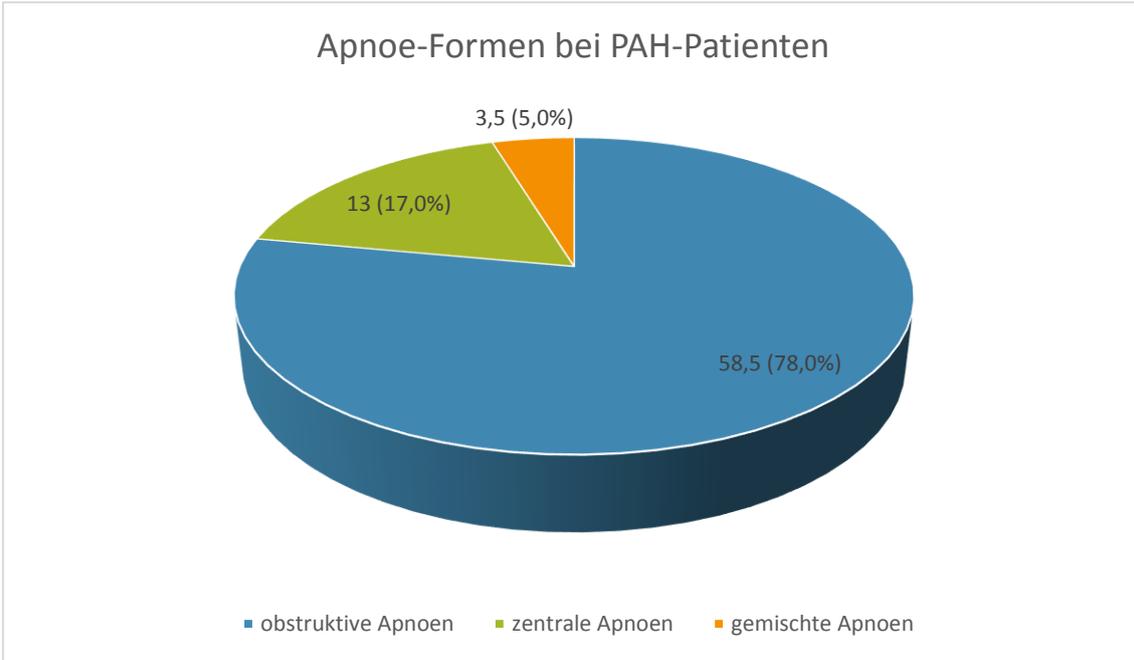


Abbildung 11: Verteilung der Apnoeformen bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie

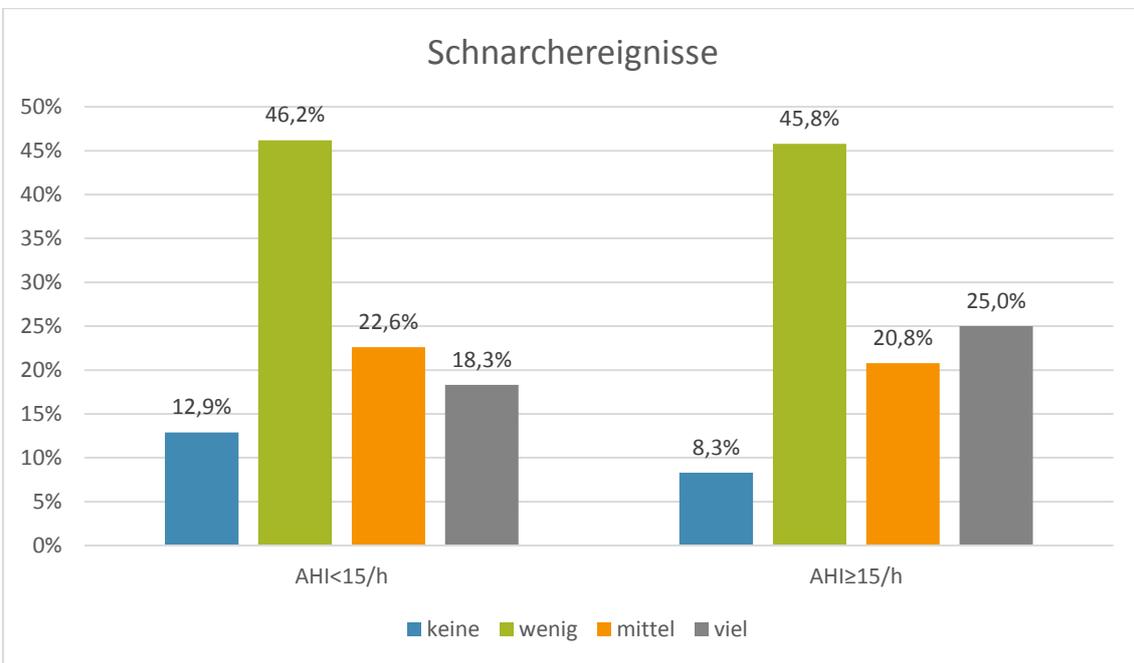


Abbildung 12: Darstellung der Schnarchereignisse bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich, dargestellt in %. Wenig (gelegentlich), mittel (regelmäßig) bzw. viele (permanente) Schnarchereignisse; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

Tabelle 11: Ergebnisse der kardiorespiratorischen Polygraphie im Kollektiv der PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; HF: Herzfrequenz; IQR: interquartile range

| Polygraphie | AHI <15/h | | AHI \geq 15/h | | |
|----------------------------|-----------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------------|
| Parameter | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | P (Mann-Whitney-Test) |
| AHI | 93 | 2,0 (4) | 24 | 25,5 (24) | $p < 0,001$ |
| Time in Bed | 93 | 8:30:19 (0:34:17) | 24 | 8:30:18(0:35:58) | $p = 0,57$ |
| Obstruktive Apnoen | 93 | 5,0 (12) | 24 | 53,5 (65) | $p < 0,001$ |
| Gemischte Apnoen | 93 | 0,0 (1) | 24 | 3,5 (25) | $p < 0,001$ |
| Zentrale Apnoen | 93 | 0,0 (2) | 24 | 13,0 (25) | $p < 0,001$ |
| Hypopnoe-Index | 93 | 1,0 (2) | 24 | 8,5 (10) | $p < 0,001$ |
| Resp. Ereignisdauer | 91 | 15,0 (7) | 24 | 20,0 (6) | $p = 0,003$ |
| Entsättigungs-Index | 93 | 18,0 (25) | 24 | 42,0 (27) | $p < 0,001$ |
| Mittlere Sättigung | 93 | 92,0 (6) | 24 | 92,5 (3) | $p = 0,54$ |
| Entsättigung Anzahl | 93 | 118,0 (156) | 24 | 272,0 (218) | $p < 0,001$ |
| Entsättigung Dauer | 92 | 19,0 (8) | 24 | 19,0 (9) | $p = 0,78$ |
| Sättigung min. | 93 | 82,0 (10) | 24 | 79,0 (9) | $p = 0,39$ |
| Mittlere HF | 91 | 68,0 (14) | 24 | 66,5 (13) | $p = 0,37$ |
| HF Variationsindex | 91 | 0,0 (1) | 24 | 2,0 (5) | $p < 0,001$ |
| HF Variationen | 91 | 1,0 (4) | 24 | 13,0 (30) | $p < 0,001$ |

3.2.7 Blutgasanalyse

In der Blutgasanalyse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ festgestellt werden. Die genauen Werte können der Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Werte der Blutgasanalyse bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; IQR: interquartile range; O₂: Sauerstoff; pH: pH-Wert; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SO₂: Sauerstoffsättigung

| Blutgasanalyse | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|-------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------------------|
| | N | Median (IQR) | N | Median (IQR) | |
| O ₂ Flow | 90 | 0,0 (0) | 23 | 0,0 (0) | p=0,23 |
| pO ₂ | 90 | 71,3 (15,3) | 23 | 70,7 (19,7) | p=0,59 |
| pCO ₂ | 89 | 36,4 (8,1) | 23 | 37,0 (7,6) | p=0,46 |
| pH | 90 | 7,4 (0,05) | 23 | 7,4 (0,04) | p=0,11 |
| SO ₂ | 92 | 95,0 (3,3) | 23 | 94,7 (3,9) | p=0,41 |
| Borg-Dyspnoe-score | 86 | 0,0 (2) | 22 | 0,0 (3) | p=0,54 |
| Borg-Erschöpfungs-Score | 86 | 0,0 (3) | 22 | 0,0 (3) | p=0,45 |

3.2.8 Sechs-Minuten-Gehtest

Im Sechs-Minuten-Gehtest und der im Anschluss durchgeführten Blutgasanalyse konnten ebenfalls keine signifikanten Differenzen gezeigt werden. Ein gewisser, wenn auch nicht signifikanter Unterschied besteht beim Sauerstoffpartialdruck (pO_2). Dieser ist bei PAH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ mit im Median 68,1mmHg größer als in der Vergleichsgruppe der PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ mit 64,8mmHg ($p = 0,10$). Zudem fällt auf, dass die Werte aus dem Borg-Dyspnoe-Score (BDS) und dem Borg-Erschöpfungsscore (BES) bei $AHI \geq 15/h$ gering höher sind (BDS 5,0 vs. 4,5 und BES 4,5 vs. 3,0). Die übrigen Werte sind in der Tabelle 13 zu finden.

Tabelle 13: Werte des Sechs-Minuten-Gehtests bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; IQR: interquartile range; O_2 : Sauerstoff; pH: pH-Wert; pCO_2 : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; SO_2 : Sauerstoffsättigung

| Sechs-Minuten-Gehtest | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------------------|
| | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| Strecke | 89 | 340,0 (160) | 23 | 340,0 (175) | p=0,86 |
| O_2 Flow | 88 | 0,0 (0) | 23 | 0,0 (0) | p=0,85 |
| pO_2 | 89 | 64,8 (19,4) | 23 | 68,1 (14,4) | p=0,10 |
| pCO_2 | 88 | 35,9 (8,4) | 23 | 36,8 (7,4) | p=0,38 |
| pH | 88 | 7,4 (0,05) | 23 | 7,4 (0,04) | p=0,16 |
| SO_2 | 89 | 93,0 (6,6) | 23 | 94,0 (6,0) | p=0,24 |
| Borg-Dyspnoe-score | 86 | 4,5 (4) | 22 | 5,0 (5) | p=0,36 |
| Borg-Erschöpfungsscore | 86 | 3,0 (4) | 22 | 4,5 (6) | p=0,53 |

3.2.9 Spiroergometrie

In der Spiroergometrie gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen der PAH-Patienten: Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ haben eine signifikant geringere alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz ($AaDO_2$) als Patienten mit $AHI < 15/h$ (Median bei $AHI \geq 15/h$ 28,4mmHg vs. 44,2mmHg, $*p = 0,003$).

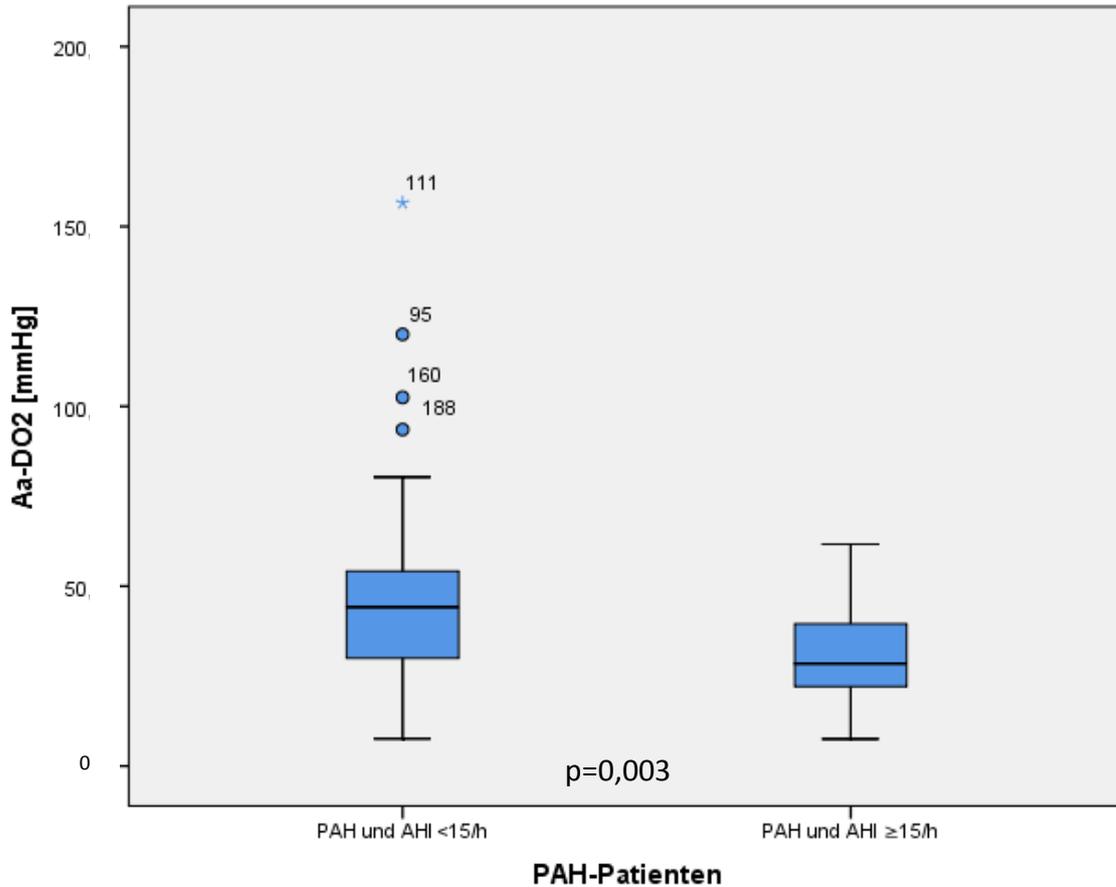


Abbildung 13: Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz ($AaDO_2$) bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich; Darstellung per Boxplot.

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie

*Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert*

Die maximal erreichte Leistung in Watt fällt bei PAH-Patienten mit einem höheren AHI tendenziell etwas geringer aus, jedoch nicht signifikant (Median 61 Watt bei $AHI \geq 15/h$ vs. 64 Watt bei $AHI < 15/h$, $p = 0,82$). Die detaillierten Ergebnisse können der untenstehenden Tabelle 14 entnommen werden.

Tabelle 14: Messwerte der Spiroergometrie bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;
Aa DO₂: Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EQ CO₂: Atemäquivalent für CO₂; EQ O₂: Atemäquivalent für O₂; IQR: interquartile range; max: maximal; Pa ET CO₂: Differenz zwischen endtidalem (etCO₂) und arteriellem (PaCO₂) Kohlenstoffdioxid; PET CO₂: Endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck; PET CO₂ AT: Endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck am aeroben/ anaeroben Übergang; RER: Respiratorische Austauschrate; RR: Blutdruck; VE-VCO₂-Slope: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; VO₂: Sauerstoffaufnahme

| Spiroergometrie | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|------------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------------------|
| | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| VO ₂ peak | 77 | 68,0 (24,0) | 17 | 67,0 (28,0) | p=0,87 |
| VO ₂ max | 77 | 12,4 (3,9) | 17 | 12,0 (4,1) | p=0,83 |
| Watt | 76 | 64,0 (34,5) | 17 | 61,0 (28,00) | p=0,82 |
| VE-VCO ₂ -Slope | 75 | 29,0 (18,0) | 16 | 29,5 (10,8) | p=0,59 |
| EQ O ₂ | 73 | 31,0 (10,0) | 15 | 30,0 (11,5) | p=0,98 |
| EQ CO ₂ | 72 | 37,0 (10,8) | 15 | 35,0 (13,0) | p=0,56 |
| RR max systolisch | 75 | 153,0 (46,0) | 17 | 128,0 (24,0) | p=0,05 |
| RR max diastolisch | 75 | 78,0 (20,0) | 17 | 64,0 (36,5) | p=0,17 |
| RER Belastung max | 74 | 1,0 (0,1) | 17 | 1,0 (0,1) | p=0,68 |
| PET CO ₂ Ruhe | 74 | 29,4 (5,4) | 17 | 32,3 (8,0) | p=0,19 |
| PET CO ₂ Referenz | 74 | 30,2 (5,6) | 17 | 33,7 (7,6) | p=0,09 |
| PET CO ₂ AT | 72 | 30,2 (5,9) | 16 | 32,9 (8,5) | p=0,60 |
| Aa DO ₂ | 74 | 44,2 (24,4) | 17 | 28,4 (20,7) | *p=0,003 |
| Pa ET CO ₂ | 74 | 6,4 (4,6) | 17 | 4,8 (2,4) | p=0,09 |

3.2.10 Rechtsherzkatheter

Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ haben einen signifikant höheren pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) als Patienten mit $AHI < 15/h$ (Median 14,0 mmHg vs. 11,0 mmHg, $*p = 0,002$). Zudem ist das Herzzeitvolumen signifikant niedriger in der $AHI \geq 15/h$ -Gruppe (Median HZV 4,5 l/min vs. 4,9 l/min, $*p = 0,035$). Auch der Cardiac Index ist bei hohem AHI niedriger, mit $p = 0,05$ jedoch nicht signifikant (Median 2,4 l/min/m² vs. 2,6 l/min/m²). Bezüglich des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) und des rechtsatrialen Drucks (RAP) ergaben sich im Median nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden verglichenen Gruppen (PVR: 472,0 dyn x sec x cm⁻⁵ bei $AHI \geq 15/h$ vs. 396,5 dyn x sec x cm⁻⁵ bei $AHI < 15/h$, RAP: 13 mmHg bei $AHI \geq 15/h$ vs. 10 mmHg bei $AHI < 15/h$). Werte stehen in der Tabelle 15.

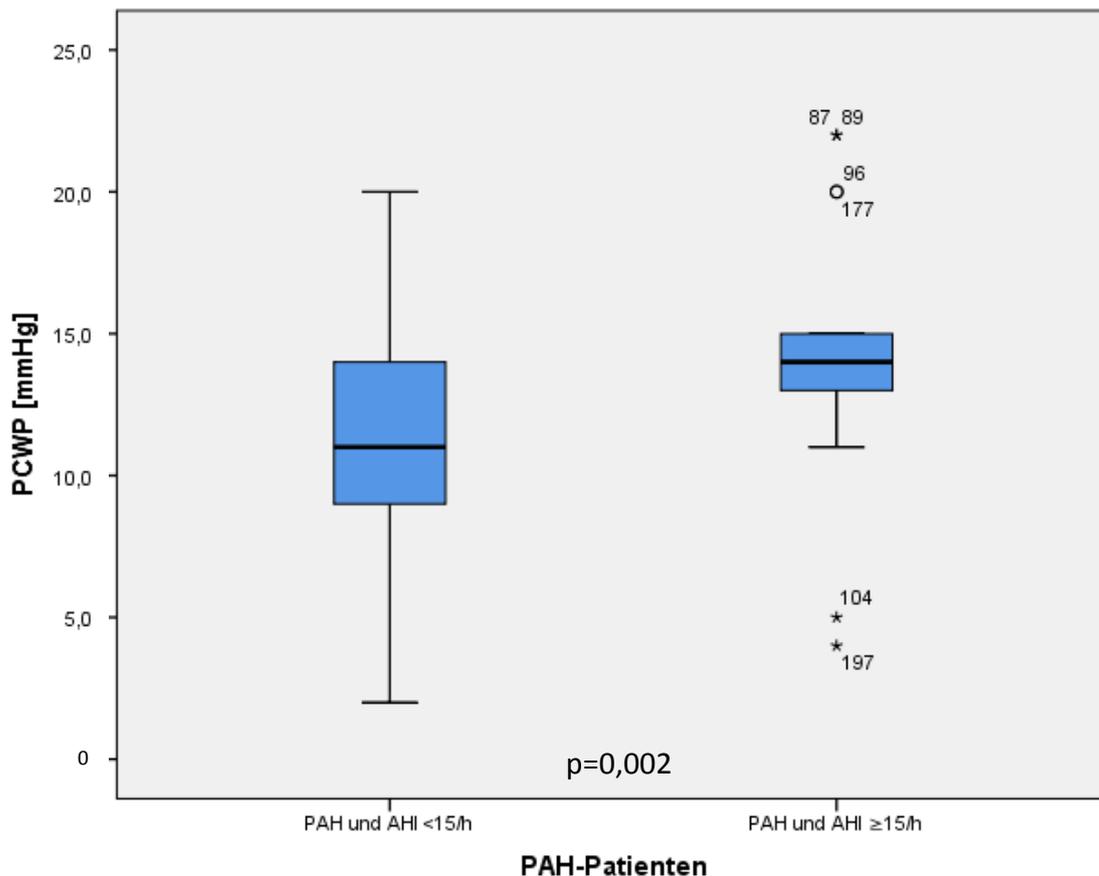


Abbildung 14: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich; Darstellung per Boxplot. AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure. Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

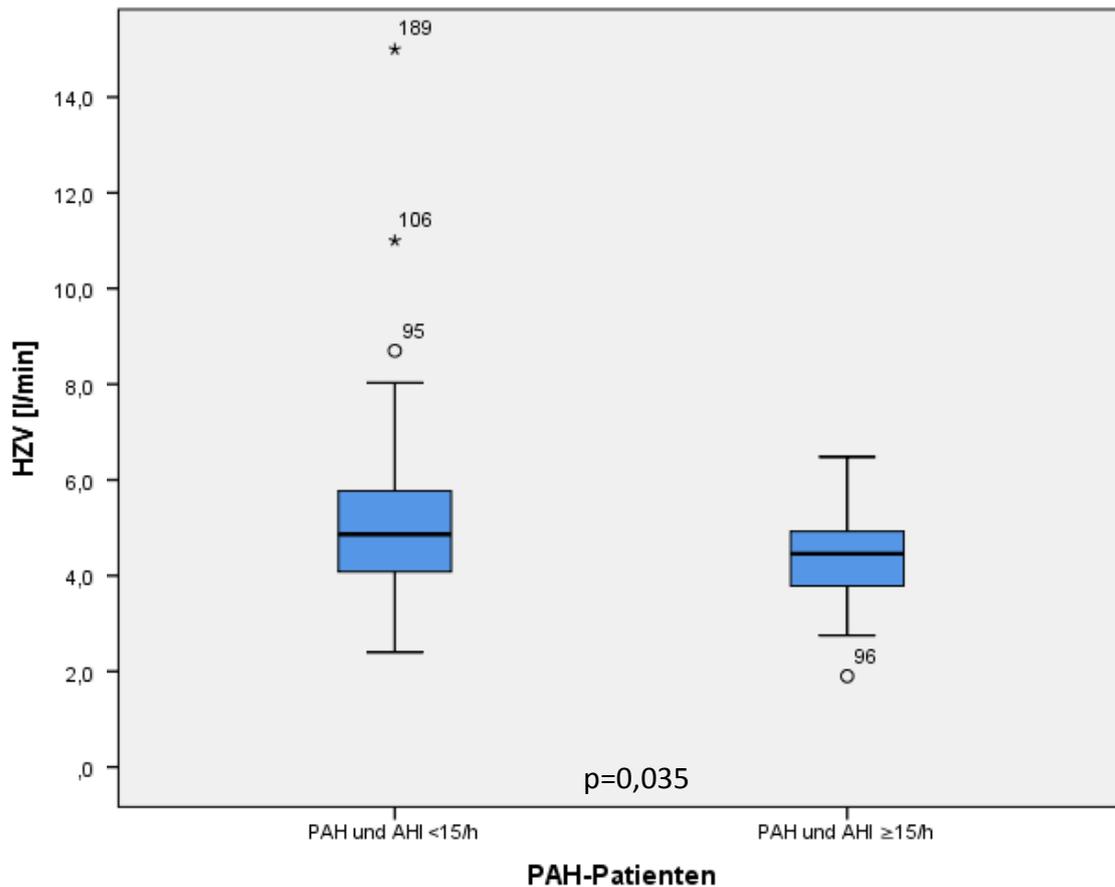


Abbildung 15: Herzzeitvolumen (HZV) bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; HZV: Herzzeitvolumen; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; Darstellung per Boxplot.

Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

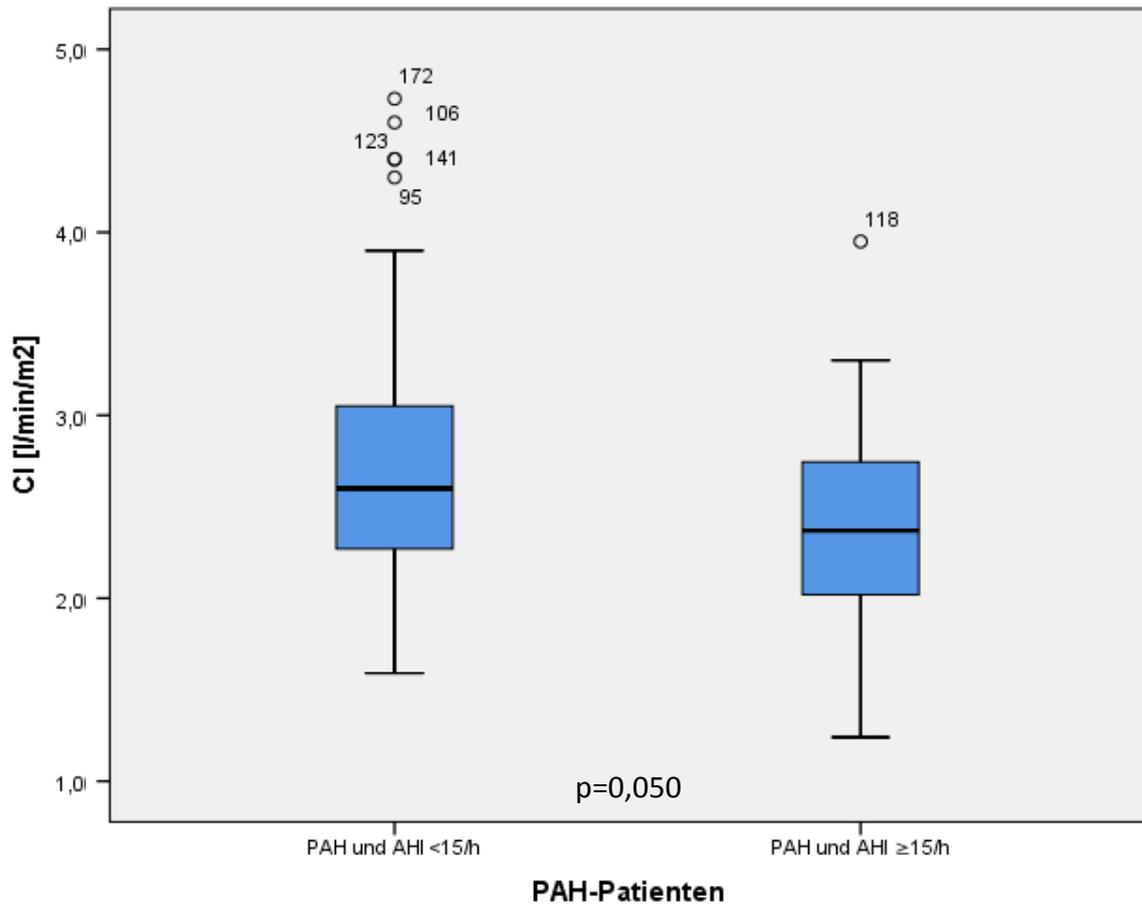


Abbildung 16: Cardiac Index (CI) bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CI: Cardiac Index; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; Darstellung per Boxplot.

Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

Tabelle 15: Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; HZV: Herzzeitvolumen; IQR: interquartile range; mPAP: Pulmonal-arterieller Mitteldruck ; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; RAP: right atrial pressure

| Rechtsherzkatheter | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | |
|--------------------|-----------|---------------|------------|---------------|-----------------------|
| Parameter | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | P (Mann-Whitney-Test) |
| mPAP | 93 | 38,0 (14,0) | 24 | 38,0 (13,0) | p=0,60 |
| PCWP | 91 | 11,0 (5,0) | 23 | 14,0 (2,0) | *p=0,002 |
| PVR | 90 | 396,5 (343,0) | 23 | 472,0 (310,0) | p=0,38 |
| HZV | 90 | 4,86 (1,7) | 24 | 4,46 (1,2) | *p=0,035 |
| Cardiac Index | 90 | 2,60 (0,8) | 24 | 2,37 (0,8) | p=0,05 |
| RAP | 88 | 10,0 (7,0) | 23 | 13,0 (10,0) | p=0,18 |

3.2.11 Echokardiographie

Bei der echokardiographischen Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit $AHI < 15/h$ bzw. $AHI \geq 15/h$. Dennoch fiel der rechte Vorhof bei der Gruppe mit $AHI \geq 15/h$ im Median etwas größer aus als in der Vergleichsgruppe ($25,8 \text{ cm}^2$ vs. $22,1 \text{ cm}^2$, $p = 0,07$). Der „tissue doppler imaging tricuspid valve annulus“ (TDI-TVA) fiel im Median etwas geringer aus bei PAH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ ($9,0 \text{ cm/sec}$ vs. $10,0 \text{ cm/sec}$, $p = 0,06$). Die übrigen Ergebnisse finden sich in der Tabelle 16.

Tabelle 16: Messwerte der Echokardiographie bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; e/e': Quotient aus frühdiastolischer Blutfluss-Einstromgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe und frühdiastolischer Gewebegeschwindigkeit am Trikuspidalklappen-Ring; IQR: interquartile range; LA: linkes Atrium; LVEI: left ventricular eccentricity index; RA: rechtes Atrium; sPAP: systolic pulmonary artery pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TDI-TVA: Systolische Gewebegeschwindigkeit am Trikuspidalklappenring; TEI: myocardial performance index

| Echokardiographie | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|-------------------|-----------|----------------|------------|----------------|-----------------------|
| | N | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| sPAP | 80 | 51,5 (24,3) | 23 | 55,0 (30,0) | p=0,44 |
| TAPSE | 90 | 20,0000 (9,25) | 23 | 19,2000 (9,50) | p=0,27 |
| TEI rechts | 56 | 0,56 (0,5) | 12 | 0,66 (0,9) | p=0,69 |
| LVEI | 81 | 1,00 (0,3) | 21 | 1,00 (0,3) | p=0,82 |
| RA Größe | 91 | 22,1 (12,2) | 23 | 25,80 (11,2) | p=0,07 |
| LA Größe | 86 | 20,4 (10,6) | 22 | 22,3 (9,6) | p=0,52 |
| RA-LA-Quotient | 86 | 0,955 (0,6) | 22 | 1,125 (0,4) | p=0,37 |
| e/e' rechts | 75 | 5,2 (3,7) | 20 | 5,0 (4,8) | p=0,94 |
| TDI-TVA | 62 | 10,0 (3,0) | 16 | 9,00 (3,8) | p=0,06 |

3.2.12 Bodyplethysmographie

In der Bodyplethysmographie konnten ebenfalls keine signifikanten Differenzen gefunden werden. Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ hatten tendenziell im Median ein etwas geringeres Residualvolumen (RV) bei allerdings immer noch normalen Werten und eine geringere Totale Lungenkapazität (TLC), außerdem einen leicht höheren Tiffeneau-Index und Transferkoeffizienten (TLCO-VA), eine größere Forcierte Vitalkapazität (FVC) und Einsekundenausatemkapazität (FEV1). Die einzelnen Werte finden sich in der untenstehenden Tabelle 17.

*Tabelle 17: Werte der Bodyplethysmographie bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; FEV1: Einsekundenausatemkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; IQR: interquartile range; RV: Residualvolumen; TLC: Totale Lungenkapazität; TLCO-VA: Transferkoeffizient der Lungen für Kohlenmonoxid (TLCO), bezogen auf das Alveolarvolumen (AV)*

| Bodyplethysmographie | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|----------------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------------------|
| | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| Tiffeneau | 89 | 72,5 (14,4) | 24 | 73,7 (9,3) | p=0,52 |
| FVC | 89 | 82,0 (29,5) | 24 | 86,0 (29,3) | p=0,50 |
| FEV1 | 89 | 76,0 (26,5) | 24 | 80,0 (15,8) | p=0,24 |
| RV | 85 | 104,0 (29,5) | 24 | 101,0 (31,5) | p=0,27 |
| TLC | 82 | 91,0 (15,8) | 23 | 87,0 (17,0) | p=0,30 |
| TLCO-VA | 81 | 65,0 (30,0) | 23 | 75,0 (26,0) | p=0,36 |

3.2.13 Blutwerte

Im Labor wurden in erster Linie Parameter des Leberstoffwechsels, der Nierenfunktion, der roten Blutkörperchen sowie der Schilddrüsenfunktion untersucht, aber auch die Biomarker Harnsäure, Nt-proBNP und hs-Troponin. Bei den Probanden der PAH-Gruppe ergibt sich bezüglich $AHI < 15 / \geq 15$ ein signifikanter Unterschied bei der Gamma-Glutamyltransferase (GGT): Während die Gruppe mit $AHI < 15/h$ einen medianen Wert von 53,0 U/l (IQR 78,5) aufweist, liegt der Median bei der Gruppe $AHI \geq 15/h$ mit 85,5 U/l (IQR 143,8) signifikant höher (* $p = 0,044$). Die Werte der anderen Laborparameter unterscheiden sich zwar auch in den meisten Fällen zugunsten der Gruppe mit geringem AHI, jedoch nicht mehr signifikant. Hervorzuheben wäre beispielsweise noch der Wert des Kreatinins (Median 1,0 mg/dl bei $AHI < 15/h$, 1,1 mg/dl bei $AHI \geq 15/h$, $p = 0,11$) sowie der GFR (Median 67,1 ml/min bei $AHI < 15/h$, 60,2 ml/min bei $AHI \geq 15/h$, $p = 0,11$).

Im Vergleich der PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ bzw. $AHI \geq 15/h$ ergaben sich bei den Biomarkern keine signifikanten Unterschiede: Das Nt-proBNP ist bei Patienten mit einem hohen AHI größer als bei Patienten mit einem niedrigen AHI (Median 1406,0 pg/ml bei $AHI < 15/h$, Median 1802,5 pg/ml bei $AHI \geq 15/h$, $p = 0,24$). Auch das hs-Troponin ist etwas höher (Median 13,8 ng/ml bei $AHI < 15/h$, Median 16,1 ng/ml bei $AHI \geq 15/h$, $p = 0,41$). Die Harnsäure im Blut fällt bei PAH-Patienten der Gruppe $AHI \geq 15/h$ sogar etwas niedriger aus (Median 7,2 mg/dl bei $AHI < 15$, Median 6,8 mg/dl bei $AHI \geq 15/h$, $p = 0,63$). Die detaillierten Ergebnisse sind in der Tabelle 18 zu finden.

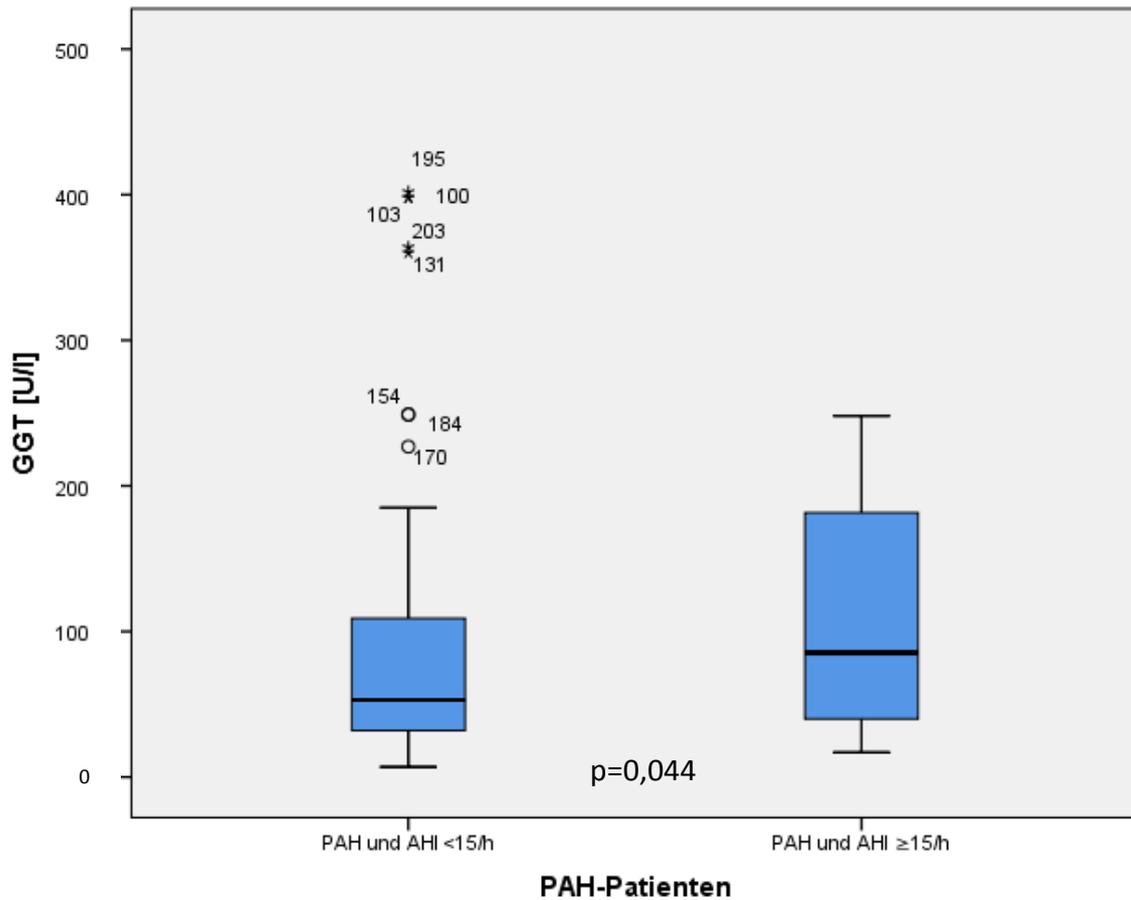


Abbildung 17: Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich; Darstellung per Boxplot.

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; GGT: Gamma-Glutamyltranspeptidase/ -transferase; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie

Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

Tabelle 18: Auflistung der Laborwerte bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; alkal.: alkalisch; CRP: C-reaktives Protein; ft3: Freies Trijodthyronin; ft4: Freies Thyroxin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GGT: Gamma-Glutamyltranspeptidase/-transferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; hs-Troponin: hoch sensitives Troponin; IQR: interquartile range; Nt-proBNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

| Labor | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|--------------------|-----------|-----------------|------------|-----------------|-----------------------|
| | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| CRP | 93 | 0,4 (0,7) | 23 | 0,4 (1,2) | p=0,69 |
| Kreatinin | 93 | 1,0 (0,4) | 24 | 1,1 (0,5) | p=0,11 |
| Bilirubin | 93 | 0,5 (0,6) | 24 | 0,6 (0,6) | p=0,24 |
| GGT | 93 | 53,0 (78,5) | 24 | 85,5 (143,8) | *p=0,044 |
| GOT | 93 | 24,0 (12,5) | 24 | 23,0 (13,5) | p=0,89 |
| GPT | 93 | 20,0 (15,5) | 24 | 19,5 (11,3) | p=0,64 |
| GFR | 93 | 67,1 (32,7) | 24 | 60,2 (23,9) | p=0,11 |
| Fibrinogen | 91 | 394,0 (137,0) | 23 | 359,0 (148,0) | p=0,81 |
| Hämoglobin | 93 | 13,4 (2,6) | 24 | 13,0 (2,8) | p=0,10 |
| Hämatokrit | 93 | 41,0 (7,0) | 24 | 40,0 (8,5) | p=0,15 |
| Alkal. Phosphatase | 92 | 81,0 (43,8) | 24 | 89,0 (46,8) | p=0,33 |
| TSH | 90 | 1,7 (1,9) | 23 | 1,3 (2,0) | p=0,46 |
| ft3 | 43 | 4,1 (0,8) | 14 | 4,4 (1,4) | p=0,17 |
| ft4 | 43 | 18,4 (3,4) | 14 | 18,5 (3,9) | p=0,92 |
| Harnsäure | 93 | 7,2 (3,5) | 24 | 6,8 (3,7) | p=0,63 |
| Nt-proBNP | 68 | 1406,0 (2146,5) | 18 | 1802,5 (6014,3) | p=0,24 |
| hs-Troponin | 70 | 13,8 (20,4) | 18 | 16,1 (20,3) | p=0,41 |

3.3 Mortalität, kardiopulmonale Funktion und Komorbiditäten bei AHI<15/h und AHI≥15/h in der durch Pooling erzeugten Gruppe mit vaskulopathischer PH (pulmonal-arterieller Hypertonie oder CTEPH)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse einer durch Pooling gebildeten Gruppe von Patienten mit PAH oder CTEPH, beides vaskulopathische PH-Formen, dargestellt.

Es wurden 117 PAH- und 57 CTEPH-Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, sodass eine Gesamtpatientenzahl von 174 für die Auswertung zur Verfügung steht.

3.3.1 Anthropometrie

Von den insgesamt 174 PAH- und CTEPH-Patienten, welche untersucht wurden, waren 53 (30,5 %) männlichen und 121 (69,5 %) weiblichen Geschlechts. Die Gruppe AHI<15/h besteht zu 28,3 % aus Männern und zu 71,7 % aus Frauen. Bei einem AHI≥15/h sind 38,9 % männlichen, 61,1 % weiblichen Geschlechtes. Damit verteilen sich Männer zu 73,6 % auf die Gruppe AHI<15/h, zu 26,4 % auf AHI≥15/h. Frauen wiesen in der polygraphischen Untersuchung zu 81,8 % einen niedrigen AHI, zu 18,2 % einen AHI≥15/h auf. Der Unterschied ist nicht signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson, zweiseitige Signifikanz $p = 0,22$). Eine Darstellung der Ergebnisse ist in den Abbildungen 18 und 19 zu finden.

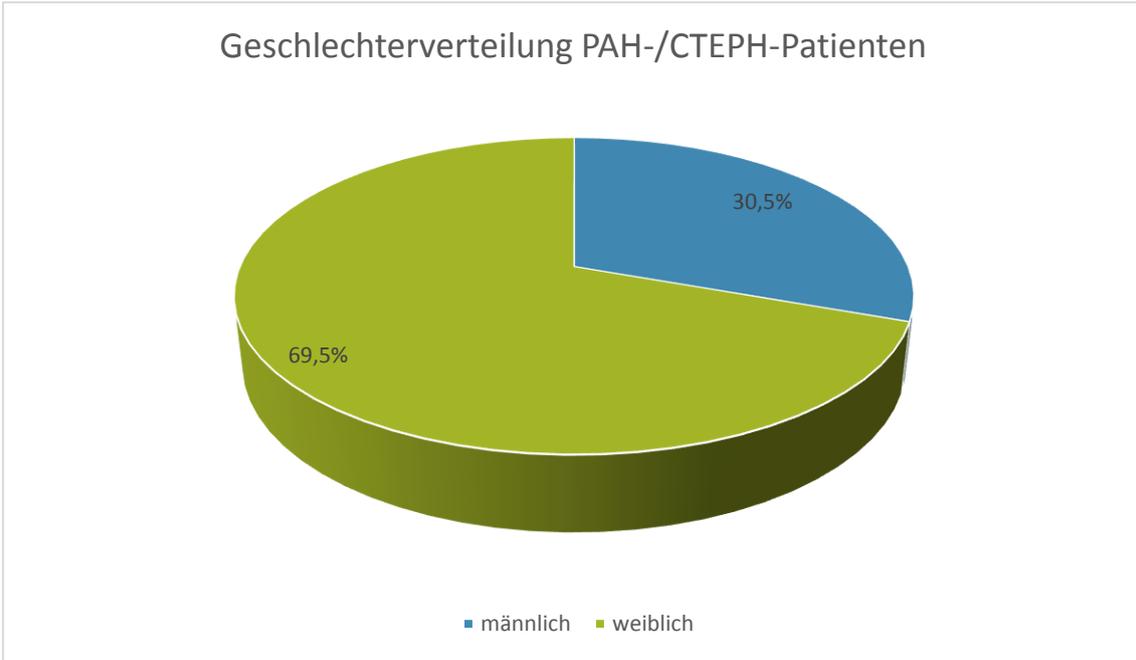


Abbildung 18: Visualisierung der Geschlechterverteilung im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$;
 PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie

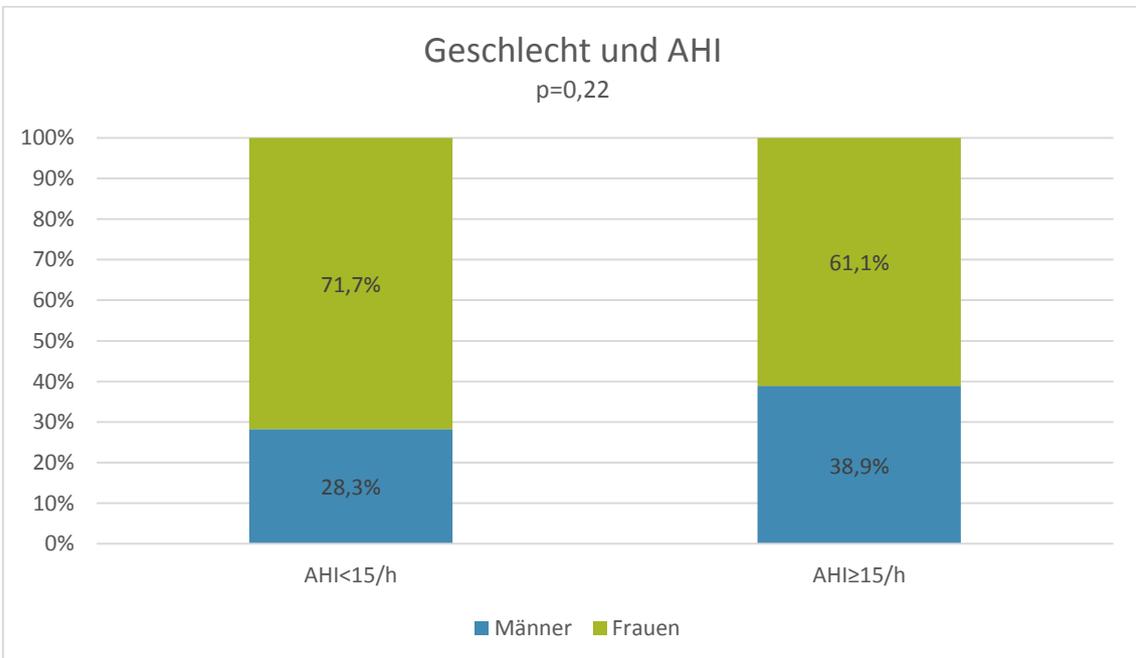


Abbildung 19: Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH bei $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$, dargestellt in %;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

3.3.2 WHO-Stadium

Bezüglich der WHO-Stadien ergab sich folgende Verteilung: Schwere Erkrankungsstadien (III und IV) liegen bei 107 von 124 (86,3 %) der Patienten der Gruppe $AHI < 15/h$ vor. In der Gruppe $AHI \geq 15/h$ bei sogar 30 von 34 (88,2 %). Im Chi-Quadrat-Test ist dies allerdings kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat nach Pearson, zweiseitige Signifikanz $p = 0,31$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 20 dargestellt.

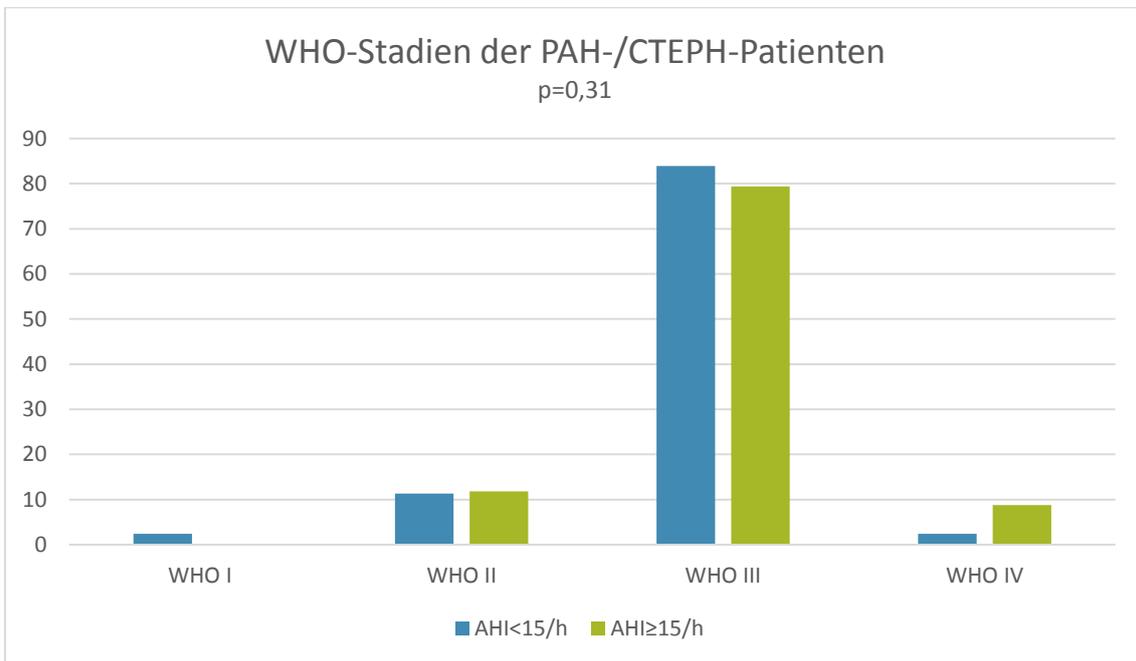


Abbildung 20: Darstellung der Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ in den jeweiligen WHO-Klassen im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$, dargestellt in %;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organisation

3.3.3 Alter der PAH- und CTEPH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$

Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ sind mit im Median 75,0 Jahren bei Diagnosestellung signifikant älter als die Patienten mit einem $AHI < 15/h$ (71,0 Jahre), * $p = 0,008$. Der Sachverhalt ist auch in der Abbildung 21 dargestellt.

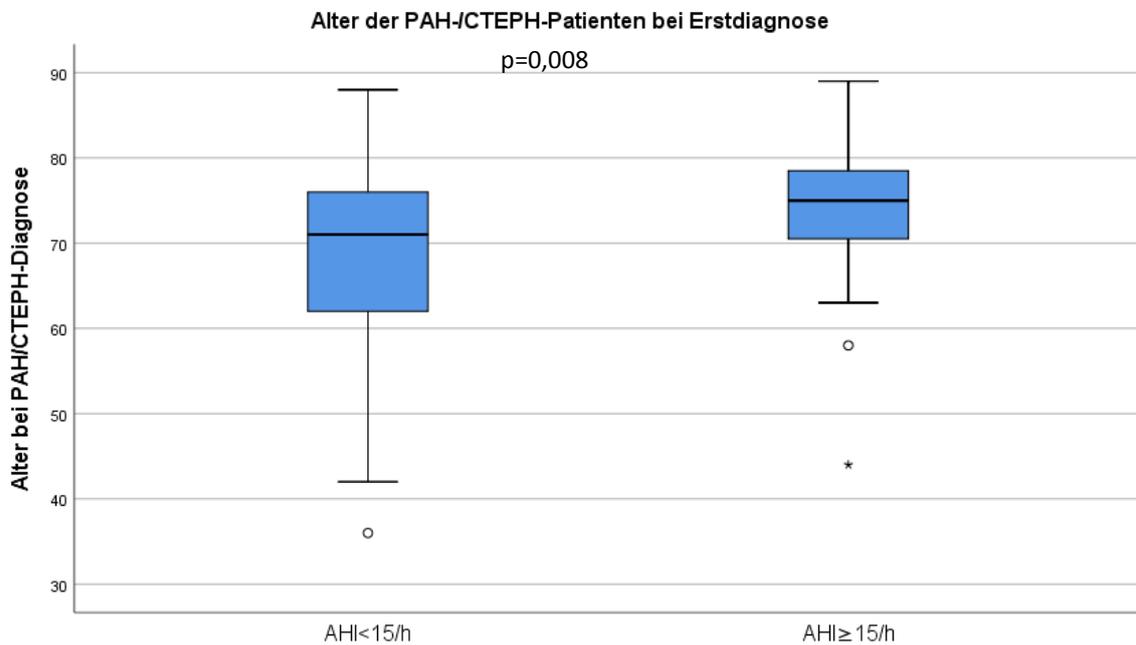


Abbildung 21: Darstellung des Alters bei Erstdiagnose der Patienten in den Gruppen mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im durch Pooling generierten Gesamtkollektiv PAH und CTEPH, y-Achse Alter in Jahren; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; Darstellung per Boxplot.

Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

3.3.4 Mortalität

Die mittels Kaplan-Meier-Kurve untersuchte Mortalität bei PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI < 15/h$ bzw. $AHI \geq 15/h$ ergab Folgendes: Bis zum Untersuchungszeitpunkt verstorben waren in der Gruppe $AHI < 15/h$ 40 der insgesamt 138 PAH-/CTEPH-Patienten (29,0 %). In der Gruppe $AHI \geq 15/h$ waren es 11 der 36 Patienten (30,6 %). Es ist daher keine signifikant erhöhte Mortalität in der Gruppe mit $AHI \geq 15/h$ zu verzeichnen, das kumulierte Überleben ist nicht signifikant schlechter als bei Patienten mit $AHI < 15/h$ ($p = 0,47$). Insgesamt sind 51 der 174 PAH- und CTEPH-Patienten (29,31 %) bis zum Untersuchungszeitpunkt verstorben. Eine Darstellung der Ergebnisse ist in Abbildung 22 zu finden.

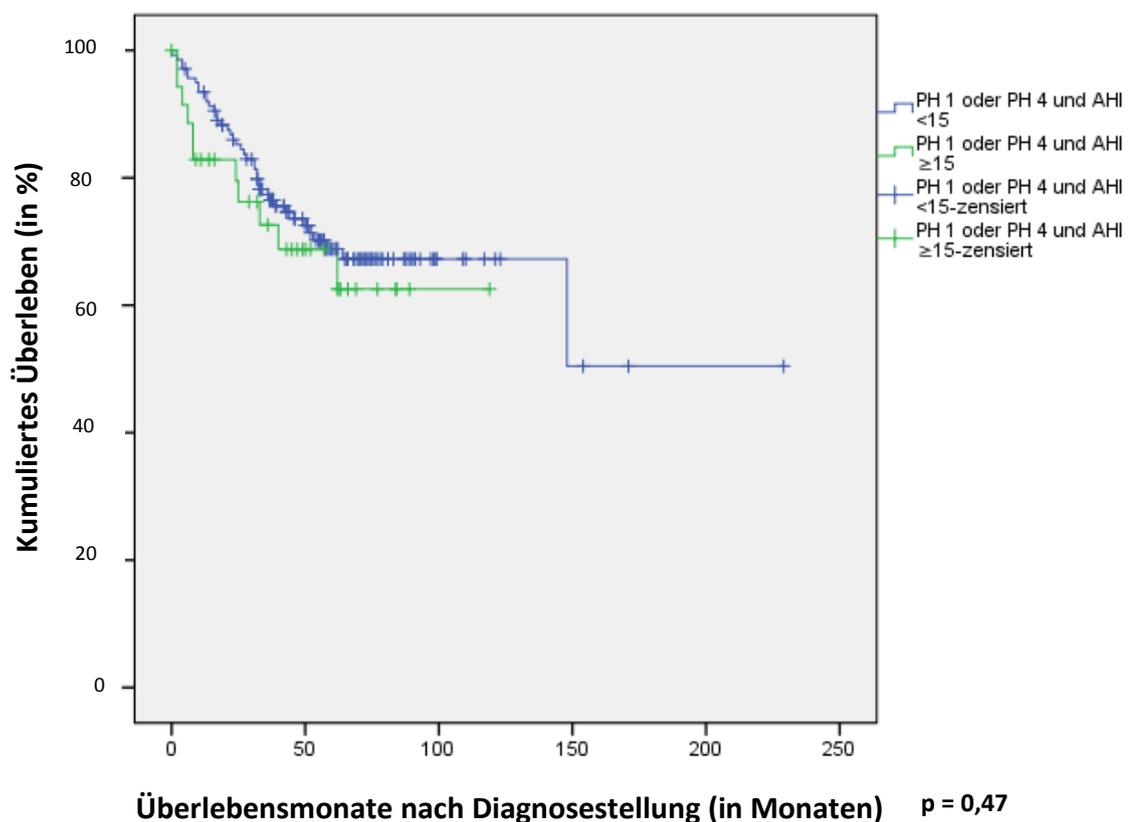


Abbildung 22: Kumulatives Überleben im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$. x-Achse Zeit in Monaten, y-Achse in %; Darstellung nach Kaplan-Meier. AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; PH: pulmonale Hypertonie

3.3.5 Komorbiditäten

Während 55,6 % der PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ eine Arrhythmie im EKG aufweisen, sind dies bei PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI < 15/h$ nur 29 %. Dies ergibt im Chi-Quadrat-Test eine zweiseitige Signifikanz von $*p = 0,004$. Betrachtet man die verschiedenen Arrhythmien und Besonderheiten im EKG genauer, so liegt sowohl bei $AHI < 15/h$ als auch bei $AHI \geq 15/h$ am häufigsten Vorhofflimmern vor (23,9 % vs. 50,0 %). Ein Schrittmacher-Rhythmus bestand in 4,3 % vs. 5,6 % und Vorhofflattern in 0,7 % vs. 0,0 % der Fälle.

Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ hatten mit 44,4 % nicht signifikant häufiger eine Niereninsuffizienz als Patienten mit einem $AHI < 15/h$ (34,8 %), $p = 0,33$.

Linksherzinsuffizienz und arterielle Hypertonie kam bei PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ etwas häufiger vor (nicht signifikant) als bei der Vergleichsgruppe mit $AHI < 15/h$: 33,3 % der Gruppe mit $AHI \geq 15/h$ weist Zeichen der Linksherzinsuffizienz auf, während es in der Gruppe mit $AHI < 15/h$ nur 21,7 % sind. 80,6 % der Patienten mit $AHI \geq 15/h$ haben einen erhöhten Blutdruck, hingegen nur 68,8 % der Patienten mit $AHI < 15/h$.

Die anderen untersuchten Komorbiditäten fanden sich, wie aus folgender Tabelle zu entnehmen ist, in den beiden verglichenen Gruppen mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ nicht unterschiedlich häufig. Ursache einer Hypoventilation war sowohl bei $AHI < 15/h$ als auch $AHI \geq 15/h$ die Adipositas.

*Tabelle 19: Auflistung der Komorbiditäten im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; art: arteriell; EKG: Elektrokardiogramm; KHK: koronare Herzkrankheit*

| | AHI<15/h, n=138 | AHI≥15/h, n=36 | Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|---|
| | Ja n (%) | Ja n (%) | |
| Arrhythmie im EKG | 40 (29) | 20 (55,6) | *p=0,004 |
| Aortenklappenerkrankung | 23 (16,7) | 9 (25) | p=0,33 |
| Mitralklappenerkrankung | 39 (28,3) | 12 (33,3) | p=1,00 |
| Niereninsuffizienz | 48 (34,8) | 16 (44,4) | p=0,33 |
| Hypoventilation | 7 (5,1) | 3 (8,3) | p=0,69 |
| COPD | 24 (17,4) | 3 (8,3) | p=0,21 |
| Asthma | 12 (8,7) | 2 (5,6) | p=0,74 |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 11 (8) | 1 (2,8) | p=0,46 |
| Lungenembolie | 49 (35,5) | 13 (36,1) | p=1,00 |
| Art. Hypertonie | 95 (68,8) | 29 (80,6) | p=0,22 |
| KHK | 15 (10,9) | 5 (13,9) | p= 0,77 |
| Linksherzinsuffizienz | 30 (21,7) | 12 (33,3) | p=0,19 |
| Diabetes | 44 (31,9) | 12 (33,3) | p=1,00 |
| Über-/ Unterfunktion Schilddrüse | 33 (23,9) | 10 (27,8) | p=0,94 |

Tabelle 20: Häufigkeit verschiedener Arrhythmien im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EKG: Elektrokardiogramm

| | Rhythmus EKG | |
|--------------------------------------|--------------|-----------|
| | AHI<15/h | AHI≥15/h |
| Sinusrhythmus n (%) | 98 (71) | 16 (44,4) |
| Vorhofflimmern n (%) | 33 (23,9) | 18 (50,0) |
| Schrittmacher n (%) | 6 (4,3) | 2 (5,6) |
| Vorhofflattern n (%) | 1 (0,7) | 0 (0) |
| Gesamt n (%) | 138 (100) | 36 (100) |
| Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) | *p=0,014 | |

Erkrankungen der Aorten- und Mitralklappe sind bei einem höheren AHI ebenfalls, wenn auch nicht signifikant häufiger als bei einem geringen AHI: Während 83,3 % der PAH-/CTEPH-Patienten mit AHI<15/h einen unauffälligen Aortenklappenbefund aufweisen, sind es bei den Patienten mit AHI≥15/h nur 75,0 %. Am häufigsten kommen bei den Klappenerkrankungen die Klappeninsuffizienz vor (10,9 % vs. 19,4 %), gefolgt von Klappenstenosen (5,8 % vs. 2,8 %) und Aortenklappenersatz (0,0 % vs. 2,8 %). An der Mitralklappe haben 71,7 % der Patienten mit AHI<15/h einen unauffälligen Befund, während es bei Patienten mit AHI≥15/h nur 66,7 % sind. Auch hier überwiegt als Pathologie die Klappeninsuffizienz (24,6 % bzw. 30,6 %), wenige Patienten weisen einen Klappenersatz (2,2 % bzw. 2,8 %) oder eine Stenose der Mitralklappe auf (1,4 % bzw. 0,0 %).

Tabelle 21: Häufigkeit verschiedener Pathologien der Aortenklappe im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

| | Aortenklappe | |
|--------------------------------------|--------------|----------|
| | AHI<15/h | AHI≥15/h |
| Kein Befund n (%) | 115 (83,3) | 27 (75) |
| Insuffizienz n (%) | 15 (10,9) | 7 (19,4) |
| Stenose n (%) | 8 (5,8) | 1 (2,8) |
| Ersatz n (%) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| Gesamt n (%) | 138 (100) | 36 (100) |
| Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) | p=0,11 | |

Tabelle 22: Ursache der Hypoventilation im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

| | Ursache Hypoventilation | |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------|
| | AHI < 15/h | AHI \geq 15/h |
| Keine Hypoventilation n (%) | 131 (94,9) | 33 (91,7) |
| zentralnervös n (%) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| Adipositas n (%) | 4 (2,9) | 2 (5,6) |
| Nicht definiert n (%) | 3 (2,2) | 0 (0) |
| Gesamt n (%) | 138 (100) | 36 (100) |
| Signifikanz zweiseitig (Chi-Quadrat) | p=0,16 | |

3.3.6 Kardiorespiratorische Polygraphie/ Polysomnographie

20,7 % der untersuchten PAH-/CTEPH-Patienten haben einen $AHI \geq 15/h$, 79,3 % haben einen $AHI < 15/h$. Bei den PAH-/CTEPH-Patienten der Gruppe $AHI < 15/h$ traten keine zentralen und ebenso keine gemischten Apnoen auf. Im Mittel gab es bei diesen Patienten vier obstruktive Apnoen. In der Gruppe der PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ konnten hingegen durchschnittlich 53,5 obstruktive, 13 zentrale und vier gemischte Apnoen gemessen werden. Während die respiratorische Ereignisdauer bei einem geringen AHI durchschnittlich 15,0 Sekunden betrug, war sie bei Patienten mit einem hohen AHI signifikant länger, nämlich durchschnittlich 19,5 Sekunden (* $p = 0,003$ im Mann-Whitney-Test). Der Entsättigungs-Index beträgt im Median 18,0/h ($AHI < 15/h$) bzw. 42,5/h ($AHI \geq 15/h$). Gleich zwischen den beiden Vergleichsgruppen war die mittlere Sauerstoffsättigung in der Nacht bei 92,0 %. Die niedrigste gemessene Sauerstoffsättigung war in der Gruppe $AHI \geq 15/h$ geringfügig niedriger als in der Vergleichsgruppe (78,5 % vs. 81,0 %). Die mittlere Herzfrequenz ist im Median in beiden Gruppen fast identisch (67,0 bpm bei $AHI < 15/h$ vs. 66,5 bpm bei $AHI \geq 15/h$). Die Gesamtzahl der Herzfrequenz-Variationen ist in der Gruppe $AHI \geq 15/h$ mit im Median 7,50 deutlich höher als bei den Patienten mit $AHI < 15/h$ (Median 1,0). Schnarchereignisse kamen bei beiden Vergleichsgruppen vor. Bei den Patienten mit $AHI \geq 15/h$ gab es jedoch weniger Fälle mit „keinen Schnarchereignissen“ (8,3 % vs. 15,2 %) und mehr Fälle mit „vielen Schnarchereignissen“ (25,0 % vs. 15,9 %). Die Unterschiede sind allerdings nicht signifikant ($p = 0,49$). Eine Darstellung der einzelnen Ergebnisse findet sich in Tabelle 23.

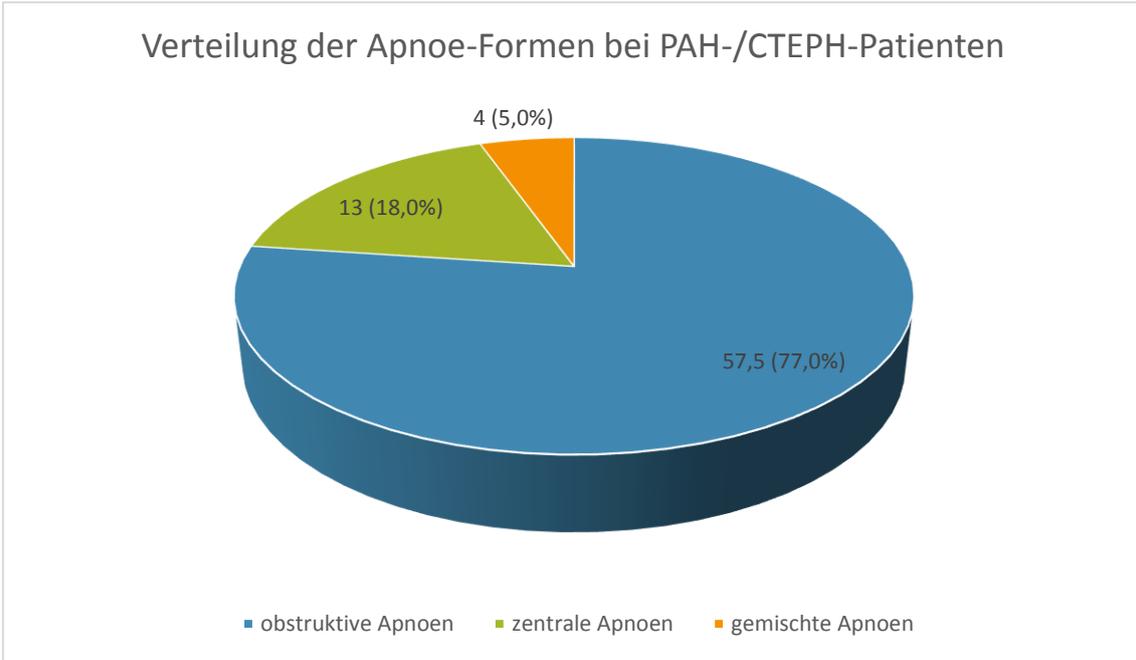


Abbildung 23: Verteilung der Apnoeformen im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$;
 CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie

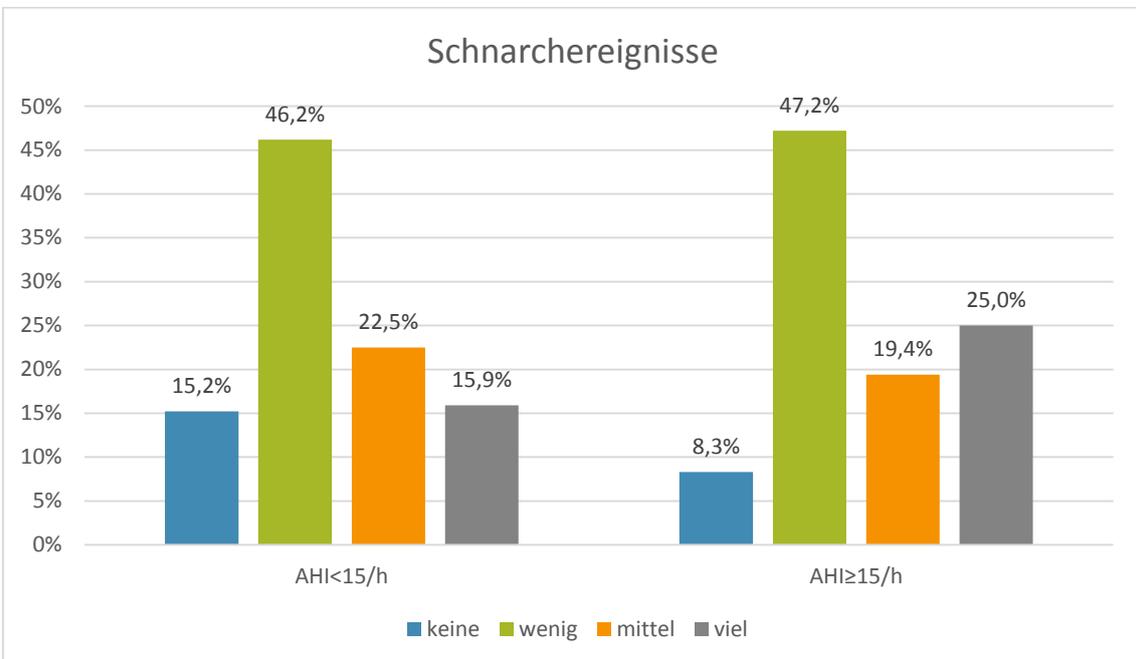


Abbildung 24: Darstellung der Schnarchereignisse im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich, dargestellt in %. Wenig (gelegentlich), mittel (regelmäßig) bzw. viele (permanente) Schnarchereignisse;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

Tabelle 23: Ergebnisse der kardiorespiratorischen Polygraphie im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv bei PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; HF: Herzfrequenz; IQR: interquartile range

| Polygraphie | AHI <15/h | | AHI \geq 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|----------------------------|-----------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| AHI | 138 | 2,0 (4) | 36 | 24,6 (23) | p<0,001 |
| Time in Bed | 138 | 8:30:18 (0:36:02) | 36 | 8:35:28 (0:28:27) | p=0,36 |
| Obstruktive Apnoen | 138 | 4,0 (11) | 36 | 53,5 (79) | p<0,001 |
| Gemischte Apnoen | 138 | 0,0 (1) | 36 | 4,0 (20) | p<0,001 |
| Zentrale Apnoen | 138 | 0,0 (2) | 36 | 13,0 (29) | p<0,001 |
| Hypopnoe-Index | 138 | 1,0 (2) | 36 | 8,5 (10) | p<0,001 |
| Resp. Ereignisdauer | 136 | 15,0 (8) | 36 | 19,5 (9) | p=0,003 |
| Entsättigungs-Index | 138 | 18,0 (23) | 36 | 42,5 (25) | p<0,001 |
| Mittlere Sättigung | 138 | 92,0 (5) | 36 | 92,0 (4) | p=0,92 |
| Entsättigung Anzahl | 138 | 127 (163) | 36 | 302 (190) | p<0,001 |
| Entsättigung Dauer | 137 | 19,0 (8) | 36 | 19,0 (9) | p=0,50 |
| Sättigung minimal | 138 | 81,0 (9) | 36 | 78,5 (9) | p=0,09 |
| Mittlere HF | 136 | 67,0 (15) | 36 | 66,5 (13) | p=0,70 |
| HF Variationsindex | 136 | 0,0 (0) | 36 | 1,0 (2) | p<0,001 |
| HF Variationen | 136 | 1,0 (3) | 36 | 7,5 (20) | p<0,001 |

3.3.7 Blutgasanalyse

In der Blutgasanalyse können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ festgestellt werden. Die einzelnen Ergebnisse der Auswertung können der untenstehenden Tabelle 24 entnommen werden.

Tabelle 24: Werte der Blutgasanalyse im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; IQR: interquartile range; O₂: Sauerstoff; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pH: pH-Wert; SO₂: Sauerstoffsättigung

| Blutgasanalyse | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|-------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------------------|
| | N | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| O ₂ Flow | 134 | 0,0 (0) | 34 | 0,0 (0) | p=0,08 |
| pO ₂ | 135 | 69,1 (15,6) | 34 | 70,9 (18,3) | p=0,55 |
| pCO ₂ | 134 | 36,0 (7,7) | 34 | 36,0 (7,9) | p=0,48 |
| pH | 135 | 7,43 (0,05) | 34 | 7,43 (0,04) | p=0,57 |
| SO ₂ | 137 | 94,7 (3,4) | 34 | 95,0 (3,6) | p=0,47 |
| Borg-Dyspnoe-score | 129 | 0,0 (2) | 33 | 0,0 (3) | p=0,79 |
| Borg-Erschöpfungs-Score | 129 | 0,0 (3) | 33 | 0,0 (3) | p=0,65 |

3.3.8 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)

Im Sechs-Minuten-Gehtest mit Analyse der Blutgase unter Belastung konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ festgestellt werden. Jedoch war die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegte Wegstrecke bei PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ geringer als bei Patienten mit $AHI < 15/h$ (315 m vs. 340 m). Auch war der Score im Borg-Dyspnoe-Test und Borg-Erschöpfungs-Test bei $AHI \geq 15/h$ um jeweils einen Punkt höher (BDS 5,0 vs. 4,0 und BES 4,0 vs. 3,0). Die übrigen Werte sind in der Tabelle 25 zu sehen.

Tabelle 25: Ergebnisse des Sechs-Minuten-Gehtests im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; IQR: interquartile range; O₂: Sauerstoff; pCO₂:

Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pH: pH-Wert; SO₂: Sauerstoffsättigung

| Sechs-Minuten-Gehtest | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|-------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------------------|
| | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| Strecke | 133 | 340 (173) | 34 | 315 (136) | p=0,56 |
| O ₂ Flow | 132 | 0,0 (0) | 34 | 0,0 (0) | p=0,34 |
| pO ₂ | 133 | 64,8 (19,2) | 34 | 66,2 (17,2) | p=0,14 |
| pCO ₂ | 132 | 35,5 (8,3) | 34 | 36,3 (8,5) | p=0,49 |
| pH | 132 | 7,42 (0,1) | 34 | 7,43 (0,1) | p=0,45 |
| SO ₂ | 133 | 93,2 (6,6) | 34 | 94,0 (5,4) | p=0,28 |
| Borg-Dyspnoe-score | 130 | 4,0 (4) | 33 | 5,0 (4) | p=0,53 |
| Borg-Erschöpfungs-Score | 130 | 3,0 (5) | 33 | 4,0 (5) | p=0,17 |

3.3.9 Spiroergometrie

Der systolische Blutdruck unter maximaler Belastung ist bei Patienten mit einem hohen AHI signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe (Median 130 mmHg vs. 150 mmHg, * $p = 0,043$). Ebenso ist die alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz bei $AHI \geq 15/h$ signifikant geringer als bei $AHI < 15$ (Median 37,2 mmHg vs. 44,7 mmHg, * $p = 0,034$). Die übrigen Messungen ergaben keine wesentlichen Differenzen zwischen PAH-/CTEPH-Patienten mit einem höheren oder niedrigeren AHI. Der diastolische Blutdruck sowie die maximale Leistung bei der Spiroergometrie in Watt weisen bei $AHI \geq 15/h$ geringfügig kleinere Werte auf als in der Vergleichsgruppe (Median 77 mmHg vs. 81 mmHg und 61,5 Watt vs. 65,0 Watt). Weitere Ergebnisse sind in der Tabelle 26.

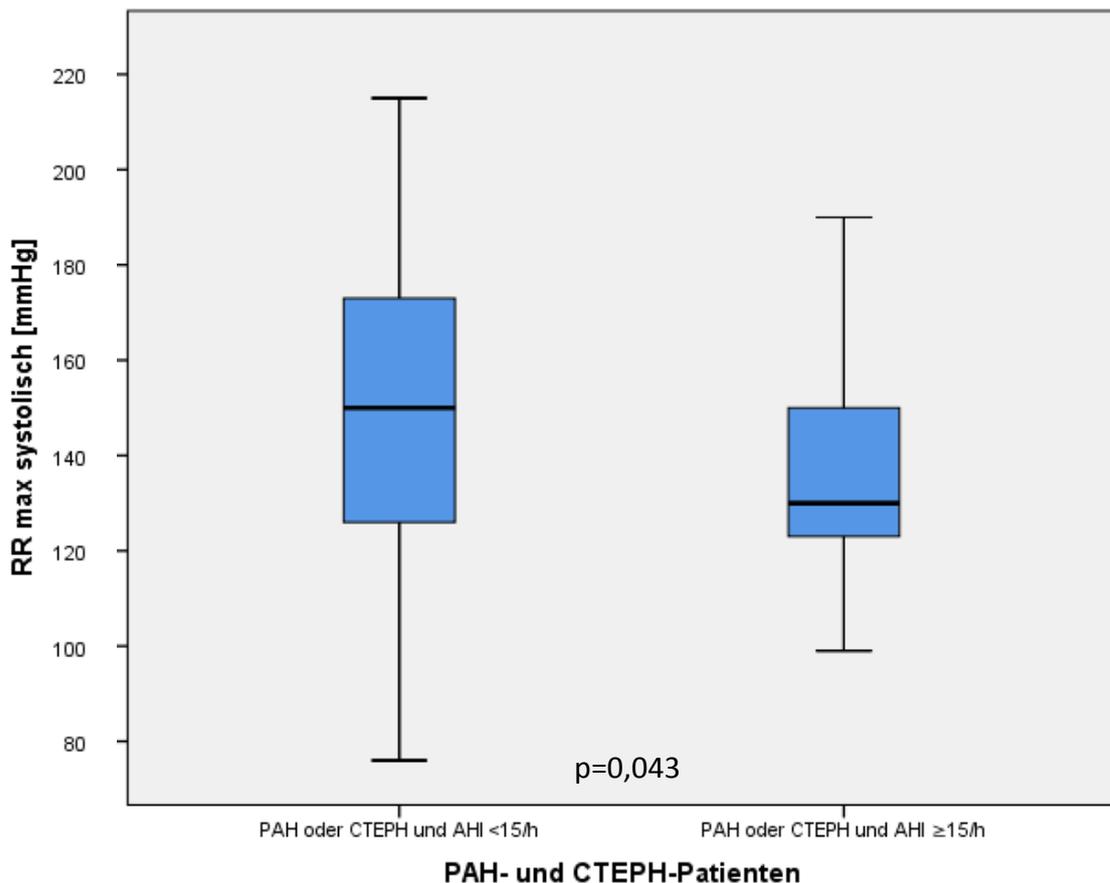


Abbildung 25: Darstellung des unter Belastung maximal gemessenen systolischen Blutdrucks (RR max sys) im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie; max: maximal; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; RR: Blutdruck; Darstellung per Boxplot. Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

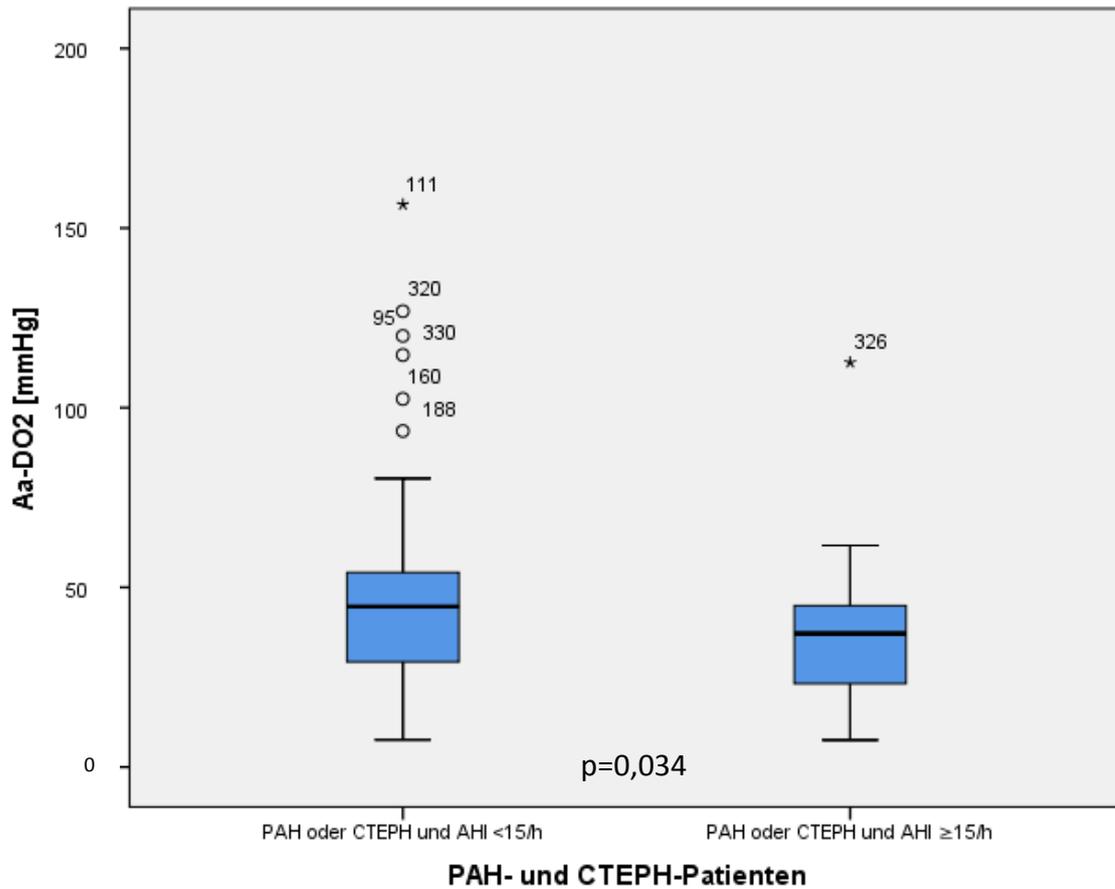


Abbildung 26: Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (AaDO₂) unter Belastung bei PAH-/CTEPH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich; Darstellung per Boxplot. AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie
Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

Tabelle 26: Auflistung der Messwerte der Spiroergometrie im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;
Aa DO₂: Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz; *AHI*: Apnoe-Hypopnoe-Index; *EQ CO₂*: Atemäquivalent für CO₂; *EQ O₂*: Atemäquivalent für O₂; *IQR*: interquartile range; *max*: maximal; *Pa ET CO₂*: Differenz zwischen endtidalem (*etCO₂*) und arteriellem (*PaCO₂*) Kohlenstoffdioxid; *PET CO₂*: Endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck; *PET CO₂ AT*: Endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck am aeroben/ anaeroben Übergang; *RER*: Respiratorische Austauschrate; *RR*: Blutdruck; *VE-VCO₂-Slope*: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; *VO₂*: Sauerstoffaufnahme

| Spiroergometrie | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|------------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------------------|
| | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| VO ₂ peak | 112 | 67,5 (25,8) | 26 | 66,0 (22,5) | p=0,92 |
| VO ₂ max | 112 | 12,5 (4,3) | 26 | 11,8 (3,8) | p=0,49 |
| Watt | 111 | 65,0 (38) | 26 | 61,5 (29,5) | p=0,93 |
| VE-VCO ₂ -Slope | 109 | 28,0 (16,5) | 24 | 27,0 (10,0) | p=0,58 |
| EQ O ₂ | 105 | 32,0 (11,5) | 22 | 32,0 (12,8) | p=0,66 |
| EQ CO ₂ | 103 | 38,0 (12,0) | 22 | 37,0 (13,8) | p=0,87 |
| RR max systolisch | 107 | 150,0 (47,0) | 26 | 130,0 (28,8) | *p=0,043 |
| RR max diastolisch | 108 | 81,0 (22,3) | 26 | 77,0 (38,5) | p=0,39 |
| RER Belastung max | 109 | 1,02 (0,1) | 26 | 1,03 (0,1) | p=0,70 |
| PET CO ₂ Ruhe | 109 | 28,7 (6,5) | 26 | 29,8 (8,8) | p=0,20 |
| PET CO ₂ Referenz | 109 | 29,3 (7,6) | 26 | 31,8 (8,6) | p=0,14 |
| PET CO ₂ AT | 106 | 29,6 (7,8) | 24 | 30,6 (9,5) | p=0,6 |
| Aa DO ₂ | 109 | 44,7 (25,8) | 26 | 37,2 (21,9) | *p=0,034 |
| Pa ET CO ₂ | 109 | 6,99 (5,6) | 26 | 5,7 (3,5) | p=0,12 |

3.3.10 Rechtsherzkatheter

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck ist bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ signifikant höher als bei Patienten mit $AHI < 15/h$ (Median 13,5 mmHg vs. 11,0 mmHg, $*p = 0,004$). Der Cardiac Index ist bei PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ deutlich, jedoch nicht signifikant geringer als bei Patienten mit $AHI < 15/h$ (Median 2,4 l/min/m² vs. 2,6 l/min/m²). Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) ist bei Patienten mit hohem AHI zwar etwas höher als in der Vergleichsgruppe, aber nicht signifikant (Median 472 dyn x sec x cm⁻⁵ vs. 447 dyn x sec x cm⁻⁵). Übrige Werte sind der Tabelle 27 zu entnehmen und zeigen keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen.

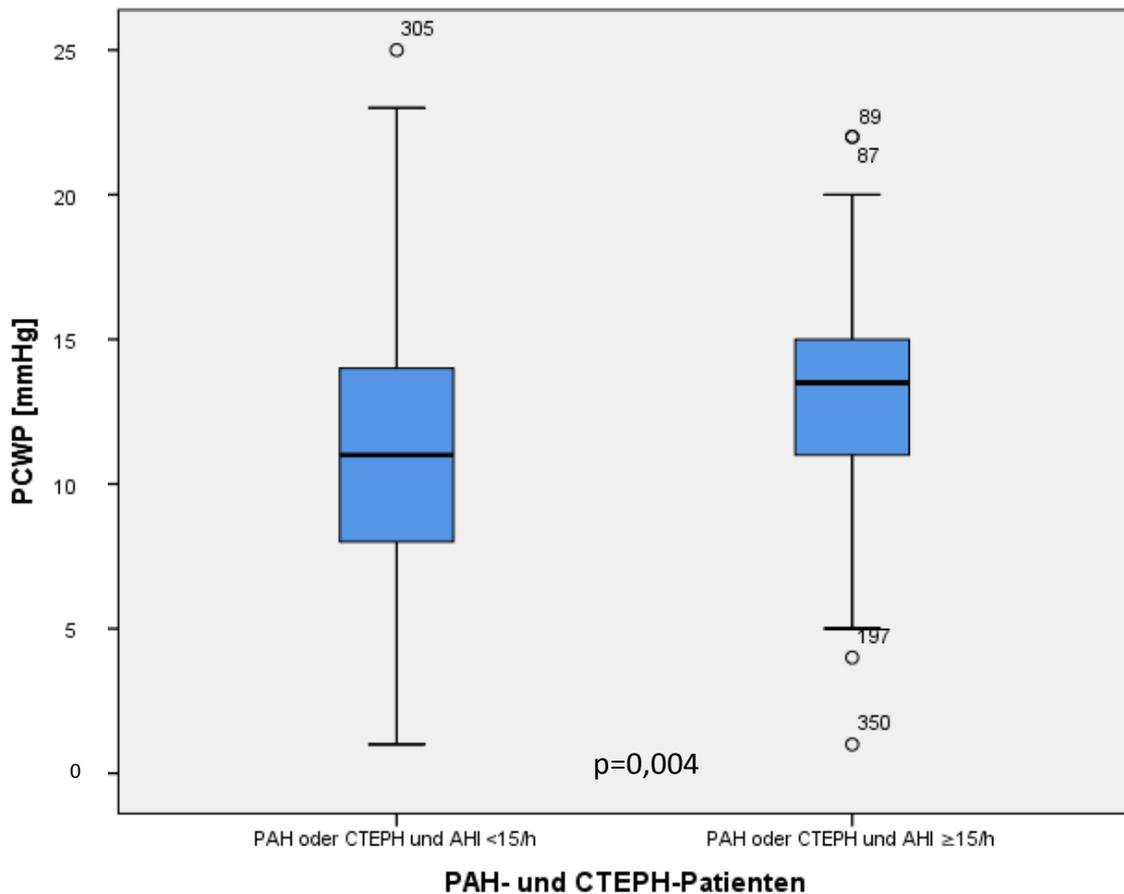


Abbildung 27: Darstellung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; Darstellung per Boxplot. Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

Tabelle 27: Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; HZV: Herzzeitvolumen; IQR: interquartile range; mPAP: Pulmonal-arterieller Mitteldruck ; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; RAP: right atrial pressure

| Rechtsherzkatheter | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|--------------------|-----------|---------------|------------|---------------|-----------------------|
| | n | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| mPAP | 138 | 38,0 (15,3) | 36 | 36,5 (14,8) | p=0,78 |
| PCWP | 133 | 11,0 (6,0) | 34 | 13,5 (4,0) | *p=0,004 |
| PVR | 133 | 447,0 (378,0) | 35 | 472,0 (261,0) | p=0,70 |
| HZV | 134 | 4,7 (1,9) | 36 | 4,6 (1,2) | p=0,11 |
| Cardiac Index | 134 | 2,6 (0,8) | 36 | 2,4 (0,74) | p=0,08 |
| RAP | 131 | 10,0 (7,0) | 35 | 9,0 (9,0) | p=0,40 |

3.3.11 Echokardiographie

Die echokardiographisch gemessene rechtsatriale Fläche ist bei PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ signifikant größer als in der Vergleichsgruppe mit einem $AHI < 15/h$ (Median $24,9 \text{ cm}^2$ vs. $21,1 \text{ cm}^2$, $*p = 0,041$). Die übrigen echokardiographisch bestimmten Werte weisen keine signifikanten Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen auf. Der TEI-Index (myocardial performance Index) ist bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ gering größer (Median $0,8$ vs. $0,6$). Ergänzende Werte sind in der Tabelle 28.

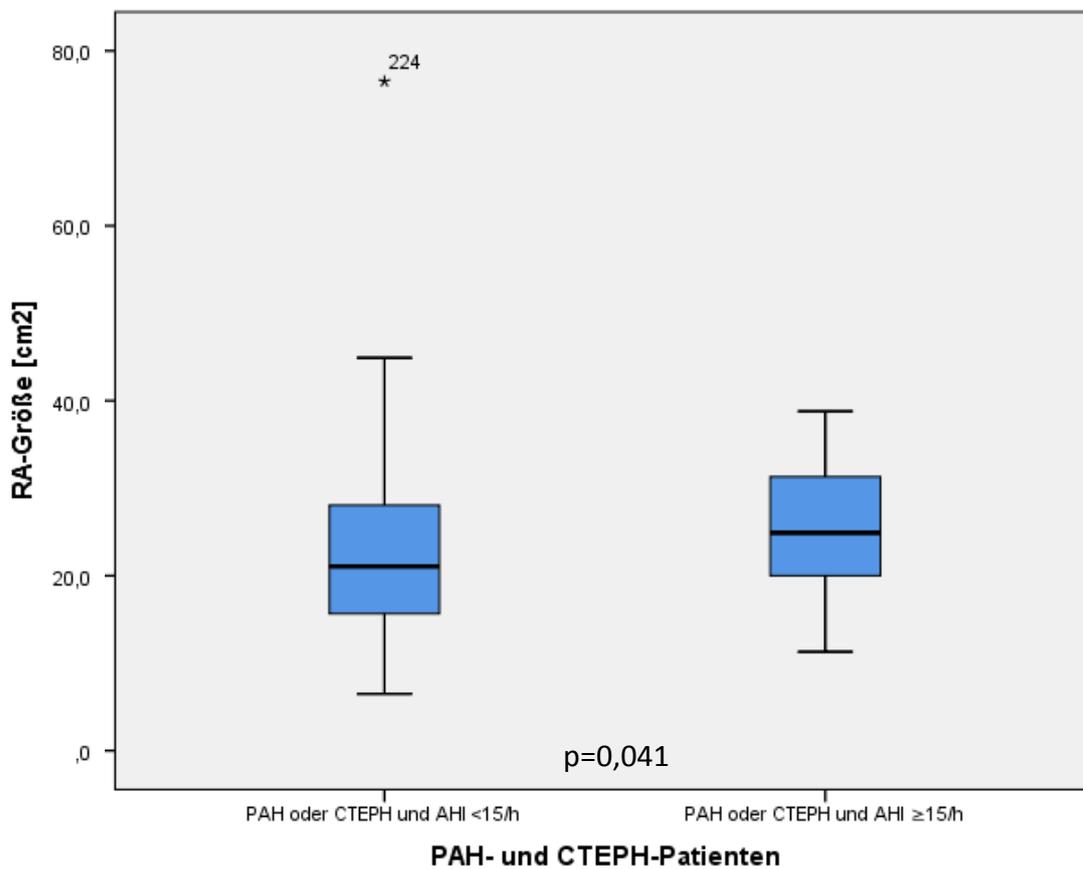


Abbildung 28: Darstellung der Größe des rechten Atriums (RA-Größe im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich; AHI : Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; RA: rechtes Atrium; Darstellung per Boxplot. Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

Tabelle 28: Ergebnisse der Echokardiographie im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; e/e': Quotient aus frühdiastolischer Blutfluss-Einstromgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe und frühdiastolischer Gewebegeschwindigkeit am Trikuspidalklappen-Ring; IQR: interquartile range; LA: linkes Atrium; LVEI: left ventricular eccentricity index; RA: rechtes Atrium; sPAP: systolic pulmonary artery pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TDI-TVA: Systolische Gewebegeschwindigkeit am Trikuspidalklappenring; TEI: myocardial performance index

| Echokardiographie | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | |
|-------------------|-----------|-----------------|------------|-----------------|-----------------------|
| Parameter | N | Median (IQR) | N | Median (IQR) | P (Mann-Whitney-Test) |
| sPAP | 117 | 53,8 (24,7) | 31 | 55,0 (25,0) | p=0,44 |
| TAPSE | 134 | 20,0000 (10,23) | 35 | 19,2000 (10,00) | p=0,53 |
| TEI rechts | 85 | 0,6 (0,51) | 15 | 0,8 (0,8) | p=0,31 |
| LVEI | 126 | 1,0 (0,3) | 29 | 1,0 (0,2) | p=0,33 |
| RA Größe | 136 | 21,1 (12,5) | 33 | 24,9 (11,65) | *p=0,041 |
| LA Größe | 129 | 19,4 (9,9) | 31 | 20,6 (10,80) | p=0,28 |
| RA-LA-Quotient | 129 | 1,0 (0,7) | 31 | 1,16 (0,4) | p=0,40 |
| e/e' rechts | 111 | 5,3 (3,7) | 29 | 4,8 (3,3) | p=0,34 |
| TDI-TVA | 96 | 10,0 (3,0) | 23 | 10,0 (2,0) | p=0,30 |

3.3.12 Bodyplethysmographie

In der Bodyplethysmographie lag die Einsekundenkapazität (FEV1) bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ mit 83,0 % im Median gering höher als bei Patienten mit $AHI < 15/h$ (Median 76,5 %, $p = 0,08$). Das Residualvolumen (RV) betrug bei $AHI \geq 15/h$ 100 %, bei $AHI < 15/h$ 105 % ($p = 0,08$). Die Totale Lungenkapazität (TLC) ist bei hohem AHI etwas geringer (Median 87 % vs. 92 %). Der Transferfaktor (TLCO-VA) ist etwas größer (Median 76 % vs. 67 %). Es gibt keine signifikanten Unterschiede. Die detaillierte Darstellung der Werte findet sich in Tabelle 29.

Tabelle 29: Messwerte der Bodyplethysmographie im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; FEV1: Einsekundenausatemkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; IQR: interquartile range; RV: Residualvolumen; TLC: Totale Lungenkapazität; TLCO-VA: Transferkoeffizient der Lungen für Kohlenmonoxid (TLCO), bezogen auf das Alveolarvolumen (AV)

| Bodyplethysmographie | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|----------------------|-----------|--------------|------------|--------------|-----------------------|
| | N | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| Tiffeneau | 132 | 72,8 (13,9) | 35 | 74,4 (9,5) | $p=0,31$ |
| FVC | 132 | 85,0 (29,0) | 35 | 86,0 (27,0) | $p=0,76$ |
| FEV1 | 132 | 76,5 (26,8) | 35 | 83,0 (15,0) | $p=0,08$ |
| RV | 128 | 105,0 (28,8) | 35 | 100,0 (36,0) | $p=0,08$ |
| TLC | 124 | 92,0 (18,5) | 32 | 87,0 (17,8) | $p=0,17$ |
| TLCO-VA | 123 | 67,0 (25,0) | 34 | 76,0 (20,3) | $p=0,27$ |

3.3.13 Blutwerte

Wie bei der reinen PAH-Patienten-Untersuchung ergibt sich auch bei PAH-/CTEPH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ eine signifikant höhere Gamma-GT-Konzentration im Serum (Median 85,5 U/l vs. 54,0 U/l, $*p = 0,041$). Die übrigen Laborwerte zeigen keine signifikanten Unterschiede. Jedoch haben Patienten mit $AHI \geq 15/h$ einen geringfügig

höheren Kreatinin-Serumspiegel (Median 1,1 mg/dl vs. 0,9 mg/dl) und eine leicht niedrigere glomeruläre Filtrationsrate GFR (Median 62,8 ml/min vs. 68,3 ml/min), was zum Ergebnis der leicht erhöhten Rate an Niereninsuffizienz passt (vergleiche hierzu Kapitel 3.3.5 Komorbiditäten).

Bei den Biomarkern Harnsäure, Nt-proBNP sowie hs-Troponin ergaben sich keine signifikanten Differenzen bei Patienten mit hohem und niedrigem AHI. Der NT-proBNP- und hs-Troponin-Serumspiegel waren bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ gering höher (Median 1527 pg/ml vs. 1406 pg/ml bzw. 17,0 ng/ml vs. 13,6 ng/ml). Weitere Werte in der Tabelle 30.

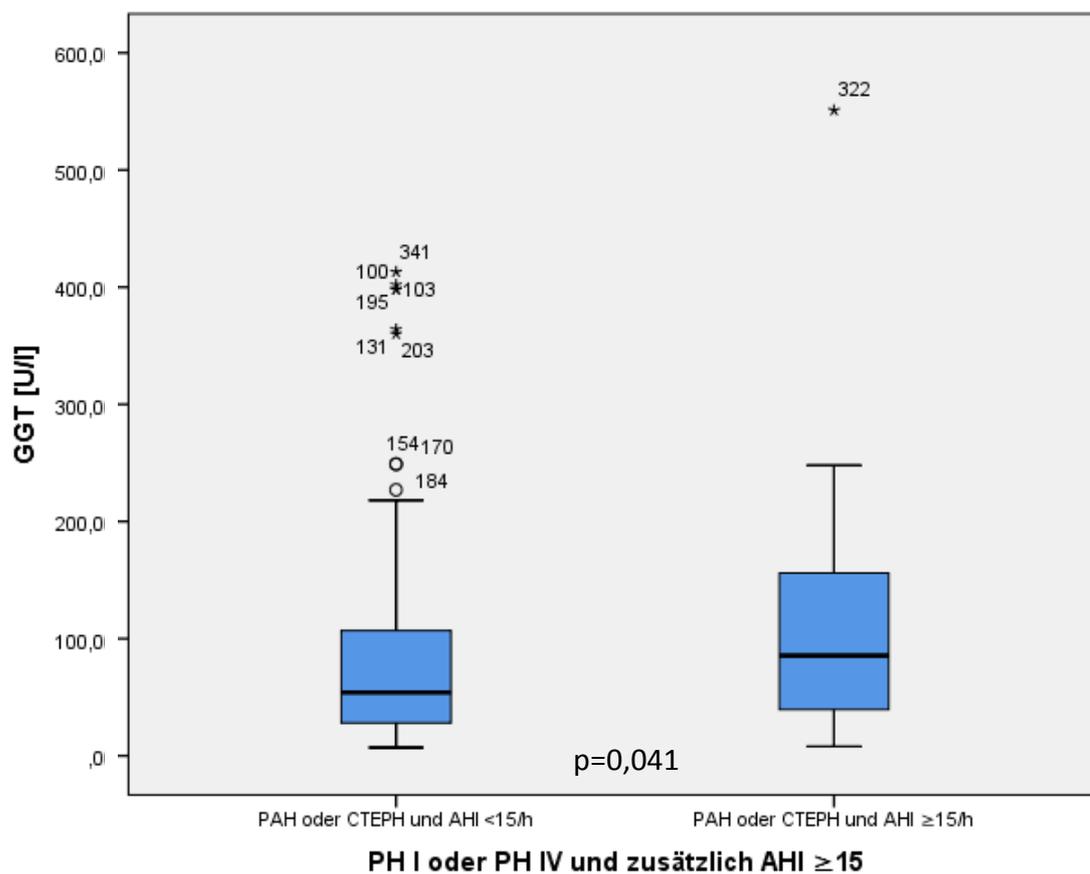


Abbildung 29: Visualisierung der Gamma-Glutamyl-Transferase im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich; Darstellung per Boxplot. AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CTEPH: chronisch thromboembolische Hypertonie; GGT: Gamma-Glutamyltranspeptidase/-transferase; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie
Horizontale Markierung= Median, blauer Bereich=25-75% (Interquartilbereich), markierter Bereich= Bereich ohne Ausreiser, ° = Ausreiser, * = Extremwert

Tabelle 30: Auflistung der Laborwerte der PAH-/CTEPH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich;

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; alkal.: alkalisch; CRP: C-reaktives Protein; ft3: Freies Trijodthyronin; ft4: Freies Thyroxin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GGT: Gamma-Glutamyltranspeptidase/ -transferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; hs-Troponin: hoch sensitives Troponin; IQR: interquartile range; Nt-proBNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

| Labor Parameter | AHI <15/h | | AHI ≥ 15/h | | P (Mann-Whitney-Test) |
|--------------------|-----------|-----------------|------------|-----------------|-----------------------|
| | N | Median (IQR) | n | Median (IQR) | |
| CRP | 137 | 0,3 (0,7) | 35 | 0,4 (1,1) | p=0,21 |
| Kreatinin | 138 | 0,9 (0,5) | 36 | 1,1 (0,5) | p=0,30 |
| Bilirubin | 138 | 0,5 (0,5) | 36 | 0,6 (0,5) | p=0,28 |
| GGT | 138 | 54,0 (79,8) | 36 | 85,5 (127,3) | *p=0,041 |
| GOT | 138 | 24,5 (12,0) | 36 | 23,5 (14,8) | p=0,83 |
| GPT | 138 | 20,0 (13,3) | 36 | 20,5 (15,0) | p=0,49 |
| GFR | 138 | 68,3 (34,1) | 36 | 62,8 (28,8) | p=0,39 |
| Fibrinogen | 136 | 373,5 (130,3) | 35 | 372,0 (118,0) | p=0,45 |
| Hämoglobin | 138 | 13,6 (2,7) | 36 | 13,2 (3,1) | p=0,58 |
| Hämatokrit | 138 | 41,0 (8,0) | 36 | 41,0 (8,5) | p=0,73 |
| Alkal. Phosphatase | 137 | 83,0 (41,0) | 36 | 93,0 (35,8) | p=0,15 |
| TSH | 134 | 1,8 (1,8) | 35 | 1,6 (1,9) | p=0,74 |
| ft3 | 73 | 4,2 (0,9) | 20 | 4,3 (1,3) | p=0,50 |
| ft4 | 73 | 18,7 (4,1) | 20 | 18,5 (3,4) | p=0,96 |
| Harnsäure | 138 | 7,1 (3,4) | 36 | 6,8 (3,3) | p=0,99 |
| Nt-proBNP | 108 | 1406,0 (2253,5) | 29 | 1527,0 (2109,5) | p=0,23 |
| hs-Troponin | 110 | 13,6 (17,3) | 28 | 17,00 (9,9) | p=0,13 |

4 Diskussion

4.1 Vergleich von Kollektiv und Methodik dieser mit vorherigen Arbeiten

Um Ergebnisse aus vorliegender Untersuchung mit bisherigen Beobachtungen vergleichen zu können, muss man zunächst einen genauen Blick darauf werfen, nach welchen Kriterien in vorangegangenen Publikationen untersucht wurde:

Da sowohl die pulmonal-arterielle als auch die chronisch thromboembolische Hypertonie seltene Formen sind [2] ist ein Kollektiv von gepoolt 174 Patienten eine relativ starke Größe. Vergleicht man das Kollektiv in vorliegender Untersuchung mit anderen, so fällt auf, dass nahezu alle bisher zum Thema schlafbezogene Atmungsstörungen und pulmonale Hypertonie veröffentlichten Untersuchungen ein deutlich kleineres Patientenkollektiv aufweisen als vorliegende Arbeit. Rafanan [201] beispielsweise analysierte nur 13 Patienten mit pulmonaler Hypertonie und auch das Kollektiv von Schulz und Baseler [134] bestand nur aus 20 Patienten. Der Großteil der Studien befasst sich mit einer Kollektivgröße zwischen 30 und 60 Patienten. Eine Ausnahme bilden die Untersuchungen von Chaouat [186] mit 220 Patienten und von Samhuri [202] mit 493 Patienten. Eine ähnliche Kollektivgröße wie vorliegende Arbeit weist die Analyse von Dumitrascu [209] mit 169 Studienteilnehmern auf.

Die Zusammensetzung der Studienpopulation differiert ebenfalls zwischen vorliegender Studie und den meisten der vorherigen Untersuchungen hinsichtlich des Patientenalters. Die Altersstruktur vergleichbarer Studien liegt im Mittel zumeist um 50 Jahre, die unterste Grenze liegt in Rafanans Untersuchung mit durchschnittlich 44,7 Jahre alten Teilnehmern, eine vergleichsweise betagte Untersuchungspopulation weist Meintz [217] in seiner Studie auf mit einem durchschnittlichen Alter von 70,7 Jahren. In vorliegender Arbeit betrug das mittlere Alter bei Erstvorstellung (und somit bei Untersuchungsdurchführung) für das gepoolte Kollektiv PAH und CTEPH 72,7 Jahre, ist damit deutlich älter als das Durchschnittsalter in sämtlichen vorangegangenen Studien und auch älter als das Kollektiv von Meintz [217]. Ein älteres Kollektiv begünstigt auch mehr Komorbiditäten [244].

Das bestehende Geschlechterverhältnis ist kongruent zu etwa der Hälfte der veröffentlichten Studien. Bei diesen ist wie in vorliegender Studie ein Überhang von Frauen (66,4 % im Gesamtkollektiv) zu verzeichnen.

Betrachtet man den BMI, so lässt sich feststellen, dass dieser in vorliegender Untersuchung im Bereich des Übergewichts bzw. der Adipositas liegt, ebenso in nahezu allen anderen Studien [z.B. 186; 193; 202; 200]. Der geringste Durchschnittswert für den BMI wurde in der Studie von Schulz und Baseler [134] erfasst (23,5 kg/m²), der größte Wert bei Bady [182] mit 37,4 kg/m². In vorliegender Untersuchung beträgt der durchschnittliche BMI im gepoolten Kollektiv PAH und CTEPH 28,0 kg/m².

Vorliegende Arbeit ist monozentrisch, das heißt es wurden Daten aus einem einzigen Zentrum für Lungenhochdruck ausgewertet. Die verglichenen Studien sammelten und analysierten jedoch ebenfalls nur Daten aus jeweils einer Klinik.

In vorliegender Untersuchung wurde der Fokus auf die beiden vaskulopathischen Formen der pulmonalen Hypertonie, der pulmonal-arteriellen Hypertonie sowie der chronisch thromboembolischen Hypertonie gelegt. Ein großer Teil der bestehenden Studien untersucht tatsächlich auch Kollektive, die rein aus PAH-Patienten bestehen [134; 182; 191; 201; 210]. Nur wenige Studien befassen sich rein mit CTEPH-Patienten [39; 55; 56; 211; 212]. Daneben gibt es auch Studien, die sich sowohl auf PAH- als auch auf CTEPH-Patienten konzentrieren [179; 203; 207]. Zahlreiche Studien machen allerdings keinen Unterschied, um welche Form der pulmonalen Hypertonie es sich handelt, sondern schließen Patienten unabhängig von der Ätiologie der pulmonalen Hypertonie ein [z.B. 127; 180; 190; 192; 196; 198; 200; 209]. Dies ist kritisch zu bewerten, da die pulmonale Hypertonie in den verschiedenen Gruppen der Nizza-Klassifikation einer sehr unterschiedlichen Pathophysiologie unterliegt, die selbst unterschiedliche kardiopulmonale Reaktionen mit sich bringen können. PAH und CTEPH sind als, wenn auch unterschiedliche, dennoch vaskulopathische Formen der PH einzuordnen. Bei der PH infolge von Linksherzerkrankungen und der PH in Folge von Lungenerkrankungen handelt es sich eher um eine funktionelle Reaktion auf eine Herz- oder Lungenerkrankung im engeren Sinne.

Positiv anzusehen ist die einwandfreie und eindeutige Charakterisierung des Kollektivs, da die Diagnose PAH/ CTEPH nur mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgt ist. In mehreren vorausgegangenen Studien wurde der PAP alleine durch eine echokardiographische Untersuchung abgeschätzt, so z.B. bei den Untersuchungen von Arias [127], Alchanatis [196] und Sajkov [192]. Dies ist als eine sehr große Schwachstelle dieser Studien anzusehen und muss hierin erzielte Ergebnisse möglicherweise infrage stellen. Hierbei sei erwähnt, dass die zuverlässige Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer Form nur mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung möglich ist [245]. Auch Meintz [217] hat in seiner Studie 14 von 111 Patienten eingeschlossen, welche die PH-Diagnose bisher nur mittels echokardiographischer Bestimmung des pulmonal-arteriellen Drucks erhalten hatten.

Eine Stärke vorliegender Untersuchung ist, dass zusätzlich zur funktionellen Analyse wie der Bestimmung der kardiopulmonalen Parameter zahlreiche Komorbiditäten analysiert wurden. Die meisten anderen früheren Studien können dies nicht bieten. Ausnahme bildet hier z.B. die Untersuchung von Yu [211], welche Patienten auch hinsichtlich einer koronaren Herzerkrankung, Fettstoffwechselstörung, Diabetes und arterieller Hypertonie untersucht und diesbezüglich signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven gefunden hat. Samhoury [202] thematisiert chronische Nierenerkrankungen und COPD sowie interstitielle Lungenerkrankungen. Mehrere Autoren analysieren zudem, ob es sich bei den untersuchten Patienten um Raucher handelt, so Arias [127], Bady [182] und Wong [200], letztgenannter wirft zudem einen Blick auf eine möglicherweise zusätzlich vorliegende arterielle Hypertonie. Ulrich [207] legt in ihrer Untersuchung zudem Wert auf die gemessene Lebensqualität sowie Tagesschläfrigkeit (gemessen an der Epworth Sleepiness Scale) der Studienteilnehmer.

Bei den anthropometrischen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Untersuchungsgruppen $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Mann-Whitney-U-Test. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Aussagekraft der folgenden Untersuchungen. Unterschiede in den einzelnen Untersuchungen und auch in der Mortalität können somit nicht Unterschieden in der Anthropometrie geschuldet sein, da die beiden Vergleichsgruppen in etwa die gleichen körperlichen Merkmale aufweisen.

4.2 Prävalenz eines $AHI \geq 15/h$ bei PAH und CTEPH

Im Ergebnisteil 3.1 konnte gezeigt werden, dass ein $AHI \geq 15/h$ bei Patienten mit einer PAH oder CTEPH in knapp 21 % der Fälle auftritt, bei Patienten ohne PH allerdings in 23,3 %. Damit konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, was in vielen vorhergehenden Studien gezeigt wurde [z.B. 207; 208; 217], nämlich dass PH-Patienten eine höhere Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen haben. Allerdings differiert, wie in 4.1. ausgeführt, die Methodik vorliegender Arbeit zu vielen anderen Vergleichsstudien, beispielsweise hinsichtlich des Patientenalters.

Das Alter der Erstdiagnose PAH ist bei Patienten mit einem $AHI > 15/h$ signifikant höher (75,5 Jahre) als bei PAH-Patienten mit einem $AHI < 15/h$ (72,0 Jahre), $*p=0,007$. Auch dieses Ergebnis deutet in die Richtung, dass PAH-Patienten mit einem höheren AHI nicht unbedingt einem größeren Leidensdruck ausgesetzt sind (vgl. Kapitel 3.2.3), da sie sonst vermutlich bereits in einem jüngeren Alter ärztlich vorstellig würden. Auch in der Population PAH+CTEPH besteht ein signifikanter Unterschied im Alter bei Erstdiagnose. Dieses beträgt bei PAH- bzw. CTEPH-Patienten mit $AHI < 15/h$ durchschnittlich 71,0 Jahre, bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ im Median 75,0 Jahre, $*p = 0,008$ (vgl. Kapitel 3.3.3). Möglicherweise sind der höhere AHI und damit das Auftreten einer schlafbezogenen Atmungsstörung jedoch auch als Folge des höheren Alters anzusehen. Immerhin ist der Altersdurchschnitt in vorliegender Untersuchung deutlich höher als in vorherigen Analysen (siehe Abschnitt 4.1.). Es wurde bereits eine Abhängigkeit der Schwere einer Schlafapnoe (gemessen am AHI) vom Alter beschrieben [246].

Rafanan und Kollegen [201] untersuchten 2001 die Prävalenz von SBAS bei PAH-Patienten. In dieser Studie wiesen 77 % der PAH Patienten nächtliche Entsättigungen auf, es gab aber insgesamt nur wenige Apnoen und Hypopnoen. Ein Großteil der PAH-Patienten wies demnach eine schlafbezogene Atmungsstörung auf, obwohl der Apnoe-Hypopnoe-Index nicht erhöht war. Das obstruktive SAS schien bei PAH-Patienten eher unüblich zu sein [201]. Stattdessen wurde als Ursache für Entsättigungen häufig ein Ventilations-Perfusions-Mismatch angenommen, welches wiederum am ehesten durch die pulmonal-vaskuläre Grunderkrankung bedingt sein könnte [179]. Insbesondere in

Lungen von CTEPH-Patienten existieren neben Arealen mit verringertem Blutfluss Bereiche mit erhöhtem Fluss, während die Ventilation im Wesentlichen homogen verteilt ist. Dies hat ein mancherorts erhöhtes, an anderer Stelle erniedrigtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis zur Folge [247].

Es ist demnach wichtig, zwischen einer schlafbezogenen Atmungsstörung mit einem erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index und den in erster Linie im Rahmen einer Grunderkrankung auftretenden Entsättigungen zu differenzieren. Die bei PH-Patienten häufig vorkommenden Entsättigungen sind relevant für das Auftreten von Hypoxien, welche dann wiederum pulmonale Gefäßkonstruktionen etc. begünstigen [199]. Eine Möglichkeit wäre daher, sich in Untersuchungen nicht alleine am AHI zu orientieren, sondern vielmehr einen Fokus auf Hypoxämien/ Entsättigungen zu legen. Man könnte die Population demnach statt in die Gruppen $AHI < \geq 15/h$ vielmehr in zwei Gruppen Entsättiger / Nicht-Entsättiger oder Hypoxämie / Nicht- Hypoxämie einteilen, wie es in manchen Studien auch gemacht wurde [179; 181; 191; 208]. Alternativ vertreten manche Autoren auch die Meinung, dass man statt alleine dem AHI eher dem Verhalten des pulmonal-arteriellen Drucks zwischen den Apnoen Beachtung schenken sollte [183]. Begründet wird dies dadurch, dass die Antwort auf eine durch die Apnoe verursachte Hypoxämie individuell ist und von Mensch zu Mensch verschieden ausfallen kann [183]. Allerdings räumen die Autoren auch ein, dass ein solches Vorgehen technisch nur schwer umzusetzen sei, insbesondere, wenn man ein größeres, aussagekräftiges Kollektiv untersuchen wollte [183]. In einem Tierexperiment an Ratten aus 2019 stellten Wu et al. [248] fest, dass Veränderungen wie endotheliale Dysfunktion, inflammatorische Prozesse, Hochdruck und Remodeling vor allem abhängig von der Dauer der Apnoen/Hypopnoen waren und nicht alleine auf den AHI zurückzuführen sind [248]. Auch Deng et al. befürworten, sich nicht alleine auf den AHI zu stützen, sondern zu bedenken, dass dieser keine Aussage über den Grad der stattgefundenen Entsättigung zulässt [249]. Als aussagekräftigsten Parameter bezüglich eines Remodeling beispielsweise betrachten sie den Entsättigungs-Index [249].

4.3 Zusammenhang zwischen Mortalität bei PAH und CTEPH und AHI

Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung eine signifikant erhöhte Mortalität und eine schlechtere Prognose bezüglich des Überlebens. Die Prognose hängt hierbei stark von der WHO-Funktionsklasse ab, in dem sich die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Therapiebeginns befinden [39]. Held et al. stellten fest, dass sich die meisten Patienten mit CTEPH-Diagnose bereits in einem WHO-Stadium III mit schwerwiegender funktioneller Beeinträchtigung befinden [55]. Auch in vorliegender Untersuchung sind 86,3 % der PAH- und CTEPH-Patienten der Gruppe $AHI < 15/h$ und 88,2 % der PAH- und CTEPH-Patienten der Gruppe $AHI \geq 15/h$ in einem schweren Erkrankungsstadium, also mindestens WHO-Klasse III [39; 55; 250; 251]. Ein Problem hierbei ist aber, dass die Prognose bei einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung eher schlecht ist, eine schnelle Therapie ist insbesondere bei der CTEPH essenziell, um eine Heilung mittels pulmonaler Endarteriektomie prinzipiell noch erzielen zu können [9; 15; 41; 42; 43]. Die Ätiologie des Lungenhochdrucks ist ebenfalls ein wichtiger prognostischer Faktor, da diese die Möglichkeit zur Therapie bestimmt. Auch die verbliebene Rechtsherzfunktion beeinflusst das Überleben [252].

Meintz [217] konnte 2017 in seiner Untersuchung keine erhöhte Sterblichkeit von PH-Patienten mit einem $AHI \geq 5/h$ feststellen. Bislang gibt es noch keine weiteren Studien, die untersuchten, ob Patienten, die sowohl an pulmonaler Hypertonie und an Schlafapnoe leiden, eine erhöhte Sterblichkeit und eine schlechtere Prognose haben als Patienten, die nur an einem der beiden Krankheitsbilder leiden. In der vorliegenden Untersuchung konnte in beiden Populationen (PAH und PAH+CTEPH) bei Patienten mit vorliegendem hohem $AHI \geq 15/h$ gegenüber Patienten mit $AHI < 15/h$ ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität festgestellt werden, obwohl die Grenze für den $AHI \geq 15/h$ festgesetzt wurde und daher eine mindestens mittelgradige Schlafapnoe Voraussetzung für die Diagnose Schlafapnoe war. Pulmonale Hypertonie ist eine ernst zu nehmende Erkrankung mit einer ernsten Prognose [9; 10; 253]. Die Höhe des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks scheint laut Studien Einfluss auf das Überleben zu haben [253]. Möglicherweise beeinflusst also eher die PH-Erkrankung an

sich die Sterblichkeit, als es ein erhöhter Apnoe-Hypopnoe-Index macht. Dieser scheint jedenfalls in Begleitung zu PAH/CTEPH nicht die Überlebenszeit der Patienten zu verschlechtern. Jedoch ist bekannt, dass Patienten mit Schlafapnoe unabhängig von der Diagnose pulmonale Hypertonie im Vergleich zu Individuen ohne schlafbezogene Atmungsstörung ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko haben [254]. Möglicherweise wäre erst die Kombination aus pulmonaler Hypertonie und Schlafapnoe mit weiteren schwerwiegenden Komorbiditäten wie einer zusätzlich vorliegenden Linksherzerkrankung oder einer obstruktiven Lungenerkrankung von Relevanz [7; 9; 19; 243].

4.4 Einfluss eines $AHI \geq 15/h$ auf die Hämodynamik, kardiopulmonale Funktion und Leistungsfähigkeit bei PAH und CTEPH

4.4.1 Hämodynamik

Bei der Analyse der Blutwerte ergab sich sowohl im PAH- als auch im gepoolten Kollektiv PAH und CTEPH in der Gruppe mit $AHI \geq 15/h$ ein signifikanter höherer Wert der Serum-**Gamma-Glutamyltransferase**-Konzentration (GGT) (*p = 0,044 bei PAH und *p = 0,041 bei PAH+CTEPH). Eine erhöhte GGT kann viele Ursachen haben, aber unter anderem Zeichen einer Leberstauung, beispielsweise im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz sein [22; 255]. Eine Rechtsherzinsuffizienz geht indessen wiederum mit einem verminderten Herzzeitvolumen und folglich **Cardiac Index** einher. Das **Herzzeitvolumen** beschreibt das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit vom Herzen ausgeworfen wird. [84] Der Cardiac Index als Parameter der Herzleistung stellt das Herzzeitvolumen im Vergleich zur Körperoberfläche ($CI = \text{HZV} / \text{KÖ}$) dar. Da das Herzzeitvolumen stark von Gewicht, Größe, Geschlecht und Stoffwechsellage abhängt, soll durch den Cardiac Index eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistet werden [256]. Das Herzzeitvolumen, ebenso der Cardiac Index sind Parameter, die prognostisch bedeutsam sein können [257; 258]. Auch der Faktor Herzzeitvolumen zeigte sich in der Untersuchung der PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ signifikant unterschiedlich, der Cardiac Index fast signifikant unterschiedlich (HZV *p = 0,035, CI p=

0,05 (vergleiche Ergebnisteil 3.2.10). Bei dem gepoolten Kollektiv PAH+CTEPH-Patienten ergab sich für den Cardiac Index immerhin ein im Trend niedrigeres Ergebnis ($p = 0,08$). Insgesamt lagen die Werte für den Cardiac Index unterhalb des Normbereichs mit einer unteren Grenze von $> 2,5 \text{ l/min/m}^2$ [22]. Dass sich für PAH-Patienten mit $\text{AHI} < 15/\text{h}$ und $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ ein deutlicher Unterschied des Herzzeitvolumen und Cardiac Index gibt, ist eine interessante Beobachtung. Die Rechtsherzinsuffizienz und das damit verminderte Herzzeitvolumen lassen sich daher nicht alleine durch die PAH erklären. Diese Tatsache ist vereinbar mit der Beobachtung, dass OSAS und Hypoxien ein Gefäßremodeling und schlechtere Auswurfleistung des Herzens begünstigt [17; 99; 134; 178; 183; 249; 259; 260; 261; 262]. Deng et al. [249] zeigten, dass Umbauprozesse und Veränderungen am Herzen wie eine Erhöhung des linksventrikulären Durchmessers und der Masse abhängig von der Höhe des AHI, also dem Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe sind [249]. Auch Xu et al. [262] veröffentlichten 2022 eine Studie, in welcher gezeigt wurde, dass bei Patienten mit systemischem Bluthochdruck ein $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $\text{AHI} < 5/\text{h}$ signifikant mehr endotheliale und kardiale Umbauprozesse zur Folge hatte [262]. Korcarz et al. [259] stellten 2016 fest, dass Parameter wie links- und rechtsventrikuläre Funktion abhängig von der Schwere der Schlafapnoe sind. Sie differenzierten hierfür in ihrer Untersuchung zwischen Studienteilnehmern mit einem $\text{AHI} < 5/\text{h}$, einem AHI zwischen 5 und 15 und Patienten mit einem $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ [259]. Chami et al. [261] beschrieben 2008, dass ein $\text{AHI} > 30/\text{h}$ höhere Prävalenzen von linksventrikulärer Hypertrophie und verminderter Auswurfleistung zur Folge hatte als ein nicht-erhöhter AHI [261]. Cai et al. [263] fanden 2018 heraus, dass die Prävalenz für Linksherzinsuffizienz bei Patienten mit einem erhöhten AHI größer ist [263]. Allerdings ist in vorliegender Untersuchung in der echokardiographischen Untersuchung des Patientenkollektivs bei Patienten mit $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ die Größe des linken Vorhofs nicht vergrößert gewesen.

Dagegen wurde bei Patienten mit $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ eine Größenzunahme des rechten Vorhofs ermittelt wurde, im gepoolten Kollektiv PAH und CTEPH sogar signifikant (**rechtsatriale Größe** bei PAH $p = 0,07$ und bei PAH+CTEPH $*p = 0,041$). Eine Vergrößerung des rechten Vorhofs ist bei PAH-Patienten häufig anzufinden [264]. Eine Erweiterung der

Herzhöhlen oder eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion sind Zeichen einer Rechtsherzbelastung und möglichen Rechtsherzinsuffizienz [22; 52; 183]. Bei der Rechtsherzinsuffizienz kommt es nämlich neben einer geringeren Füllung von Lungenvenen, linkem Vorhof und linkem Ventrikel zu einer Rückwärtsdruckerhöhung in den rechten Vorhof und die Körpervenen [255]. Eine erhöhte rechtsatriale Größe hat zudem prognostische Relevanz [265]. Studien berichten außerdem von geänderten Füllungen und verminderten Auswurfvolumina (Schlagvolumen) des linken und rechten Herzens während einer Apnoe-Phase, wohingegen der Puls oft anstieg [266]. Aufgrund der vermehrten Atemanstrengung durch eine Verengung der oberen Atemwege wie es bei OSAS oft der Fall ist, kann es zusätzlich zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie kommen [267]. Der bei höherem AHI vergrößerte rechte Vorhof könnte demnach auch die Folge einer beeinträchtigten Hämodynamik durch den höheren AHI sein.

Bedacht werden sollte zudem, dass es sowohl im reinen PAH-Kollektiv als auch im Mischkollektiv PAH+CTEPH einen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters gibt zwischen $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$. Das Alter könnte sowohl die Gamma-Glutamyltransferase als auch den Cardiac Index und das Herzzeitvolumen beeinflussen [268; 269]. Die Gamma-Glutamyltransferase weist bei älteren Menschen etwas höhere Werte auf [268]. Zudem sinken das Herzzeitvolumen und der Cardiac Index mit dem Alter [269]. Ein zusätzlicher Alterseffekt bei den Signifikanzen ist daher nicht ausgeschlossen.

Der **pulmonale Gefäßwiderstand** (PVR) ist bei PAH-/CTEPH-Patienten der vorliegenden Studie mit hohem AHI zwar etwas höher als in der Vergleichsgruppe, aber nicht signifikant (Median $472 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ vs. $447 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$).

Keinen signifikanten Unterschied gab es in der Höhe des **mittleren pulmonal-arteriellen Drucks** (mPAP) zwischen den beiden Gruppen $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ in beiden untersuchten Kollektiven.

In einer Studie aus China von Yu und Kollegen [211] wurde das Auftreten von OSAS bei CTEPH-Patienten untersucht. Hier wurden signifikante Unterschiede in mehreren hämodynamischen Parametern gefunden im Vergleich von CTEPH-Patienten

mit bzw. ohne OSAS. Dabei wurde insbesondere der Cardiac Index als wichtigster Parameter gesehen. Die Definition von Schlafapnoe war hierbei $AHI \geq 5/h$ [211].

In einer wichtigen Vergleichsstudie von Jilwan und Kollegen [179], die den Fokus auf PAH- und CTEPH-Patienten legte, diese in Entsättiger und Nicht-Entsättiger teilte und hinsichtlich zahlreicher Parameter in Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Sechs-Minuten-Gehtest, Labor, Rechtsherzkatheter und Polysomnographie untersuchte, hatten alle untersuchten Patienten, sowohl Entsättiger als auch Nicht-Entsättiger einen normwertigen Cardiac Index. Eine Erklärung für den im Normbereich liegenden Cardiac Index bei Jilwan könnte sein, dass in der Studie von Jilwan die Patienten größtenteils bereits vorbehandelt waren, außerdem keine über 75-Jährigen in der Studie eingeschlossen waren, ferner keine extrem Adipösen mit einem BMI über 35 und zudem keine restriktiven/ obstruktiven Lungenerkrankungen vorlagen. Nahezu alle Patienten in Jilwans Studie hatten einen erhöhten AHI, welcher jedoch nicht signifikant mit diversen klinischen, funktionellen und hämodynamischen Variablen korrelierte [179].

Schulz und Baseler kamen bereits 2002 [134] in Untersuchungen der Lungenfunktion, mittels Rechtsherzkatheter und Polysomnographie zu dem Ergebnis, dass 30 % der iPAH-Patienten eine schlafbezogene Atmungsstörung in Form von periodischer Atmung aufwiesen, der durchschnittliche AHI betrug bei Studienteilnehmern ohne Atmungsstörung 9/h, bei Teilnehmern mit SBAS 37/h. Diese Gruppe hatte deutlich schlechtere hämodynamische Werte (mPAP, PVR, HZV, CI, RVEF) als die Gruppe der iPAH-Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörung, zudem hatte sie eine Reduktion in der pulmonalen Diffusionskapazität und eine schwerergradige arterielle Hypoxie. IPAH-Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung zeigten einen im Vergleich höheren mittleren pulmonal-arteriellen Druck und erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand, das Herzzeitvolumen und der Cardiac Index waren erniedrigt, vergleichbar mit den Ergebnissen vorliegender Untersuchung. Außerdem waren bei einer nächtlichen Atmungsstörung die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid DLCO und der arterielle Sauerstoffpartialdruck PaO_2 erniedrigt. Unklar bleibt jedoch, ob die veränderte Hämodynamik als Folge oder vielmehr Ursache der schlafbezogenen Atmungsstörung angesehen muss [134].

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) wird im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung mittels Pulmonalkatheter bestimmt. Dieser gibt Rückschlüsse auf den enddiastolischen Druck im linken Vorhof und linken Ventrikel [234]. In beiden Untersuchungen (Gruppe PAH und Gruppe PAH+CTEPH-Patienten) fallen hochsignifikante Unterschiede bei Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ auf (* $p = 0,002$ bei PAH-Patienten, * $p = 0,004$ bei PAH+CTEPH-Patienten). Im Median ist der Wert bei Patienten mit einem $AHI > 15/h$ moderat erhöht (14,00 bzw. 13,50, Normbereich 5-12 mmHg), dennoch im Vergleich zu den Patienten mit geringem AHI signifikant erhöht. Genuardi et al. [270] fanden heraus, dass der Schweregrad des AHI (unterteilt in nicht erhöht, gering, moderat, schwer) mit der Höhe des PCWP assoziiert ist und der PCWP pro Zunahme des AHI um 10 Einheiten ebenfalls um 0,4 mmHg stieg [270]. Barton et al. [271] beschrieben ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen AHI und PCWP [271]. Weitere Studien haben zudem einen Zusammenhang zwischen zentraler Schlafapnoe und einem erhöhten PCWP beschrieben [272; 273]. Sowohl Solin et al. [272] als auch Oldenburg et al. [273] wiesen auf eine signifikante Korrelation von PCWP und AHI bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe hin. Es wird vermutet, dass das Auftreten und der Grad der Schlafapnoe die Schwere einer Herzinsuffizienz widerspiegelt. Unklar bleibt jedoch, ob ein moderat bis stark erhöhter $AHI \geq 15/h$ zu einem höheren PCWP prädisponiert oder ob ein höherer PCWP einen erhöhten AHI begünstigt. Demnach könnte ein erhöhter pulmonal-kapillärer Verschlussdruck beispielsweise die Oxygenierung beeinträchtigen, somit Hypoxämien und diese wiederum eine zentrale Schlafapnoe begünstigen.

Des Weiteren könnte ein pathologisch erhöhter PCWP auch dem Vorhofflimmern geschuldet sein. Der PCWP ist ein Marker der linksventrikulären Leistung des Herzens, hängt eng mit dem Druck im linken Vorhof und damit dem linksventrikulären Füllungsdruck zusammen [274; 275; 276]. Vorhofflimmern geht häufig mit einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels einher [15]. In der vorliegenden Studie wurde sowohl bei PAH- als auch PAH-/CTEPH-Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ ein signifikant gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern beschrieben. Möglicherweise führt dies aufgrund der zunehmenden linksventrikulären

Funktionseinschränkung zu einer Zunahme des PCWP und dieser wiederum zu einem Anstieg des AHI (vergleiche Kapitel 4.4.4).

Dies könnte darauf hinweisen, dass ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index und einem pulmonalen „Volume-overload“ besteht. Das bedeutet, dass eine latente Lungenstauung oder eine linksventrikuläre diastolische Compliancestörung besteht. Allerdings würde man dann bei diesen Patienten mit einem erhöhten AHI auch veränderte Werte in der Echokardiographie erwarten, in erster Linie einen größeren linken Vorhof, was allerdings in der Auswertung nicht der Fall ist (vgl. Kapitel 3.2.11 und 3.3.11).

Zu beachten ist ohnehin, dass vorliegende Daten sich auf PAH- beziehungsweise CTEPH-Patienten beziehen und nicht auf Patienten der pulmonalen Hypertonie Typ 2 nach Nizza. In vorliegender Studie ist der PCWP zwar durchschnittlich erhöht, aber nicht unbedingt über 15 mmHg. Ein PCWP >15 mmHg würde für eine postkapilläre pulmonalvenöse Hypertonie sprechen, die im Rahmen einer Herzerkrankung auftreten kann und bei der es sich dann per definitionem um eine pulmonale Hypertonie Typ 2 (infolge Linksherzerkrankung) handeln würde, damit wäre aber die Diagnose PAH (präkapilläre PH mit einem PCWP < 15 mmHg) oder CTEPH ausgeschlossen [15].

Samhouri et al. [202] untersuchten über Jahre hinweg ein großes Kollektiv von PH-Patienten (hauptsächlich PAH und PH2 nach Nizza) polysomnographisch und konnten in ihrer Evaluation 2020 keinen oder nur einen marginalen Zusammenhang zwischen dem AHI und der Schwere der pulmonalen Hypertonie erkennen [202]. Es bestand z.B. kein Zusammenhang zwischen AHI und rechtsatrialem Druck, Cardiac Index, pulmonalkapillärem Verschlussdruck und mittlerem pulmonal-arteriellen Druck. Vielmehr konnte der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der pulmonalen Hypertonie und der nächtlichen Entsättigung, bzw. der Dauer der nächtlichen Hypoxie gezeigt werden [202].

Im Kollektiv der PAH-Patienten sind in der Gruppe $AHI \geq 15/h$ neben einem signifikant erhöhten PCWP ein signifikant geringeres Herzzeitvolumen und grenzwertiger geringerer Cardiac Index zu finden. Die Beziehung zwischen

Herzzeitvolumen und Cardiac Index wurde oben erläutert. Folgender Zusammenhang zwischen PCWP und CI bzw. HZV könnte bestehen:

Der PCWP entspricht dem linksventrikulären enddiastolischen Druck. Dieser ist erhöht, wenn das enddiastolische Volumen erhöht ist. Das enddiastolische Volumen „repräsentiert das größte Blutvolumen in den Kammern während des Herzzyklus“ [313] kurz vor der Austreibung und wird beeinflusst vom „Füllungsdruck und der Dehnbarkeit des linken Ventrikels“ [222]. Entscheidend ist hierfür der zentrale Venendruck. Ist dieser z.B. im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz erhöht, erhöht das wiederum die Vorlast und somit das enddiastolische Volumen bzw. den enddiastolischen Druck. Das enddiastolische Volumen hängt fest mit dem Schlagvolumen und dem endsystolischen Volumen zusammen, folgende Beziehung besteht: Enddiastolisches Volumen = endsystolisches Volumen + Schlagvolumen. Das endsystolische Volumen wird beeinflusst von der myokardialen Kontraktilität und der Nachlast [222]. Die Nachlast ist erhöht z.B. bei erhöhtem Druck in der A. pulmonalis [276]. Ist nun der PAP im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie erhöht, ist demnach auch die Nachlast erhöht, was bedeutet, dem Blutausswurf aus den Ventrikeln wird entgegengewirkt. Die erhöhte Nachlast verkleinert das Schlagvolumen und bei nicht angepasster Herzfrequenz somit auch das Herzzeitvolumen. Dadurch bleibt endsystolisch ein größeres Volumen in den Ventrikeln. Kompensiert wird dies durch den Frank-Starling-Mechanismus, welcher das Schlagvolumen unter anderem durch eine gesteigerte Kontraktionskraft erhöht, zudem strömt mehr Blut in die Ventrikel, wodurch das enddiastolische Volumen zunimmt [7; 277].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im Rahmen der pulmonalen Hypertonie der PAP erhöht ist, dieser über eine gesteigerte Nachlast ein verkleinertes Schlagvolumen und folglich auch Herzzeitvolumen bewirkt. Ein verkleinertes Schlagvolumen führt über den Frank-Starling Mechanismus zu einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens und folglich, insbesondere z.B. durch Remodeling mit eingeschränkter Dehnbarkeit des Myokardgewebes, auch zu einem erhöhten enddiastolischen Druck und damit PCWP [7]. Da allerdings in vorliegender Arbeit der mPAP in der Gruppe $AHI \geq 15/h$ nicht signifikant höher als in der Gruppe mit einem

AHI<15/h ist, beeinflussen eher andere Faktoren wie beispielsweise der AHI, den PCWP und den Cardiac Index und das Herzzeitvolumen.

4.4.2 Kardiopulmonale Funktion

Unter Belastung ist sowohl bei den PAH-Patienten als auch den PAH+CTEPH-Patienten der **Sauerstoffpartialdruck** pO_2 im Median generell bei beiden Patientengruppen (AHI< und $\geq 15/h$) im Vergleich zum Normbereich von 75 mmHg reduziert. Daher kann diese Veränderung in erster Linie als Folge der PAH/CTEPH und weniger als Folge der schlafbezogenen Atmungsstörung angesehen werden.

Der im Rahmen der Spiroergometrie unter maximaler Belastung gemessene **systolische Blutdruck** (RR max sys) ist bei den Patienten mit einem höheren AHI niedriger als bei den Patienten mit einem geringen AHI. Ein zu niedriger Blutdruck unter starker Belastung kann Ausdruck einer bei schwerer pulmonaler Hypertonie nicht steigerbaren rechtsventrikulären Aktivität sein (beispielsweise als Konsequenz einer Ischämie) und gilt als wichtiger prognostischer Faktor [278]. Vorliegendes Ergebnis könnte also darauf hinweisen, dass der erhöhte Apnoe-Hypopnoe-Index bei Patienten mit AHI $\geq 15/h$ über die negative Beeinflussung (Verringerung) des Cardiac Index eine kardiopulmonale Funktionseinschränkung bewirkt, mit einem niedrigeren Blutdruck unter maximaler Belastung als Folge.

PAH- und CTEPH-Patienten zeigen eine Hyperventilation, ineffektive Ventilation und Hypokapnie [1; 279]. Zudem ist in der Regel die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz erhöht [1]. Diese Veränderungen sind in der Regel Folge der gestörten pulmonalen Perfusion [279]. Die **alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz** (AaDO₂) ist die „Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck im Alveolarraum ($p_{A}O_2$) und dem im arteriellen Blut gemessenen Sauerstoffpartialdruck ($p_{a}O_2$)“, sie ist also ein Maß dafür, wie gut die Lunge Sauerstoff aus den Alveolen ins arterielle Blut transportieren kann [227]. Ein im Rahmen der pulmonalen Erkrankung verminderter $p_{a}O_2$ wird durch Steigerung der Ventilation in einen normalen Bereich gebracht, die Lungenfunktionsstörung dadurch formal gewissermaßen kompensiert [227]. Der dennoch zwischen dem Alveolarraum und

arteriellem Blut existierende Diffusionsgradient und die Hypoxämie werden durch die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz demaskiert, diese zeigt sozusagen die tatsächliche Oxygenierung an [227]. Sie dient als Maß für die Abschätzung einer pulmonalen Gasaustauschstörung, bei einer relevanten Störung ist die AaDO₂ erhöht [280]. Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂) ist in vorliegender Untersuchung bei PAH-bzw. CTEPH-Patienten mit AHI<15/h signifikant höher als bei Patienten mit einem AHI≥15/h (*p = 0,003 bei PAH, *p = 0,034 bei PAH+CTEPH-Patienten). Der mediane Wert ist mit 44 mmHg bei PAH-Patienten und 45 mmHg bei PAH+CTEPH-Patienten mit AHI<15/h in einem pathologischen Bereich. Hingegen ist der Median bei den PAH-Patienten mit AHI≥15/h mit 28 mmHg wertmäßig in einem normalen Bereich. Dieses Ergebnis ist überraschend und so nicht erwartet. Denn die erhöhte AaDO₂ weist auf eine mögliche Diffusionsstörung im Kollektiv mit AHI<15/h hin. Ursächlich hierfür können bei Verwendung des Medians jedoch nicht die Ausreißer im PAH-Kollektiv aufseiten der Gruppe AHI<15/h sein. Hier wurde ein Maximalwert für die AaDO₂ von 157 mmHg gemessen. Dies verzerrt jedoch nur den Mittelwert. Da der Median die Mitte vorkommender Werte anzeigt und das Kollektiv somit jeweils in zwei gleich große Gruppen teilt, bedeutet dies allerdings, dass in der Gruppe der Patienten mit AHI<15/h anteilmäßig mehr Patienten über dem Referenzbereich liegen und damit in dieser Gruppe mehr Personen mit einer Gasaustauschstörung sind. Dahingegen ist die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz im Kollektiv mit AHI≥15/h normwertig. Möglicherweise kompensiert eine Hyperventilation z.B. bei den Patienten mit zentraler Schlafapnoe die periodische Ventilation in gewissem Maße.

Das **Residualvolumen** in der Bodyplethysmographie ist sowohl im reinen PAH-Kollektiv als auch im gepoolten Kollektiv aus PAH+CTEPH-Patienten in der Gruppe mit AHI≥15/h etwas niedriger als bei Patienten mit AHI<15/h (vgl. Ergebnisteile 3.2.12 und 3.3.12), allerdings nicht signifikant und vom Wert nicht im pathologischen Bereich. Auch in den bisher veröffentlichten Studien zu PH und Schlafapnoe wurden keine signifikanten Auffälligkeiten bezüglich des Residualvolumens gefunden.

Auch für die **Einsekundenkapazität** (FEV₁) ergeben sich nicht eindeutig zu erklärende Unterschiede. Auch hier liegt sowohl bei PAH-Patienten als auch im

gepoolten Kollektiv aus PAH+CTEPH-Patienten die Gruppe mit $AHI \geq 15/h$ im Median in einem höheren Bereich als die PAH- bzw. PAH+CTEPH-Patienten mit $AHI < 15/h$. Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam die Studie von Jilwan et al. [179]. Hier war die FEV1 bei Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung im Vergleich zu Patienten ohne SBAS niedriger. Jilwan und Kollegen untersuchten ähnlich wie in der hier vorliegenden Studie PAH- und CTEPH-Patienten. Bei den PAH-Patienten wurde der Fokus auf die idiopathische Form gelegt. Da Adipositas sowohl den pulmonalen Hypertonus als auch schlafbezogene Atmungsstörungen negativ beeinflusst und man dies als Risikofaktor ausschalten wollte, wurden nur Patienten eingeschlossen, die keine höhergradige Adipositas aufwiesen. Zudem wurden Patienten mit restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen und $FEV1 < 60\%$ ausgeschlossen. Die Untersuchung zeigte ein generell hohes Auftreten von nächtlicher Hypoxämie bei PH-Patienten, nämlich 82 %, der abhängige Faktor war der mittlere pulmonal-arterielle Druck. Folglich könnte die Hypoxämie zum Beispiel durch die Schwere der pulmonalen Vaskulopathie bedingt sein. Bei den tagsüber gemessenen Werten wiesen die Patienten mit vermehrten Entsättigungen nachts auch tagsüber öfters eine Hypoxämie auf als solche ohne relevante Entsättigungen. Von den untersuchten iPAH- und CTEPH-Patienten hatten 89 % Schlafapnoen, meistens vom obstruktiven Typ, 67 % hatten einen moderaten bis schweren $AHI \geq 15/h$, was ein deutlich höherer Anteil als in dieser vorliegenden Studie war (Vergleich bei hier: 79 % $AHI < 15/h$ und 21 % $AHI \geq 15/h$ in der Untersuchung von PAH+CTEPH). Zentrale Apnoen waren wie in vorliegender Untersuchung sehr selten. Ähnlich wie in der hier vorliegenden Untersuchung stellten auch Jilwan und Kollegen die zwei Gruppen der Entsättigten den Nicht-Entsättigten gegenüber und untersuchten sie bezüglich gewisser Parameter in Lungenfunktion, BGA, 6-MWT, Labor, RHK und PSG. Es zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied beim FEV1, aber beim FEV25-75% und PaO_2 [179].

Ähnlich zeigte es eine Untersuchung von Rafanan und Kollegen [201] aus dem Jahr 2001. Rafanan hat ein relativ kleines Kollektiv von 13 iPAH-Patienten untersucht und analysierte, wie oft Schlafapnoen und Hypoxämien bei diesen Patienten auftreten und inwieweit sie sich in Spiroergometrie, RHK, BGA und 6-MWT unterscheiden. Als

„Entsättiger“ wurde definiert, wer nachts Sauerstoff benötigt um ein SpO₂ Level >90% zu halten oder wer mehr als 10 % der Schlafenszeit mit einer per Pulsoxymetrie gemessenen Sättigung SpO₂ unter 90% blieb. Die Einsekundenkapazität FEV1 war bei Entsättigern signifikant niedriger. Bei obstruktiven Lungenerkrankungen wie der COPD ist die FEV1 typischerweise je nach Schweregrad erniedrigt [281]. Da in Rafanans Studie Patienten mit COPD nicht ausgeschlossen wurden, könnte das Ergebnis z.B. durch ein COPD-Overlap-Syndrom bedingt sein. Auch der Sauerstoffpartialdruck PaO₂ in Ruhe, die Sauerstoffsättigung SpO₂ in Ruhe und unter Belastung wiesen signifikante Unterschiede auf. Zudem fanden sich signifikant höhere Hämatokrit- und Hämoglobin-Werte bei Entsättigern. In der hier vorliegenden Untersuchung fanden sich keine Unterschiede. MPAP, RAP, CI, 6-Minuten-Gehstrecke und der AHI zeigten in Rafanans Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Entsättigern und Nicht-Entsättigern [201].

Auch die übrigen Parameter der durchgeführten Bodyplethysmographie zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gruppen AHI<15/h und AHI≥15/h, sowohl im reinen PAH- als auch im gepoolten Kollektiv PAH+CTEPH.

4.4.2.1 Leistungsfähigkeit

Mittels der Untersuchungen Spiroergometrie und Sechs-Minuten-Gehtest wurden weitere Parameter der Lungenfunktion und die Leistungsfähigkeit der Patienten untersucht. Hierbei erzielten die Patienten mit einem AHI≥15/h keine signifikant schlechteren Werte als die Studienteilnehmer mit einem AHI<15/h. Das Vorliegen eines AHI≥15/h reicht demnach nicht aus, um PAH- und CTEPH-Patienten funktionell mehr zu beeinträchtigen.

Sowohl bei den PAH-Patienten als auch im gepoolten Kollektiv aus PAH und CTEPH fanden sich in den Gruppen mit AHI≥ und <15/h keine signifikanten Unterschiede bei der **6-Minuten-Gehstrecke** und der spiroergometrisch gemessenen **maximalen Sauerstoffaufnahme** (VO₂-max). In beiden Kollektiven lag der VO₂-Peak bei AHI<15/h nur geringfügig über dem VO₂-Peak der Patienten mit AHI≥15/h (68 % vs. 67 % bei PAH und 67,5 % vs. 66 % bei PAH und CTEPH). Ebenfalls konnte in beiden Kollektiven (PAH

und PAH+CTEPH) in den Gruppen mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ in der maximal erreichten **Wattleistung** kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Daher kann nicht auf eine schlechtere Leistungsfähigkeit bei PAH-/CTEPH-Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ geschlossen werden. Ob dies für alle Formen und Schweregrade einer Schlafapnoe gilt, bleibt zunächst offen. Weitergehend sollte differenziert werden, ob höhere AHI-Grenzen einerseits und ob ab einem $AHI \geq 15/h$ das Nicht-Vorhandensein oder Vorhandensein einer Tagesmüdigkeit einen zusätzlichen Einfluss hat. Ferner muss weitergehend differenziert werden, ob eine rein obstruktive Störung, eine rein zentrale Störung oder eine obstruktiv-zentral-gemische schlafbezogene Atmungsstörung einen unterschiedlichen Einfluss hat.

Unterschiede in der Leistungsfähigkeit könnten demnach weniger aufgrund eines niedrigen oder hohen AHIs bestehen, sondern vielmehr bedingt sein durch die Schwere der pulmonalen Hypertonie. So kamen Held et al. [29] in ihrer Untersuchung aus 2014 zu dem Ergebnis, dass die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen an der maximal gemessenen Wattzahl in der Ergometrie und der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest, negativ mit der Höhe des mPAP korrelierte [29].

4.5 Zusammenhang zwischen Komorbiditäten bei PAH und CTEPH und AHI

Ein signifikanter Unterschied fand sich in den Gruppen mit höherem und niedrigerem AHI in beiden Kollektiven, also sowohl bei PAH-Patienten und auch bei PAH+CTEPH-Patienten hinsichtlich einer aufgetretenen **Arrhythmie**. Im EKG traten in beiden untersuchten Gruppen mit $AHI \geq 15/h$ (PAH und PAH+CTEPH-Patienten) signifikant mehr Arrhythmien auf (*p = 0,010 bei PAH und *p = 0,004 bei PAH+CTEPH). Dies überrascht nicht, da über das Auftreten von Arrhythmien bei Schlafapnoe schon mehrfach berichtet wurde.

Herzrhythmusstörungen sind eng mit schlafbezogenen Atmungsstörungen assoziiert [58; 84; 282; 283]. So wurde insbesondere beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom das Auftreten von Arrhythmien ausführlich untersucht. Insbesondere nachts treten demnach Herzrhythmusstörungen auf [99; 154]. Die häufigste Form der mit der Schlafapnoe assoziierten Arrhythmie ist das Vorhofflimmern [284; 285; 286].

Mehrere Studien belegten bereits einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index und Vorhofflimmern: Xu et al. [287] zeigten in einem Kollektiv von Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und per Polysomnographie diagnostizierter SBAS, dass je höher der AHI, desto größer die Prävalenz von Vorhofflimmern ist, dies galt sowohl für paroxysmales als auch permanentes Vorhofflimmern [287]. Kadhim et al. [288] wiesen nach, dass auch bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern die Prävalenz für SBAS hoch ist, ein $AHI \geq 15/h$ trat bei 40 % der Patienten auf [288]. Zudem zeigten Matiello et al. [289], dass das Risiko eines erneuten Auftretens von Vorhofflimmern bei Patienten mit erfolgter Ablation abhängig von der Höhe des AHI war [289]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch die Studie von Trenkwalder et al. [290] und Kawakami et al. [291]. Zudem ergab die Studie von Eysenck et al. [292], dass nach wiederhergestelltem Sinusrhythmus die Höhe des AHI signifikant abnahm [292].

Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte bestätigt werden, dass schlafbezogene Atmungsstörungen Vorhofflimmern begünstigen: Bei PAH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ ist das Vorhofflimmern in 58,3 %, bei PAH+CTEPH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ in 50 % anzutreffen. Eine Studie von Waligóra und Kollegen aus 2018 [264] belegte zudem ein vermehrtes Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei PAH-Patienten mit rechtsatrialer Vergrößerung. Auch in vorliegender Untersuchung wiesen Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ einen signifikant vergrößerten rechten Vorhof auf (siehe oben).

Es ist bekannt, dass Vorhofflimmern die Dehnbarkeit des linken Vorhofs reduziert und damit den Druck im linken Vorhof erhöht [275]. Vorhofflimmern wiederum könnte über eine Erhöhung des linksatrialen Drucks [275] und konsekutiv auch des linksventrikulären Füllungsdrucks und pulmonalkapillären Verschlussdrucks zu einer zusätzlichen Belastung des Lungenkreislaufs führen [7; 274; 276]. Diese Vermutung wäre vereinbar mit der Beobachtung, dass in vorliegender Studie der PCWP bei einem $AHI \geq 15/h$ höher ist, ebenso wie Vorhofflimmern bei einem $AHI \geq 15/h$ signifikant häufiger auftritt.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist, dass sowohl im reinen PAH-Kollektiv als auch im gepoolten Kollektiv von PAH und CTEPH in der Gruppe $AHI \geq 15/h$ der Altersdurchschnitt größer ist als in der Gruppe $AHI < 15/h$ (75 vs. 70 Jahre bei PAH und 74 vs. 69 Jahre bei PAH+CTEPH). Vorhofflimmern tritt in höherem Alter gehäuft auf [293; 294]. Ein gewisser Alterseffekt ist daher nicht auszuschließen.

Für andere Komorbiditäten konnten keine signifikanten Differenzen in den Gruppen mit niedrigem und erhöhtem AHI gezeigt werden. Pathologien der **Aortenklappe** waren bei PAH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ zwar etwas höher, aber nicht signifikant häufiger ($p = 0,08$).

Es wurde gezeigt, dass viele insbesondere **obstruktive und interstitielle Lungenerkrankungen** die pulmonale Hypertonie beeinflussen [2; 17; 182]. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied bei PAH-/CTEPH-Patienten mit oder ohne SAS bezüglich vorhandener interstitieller/ obstruktiver Lungenerkrankungen gesehen werden.

In mehreren Studien wurde das Auftreten von Lungen- und Herzerkrankungen bei adipösen Patienten untersucht [16; 182; 186; 295]. Hierbei wurde festgestellt, dass Menschen mit OSAS und pulmonaler Hypertonie durchschnittlich einen höheren **BMI** aufwiesen als Patienten mit OSAS ohne zusätzliche Diagnose eines Lungenhochdrucks [182; 186; 295]. Ursächlich könnte sein, dass ein höherer BMI eine echte Hypoventilation begünstigt (wie zum Beispiel im Rahmen des Pickwick-Syndroms, vgl. Kapitel 1.2.3) [58], die dann wiederum zur pulmonalen Hypertonie führen kann [29]. Bei übergewichtigen Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom korreliert das Körpergewicht sogar mit dem gemessenen pulmonal-arteriellen Druck [296]. Kauppert et al. [297] zeigten zudem, dass auch bei Patienten mit Obesitashypoventilation die Höhe des pulmonal-arteriellen Drucks abhängig vom BMI ist [297]. Es könnte daher durchaus sein, dass in oben genannten Studien ein Overlap-Syndrom aus obstruktiver Schlafapnoe und durch das Körpergewicht begünstigter Hypoventilation vorlag, das in einer pulmonalen Hypertonie resultierte.

Patienten mit einer alveolären Hypoventilation wurden in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen. Im gepoolten Kollektiv von PAH und CTEPH fanden sich 10 von 174 Patienten mit einem Hypoventilationssyndrom, ohne dass sich eine signifikant unterschiedliche Häufigkeit in den Gruppen mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ fand. In der Gruppe $AHI \geq 15/h$ gab es zwei Fälle von Obesitas-Hypoventilation (vgl. Kapitel 3.3.5). Möglicherweise besteht auch hier ein Overlap-Syndrom.

Auch in vorliegender Untersuchung sind die Patienten im Median übergewichtig ($28,05 \text{ kg/m}^2$ für PAH+CTEPH). Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$, sodass nicht darauf geschlossen werden kann, dass schwerwiegendere schlafbezogene Atmungsstörungen im Vergleich auch einen höheren BMI bedingen als keine oder nur milde Formen der schlafbezogenen Atmungsstörung. Auch Ciavarella et al. [298] konnten keine direkte Korrelation zwischen der Höhe des BMI und dem AHI finden [298]. Anderer Meinung sind die Autoren einer weiteren Studie: Fattal et al. [299] meinen sogar eine klare mathematische Beziehung zwischen der Zunahme des Körpergewichts und des AHIs gefunden zu haben [299].

4.6 Kritik der Methoden

Ungleich große Populationen

Das Verhältnis der beiden Untersuchungspopulationen beträgt nicht 1:1. So gibt es bei den PAH-Patienten 93 Menschen mit einem $AHI < 15/h$, aber nur 24 mit einem $AHI \geq 15/h$. Bei den PAH/CTEPH-Patienten sind 138 Patienten mit einem $AHI < 15/h$ und nur 36 mit einem $AHI \geq 15/h$ eingeschlossen. Dies kann zu Ungenauigkeiten der Untersuchung führen, da insbesondere die Gruppe der Patienten mit $AHI \geq 15/h$ relativ klein ausfällt. Der Nachteil von ungleich großen Populationen ist eine größere Ungenauigkeit der Messung in der kleineren Population, da kleine Studienpopulationen den Einfluss von zufälligen Schwankungen erhöhen, wodurch die Aussagekraft der Evidenz geschwächt wird. Bei zusätzlichem Gebrauch des Medians besteht der Nachteil eines gewissen Informationsverlusts durch bloße Teilung der Werte in zwei gleich große Gruppen ohne Bestimmung eines arithmetischen Mittels, wodurch an Teststärke verloren wird. Ein weiterer Nachteil des Medians ist, dass man aufgrund der Stichprobe nicht unbedingt auf die Grundgesamtheit schließen kann [300].

Geschlechterverhältnis

Eine Schwachstelle der Untersuchung könnte in dem nicht ausgewogenen Geschlechterverhältnis vermutet werden. So waren in der Gesamtgruppe PAH+CTEPH 69,5 % weiblichen Geschlechts, hingegen nur 30,5 % männlichen Geschlechts (vgl. Ergebnisteil 3.3.1). Ursächlich hierfür ist, dass PAH und CTEPH gehäuft bei Frauen auftreten [301]. Der prozentuale Anteil der Geschlechter in der hier vorgelegten Arbeit ist somit nicht überraschend und deckt sich mit dem Geschlechterverhältnis in zahlreichen anderen Veröffentlichungen [244; 302]. Es wurde zudem vermutet, dass zusätzlich zur tatsächlich höheren Prävalenz einer PAH bei Frauen auch eine Rolle spielen könnte, dass sich Frauen in Gesundheitsbelangen häufiger medizinisch vorstellen [303].

Kein Ausschluss von Komorbiditäten, die ihrerseits wiederum PH beeinflussen können

Dass in vorliegender Untersuchung kein Ausschluss von Patienten mit anderen Lungen-/ Herzerkrankungen erfolgt ist, könnte als weitere Schwachstelle gesehen werden. Immerhin war bei 27 von 174 PAH+CTEPH-Patienten (15,5 %) eine COPD bekannt, bei 12 von 127 (9,4 %) Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung. Verschiedene Studien zeigten, dass obstruktive und interstitielle Lungenerkrankungen die pulmonale Hypertonie beeinflussen [2; 17; 182] und die Prävalenz einer pulmonalen Hypertonie bei Schlafapnoe geringer ist, wenn Lungenerkrankungen ausgeschlossen wurden [205]. Zudem ist auch ein Schlafapnoesyndrom oft mit einer Lungenerkrankung assoziiert [181]. Daher schlossen verschiedene Autoren wie Bady oder Jilwan im Vorfeld Patienten mit (meist obstruktiven) Lungenerkrankungen von ihrer Untersuchung aus [179; 182]. Andererseits sind Komorbiditäten bei PAH wiederum nicht selten [244; 302] und stellen somit eine reale Situation und die hier analysierte Population eine real vorkommende PH- und CTEPH-Population dar. Der Zusammenhang von Vorhofflimmern mit erhöhtem AHI wäre bei Ausschluss jeglicher Komorbiditäten nicht detektiert worden.

Patientenzahl

Als Studienlimitation könnte die geringe Fallzahl angeführt werden. Jedoch wird dies dadurch relativiert, dass PAH und CTEPH selbst eher seltene Erkrankungen sind [2]. Durch Pooling der Daten aus PAH- und CTEPH-Patienten und damit zwei PH-Formen mit sehr ähnlicher, zumindest vaskulopahischer Pathophysiologie konnte hier schon eine Erhöhung der Kollektivgröße erzielt werden. Dennoch könnte in einer verbesserten, größeren und über einen deutlich längeren Zeitraum als bisher angelegten Studie ein noch größeres Patientenkollektiv untersucht und damit die Aussagekraft erhöht werden.

Da nur PAH- und CTEPH-Patienten eingeschlossen wurden, sind die Daten nicht übertragbar auf andere PH-Formen. Andererseits kann dadurch ein klarerer Schluss erfolgen und Einflussfaktoren wie pathophysiologische Momente von zugrunde

liegende Herz- und Lungenerkrankungen, die wiederum auch eine pathophysiologisch andere PH zur Folge haben, können reduziert werden.

Retrospektive Untersuchung

Die retrospektive Natur begünstigt eine Stichprobenverzerrung (selection bias) [300], beispielsweise, da Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit für Atemstörungen eher mittels kardiorespiratorischer Polygraphie untersucht wurden.

Patienten unter Therapie

Die verwendeten Patientendaten bezogen sich zwar alle auf die Erstvorstellung, jedoch war die bisherige Dauer der Erkrankung komplett unterschiedlich. Somit enthielt die Analyse der hier vorgestellten Daten inzidente und prävalente Patienten. Ein geringer Teil der Patienten erhielt die Diagnose pulmonale Hypertonie extern und erhielt bereits eine Behandlung. Auch wurde nicht unterschieden zwischen den verschiedenen Schweregraden der Erkrankung. Allerdings würde eine weitere Konzentration auf nur gewisse Schweregrade erschweren, bei dieser ohnehin seltenen Erkrankung eine ausreichend hohe Fallzahl zu generieren. Dies könnte beispielsweise durch multizentrische Analysen kompensiert werden und sollte Aufgabe künftiger Untersuchungen sein.

Eine genauere Analyse könnte daher erzielt werden, indem Patienten, bei denen die Erstdiagnose vor dem Zeitpunkt der Erstvorstellung liegt und die daher möglicherweise schon therapiert wurden (Lebensstiländerung, PH-spezifische Medikamente, Antikoagulation) ausgeschlossen werden, da es bei diesen schon zu einer Verbesserung der kardiopulmonalen Parameter gekommen sein könnte.

Kritik am AHI als Diagnostikum/ Unterscheidungsmerkmal

Ausgeführt im Punkt 4.2

Datenherkunft

Die Daten stammen nur aus einem einzelnen Schwerpunktzentrum für pulmonale Hypertonie, was die Übertragbarkeit einschränkt. Dies kann allerdings auch als positiver Aspekt betrachtet werden, da dadurch die Untersuchungsbedingungen bei allen Patienten gleich sind. Zwar orientieren sich die Durchführungen an den zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Guidelines, dennoch gäbe es bei mehreren Erhebungsstellen möglicherweise gewisse Differenzen.

Aktuelle Definition der pulmonalen Hypertonie

Ein Vorteil vorliegender Studie ist, dass nur die Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter als sicheres Diagnostikum für eine pulmonale Hypertonie akzeptiert wurde. Eine Untersuchung von Held und Kollegen im Jahre 2013 [52] wies auf die Notwendigkeit dessen hin. Zwar könne der mPAP auch relativ gut durch den über eine Trikuspidalinsuffizienz gemessenen rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP) im Echo abgeschätzt werden. In rund zehn Prozent kann eine pulmonale Hypertonie allerdings bei der Druckabschätzung mittels Echokardiographie dem Nachweis entgehen, insbesondere wenn keine Klappeninsuffizienzen des rechten Herzens vorliegen. Im Vorfeld könne die Echokardiographie zwar zudem „qualitative Informationen über das Herzzeitvolumen und den pulmonalvaskulären Widerstand PVR geben, den RHK aber nicht ersetzen“ [52]. Zudem kann nur mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung zwischen prä- und postkapillärer PH unterschieden werden [245]. Bei einer milden Form der pulmonalen Hypertonie kann die rein echokardiographische Bestimmung den pulmonal-arteriellen Druck auch unterschätzen [56]. Dennoch wurde in vielen Studien der Druck nur mittels Echokardiographie abgeschätzt [181; 183].

Im Rahmen des 6. Weltsymposiums für pulmonale Hypertonie in Nizza wurde der Grenzwert für die Definition einer pulmonalen Hypertonie auf einen mittleren pulmonal-arteriellen Druck $> 20\text{mmHg}$ gesenkt. Zuletzt hat die in 2022 publizierte Leitlinie das neue Definitionskriterium mit einem mPAP $\geq 21\text{ mmHg}$ übernommen und mit dem Kriterium von 2 Wood-Einheiten für den pulmonal-vaskulären Widerstand für

das Vorliegen einer präkapillären PH nochmals modifiziert [304]. Allerdings orientierten sich die meisten bisher publizierten Therapiestudien „zur Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen Therapie der PAH“ [218] am Schwellenwert $mPAP \geq 25\text{mmHg}$, weswegen gerade hinsichtlich der Therapieentscheidung weiterhin an der 2015 beschlossenen Definition festgehalten werden sollte [218; 305]. Da zum Datenerhebungszeitpunkt noch die alten Grenzwerte zur Diagnose einer PH gültig waren, richtet sich auch vorliegende Untersuchung nach der 2015 beschlossenen Definition der pulmonalen Hypertonie mit einem $mPAP \geq 25\text{mmHg}$. Jedoch wurde in zahlreichen älteren (vor 2015 erschienenen) veröffentlichten Studien zu pulmonaler Hypertonie bereits ein $mPAP \geq 20\text{mmHg}$ zur Definition zugrunde gelegt [181].

4.7 Grenzen bei der Untersuchungsdurchführung

4.7.1 Unterschiedliche Untersuchungsbedingungen an den Geräten

Obwohl sich die Durchführung der einzelnen Untersuchungen streng an den ESC/ERS- Guidelines und dem ATS/ACCP-Statement orientiert, können dennoch unterschiedliche Ergebnisse aufgrund von Messungenauigkeiten und unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen an den Geräten auftreten. Die in den Untersuchungen verwendeten Geräte müssen genauestens kalibriert und validiert werden, um gleichbleibende Messbedingungen zu gewährleisten. Gerade bei Lungenfunktionsprüfungen wie der Spiroergometrie und der Bodyplethysmographie spielen für die Genauigkeit der Geräte auch die Umgebungsbedingungen eine große Rolle: Änderungen von Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck können sich in den Messungen niederschlagen und zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Berechnung der Gasvolumina führen. Auch wenn auf eine regelmäßige Kalibrierung geachtet wird und Messergebnisse validiert werden, so kann es bei unterschiedlichen Bedingungen z.B. Untersuchungen in Winter und Sommer dennoch geringe Abweichungen geben [227; 229].

Auch der Rechtsherzkatheter ist ein sehr sensibles Gerät. Schon kleinste enthaltene Luftblasen, Blut oder Kontrastmittel im System können durch eine übermäßige Dämpfung bei der Druckmessung zu Ungenauigkeiten führen und den an der Katheterspitze gemessenen Druck verzerren. Für einen optimalen Messvorgang und um die Druckmessung nicht zu verfälschen, müssen Katheter und Messsystem erschütterungsfrei sein, so z.B. auch die Lagerung der verschiedenen Patienten vergleichbar und bewegungsarm sein. Eine geringe Compliance des Patienten, z.B. Pressen während des Messvorganges kann die Werte ebenso verzerren [306].

4.7.2 Untersucherabhängigkeit

Die Untersuchung der Studien-Patienten in der PH-Ambulanz der Missioklinik erfolgte nicht jedes Mal durch den gleichen Arzt oder die gleiche Medizinische Fachangestellte beziehungsweise Krankenschwester, sondern an der Datenerhebung waren mehrere Untersucher beteiligt. Auch wenn die Untersuchungen nach ECS/ESR-Leitlinien durchgeführt wurden, so können kleine individuelle Methoden und Herangehensweisen zu Unterschieden bei den Ergebnissen führen: Als Beispiel sei die Bestimmung des Grades der Aortenstenose in der Echokardiographie genannt, eine Modalität, die ohnehin relativ artefaktanfällig ist. So kann je nachdem, wo der Untersucher den Langachsenschnitt platziert, welche Schnittebene er wählt oder wo der M-Mode-Strahl liegt, der Stenosegrad deutlich über- oder unterschätzt werden [307]. Dieser Aspekt betrifft aber nicht ausschließlich vorliegende Arbeit, sondern ist ein generelles Problem in Studien mit einer hohen Anzahl von Studienteilnehmern.

4.7.3 Erschwerte Vergleichbarkeit durch Vorerkrankungen und Compliance

Ein wichtiger Aspekt, der die Vergleichbarkeit von Daten einschränkt, ist die Individualität der Patienten. Dabei sind sowohl die körperliche Konstitution und die Vorerkrankungen, die die Messwerte beeinflussen, aber auch die Compliance bei der Durchführung der Untersuchungen gemeint.

So können beispielsweise bei der Bodyplethysmographie verschiedene Faktoren die Ergebnisse beeinflussen und die Vergleichbarkeit von Patientendaten erschweren: Neben der Compliance des Patienten (z.B. ungenügender Lippenschluss am Mundstück, Hyperventilation durch Aufregung, nicht maximale Inspiration, zögerlicher Ausatemungsbeginn oder vorzeitiger Abbruch der Inspiration) spielen auch Faktoren wie das Vorhandensein von (pulmonalen) Grunderkrankungen eine wichtige Rolle. Beispielsweise ist die Diffusionskapazität häufig erniedrigt bei Lungenparenchymerkrankungen (Emphysem, interstitielle Lungenerkrankungen) oder manchen systemischen Krankheiten mit Lungenbeteiligung (SLE, RA), hingegen erhöht z.B. bei Polyzythämie. Auch wenn der Temperatúrausgleich nicht vollständig abgewartet wurde, kann es zu fehlerhaften Messergebnissen kommen [227; 308; 309].

Bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung beeinflussen vor allem kardiale Begleiterkrankungen des Patienten die Messung: Klappenitien, Pulmonalstenosen, Vorhofflimmern oder eine Linksherzinsuffizienz wirken sich z.B. auf den rechtsventrikulären Druck und den PCWP aus. Herzminutenvolumen und Herzindex können erniedrigt sein, unter anderem bei Linksherzinsuffizienz, Klappenitien, Hypovolämie, Hypothyreose, hingegen erhöht bei Fieber, Leberzirrhose, Hyperthyreose, oder Shunts [306].

Die unterschiedliche Konstitution von Patienten kann sich auf die echokardiographische Untersuchung auswirken: Damit die Blutflüsse und mögliche Regurgitationen bei Klappenstenosen oder -insuffizienzen in der Dopplersonographie korrekt dargestellt werden, müssen Anschlagwinkel und Eindringtiefe der Ultraschallwellen stimmen. Eine ausreichende Eindringtiefe kann allerdings bei adipösen Patienten nicht immer gegeben sein [307].

4.7.4 Zeitliche Diskrepanz der Untersuchungen

Nicht optimal sind die von Patient zu Patient teils unterschiedlich lange zeitlichen Abstände zwischen dem Zeitpunkt der Erstvorstellung und beispielsweise der

Rechtsherzkatheteruntersuchung oder aber auch dem Schlafapnoescreening. Durch klinische Gegebenheiten und Terminvereinbarkeit kann es immer wieder zu Unregelmäßigkeiten kommen und daher ein Teil der Patienten schon eine Therapie begonnen haben. In einer Folgestudie müsste ein fest definierter Abstand angegeben werden, den es nicht zu überschreiten gilt.

4.7.5 Verzerrung der Messergebnisse durch Sauerstoffgabe

Ein weiterer Kritikpunkt der Methoden ist, dass manche Patienten aufgrund von bereits bestandener Dyspnoe die Belastungsprüfung im Rahmen des Sechs-Minuten-Gehstests unter Sauerstoffgabe durchgeführt haben. Eine Verzerrung der Ergebnisse in BGA und Gehstrecke ist dadurch möglich.

4.7.6 Unterschiede ambulante vs. stationäre kardiorespiratorische Polygraphie

Eine kardiorespiratorische Polygraphie zu Hause bietet nicht derart gute Untersuchungsbedingungen, wie sie bei professioneller Anwendung stationär vorliegen, so können Messergebnisse bei inkorrekt Anwendung des Polygraphie-Gerätes verfälscht sein. Eine Studie bei Kindern berichtet von einer Unterschätzung des Apnoe-Hypopnoe-Indexes bei Bestimmung im häuslichen Setting mittels Polygraphie [310].

4.8 Fazit

Analog zur Untersuchung von Meintz aus dem Jahre 2017 [217] kommt auch vorliegende Studie zu dem Ergebnis, dass sich der AHI bei Patienten mit PAH/CTEPH nicht signifikant auf die funktionelle Kapazität und Mortalität auswirkt. Meintz untersuchte alle PH-Untergruppen gleich welcher Ätiologie und gesondert ein Kollektiv aus PAH-Patienten. Während Meintz die Gruppen AHI <5/h und AHI ≥5/h verglich, das heißt Patienten ohne Schlafapnoe mit mindestens leichtgradiger Form der schlafbezogenen Atmungsstörung, wurden in dieser Untersuchung Patienten ohne Schlafapnoe mit Patienten mit mindestens mittelgradigem Apnoe-Hypopnoe-Index untersucht. Vorliegende Studie bestätigt daher nicht nur die Ergebnisse von Meintz,

sondern erweitert sie. Stärken vorliegender Arbeit sind zum einen das sehr gut charakterisierte Kollektiv aus PAH- und CTEPH-Patienten, von denen jeder einzelne hämodynamisch mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung untersucht wurde; damit ist die Diagnosequalität anders als in rein Echokardiographie-basierten Studien sehr gut. Zudem wurde der Einfluss von Komorbiditäten analysiert. Einige signifikante Unterschiede konnten gefunden werden, so beeinflusst ein $AHI \geq 15/h$ bei PAH- und CTEPH-Patienten einzelne hämodynamische Parameter wie Herzzeitvolumen und pulmonalkapillären Verschlussdruck. Diese Ergebnisse könnten allerdings eventuell auch Folge von Vorhofflimmern und Alter sein, da auch Arrhythmien bei PAH-/CTEPH-Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung signifikant häufiger auftraten, zudem Cardiac Index und Herzzeitvolumen im Alter absinken. Zudem ist das Patientenkollektiv mit durchschnittlich 72,7 Jahren älter als das vergleichbarer Studien.

Der Erkennung und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen kommt ebenso wie der Behandlung der pulmonalen Hypertonie dennoch eine Bedeutung zu, um langfristig die funktionelle Leistungsfähigkeit und die Prognose der Patienten zu verbessern und die Mortalität zu senken [9; 10; 11; 12; 13; 22; 134; 127; 135; 136; 66; 67]. Allerdings scheint, wie in vorliegender Arbeit gezeigt, eine leichte bis mittelschwere Schlafapnoe die Mortalität und funktionelle Kapazität bei PAH und CTEPH nicht zusätzlich zu beeinträchtigen. Insofern wäre zu bedenken, ob es überhaupt gerechtfertigt scheint, jeden PAH- und CTEPH-Patienten einer Polygraphie zuzuführen, da dies möglicherweise erst bei höherem Schweregrad, welcher wiederum auch eher mit Tagesmüdigkeit gekoppelt ist, relevant sein könnte. So könnte damit erst bei klinischem Verdacht auf Schlafapnoe eine solche Untersuchung sinnvoll sein. Im Gegensatz sollte bei gegebenem Verdacht die Fahndung nach einer Hypoventilation stattfinden. Diese ist eine progressive Erkrankung, welche unbedingt frühzeitig erkannt und therapiert werden sollte, um einen schweren Verlauf und Komplikationen wie ein Cor pulmonale abzuwenden [84].

4.9 Ausschau

Um die Aussagekraft zu erhöhen, wäre die Untersuchung eines noch größeren Patientenkollektivs interessant. Leichter funktionieren würde das bei multizentrischen Kollektiven und prospektiven Untersuchungen. Hierbei sollte vermehrt darauf geachtet werden, dass die untersuchten Gruppen gleichgroß sind. Eine Nachbeobachtung über einen längeren Zeitraum wäre anzustreben, da insbesondere zu Prognose und Mortalität eine genauere Aussage möglich ist, wenn die Überlebensmonate nach Krankheitsbeginn länger dokumentiert werden. Auch sollte man untersuchen, ob eine schwerer wiegende Form der schlafbezogenen Atmungsstörung, also etwa ein $AHI \geq 30/h$ oder $\geq 40/h$ Einflüsse hat. Zudem könnte untersucht werden, ob bei $AHI \geq 5/h$ und $\geq 15/h$ dann ein Einfluss erkennbar ist, wenn bei den Patienten zusätzlich eine deutliche Tagesschläfrigkeit auftritt, demnach der AHI mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) kombiniert wird. Verbesserung an einer zukünftigen Studie wäre zudem die vermehrte Selektion der Patienten aufgrund ihrer Komorbiditäten. Da Lungenhochdruck oft im Rahmen einer COPD entsteht, könnte man ähnlich wie Bady und Kollegen [182] eine bereits vorhandene obstruktive Lungenerkrankung als Ausschlusskriterium für die Untersuchung setzen. Allerdings ist die COPD eine häufig mit PH einhergehende Erkrankung und ein Ausschluss der Patienten würde eher zu einer Wirklichkeitsverzerrung führen. Ebenso verhält es sich mit adipösen Patienten. Da Übergewicht sowohl Schlafapnoe als auch Lungenhochdruck beeinflusst [16; 99; 109; 182; 186; 295; 311] könnte man adipöse Patienten ebenfalls von der Untersuchung ausschließen. Da Schlafapnoe ohne Adipositas allerdings sehr rar ist, könnte es eine große Herausforderung sein, ein ausreichend großes, analysierbares Kollektiv zu generieren. Bereits diskutiert wurde inwieweit der Apnoe-Hypopnoe-Index eine geeignete Wahl als Schweregrad einer schlafbezogenen Atmungsstörung ist. Nächtlichen Entsättigungen sollte gegebenenfalls eine größere Beachtung gezollt werden als reine Apnoe-/ Hypopnoe-Ereignisse zu werten.

Eine bessere Analyse könnte außerdem erzielt werden, indem Patienten, bei denen die Erstdiagnose vor dem Zeitpunkt der Erstvorstellung liegt und die daher

möglicherweise schon vorthera­piert wurden, ausgeschlossen werden, da es bei diesen schon zu einer Verbesserung der kardiopulmonalen Parameter gekommen sein könnte.

Eine weitere Möglichkeit wäre eine prospektive Untersuchung mit einer Nachuntersuchung zu einem Zeitpunkt T1, bei dem man die Hämodynamik und Funktionalität nach erfolgter Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörung bzw. des pulmonalen Hochdrucks (CPAP, medikamentös, Operation bei CTEPH) erfasst und im Vergleich zur Erstvorstellung bewertet, um deren Effektivität zu beurteilen. Es gibt bisher schon mehrere Studien zu Patienten mit pulmonaler Hypertonie und schlafbezogenen Atmungsstörungen, welche die positiven Effekte einer erfolgten Langzeit-Therapie mit CPAP-Beatmung auf die Schwere der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung bezeugen [17; 127; 134; 135; 136; 185; 195; 196]. Was bisher allerdings noch nicht untersucht wurde, sind der Effekt auf die Lebensqualität sowie eine mögliche Funktionsverbesserung. Im Rahmen dessen könnte man zusätzlich noch die Werte der Epworth-Sleepiness-Scale (ESS) in die Untersuchung einfließen lassen. Der ESS ermöglicht eine Einschätzung der Tagesschläfrigkeit aufgrund der Schlafapnoe durch den Patienten, ist zudem auch hilfreich, um die subjektiv empfundene Beeinträchtigung und den individuellen Leidensdruck der Patienten zu erfassen. Der Patient wird zu seiner Einschlafneigung in acht monotonen Situationen in Ruhe und mit leichter körperlicher Aktivität befragt [84].

5 Zusammenfassung

5.1 Einleitung

Mehrere vorangegangene kleinere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie (PH) und einer schlafbezogenen Atmungsstörung (u.a. obstruktive und zentrale Schlafapnoe). Die beiden Erkrankungen scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen, wobei oftmals nicht geklärt werden kann, ob die pulmonale Hypertonie ursächlich für die Schlafapnoe ist oder umgekehrt.

5.2 Methodik

Für die vorliegende Untersuchung wurden Daten monozentrisch retrospektiv über einen Zeitraum von 2,5 Jahren ausgewertet. Die Daten stammen von Patienten der Pulmonalen-Hypertonie-Ambulanz der Missioklinik in Würzburg. Insgesamt werden 174 Patienten mit gesicherter PAH oder CTEPH untersucht und anhand einer durchgeführten Polygraphie in die beiden Gruppen $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ eingeteilt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei PAH- und CTEPH-Patienten untersucht, ob sie sich je nach der Höhe des Apnoe-Hypopnoe-Index $AHI < bzw. \geq 15/h$ hinsichtlich der Mortalität, Hämodynamik, ihrer Leistungsfähigkeit und der sonstigen kardiopulmonalen Funktion unterscheiden.

Es werden zudem Unterschiede beim Auftreten diverser Komorbiditäten betrachtet.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Ergebnisse für PAH-Patienten

Etwa ein Fünftel der untersuchten PAH-Patienten (20,5 %) und ebenso der CTEPH-Patienten (21,4 %) weist eine schlafbezogene Atmungsstörung mit einem $AHI \geq 15/h$ auf. Zur genaueren Analyse wird im Ergebnisteil die Studienpopulation in PAH und PAH+CTEPH getrennt. In beiden Erhebungen können keine signifikanten Differenzen bezüglich der Mortalität zwischen den Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ festgestellt werden.

Bei PAH-Patienten mit $AHI \geq 15/h$ waren Arrhythmien häufiger zu finden und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) war höher, das Herzzeitvolumen war bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ signifikant niedriger.

Weitere signifikante Unterschiede betreffen die alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz, welche bei Patienten mit $AHI < 15/h$ höher ist und die Gamma-GT-Serumkonzentration, welche bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ signifikant höher zu finden war. Insgesamt ist das Kollektiv mit $AHI \geq 15/h$ signifikant älter als die Patienten mit $AHI < 15/h$.

5.3.2 Ergebnisse für PAH- und CTEPH-Patienten

Bei der Auswertung des durch Pooling erstellten Kollektivs von PAH+CTEPH-Patienten haben die Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ signifikant mehr Herzrhythmusstörungen ($p=0,004$). Auch ist in diesem Kollektiv der PCWP bei Patienten mit $AHI \geq 15/h$ signifikant höher als bei Patienten mit $AHI < 15/h$. Die Analyse des PAH+CTEPH-Kollektivs zeigt zudem Unterschiede im systolischen Blutdruck unter maximaler Belastung, der bei Patienten mit $AHI < 15/h$ höher ist, und bei der alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz, die bei Patienten mit $AHI < 15/h$ höher ausfällt. Zudem ist der rechte Vorhof in der Echokardiographie im Kollektiv mit $AHI \geq 15/h$ signifikant größer. Auch im Kollektiv mit PAH+CTEPH haben die Patienten mit $AHI \geq 15/h$ eine signifikant höhere Gamma-GT-Serumkonzentration.

5.4 Diskussion

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass PAH- und CTEPH-Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ vergleichbare funktionelle Werte aufweisen als Patienten mit einem $AHI < 15/h$. Auffallend ist, dass Arrhythmien, die wiederum ursächlich für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sein können, in der Gruppe der PAH-/CTEPH-Patienten mit höherem AHI gehäuft auftreten. Hier kann ein direkter Zusammenhang mit dem in diesem Kollektiv ebenfalls signifikant erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdruck vermutet werden, da Vorhofflimmern über eine Erhöhung des linksatrialen Drucks begünstigt wird.

In Relation zu einem Großteil der Vorgängerstudien, welche sich mit den Themen PAH/CTEPH und schlafbezogene Atmungsstörungen auseinandersetzen, weist vorliegende Arbeit unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankungen PAH und CTEPH durch das Pooling eine nicht zu unterschätzende Fallzahl auf. Eine mögliche Schwachstelle der vorliegenden Untersuchung, nämlich das unterschiedliche Verhältnis der beiden Untersuchungspopulationen $AHI < 15/h$ bzw. $AHI \geq 15/h$ lässt sich ebenfalls durch die niedrigen Prävalenzen der Erkrankungen relativieren.

Interessant wäre eine weitere Untersuchung mit der Differenzierung $AHI < 30/h$ und $AHI \geq 30/h$. Ergeben sich hier Auffälligkeiten, könnte auch eine prospektive Studie mit Nachuntersuchung nach erfolgter Therapie erfolgen, um deren Auswirkungen auf die Schlafapnoe und pulmonale Hypertonie zu bewerten. Ergänzend könnte auch noch die Tagesschläfrigkeit im Verlauf erfasst werden, z.B. anhand der Epworth sleepiness scale.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Hill N, Farber H (2008). Pulmonary Hypertension. Humana Press, Totowa USA, 1-430.
- [2] Hoepfer M M, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut S M, Sliwa-Hahnle K, Jing Z-Ch, Gibbs J S R (2016). A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine* 4(4): 306-322.
- [3] Opitz C (2017). Pulmonale Hypertonie: Was ist neu. *Deutsches Ärzteblatt* 114(13) Suppl.: 4-8.
- [4] Ivarsson B, Hesselstrand R, Radegran G, Kjellström B (2018). Health-related quality of life, treatment adherence and psychosocial support in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chron Respir Dis* 16:1479972318787906.
- [5] Mathai S, Ghofrani H-A, Mayer E, Pepke-Zaba J, Nikkho S, Simonneau G (2016). Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 48: 526-537.
- [6] Kingman M, Hinzmann B, Sweet O, et al (2014). Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open* 4(5):e004735.
- [7] Beuckelmann D J (2006). Chronisches Cor pulmonale. In Erdmann E (Hrsg.), *Klinische Kardiologie* (6. Aufl.). Springer, Heidelberg: 503-516.
- [8] Simonneau G, Montani D, Celermajer D (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 53(1): 1801913.
- [9] Galie N, Hoepfer M, Humbert M et al. (2015). ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*: 1-58.
- [10] Benza R, Miller D, Barst R, et al. (2012). An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from REVEAL. *Chest* 142: 448-456.
- [11] Galie N, Rubin L, Hoepfer M et al. (2008). Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371(9630): 2093-2100.
- [12] Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H et al. (2009). Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(21): 1971-1981.
- [13] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353(20): 2148-2157.

- [14] *Silbernagl S, Lang F* (2005). Taschenatlas der Pathophysiologie (2. Aufl.), Thieme, Stuttgart: 214-215.
- [15] *Hoeper M, Ghofrani H, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D* (2010). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, Europäische Leitlinien 2009. *Pneumologie* 64: 401-414.
- [16] *Haque A K, MD; Gadre S, MD; Taylor J, MD; Haque S A, MD; Freeman D, PhD; Duarte A, MD* (2008). Pulmonary and Cardiovascular Complications of Obesity. An Autopsy Study of 76 Obese Subjects, *Arch Pathol Lab Med* 132: p. 1397-1404.
- [17] *Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, Krieger J.* (1996). Pulmonary Hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences, *European Respiratory Journal* 9, 787-794.
- [18] *Matthys H, Seeger W* (2008). *Klinische Pneumologie* (4. Aufl.). Springer, Heidelberg: 461-506.
- [19] *Halank M* (2014). *Pulmonale arterielle Hypertonie* (3. Aufl.). Ligatur, Stuttgart: 6-79.
- [20] *Soubrier F, Chung W K, Machado R et al.* (2013). Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: 13-21.
- [21] *Girerd B, Montani D, Eyries M, et al.* (2010). Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 11: 73.
- [22] *Herold G.* (2014). *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln: 206-214, 340-343, 405-408, 511.
- [23] *Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, et al.* (2002). Schistosomiasis. *N Engl J Med* 346: 1212-1220.
- [24] *Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, et al.* (2014). Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384: 1005-1070.
- [25] *Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M* (2014). Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 130: 749-756.
- [26] *Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al.* (2007). Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 120: 198-204.

- [27] *Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM et al.* (2006). Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 60: 749-771.
- [28] *Barbash IM, Escarcega RO, Minha S, et al.* (2015). Prevalence and impact of pulmonary hypertension on patients with aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 115: 1435-1442.
- [29] *Held M, Walthelm J, Baron S, Christine Roth Ch, Jany B* (2014). Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 43: 156-165.
- [30] *Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF* (2006). Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 129: 746-752.
- [31] *Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al.* (2008). Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 76: 288-294.
- [32] *Raherison C, Girodet PO* (2009). Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 18: 213-221.
- [33] *Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al.* (2005). Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 189-194.
- [34] *Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E* (2008). Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 32: 1371-1385.
- [35] *Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al.* (2012). Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 31: 373-380.
- [36] *Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al.* (2009). Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 124: 256-258.
- [37] *Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al.* (2006). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 130: 172-175.
- [38] *Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. and the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group* (2004). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350: 2257-2264.
- [39] *Held M, Grün M, Holl R, Walter F, Schäfers H-J, Graeter T, Wilkens H, Jany B* (2014). Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Latenz bis zur Diagnosesicherung und klinischer Zustand bei Diagnosestellung, *Dtsch Med Wochenschr* 1390: 1647-1652.

- [40] *Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L* (1999). Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 99: 1325-1330.
- [41] *Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ* (2014). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2: 573-582.
- [42] *Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G* (2014). Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 130: 2189-2208.
- [43] *Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al.* (2013). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62 Suppl.: 92-99.
- [44] *Meyer E, Jenkins D, Lindner J et al.* (2011). Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 702-710.
- [45] *Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al.* (2001). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 345: 1465-1472.
- [46] *Bondermann D, Wilkens H, Wakouing S et al.* (2009). Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 33: 325-331.
- [47] *Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M et al.* (2018). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference. *Int J Cardiol.* 272S: 69-78.
- [48] *Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al.* (2011). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 124: 1973-1981.
- [49] *Hoepfer M M, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S* (2017). Pulmonale Hypertonie. *Deutsches Ärzteblatt* 114 (5): 73-83.
- [50] *Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB* (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62 Suppl.: 42-50.
- [51] *Criée C P, Berdel D et al.* (2009). Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie. *Dustri-Verlag Dr. Kai Feistle, München*: 1-46.
- [52] *Held M, Linke M, Jany B* (2014). Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie, *Dtsch Med Wochenschr* 1390: 1511-1517.
- [53] *Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al.* (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: 42-50.

- [54] *Tunariu N, Gibbs S J, Win Z, et al. (2007). Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 48: 680-684.*
- [55] *Held M, Kolb Ph, Grün M, Jany B, Hübner G, Grgic A, Holl R, Schaeffers H-J, Wilkens H (2016). Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease, Respiration 91(6): 503-509.*
- [56] *Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S, Kolb M, Schäfers H-J, Wilkens H, Jany B (2014). Cardiopulmonary Exercise Testing to Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with Normal Echocardiography, Respiration 87: 379-387.*
- [57] *Reichelt A, Hoeper M M, Galanski M, Keberle M (2009). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. Eur J Radiol 71: 49-54.*
- [58] *Mayer G, Fietze I, Arzt M et al. (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Springer, Heidelberg: 1-93.*
- [59] *Mc Kenna S P, Doughty N, Meads D M, Doward L C, Pepke-Zaba J (2006). The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life for patients with pulmonary hypertension. Qual Life Res 15(1): 103-115.*
- [60] *McCabe C, Bennett M, Doughty N, et al. (2013). Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 144: 522-530.*
- [61] *Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. (2014). Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPORA). Circulation 129: 57-65.*
- [62] *Johnson SR, Granton JT, Mehta S (2006). Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. Chest 130: 545-552.*
- [63] *Opitz CF, Kirch W, Mueller EA, Pittrow D (2009). Bleeding events in pulmonary arterial hypertension. Eur J Clin Invest 39 Suppl. 2: 68-73.*
- [64] *Jose A, Eckman MH, Elwing JM (2019). Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a decision analysis. Pulm Circ 9(4): 2045894019895451.*

- [65] *Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, Oral H, Latchamsetty R, Siontis KC* (2018). Atrial Arrhythmias in Pulmonary Hypertension: Pathogenesis, Prognosis and Management. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 7(1): 43-48.
- [66] *Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Fraisse P* (1994). Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung disease. *European Respiratory Journal* 7: 148-152.
- [67] *Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A* (1985). Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 131(4): 493-498.
- [68] *Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al.* (2013). Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 369: 319-329.
- [69] *Ghofrani H A, Hoepfer M M, Halank M et al.* (2010). Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 36: 792-799.
- [70] *Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al.* (2002). Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347: 322-329.
- [71] *Rich S, Kaufmann E, Levy PS* (1992). The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327: 76-81.
- [72] *Szturmowicz M, Kacprzak A, Kuś J* (2017). Pulmonary hypertension in diffuse parenchymal lung diseases - is there any benefit of PAH-specific therapy? *Adv Respir Med* 85(4): 216-223.
- [73] *Waxman A, Restrepo-Jaramillo MD, Thenappan T, et al.* (2021). Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 384: 325-334.
- [74] *McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W* (2010). Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 55(18): 1915-1922.
- [75] *Jais X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M et al.* (2022). Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 22: 2213-2600.

- [76] *Genta PR, Jatene FB, Terra-Filho M* (2005). Quality of life before and after pulmonary thromboendarterectomy: preliminary results. *J Bras Pneumol* 31: 48-51.
- [77] *Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al.* (2014). Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 44: 1635-1645.
- [78] *Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Dadabaev GM, Nishonov NA, Pursanov MG, Shvartz VA, Zaets SB* (2020). Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. *Diagnostics* 10(9): 725.
- [79] *Schulz R, Fegbeutel Ch, Olschewski H, Rose F, Schäfers H-J, Seeger W* (2004). Reversal of Nocturnal Periodic Breathing in Primary Pulmonary Hypertension After Lung Transplantation, *Chest Journal* 125: 344-347.
- [80] *Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV* (2015). Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 373(26): 2522-2533.
- [81] *Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, et al.* (2013). Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 107: 778–784.
- [82] *Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al.* (2013). Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 143: 333–343.
- [83] *Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Olschewski H, Halank M* (2011). Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 81(5): 394-401.
- [84] *Peter H, Penzel T, Peter J H* (2007). *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Springer Verlag, Heidelberg, p. 175-179, 227-237, 253-267, 378-380, 601-605, 736-746, 801-807, 826-837, 853-861, 1068-1077, 1310-1319.
- [85] *Geisler P, Rodenbeck A, Schulz H* (2015). Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. In *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 18(2). Springer, Heidelberg: 1-20.
- [86] *Stuck B A, Maurer J T, Schlarb A, Schredl M, Weeß H-G* (2018). *Praxis der Schlafmedizin* (3. Aufl.). Springer, Heidelberg: 123-189.

- [87] *Crönlein T, Galetke W, Young P* (2020). Schlafmedizin 1x1. Praxisorientiertes Wissen (2. Aufl.). Springer, Heidelberg: 55-77.
- [88] *Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A* (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* (8): 687-698.
- [89] *Li Z, Celestin J, Lockey RF* (2016). Pediatric Sleep Apnea Syndrome: An Update. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(5): 852-861.
- [90] *Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ* (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165(9): 1217-1239.
- [91] *Punjabi NM* (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5(2): 136-143.
- [92] *Young T, Palta M, Dempsey J et al.* (1993). The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing Among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med* 328: 1230-1235.
- [93] *Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A* (2014). Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 383: 736-747.
- [94] *Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, Lange C* (2017). Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(2): 21-28.
- [95] *Apovian CM* (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 22 Suppl. 7: 176-185.
- [96] *Baratta F, Pastori D, Fabiani M, Fabiani V, Ceci F, Lillo R, Lolli V, Brunori M, Pannitteri G, Cravotto E, De Vito C, Angelico F, Del Ben M* (2018). Severity of OSAS, CPAP and cardiovascular events: A follow-up study. *Eur J Clin Invest* 48(5): e12908.
- [97] *Schulz R, Eisele H J, Weissmann N, Seeger W* (2005). Pulmonale Hypertonie und schlafbezogene Atmungsstörungen, *Pneumologie* 59; 270-274.
- [98] *Ismail K, Roberts K, Manning P, Manley Ch, Hill N* (2015). OSA and Pulmonary Hypertension, Time for a New Look, *Chest* 147 (3): 847-861.
- [99] *Schulz R, Eisele HJ, Weissmann N, Seeger W* (2006). Obstruktive Schlafapnoe – ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor. *Deutsches Ärzteblatt* 12: 775-779.
- [100] *Nilius G, Domanski U, Stein RP, Rühle KH* (2004). Messung der Mundatmung bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. *Pneumologie* 58: 18.

- [101] *Iftikhar IH, Khan MF, Das A et al.* (2013). Metaanalysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc*, 10(2): 115-120.
- [102] *Goldstein C, Zee PC* (2010). Obstructive sleep apnea-hyponea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 182(10): 1332-1333.
- [103] *Dong JY, Zhang YH, Qin LQ et al.* (2013). Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*, 229(2): 489-495.
- [104] *Gami AS, Pressmann G, Caples SM et al.* (2004). Association of atrial fibrillation on obstructive sleepapnea. *Circulation*, 110: 364-367.
- [105] *Stansbury RC, Strollo PJ* (2015). Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis* 7(9): 298-310.
- [106] *Wang S., Niu X., Zhang P., Su D., Zhang J., Liu W* (2019). Analysis of OSAS incidence and influential factors in middle-aged and elderly patients with hypertension. *Minerva Med.* 110: 115-120.
- [107] *Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD* (2015). Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 7(5): 920-929.
- [108] *Becker HF, Piper AJ, Flynn WE et al.* (1999). Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 112-118.
- [109] *Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN* (2006). Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obesity reviews* 8: 119-127.
- [110] *Shah FA, Moronta S, Braford M, Greene N* (2021). Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension: A Review of Literature. *Cureus* 13(4): e14575.
- [111] *Miamed Amboss*. Schlafbezogene Atmungsstörungen. Abgerufen am 26.09.2022, von https://www.amboss.com/de/wissen/Schlafbezogene_Atungsstörungen/
- [112] *Wang Y, Li C, Feng L, Feng J, Cao J, Chen B* (2014). Prevalence of hypertension and circadian blood pressure variations in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *J Int Med Res* 42(3): 773-780.
- [113] *Stradling J, Davies RJ* (1997). Sleep apnea and hypertension – what a mess!. *Sleep* 20: 789-793.
- [114] *Lavia P, Herer P, Hoffstein V* (2000). Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension. Population study. *BMJ* 160: 2289-2295.
- [115] *Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG* (2000). Association of sleep-disordered breathing,

- sleep apnea and hypertension in large community-based study. *JAMA* 283: 1829-1836.
- [116] *Golbin JM, Somers VK, Caples SM* (2008). Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 5(2): 200-206.
- [117] *Stradling JR, Pepperall JCT, Davies RJO* (2001). Sleep apnoea and hypertension: proof at last. *Thorax* 56: 45-49.
- [118] *Sleight P* (1991). Role of baroreceptor reflexes in circulatory control with particular reference to hypertension. *Hypertension* 18: 31-34.
- [119] *Narkiewicz K, Somers VK* (1997). The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implication for hypertension. *J Hypertens* 15: 1613-1619.
- [120] *Landsberg L* (1996). Insulin sensitivity in the pathogenesis and hypertensive complications. *Clin Exp Hypertens* 18: 337-346.
- [121] *Shahar E, Whitney CW, Redline S et al.* (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am Respir Crit Care Med* 163: 19-25.
- [122] *Peppard PE, Young T, Palta M et al.* (2000). Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342: 1378-1384.
- [123] *Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G* (2011). Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 140(2): 553-542.
- [124] *Bakker JP, Edwards BA, Gauta SP* (2014). Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity. *Sleep* 10(4): 365-369.
- [125] *Leung RS, Bradley TD* (2001). Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164 (12): 2147-2165.
- [126] *Ancoli-Israel S, Gehrman P, Kripke DF et al.* (2001). Long-term follow-up of sleep disordered breathing in older adults. *SleepMed* 2(6): 511-516.
- [127] *Arias M, Garcia F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J* (2006). Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure. A randomized, controlled cross-over study. *European Heart Journal* 27: 1106-1113.
- [128] *Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G* (2016). Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res* 113: 600-609.

- [129] *Ng M, Fleming T, Robinson M, et al.* (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384(9945): 766-781.
- [130] *Redline S, Tisher PV, Tosteson TD et al.* (1995). The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 682-687.
- [131] *Varvarigou V, Dahabreh U, Malhotra A et al.* (2011). A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep* 34(11): 1461-1468.
- [132] *Smith IE, Shneerson JM* (1995). Is the SF 36 sensitive to sleep disruption? A study in subjects with sleep apnoea. *J Sleep Res* (3): 183-188.
- [133] *Karkoulias K, Lykouras D, Sampsonas F, Karaivazoglou K, Sargianou M, Drakatos P, Spiropoulos K, Assimakopoulos K* (2013). The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health. The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17(4): 531-536.
- [134] *Schulz R, Baseler G, Ghofrani HA, Grimminger F, Olschewski H, Seeger W* (2002). Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension, *Eur Respir J* 19: 658-663.
- [135] *Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R et al.* (1999). Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoe: a randomized prospective parallel trial. *Lancet* 353: 2100-2105.
- [136] *Pepperell J, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N et al.* (2002). Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoe: a randomized parallel trial. *Lancet* 359: 204-210.
- [137] *Sanders MH, Kern N* (1990). Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest* 98(2): 317-24.
- [138] *Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K et al.* (2014). CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 370(24): 2265-2275.
- [139] *Podszus T* (1989). Treatment of sleep apnea. *Pneumologie* 43 Suppl. 1: 639-642.
- [140] *Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA et al.* (2013). Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 187(8): 879-887.
- [141] *Li HY, Wang PC, Chen YP et al.* (2011). Critical appraisal and meta-analysis of nasal surgery for obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol* 25: 45-49.

- [142] *Li HY, Wang PC, Lee LA et al.* (2006). Prediction of uvulopalatopharyngoplasty outcome: anatomybased staging system versus severity-based staging system. *Sleep* 29: 1537-1541.
- [143] *Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG, Wheatley JR, Hillman DR, Nguyen XL, et al.* (2020). Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 55(1): 1901320.
- [144] *Steffen A, Heiser C, Galetke W, Herkenrath SD, Maurer JT, Eck G, Woehrle H, Löhler J, Randerath W* (2021). Die Stimulation des Nervus hypoglossus in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe – Aktualisiertes Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC. *Laryngorhinootologie* 100(1): 15-20.
- [145] *Rapelli G, Pietrabissa G, Manzoni GM, Bastoni I, Scarpina F, Tovaglieri I, Perger E, Garbarino S, Fanari P, Lombardi C, Castelnuovo G* (2021). Improving CPAP Adherence in Adults With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Scoping Review of Motivational Interventions. *Front Psychol* 12: 705364.
- [146] *Weaver TE, Grunstein RR* (2008). Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc AmThorac Soc* 5(2): 173-178.
- [147] *Richards D, Bartlett DJ, Wong K et al.* (2007). Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep* 30(5): 635-640.
- [148] *Madbouly EM, Nadeem R, Nida M et al.* (2014). The role of severity of obstructive sleep apnea measured by apnea-hypopnea index in predicting compliance with pressure therapy, a meta-analysis. *Am J Ther* 21(4): 260-264.
- [149] *Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, Collop N, Kirsch D, Mcardle N, Mehra R, Pack AI, Punjabi N, White DP, Gottlieb DJ* (2021). Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep* 44(7): zsab030.
- [150] *Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG* (2005). Long-Term Cardiovascular Outcomes in Men With Obstructive Sleep Apnoea-Hypopnoea With or Without Treatment With Continuous Positive Airway Pressure: an Observational Study. *Lancet* 365 (9464): 1046-1053.
- [151] *Das A M, Khayat R* (2009). Hypertension in obstructive sleep apnea: risk ant therapy, *Expert Rev. Cardiovas. Ther* 7 (6): 619-626.
- [152] *Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F et al.* (2014). Effect of CPAP on blood pressure in Patients with OSA/Hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest* 145(4): 762–771.

- [153] *Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N et al. (2002). Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet 359 (9302): 204-210.*
- [154] *Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 365 (9464): 1046-1053.*
- [155] *Schäfer T, Schläfke ME, Westhoff M, Duchna H-W et al. (2009). Zentrale Schlafapnoe. Pneumologie 63: 144-162.*
- [156] *Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT (2015). Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. Eur Heart J 36(23): 1463-1469.*
- [157] *Khayat R, Abraham W, Patt B, Brinkman V, Wannemacher J, Porter K, Jarjoura D (2012). Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. J Card Fail 18(7):534-40.*
- [158] *Yumino D, Wang H, Floras JS et al. (2009). Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. J Card Fail 15(4): 279-285.*
- [159] *Javaheri S (2006). Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. Int J Cardiol 106(1): 21-28.*
- [160] *Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD et al. (1999). Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 160: 1101-1106.*
- [161] *American Academy of Sleep Medicine, Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al. (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 8(5): 597-619.*
- [162] *Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A et al. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, American Academy of Sleep Medicine, Westchester: 45-47.*
- [163] *Pryor WW (1951). Cheyne-Stokes respiration in patients with cardiac enlargement and prolonged circulation time. Circulation 14: 233-238.*

- [164] *Javaheri S* (2000). Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 101: 392-397.
- [165] *Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ et al.* (2005). Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 353: 2025-2033.
- [166] *Köhnlein T, Welte T, Tan LB et al.* (2012). Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *EurRespir J* 20: 934-941.
- [167] *Deutsches Ärzteblatt* (2013). Adaptive Servoventilation, *Deutsches Ärzteblatt* 110 (15): 732.
- [168] *Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M* (2001). Adaptive pressure support servoventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 614-619.
- [169] *Cowie M, Woehrle H, Wegscheider K et al.* (2015). Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 373: 1095-1105.
- [170] *Deutsches Ärzteblatt* (2015). Atemtherapie: Adaptive Servoventilation erhöht Sterberisiko bei Herzinsuffizienz. *Deutsches Ärzteblatt* 112 (35).
- [171] *Budweiser S, Riedel SG, Jorres RA et al.* (2007). Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 261: 375-383.
- [172] *Masa JF, Pépin J-L, Borel J-C, et al.* (2019). Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 28: 180097.
- [173] *Mokhlesi B* (2010). Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 5(10): 1347-1362.
- [174] *Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL et al.* (2006). Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 5(2): 140-147.
- [175] *Schönhofer B, Barchfeld T, Wenzel M et al.* (2001). Long term effects of non-invasive mechanical ventilation on pulmonary haemo-dynamics in patients with chronic respiratory failure. *Thorax* 56(7): 524-528.
- [176] *Ward S, Chatwin M, Heather S et al.* (2005). Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chestwall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 60(12): 1019-1024.
- [177] *Mesarwi O, Malhotra A* (2020). Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension: a bidirectional relationship. *J Clin Sleep Med* 16(8): 1223-1224.

- [178] *Fagan K A* (2001). Physiological and Genomic Consequences of Intermittent Hypoxia Selected Contribution: Pulmonary hypertension in mice following intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 90: 2502-2507.
- [179] *Jilwan F N, Escourrou P, Garcia G, Jaïs X, Humbert M, Roisman G* (2013). High Occurrence of Hypoxemic Sleep Respiratory Disorders in Precapillary Pulmonary Hypertension and Mechanisms. *Chest* 143 (1): 47-55.
- [180] *Weitzenblum E, Krieger J et al.* (1988). Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Diss* 138: 345-349.
- [181] *Atwood Ch W Jr, McCrory D, Garcia J G N, Abman S H, Ahearn G S* (2004). Pulmonary Artery Hypertension and Sleep-Disordered Breathing: ACCP. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 126: 72-77.
- [182] *Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban J-P* (2000). Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 55: 934-939.
- [183] *Marrone O, Bonsignore M R* (2002). Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea, *Sleep Medicine Reviews* 6(3): 175-193.
- [184] *Laks L, Lehraft B, Grunstein RR, Sullivan CE* (1997). Pulmonary artery pressure response to hypoxia in sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 155: 193-198.
- [185] *Marrone O, Milone F, Ferrara G, Romano L, Bellia V* (1990). Transmural pulmonary artery pressure during CPAP in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 3: 544-545.
- [186] *Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R* (1996). Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 109: 380-386.
- [187] *Coccagna G et al.* (1972). Continuous recording of the pulmonary and systemical arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physio-path Resp* 8: 1159-1172.
- [188] *Lonsdorfer J, Meunier-Carus J et al.* (1972). Aspects hémodynamiques et respiratoires du syndrome Pickwickien. *Bull Physiopath Resp* 8: 1181-1192.
- [189] *Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C* (1981). Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apneas. *Int J Cardiol* 1: 67-74.
- [190] *Laks L, Lehrharft B, Grunstein RR* (1995). Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 8: 537-541.
- [191] *Minai OA, Pandya CM, Golish JA et al.* (2007). Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 131 (1): 109-117.

- [192] *Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas McEvoy R (1999).* Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159(5): 1518-1526.
- [193] *Krieger J, Sforza E et al. (1989).* Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 96: 729-737.
- [194] *Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD (1994).* Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 416-422.
- [195] *Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD (2002).* Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 152-158.
- [196] *Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB (2001).* Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 68: 566-572.
- [197] *Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, Francis A, Bohonis S, Zeglinski M, Kirkpatrick ID, Sharma S, Jassal DS (2012).* Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 141: 674-681.
- [198] *Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W (1997).* Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 157(21): 2483-2487.
- [199] *Javaheri S, Javaheri S, Javaheri A (2013).* Sleep apnea, heart failure, and pulmonary hypertension. *Curr Heart Fail Rep* 10(4): 315-320.
- [200] *Wong HT, Chee KH, Chong AW (2017).* Pulmonary hypertension and echocardiogram parameters in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274(6): 2601-2606.
- [201] *Rafanan A L, Golish J A, Dinner D S, L. Hague L K, Arroliga A C (2001).* Nocturnal Hypoxemia Is Common in Primary Pulmonary Hypertension, *Chest Journal* 120: 894-899.
- [202] *Samhouri B, Venkatasaburamini M, Paz Y Mar H, Li M, Mehra R, Chaisson NF, Chaisson NF (2020).* Pulmonary artery hemodynamics are associated with duration of nocturnal desaturation but not apnea-hypopnea index. *J Clin Sleep Med* 16(8): 1231-1239.

- [203] *Hildenbrand FF, Bloch KE, Speich R, Ulrich S* (2012). Daytime measurements underestimate nocturnal oxygen desaturations in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 84: 477-484.
- [204] *Marshall BE, Marshall C* (1992). Acidosis and the pulmonal circulation. In Arieff AL (Hrsg.) *Hypoxia, metabolic acidosis and the circulation*. New York: American Physiological Society, Oxford University Press: 99-115.
- [205] *Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE* (2017). Precapillary Pulmonary Hypertension and Sleep-Disordered Breathing: Is There a Link? *Respiration* 93(1): 65-77.
- [206] *Kulkas A, Tiihonen P, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J* (2013). Novel parameters indicate significant differences in severity of obstructive sleep apnea with patients having similar apnea-hypopnea index. *Med Biol Eng Comput* 51(6): 697-708.
- [207] *Ulrich S, Fischler M, Speich R, Bloch KE* (2008). Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 133: 1375-1380.
- [208] *Prisco DL, Sica AL, Talwar A, Narasimhan M, Omonuwa K, Hakimisefat B, Dedopoulos S, Shakir N, Greenberg H* (2011). Correlation of pulmonary hypertension severity with metrics of comorbid sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 15: 633-639.
- [209] *Dumitrascu R, Tiede H, Eckermann J, Mayer K, Reichenberger F, Ghofrani HA, et al.* (2013) Sleep apnea in precapillary pulmonary hypertension. *Sleep Med* 14: 247-251.
- [210] *Minic M; Granton JT; Ryan CM* (2014). Sleep disordered breathing in group 1 pulmonary arterial hypertension. *J Clin Sleep Med* 10(3): 277-283.
- [211] *Yu X, Huang Z, Zhang Y, Liu Z, Luo Q, Zhao Z, Zhao Q, Gao L, Jin Q, Yan L* (2018). Obstructive sleep apnea in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Dis* 10(10): 5804-5812.
- [212] *Held M, Meintz S, Baron S, Roth C, Wilkens H, Schäfers HJ, Jany B* (2012). Zentrale Schlafapnoe bei Chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie - Komplette Rückbildung nach pulmonaler Thrombendatherektomie. *Pneumologie*: 66.
- [213] *Held M, Meintz S, Baron S, Roth C, Wilkens H, Schäfers HJ, Jany B* (2013). Surgical cure of central sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 188(3): 395-396.
- [214] *Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al.* (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107(2): 216-23.
- [215] *De Backer WA* (1995). Central sleep apnea, pathogenesis and treatment: an overview and perspective. *Eur Respir J* 8: 1372-1383.

- [216] *Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS* (1996). Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 153(1): 272-276.
- [217] *Meintz S* (2017). Häufigkeit und Bedeutung eines Apnoe-Hypopnoe-Index \geq 5/h bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie: 1-84.
- [218] *Rosenkranz S, Diller G-P et al.* (2019). Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie: Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6thWorld Symposium on Pulmonary Hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 144: 1367-1372.
- [219] *Sateia M* (2014). International Classification of Sleep Disorders - Third Edition, Highlights and Modifications, *Chest* 146(5): 1384-1394.
- [220] *American Academy of Sleep Medicine* (1999). Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of the American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22: 667-689.
- [221] *Parish JM, Virend K, Somers VK* (2004). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 79: 1036-1046.
- [222] *Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J* (2015). Kursbuch Spiroergometrie (3. Aufl.). Thieme, Stuttgart, 76-83, 114-120, 158.
- [223] *Hader C, Sanner B, Rasche K* (2004). Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom - Diagnostik. *Dtsch med Wochenschr* 129: 566-569.
- [224] *Bösch D, Criée C-P* (2013). Lungenfunktionsprüfung. Durchführung – Interpretation – Befundung (3. Aufl.). Springer, Heidelberg: 50-88, 138-150.
- [225] *Sorichter S* (2008). Atmung und Sport. In Matthys H, Seeger W (Hrsg.), *Klinische Pneumologie* (4. Aufl.). Springer, Heidelberg: 94.
- [226] *American Thoracic Society* (2002). ATS Statement: Guidelines for the six-minute walking test. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 111-117.
- [227] *Haber P* (2013). Lungenfunktion und Spiroergometrie (3. Aufl.). Springer, Heidelberg: 71-73, 99-105, 112, 118, 125, 143-146.
- [228] *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing* (2003). *Am J Respir Crit Care Med* 167: 211–277.
- [229] *Daniel Dumitrescu D, Rosenkranz S* (2011). Atlas Spiroergometrie und pulmonale Hypertonie. *Jungbluth Digital+Print*, Freiburg: 11-22.

- [230] Meyer F J, Borst M M, Buschmann H C, Ewert R, Friedmann-Bette B, Ochmann U, Petermann W, Preissler A M, Rohde D, Ruhler K H, Sorichter S, Stahler G, Westhoff M, Worth H (2013). Exercise testing in respiratory medicine. *Pneumologie* 67: 16-34.
- [231] Wasserman K, Van Kessel A L (1967). Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol* 22: 71-85.
- [232] American Thoracic Society (2003). ATS/ACCP-Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 211-277.
- [233] Opitz C F, 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 (2011). Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Conference 2011. *Int J Cardiol* 154 Suppl. 1: 13-19.
- [234] Rosenkranz S, Behr J, Ewert E, Ghofrani H A, Grunig E, Halank M, Hoeper MM, Leuchte HH, Olschewski H, Schmeisser A, Speich R, Wilkens H, Opitz C F (2011). Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 136: 2601-2620.
- [235] Rudski L G, Lai W W, Afilalo J et al. (2010). 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* 23: 685-713.
- [236] Lang M, Bierig M, Devereux R B et al. (2006). Guidelines: Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 7: 79-108.
- [237] Quanjer P H, Tammeling G J, Gotes J E et al. (1993). Lung volumes and forced ventilator flows. Report Working Party Standardization of Lung Functional Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 16 Suppl.: 5-40.
- [238] Gressner A M, Arndt T (2013). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (2. Aufl.), Springer, Heidelberg: 279, 614-615, 1342-1344.
- [239] Uk Kang T, Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Yim SY, Jun JB (2019). Association of hyperuricemia and pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 9(6): 1031-1041.
- [240] Savale L, Akagi S, Tu L, Cumont A, Thuillet R, Phan C, Le Vely B, Berrebeh N, Huertas A, Jaïs X, Cottin V, Chaouat A, Tromeur C, Boucly A, Jutant EM, Mercier O, Fadel E, Montani D, Sitbon O, Humbert M, Tamura Y, Guignabert C (2021). Serum and pulmonary uric acid in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 58(2): 2000332.

- [241] *Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijałkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzyńska L* (2003). Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 108(7): 844-8.
- [242] *Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, Tiede H, Felix J, Eilers P, Bosboom J, Postmus PE, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A* (2011). Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 108(11): 1645-1650.
- [243] *Schäfers H-J, Seeger W (Hrsg.)* (2001). *Pulmonale Hypertonie*, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Wien: 27.
- [244] *Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, et al.* (2022). Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 59(6): 2102024.
- [245] *Lapp H* (2019). Pulmonalarterielle Hypertonie. In *Das Herzkathetherbuch* (5. Aufl.), Thieme, Stuttgart: 273.
- [246] *Gabbay IE, Lavie P* (2012). Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 16(2): 453-460.
- [247] *Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G et al.* (2021). Diagnosis of CTEPH versus iPAH using capillary to endtidal carbon dioxide gradients. *Eur Resp J* 39: 119-124.
- [248] *Wu H, Lv Q, Zhang H, Qin Y, Fang F, Sun H, Wei Y* (2019). The reduction of apnea-hypopnea duration ameliorates endothelial dysfunction, vascular inflammation, and systemic hypertension in a rat model of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 23(4): 1187-1196.
- [249] *Deng M, Huang YT, Xu JQ, Ke X, Dong YF, Cheng XS* (2021). Association Between Intermittent Hypoxia and Left Ventricular Remodeling in Patients With Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Front Physiol* 11: 608347.
- [250] *Tscholl D, Langer F, Wendler O et al.* (2001). Pulmonary thrombendarterectomy – risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiovas Surg* 19: 771-776.
- [251] *Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al.* (2011) Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141: 702-710.
- [252] *D'Alonzo G E, Barst R J et al.* (1991). Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a National Prospective Registry. *Annals of Internal Medicine* 115: 343-349.

- [253] *Corciova F C, Arsenescu-Georgescu C* (2012). Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension. *Maedica, A Journal of Clinical Medicine* 7 (1): 30-37.
- [254] *Punjabi N M, Caffo B S, Goodwin J L, Gottlieb D J, Newman A B, O'Connor G T, Rapoport D M, Redline S, Resnick H E, Robbins J A, Shahar E, Unruh M L, Samet J M* (2009). Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 6(8): e1000132.
- [255] *Piper W* (2013). *Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems. Innere Medizin.* Springer, Heidelberg: 1–180.
- [256] *Buchsteiner M M* (2020). Nicht invasive hämodynamisches Monitoring während der Narkoseeinleitung von pädiatrischen Patienten - eine vergleichende Analyse der Hämodynamik zwischen inhalativer und intravenöser Narkoseeinleitung: 7.
- [257] *Nickel N, Golpon H, Greer M et al.* (2012). The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 39: 589-596.
- [258] *Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Nakano M, Tatebe S, Miyamichi S, Satoh K, Shimokawa H* (2010). Identification of New Prognostic Factors of Pulmonary Hypertension. *Circ J* 74: 1965-1971.
- [259] *Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, Chapman CB, Hla KM, Barnet JH, Hagen E, Stein JH* (2016). Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 39(6): 1187-1195.
- [260] *Sun Y, Yuan H, Zhao MQ, Wang Y, Xia M, Li YZ* (2014). Cardiac structural and functional changes in old elderly patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *J Int Med Res* 42(2): 395-404.
- [261] *Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, Mehra R, Roman MJ, Benjamin EJ, Gottlieb DJ* (2008). Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 117(20): 2599-2607.
- [262] *Xu Y, Yang N, Wei M, Wang F, Zhang K, Shi L, Chou H, Li Y* (2022). Association of obstructive sleep apnea with endothelial function and heart remodeling in hypertension: A cross-sectional study. *Am J Med Sci* 22: S0002-9629(22)00349-4.
- [263] *Cai A, Zhang J, Wang R, Chen J, Huang B, Zhou Y, Wang L* (2018). Joint effects of obstructive sleep apnea and resistant hypertension on chronic heart failure: A cross-sectional study. *Int J Cardiol* 257: 125-130.
- [264] *Waligóra M, Tyrka A, Miszański-Jamka T, Urbańczyk-Zawadzka M, Podolec P, Kopeć G* (2018). Right atrium enlargement predicts clinically significant supraventricular

- arrhythmia in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung* 47(3): 237-242.
- [265] *Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW et al.* (2002). Echokardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 39: 1214-1219.
- [266] *Shiomi T, Guilleminault C, Stooths R, Schnittger I* (1991). Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 100: 894-902.
- [267] *Salajee I, Tarasiuk A, Reder I, Scharf SM* (1993). Chronic upper airway obstruction produces right but not left ventricular hypertrophy in rats. *Am Rev Respir Dis* 148: 1346- 1350.
- [268] *Von Herbay A, Strohmeyer G* (1994). Die erhöhte γ -GT (γ -Glutamyltransferase): Ursachen und Interpretationen. *Dtsch Med Wochenschr* 119: 1041-1044.
- [269] *Katori R* (1979). Normal cardiac output in relation to age and body size. *Tohoku J Exp Med* 128(4): 377-387.
- [270] *Genuardi M, Ogilvie RP, Handen A, et al.* (2019). The association of sleep apnea with invasive cardiopulmonary hemodynamics. Presented at: the 68th Annual Scientific Sessions and Expo of the American College of Cardiology; New Orleans, LA. Abstract 493.
- [271] *Barton N, Gleason J, Rahaghi F, Hadeh A* (2018). OSA and PH: Correlations between the pathophysiological variables on polysomnogram and right heart catheterization findings. *Chest* 154 (4): 1134-1135.
- [272] *Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT* (1999). Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 99(12): 1574-1579.
- [273] *Oldenburg O, Bitter T, Wiemer M, Langer C, Horstkotte D, Piper C* (2009). Pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary arterial pressure in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 10(7): 726-730.
- [274] *Striebel HW* (2019). Messung des Herzminutenvolumens. In *Die Anästhesie*. Thieme, Stuttgart: 516-529.
- [275] *White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML* (1982). The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 51(2): 205-215.
- [276] *Habicher M, Zajonz T et al.* (2018). S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. In *Die Anästhesiologie*. Springer, Heidelberg: 124-125.

- [277] *Larsen R* (2016). Physiologie des Herzens und des Kreislaufs. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege: 646-663.
- [278] *Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R* (2002). Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 106(3): 319-324.
- [279] *Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, et al.* (2007). Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 29: 944-950.
- [280] *Dembinski R, Pfeifer M, Bein T* (2020). Intensivbuch Lunge und Beatmung (4. Aufl.). Medizinische Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin: 5-14.
- [281] *Doherty DE* (2008). A review of the role of FEV1 in the COPD paradigm. *COPD* 5(5): 310-318.
- [282] *Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S* (2006). Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 173(8): 910-916.
- [283] *May AM, Van Wagener DR, Mehra R* (2017). OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest* 151(1): 225-241.
- [284] *Hohl M, Linz B, Böhm M, Linz D* (2014). Obstructive sleep apnea and atrial arrhythmogenesis. *Curr Cardiol Rev* 10(4): 362-368.
- [285] *Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK* (2007). Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 49(5): 565-571.
- [286] *Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK* (2004). Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 110(4): 364-367.
- [287] *Xu H, Wang J, Yuan J, Hu F, Yang W, Guo C, Luo X, Liu R, Cui J, Gao X, Chun Y, Qiao S* (2020). Implication of Apnea-Hypopnea Index, a Measure of Obstructive Sleep Apnea Severity, for Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 9(8): e015013.
- [288] *Kadhim K, Middeldorp ME, Elliott AD, Agbaedeng T, Gallagher C, Malik V, Wong CX, McEvoy RD, Kalman JM, Lau DH, Linz D, Sanders P* (2021). Prevalence and Assessment of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 37(11): 1846-1856.

- [289] *Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruezo A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastín J, Brugada J, Mont L* (2010). Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace* 12(8): 1084-1089.
- [290] *Trenkwalder T, Grebmer C, Tydecks M, Blažek P, Kottmaier M, Weigand S, Bourier F, Reents T, Reinhard W, Lennerz C, Hessling G, Deisenhofer I, Kolb C* (2021). Role of the Ambulatory Assessed Apnea-Hypopnea Index for Predicting Recurring Atrial Fibrillation After Ablation Therapy. *Am J Cardiol* 149: 36-41.
- [291] *Kawakami H, Nagai T, Fujii A, Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Oka Y, Okura T, Higaki J, Ogimoto A, Ikeda S* (2016). Apnea-hypopnea index as a predictor of atrial fibrillation recurrence following initial pulmonary vein isolation: usefulness of type-3 portable monitor for sleep-disordered breathing. *J Interv Card Electrophysiol* 47(2): 237-244.
- [292] *Eysenck W, Sulke N, Freemantle N, Patel NR, Furniss SS, Veasey RA* (2019). The effect of atrial fibrillation intervention on nocturnal respiratory events in elderly patients with persistent AF. *Clin Respir J* 13(5): 280-288.
- [293] *Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG* (1995). Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155(5): 469-473.
- [294] *Laredo M, Waldmann V, Khairy P, Nattel S* (2018). Age as a Critical Determinant of Atrial Fibrillation: A Two-sided Relationship. *Can J Cardiol* 34(11): 1396-1406.
- [295] *Alchantis M, Tourkohoriti G, Kakouross, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB* (2001). Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 68: 566-572.
- [296] *Hawrylkiewicz I, Sliwinski P et al.* Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome, 2004, *Monaldi Arch Chest Dis* 61: 148-152.
- [297] *Kaupert CA, Dvorak I, Kollert F, Heinemann F, Jörres RA, Pfeifer M, Budweiser S* (2013). Pulmonary hypertension in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 107(12): 2061-2070.
- [298] *Ciavarella D, Tepedino M, Chimenti C, Troiano G, Mazzotta M, Foschino Barbaro MP, Lo Muzio L, Cassano M* (2018). Correlation between body mass index and obstructive sleep apnea severity indexes - A retrospective study. *Am J Otolaryngol* 39(4): 388-391.
- [299] *Fattal D, Hester S, Wendt L* (2022). Body weight and obstructive sleep apnea: a mathematical relationship between body mass index and apnea-hypopnea index in veterans. *J Clin Sleep Med*: doi 10.5664/jcsm.10190.

- [300] *Bortz J, Schuster C* (2010). Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler (7. Aufl.). Springer, Heidelberg.
- [301] *Gainé SP, Rubin LJ* (1998). Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 352: 719-725.
- [302] *McGoon MD, Miller DP* (2012). REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 21(123): 8-18.
- [303] *Brett KM, Burt CW* (2001). Utilization of ambulatory medical care by women: United States, 1997-98. *Vital Health Stat* 13 (149): 1-46.
- [304] *Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al.* (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 43(38): 3618-3731.
- [305] *Galiè N, Channick R, Frantz RP et al.* (2019). Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 53(1): 1801889.
- [306] *Lapp H, Krakau I* (2014). Das Herzkatheterbuch. Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken (4. Aufl.). Thieme, Stuttgart: 122-143.
- [307] *Flachskampf F A* (2006). Kursbuch Echokardiographie (3. Aufl.), Thieme, Stuttgart: 139.
- [308] *Hien P* (2012). Praktische Pneumologie (2. Aufl.). Springer, Heidelberg: 18-31.
- [309] *Ulmer W, Nolte D, Lecheler J et al.* (2003). Die Lungenfunktion (7. Aufl.). Thieme, Stuttgart: 86-91.
- [310] *Tan HL, Gozal D, Ramirez HM, Bandla HP, Kheirandish-Gozal L* (2014). Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep* 37(2): 255-260.
- [311] *Semenza GL* (2001). Hypoxia inducible factor 1: oxygen haemostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med*; 7: 345-350
- [312] *Oczenski W* (2017). Physiologie des Respirationstrakts. In *Atmen - Atemhilfen* (10. Aufl.). Thieme, Stuttgart: 60.
- [313] *DocCheck Flexikon*. Enddiastolisches Volumen. Abgerufen am 30.09.2022, von https://www.flexikon.doccheck.com/de/Enddiastolisches_Volumen

7 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erklärung |
|-------------------|--|
| 6MWT | Sechs-Minuten-Walking-Test |
| AaDO ₂ | Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz |
| AHI | Apnoe-Hypopnoe-Index |
| AF | Atemfrequenz |
| aP | Alkalische Phosphatase |
| APAH | Assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie |
| art. | Arteriell |
| BDS | Borg-Dyspnoe-Score |
| BES | Borg-Erschöpfungs-Score |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BMI | Body Mass Index |
| Bsp. | Beispiel |
| bspw. | beispielsweise |
| bzw. | beziehungsweise |
| CI | Cardiac Index |
| cm ² | Quadratcentimeter |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease |
| CPAP | continuous positive airway pressure |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CSA | Cheyne-Stokes-Atmung |
| CTEPH | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie |

| | |
|--------------------|--|
| dia | Diastolisch |
| dl | Deziliter |
| DLCO | Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid |
| DPAH | Medikamentöse/ Toxininduzierte pulmonal-arterielle Hypertonie |
| Dr. | Doktor |
| Echo | Echokardiographie |
| e/e' | Quotient aus frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe und frühdiastolischer Gewebegeschwindigkeit am Trikuspidalklappen-Ring |
| EI | Entsättigungs-Index |
| EQ O ₂ | Atemäquivalent für O ₂ |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EQ CO ₂ | Atemäquivalent für CO ₂ |
| Ergo | Ergometer |
| etc. | et cetera |
| exkl. | exklusive |
| FEV1 | forced expiratory volume = Einsekundenausatemkapazität |
| fT3 | Freies Trijodthyronin |
| fT4 | Freies Thyroxin |
| FVC | Forcierte Vitalkapazität |
| g | Gramm |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |

| | |
|-------------|---|
| GGT | Gamma-Glutamyltranspeptidase/ - transferase |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| h | Stunde |
| Hb | Hämoglobin |
| HF | Herzfrequenz |
| HI | Hypopnoe-Index |
| Hkt | Hämatokrit |
| HPAH | Hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie |
| hs-Troponin | Hoch sensitives Troponin |
| HV | Hypoventilation |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KÖ | Körperoberfläche |
| ILD | interstitial lung disease (Interstitielle Lungenerkrankung) |
| IPAH | Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie |
| IQR | interquartile range |
| l | Liter |
| LA | linkes Atrium |
| LAE | Lungenembolie |
| LVEI | left ventricular eccentricity index = Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex |
| m | Meter |
| max | Maximum |

| | |
|------------------------|---|
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| min | Minimum |
| min | Minute |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mPAP | Pulmonal-arterieller Mitteldruck |
| N | Anzahl |
| ng | Nanogramm |
| NT-proBNP | N-terminales pro brain natriuretic peptide |
| NYHA | New York Heart Association |
| O ₂ | Sauerstoff |
| OOP | Out-of-Proportion-PH |
| OP | Operation |
| OSAS | Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom |
| p = | Signifikanz = |
| Pa-etCO ₂ | Differenz zwischen endtidalem (etCO ₂) und arteriellem (PaCO ₂) Kohlenstoffdioxid |
| PAH | Pulmonal-arterielle Hypertonie |
| PCH | pulmonale kapilläre Hämangiomatose |
| PET-CO ₂ | Endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck |
| PET-CO ₂ AT | Endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck am aeroben/ anaeroben Übergang |
| PG | Polygraphie |
| PH | Pulmonale Hypertonie |
| pH | pH-Wert |

| | |
|------------------|--|
| pCO ₂ | Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| PCWP | pulmonary capillary wedge pressure |
| pg | Pikogramm |
| pO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| PPHN | persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen |
| Prof. | Professor |
| PSG | Polysomnographie |
| PVOD | pulmonale venookklusive Erkrankung |
| PVR | pulmonary vascular resistance |
| RA | rechtes Atrium |
| RAP | right atrial pressure |
| RER | Respiratorische Austauschrate |
| RHK | Rechtsherzkatheter |
| RR | Blutdruck |
| RV | Residualvolumen |
| RVEF | Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion |
| SAS | Schlafapnoesyndrom |
| SD | Schilddrüse |
| sec | Sekunde |
| SO ₂ | Sauerstoffsättigung |
| sPAP | systolic pulmonary artery pressure |
| sys | Systolisch |
| TAPSE | tricuspid annular plane systolic excursion |
| TDI | tissue doppler imaging |

| | |
|---------------------|---|
| TDI-TVA | Gewebebeschwindigkeit am lateralen Trikuspidalklappen-Ring |
| TEI | myocardial performance index |
| TIB | Time in Bed |
| TLC | Totale Lungenkapazität |
| TLCO-VA | Transferkoeffizient der Lungen für Kohlenmonoxid (TLCO), bezogen auf das Alveolarvolumen (AV) |
| TSH | Thyreoid-stimulierendes Hormon |
| TVA | tricuspid valve annulus |
| U/l | Unit pro Liter |
| Univ. | Universität |
| usw. | und so weiter |
| VCO ₂ | Kohlenstoffdioxidabgabe |
| VE | Atemminutenvolumen |
| VE/VCO ₂ | Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid |
| VO ₂ | Sauerstoffaufnahme |
| vs. | versus |
| W | Watt |
| Z.n. | Zustand nach |
| ZSAS | Zentrales Schlafapnoe-Syndrom |

8 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Folgen des chronischen pulmonalen Hochdrucks..... | 1 |
| Abbildung 2: Ursachen und Folgen des pulmonalen Hochdrucks..... | 7 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Patientenselektion..... | 41 |
| Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der einzelnen PH-Gruppen im Gesamtkollektiv..... | 55 |
| Abbildung 5: Häufigkeit von AHI<15 und AHI≥15/h im Gesamtkollektiv, bei PAH-Patienten sowie PAH-/CTEPH-Patienten..... | 57 |
| Abbildung 6: Visualisierung der Geschlechterverteilung der PAH-Patienten..... | 59 |
| Abbildung 7: Verteilung von männlichen und weiblichen PAH-Patienten bei AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 59 |
| Abbildung 8: Darstellung der Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h in den jeweiligen WHO-Klassen bei PAH-Patienten..... | 60 |
| Abbildung 9: Darstellung des Alters bei Erstdiagnose im Kollektiv PAH-Patienten in den Gruppen mit AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 61 |
| Abbildung 10: Kumulatives Überleben der PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 62 |
| Abbildung 11: Verteilung der Apnoeformen bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 67 |
| Abbildung 12: Darstellung der Schnarchereignisse bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 67 |
| Abbildung 13: Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (AaDO ₂) bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 71 |
| Abbildung 14: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 73 |
| Abbildung 15: Herzzeitvolumen (HZV) bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 74 |
| Abbildung 16: Cardiac Index (CI) bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 75 |
| Abbildung 17: Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) bei PAH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 80 |
| Abbildung 18: Visualisierung der Geschlechterverteilung im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 83 |
| Abbildung 19: Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH bei AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 83 |
| Abbildung 20: Darstellung der Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h in den jeweiligen WHO-Klassen im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 84 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 21: Darstellung des Alters bei Erstdiagnose der Patienten in den Gruppen mit AHI<15/h und AHI≥15/h im durch Pooling generierten Gesamtkollektiv PAH und CTEPH..... | 85 |
| Abbildung 22: Kumulatives Überleben im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h. x-Achse Zeit in Monaten..... | 86 |
| Abbildung 23: Verteilung der Apnoeformen im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 92 |
| Abbildung 24: Darstellung der Schnarchereignisse im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 92 |
| Abbildung 25: Darstellung des unter Belastung maximal gemessenen systolischen Blutdrucks (RR max sys) im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h..... | 96 |
| Abbildung 26: Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz (AaDO ₂) unter Belastung bei PAH-/CTEPH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 97 |
| Abbildung 27: Darstellung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 99 |
| Abbildung 28: Darstellung der Größe des rechten Atriums (RA-Größe im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 101 |
| Abbildung 29: Visualisierung der Gamma-Glutamyl-Transferase im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 104 |

9 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Nizza-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Nizza-Klassifikation 2018).. | 2 |
| Tabelle 2: Medikamentöse Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie..... | 12 |
| Tabelle 3: Abstufungen von Dyspnoe und Erschöpfung nach Borg-Score..... | 45 |
| Tabelle 4: WHO-Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie..... | 52 |
| Tabelle 5: Geräteliste..... | 53 |
| Tabelle 6: Häufigkeit eines $AHI \geq 15/h$ bei Patienten ohne PH-Diagnose sowie mit PHI-IV im Vergleich..... | 56 |
| Tabelle 7: Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 63 |
| Tabelle 8: Häufigkeit verschiedener Arrhythmien bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 64 |
| Tabelle 9: Häufigkeit verschiedener Pathologien der Aortenklappe bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 65 |
| Tabelle 10: Ursache der Hypoventilation bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 65 |
| Tabelle 11: Ergebnisse der kardiorespiratorischen Polygraphie im Kollektiv der PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 68 |
| Tabelle 12: Werte der Blutgasanalyse bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 69 |
| Tabelle 13: Werte des Sechs-Minuten-Gehtests bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 70 |
| Tabelle 14: Messwerte der Spiroergometrie bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 72 |
| Tabelle 15: Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 76 |
| Tabelle 16: Messwerte der Echokardiographie bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 77 |
| Tabelle 17: Werte der Bodyplethysmographie bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 78 |
| Tabelle 18: Auflistung der Laborwerte bei PAH-Patienten mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 81 |
| Tabelle 19: Auflistung der Komorbiditäten im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 87 |
| Tabelle 20: Häufigkeit verschiedener Arrhythmien im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit $AHI < 15/h$ und $AHI \geq 15/h$ im Vergleich..... | 88 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 21: Häufigkeit verschiedener Pathologien der Aortenklappe im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 89 |
| Tabelle 22: Ursache der Hypoventilation im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 90 |
| Tabelle 23: Ergebnisse der kardiorespiratorischen Polygraphie im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv bei PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 93 |
| Tabelle 24: Werte der Blutgasanalyse im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 94 |
| Tabelle 25: Ergebnisse des Sechs-Minuten-Gehtests im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 95 |
| Tabelle 26: Auflistung der Messwerte der Spiroergometrie im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 98 |
| Tabelle 27: Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 100 |
| Tabelle 28: Ergebnisse der Echokardiographie im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 102 |
| Tabelle 29: Messwerte der Bodyplethysmographie im durch Pooling entstandenen Gesamtkollektiv PAH und CTEPH mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich | 103 |
| Tabelle 30: Auflistung der Laborwerte der PAH-/CTEPH-Patienten mit AHI<15/h und AHI≥15/h im Vergleich..... | 105 |

10 Danksagung

Ein großes Dankeschön möchte ich an dieser Stelle richten an Chefarzt PD Dr. med. Matthias Held und Dr. biol. hum. Gudrun Hübner für die ausgezeichnete Betreuung im Rahmen meiner Doktorarbeit, sowie an Sieglinde Wächter und an das Team der PH-Ambulanz und des Schlaflabors der Missioklinik in Würzburg. Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. rer. nat. Sabine Frei für ihre Hilfe in statistischen Angelegenheiten bedanken.