

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

**Komorbiditäten bei Patienten mit PAH und CTEPH: Einfluss auf die Belastungsfähigkeit,
auf klinische und hämodynamische Parameter sowie auf die Mortalität**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sabine Christine Pilgram

aus Buchen (im Odenwald)

Würzburg, Juni 2020

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

Koreferenten: Prof. Dr. med. Stefan Störk

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2021

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Pulmonale Hypertonie | 1 |
| 1.1.1 | <i>Definition</i> | 1 |
| 1.1.2 | <i>Klassifikation</i> | 2 |
| 1.1.3 | <i>Historie</i> | 5 |
| 1.1.4 | <i>Pathophysiologie und Histologie</i> | 6 |
| 1.2 | Pulmonal arterielle Hypertonie | 9 |
| 1.2.1 | <i>Definition und Epidemiologie</i> | 9 |
| 1.2.2 | <i>Klassifikation</i> | 9 |
| 1.2.3 | <i>Klinische Präsentation</i> | 12 |
| 1.2.4 | <i>Diagnostik</i> | 13 |
| 1.2.5 | <i>Therapie</i> | 16 |
| 1.2.6 | <i>Prognose</i> | 22 |
| 1.3 | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie | 23 |
| 1.3.1 | <i>Definition und Epidemiologie</i> | 23 |
| 1.3.2 | <i>Pathophysiologie</i> | 24 |
| 1.3.3 | <i>Klinische Präsentation</i> | 25 |
| 1.3.4 | <i>Diagnostik</i> | 26 |
| 1.3.5 | <i>Therapie</i> | 27 |
| 1.3.6 | <i>Prognose</i> | 29 |
| 2 | Fragestellung | 30 |
| 3 | Methoden und Patientenkollektiv | 32 |
| 3.1 | Datenerhebung | 32 |
| 3.2 | Patientenkollektiv | 33 |
| 3.3 | Untersuchungsmethoden | 36 |
| 3.3.1 | <i>Rechtsherzkatheter</i> | 36 |
| 3.3.2 | <i>6-Minuten-Gehtest</i> | 36 |
| 3.3.3 | <i>Echokardiographie</i> | 37 |
| 3.3.4 | <i>Spiroergometrie</i> | 37 |
| 3.3.5 | <i>Laborparameter</i> | 38 |
| 3.4 | Definitionen der Komorbiditäten | 39 |
| 3.4.1 | <i>Schlafapnoe-Syndrom</i> | 39 |
| 3.4.2 | <i>Obesitas-Hypoventilationssyndrom</i> | 39 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.4.3 | Arterielle Hypertonie | 39 |
| 3.4.4 | Linksherzinsuffizienz..... | 39 |
| 3.4.5 | COPD | 40 |
| 3.4.6 | Interstitielle Lungenerkrankungen | 40 |
| 3.4.7 | Lungenembolie | 40 |
| 3.4.8 | Asthma | 40 |
| 3.4.9 | Koronare Herzkrankheit | 40 |
| 3.4.10 | Diabetes mellitus | 41 |
| 3.4.11 | Herzklappenfehler..... | 41 |
| 3.4.12 | Schilddrüsenerkrankungen | 41 |
| 3.4.13 | Niereninsuffizienz..... | 41 |
| 3.5 | Statistische Analyse | 42 |
| 4 | Ergebnisse | 44 |
| 4.1 | Deskriptive Statistik | 44 |
| 4.1.1 | Charakteristika des gesamten Studienkollektivs | 44 |
| 4.1.2 | Charakteristika des Studienkollektivs ohne pulmonale Hypertonie..... | 47 |
| 4.1.3 | Charakteristika des PAH-Studienkollektivs..... | 48 |
| 4.1.4 | Charakteristika des CTEPH-Studienkollektivs | 50 |
| 4.1.5 | Vergleich der Häufigkeit der Komorbiditäten im PAH- und CTEPH-Studienkollektiv mit dem Studienkollektiv ohne pulmonale Hypertonie..... | 50 |
| 4.1.6 | Vergleich der Häufigkeit der Komorbiditäten im Studienkollektiv mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit dem Studienkollektiv ohne pulmonale Hypertonie.. | 53 |
| 4.1.7 | Vergleich der Häufigkeit der Komorbiditäten im PAH-Studienkollektiv mit dem CTEPH-Studienkollektiv | 54 |
| 4.1.8 | Darstellung der Belastungsfähigkeit sowie der klinischen und hämodynamischen Parameter im PAH-, CTEPH- und Studienkollektiv ohne pulmonale Hypertonie. 56 | |
| 4.2 | Einfluss der Komorbiditäten auf die Belastungsfähigkeit sowie klinische und hämodynamische Parameter der PAH- und CTEPH-Patienten | 67 |
| 4.2.1 | Komorbidität: Diabetes mellitus | 67 |
| 4.2.2 | Komorbidität: arterielle Hypertonie..... | 72 |
| 4.2.3 | Komorbidität: koronare Herzkrankheit | 79 |
| 4.2.4 | Komorbidität: COPD..... | 80 |
| 4.2.5 | Komorbidität: Struma/Struma nodosa..... | 84 |
| 4.2.6 | Einfluss einer Mitralklappeninsuffizienz..... | 84 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.2.7 | <i>Komorbidität: Schlafapnoe-Syndrom</i> | 87 |
| 4.2.8 | <i>Komorbidität: Niereninsuffizienz</i> | 89 |
| 4.2.9 | <i>Einfluss einer Trikuspidalklappeninsuffizienz</i> | 92 |
| 4.2.10 | <i>Komorbidität: Hypothyreose</i> | 93 |
| 4.3 | Einfluss der Komorbiditäten auf die Belastungsfähigkeit sowie klinische und hämodynamische Parameter der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie..... | 94 |
| 4.4 | Überlebenszeitanalyse..... | 98 |
| 4.4.1 | <i>Gesamtüberleben</i> | 98 |
| 4.4.2 | <i>Überleben der Patienten ohne pulmonale Hypertonie</i> | 100 |
| 4.4.3 | <i>Überleben der PAH-Patienten</i> | 101 |
| 4.4.4 | <i>Überleben der CTEPH-Patienten</i> | 103 |
| 4.4.5 | <i>Überleben der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie...</i> | 105 |
| 4.4.6 | <i>Überleben der PAH-, CTEPH- und der Patienten ohne pulmonale Hypertonie</i> .. | 106 |
| 4.4.7 | <i>Einfluss der Komorbiditäten auf das Überleben der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie</i> | 107 |
| 4.4.8 | <i>Einfluss der Komorbiditäten auf das Überleben der PAH-Patienten</i> | 113 |
| 4.4.9 | <i>Einfluss der Komorbiditäten auf das Überleben der CTEPH-Patienten</i> | 118 |
| 5 | Diskussion | 120 |
| 5.1 | Vergleich der Patientenkollektive dieser Arbeit mit anderen Studienkollektiven der Literatur | 121 |
| 5.1.1 | <i>Das PAH-Patientenkollektiv</i> | 121 |
| 5.1.2 | <i>Das CTEPH-Patientenkollektiv</i> | 126 |
| 5.2 | Einordnung der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur..... | 128 |
| 5.2.1 | <i>Beeinflussung der Parameter und der Mortalität durch die Komorbiditäten bei PAH-Patienten</i> | 128 |
| 5.2.2 | <i>Beeinflussung der Parameter und der Mortalität durch die Komorbiditäten bei CTEPH-Patienten</i> | 138 |
| 5.2.3 | <i>Beeinflussung der Parameter und der Mortalität durch die Komorbiditäten bei Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie</i> | 141 |
| 5.3 | Einschränkungen der Studie..... | 144 |
| 5.4 | Ausblick..... | 145 |
| 6 | Zusammenfassung | 146 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 149 |

| | |
|------------------------------------|------------|
| Abbildungsverzeichnis | 162 |
| Tabellenverzeichnis | 164 |
| Abkürzungsverzeichnis | 167 |

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition

Mit dem Begriff Lungenhochdruck wird ein pathophysiologischer Zustand bezeichnet, der durch eine Erhöhung des mittleren Drucks in den Gefäßen der Lunge gekennzeichnet ist. Diese Veränderung kann im Verlauf zur Funktionseinschränkung des Herzens und der Lunge führen (1).

Der durchschnittliche Wert des pulmonalen Mitteldrucks, gemessen in Ruhe mit Hilfe einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK), beträgt bei einem gesunden Menschen 14 ± 3 mmHg. Werte bis zu 20 mmHg können als normal betrachtet werden. Wird ein Wert ≥ 25 mmHg registriert, so spricht man von einer pulmonalen Hypertonie (2). Der erhöhte Druck in den Pulmonalarterien führt letztendlich zu einer Abnahme des Gefäßquerschnittes und zur Versteifung der Gefäße (3). Die Ursachen dieser Erkrankung sind sehr vielfältig, so können Linksherzerkrankungen, Lungenerkrankungen, Hypoxie und andere multifaktorielle Mechanismen zur Entstehung beitragen. Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) stellt eine spezielle Form des Lungenhochdrucks dar, welche durch eine unvollständige Thrombolyse nach stattgefundener Lungenembolie entstehen kann (4). Im Gegensatz zu diesen Formen sind bei der idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH) keinerlei Ursachen oder Risikofaktoren erkennbar. Wohingegen die assoziierte PAH mit bestimmten Erkrankungen in Verbindung steht und die hereditäre PAH auf verschiedene genetische Mutationen zurückzuführen ist, beziehungsweise familiär gehäuft in Erscheinung tritt. Auch ist heute bekannt, dass die Einnahme einiger Arzneimittel im Verlauf eine PAH initiieren kann (2). Patienten mit pulmonaler Hypertonie klagen oftmals über unspezifische Symptome wie Luftnot, Müdigkeit und thorakale Schmerzen (5). Dies führt zu einer erheblichen Verzögerung der Diagnosestellung (6). Heutzutage gibt es durchaus Ansätze für eine Therapie, dennoch ist die durchschnittliche Prognose relativ schlecht. Die pulmonale

Hypertonie kann im fortgeschrittenen Stadium zu Rechtsherzversagen und zum Tod führen (3).

1.1.2 Klassifikation

Erstmalig versuchte der amerikanische Arzt Dresdale 1951 eine Klassifikation der pulmonalen Hypertonie zu erstellen. Dabei unterschied er eine primäre von einer sekundären Form (7). Konnte die Erkrankung des Patienten auf bestimmte Ursachen oder das Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren zurückgeführt werden, wurde folglich von einer sekundären Form gesprochen. Die Diagnose der primären pulmonalen Hypertonie entsprach somit einer Ausschlussdiagnose (8).

Ungefähr 25 Jahre später verließ man diese Unterteilung zu Gunsten einer Klassifikation, die sich mehr auf die unterschiedliche Pathogenese, die klinischen Symptome und das Ansprechen auf die verschiedenen Therapieoptionen konzentrierte. So wurden 1998 bei der WHO-Konferenz in Evian erstmals fünf Hauptgruppen der pulmonalen Hypertonie aufgelistet, die im Laufe der Jahre immer wieder modifiziert und dem Erkenntnisgewinn der Wissenschaft angepasst wurden. Diese fünf Gruppen sind auch heute noch Grundlage der aktuellsten Klassifikation (9).

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
2. PH aufgrund von Linksherzerkrankungen
3. PH aufgrund von chronischen Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. PH aufgrund unklarer multifaktorieller Mechanismen

Im Rahmen des dritten WHO-Treffens zum Thema „Pulmonale Hypertonie“ im Jahr 2003 in Venedig, entschloss man sich die Bezeichnung der „primären pulmonalen Hypertonie“ zugunsten der idiopathischen, der familiären bzw. der assoziierten PAH zu verlassen (10). Eine weitere Konferenz zur PH fand 2013 in Nizza, Frankreich, statt. Hierauf beruht die Nizza-Klassifikation, welche heute weitverbreitet ist und von Experten im klinischen Alltag eingesetzt wird (9).

Tabelle 1.1.1: Überarbeitete Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach Simonneau et al., 2013 (9)

| |
|---|
| 1. Pulmonal arterielle Hypertonie |
| 1.1 Idiopathisch |
| 1.2 Vererblich |
| 1.2.1 BMPR2 |
| 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 |
| 1.2.3 Unbekannt |
| 1.3 Medikamenten- und toxininduziert |
| 1.4 Assoziiert mit: |
| 1.4.1 Kollagenosen |
| 1.4.2 HIV-Infektion |
| 1.4.3 Portale Hypertension |
| 1.4.4 Kongenitale Herzerkrankung |
| 1.4.5 Schistosomiasis |
| 1'. Pulmonale veno – okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder Pulmonal – kapilläre Hämangiomatose (PCH) |
| 1''. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) |
| 2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (Pulmonal – venöse Hypertonie – PVH) |
| 2.1 Systolische Dysfunktion |
| 2.2 Diastolische Dysfunktion |
| 2.3 Valvuläre Erkrankungen |
| 2.4 Kongenitale oder erworbene Verengungen der Ausstrom-/Einstrombahn des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathien |
| 3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie |
| 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| 3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten |
| 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster |
| 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen |
| 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome |
| 3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe |
| 3.7 Anlagebedingte Fehlbildungen |
| 4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) |

5. Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer multifaktorieller Mechanismen

5.1 Hämatologische Funktionsstörungen:

Chronisch hämolytische Anämie, Myeloproliferative Erkrankungen, Zustand nach Splenektomie

5.2 Systemische Funktionsstörungen:

Sarkoidose, pulmonale Langerhans –Zell – Histiozytose, Lymphangioliomyomatose

5.3 Metabolische Funktionsstörungen

Glykogenspeicherkrankheit, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen

5.4 Andere:

Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen, segmentale PH

Eine weitere Einteilung der pulmonalen Hypertonie erfolgt nach hämodynamischen Kriterien durch die Messung des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks (PCWP) während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Imponieren hierbei Werte >15 mmHg wird von einer postkapillären PH gesprochen, die meist im Rahmen von Linksherzerkrankungen auftritt. Bei entsprechendem Wert ≤ 15 mmHg handelt es sich um eine präkapilläre Form der PH. Mit der Feststellung dieser Form wird das Vorliegen einer PH der Gruppe 1, 3, 4 oder 5 wahrscheinlich (11). Wichtig ist jedoch, dass für die korrekte Deutung der Werte ein normales oder vermindertes HZV vorliegen muss (3).

Tabelle.1.1.2: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach Hoepfer et al., 2010 (11)

| Definition | Charakteristika | Klinische Gruppe |
|------------------|--|------------------|
| Präkapilläre PH | mPAP ≥ 25 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg HZV normal oder erniedrigt | 1, 3, 4, 5 |
| Postkapilläre PH | mPAP ≥ 25 mmHg PCWP > 15 mmHg HZV normal oder erniedrigt | 2 |

1.1.3 Historie

Als Erstbeschreiber der idiopathischen pulmonalen Hypertonie ist der Wiener Pathologe Prof. Dr. Julius Kolb zu nennen. Er beschäftigte sich in den Jahren um 1865 mit der Histologie der damals von ihm als „Endarteriitis pulmonalis deformans“ bezeichneten Erkrankung. Unter anderem autopsierte er einen Patienten, der aufgrund eines chronischen Cor pulmonale verstorben war. Dabei konnte er eine „Massenzunahme der inneren Gefäßhaut“, ausgelöst durch einen ihm unbekanntem Pathomechanismus, feststellen (12). Weiter beschrieben wurden die für das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie typischen Lungengefäßveränderungen im Jahr 1891 vom deutschen Arzt Ernst von Romberg. Auch er hatte einen jungen Patienten nach dessen Tod untersucht (13). Durch seine veröffentlichten Forschungsergebnisse „Ueber Sklerose der Pulmonalarterie“ setzte er neue Anreize für die Grundlagenforschung. In den 40er Jahren des 20. Jahrhundert erfolgte durch Brenner und Kollegen die systematische Beschreibung der histopathologischen Veränderungen in den pulmonalen Gefäßen beim Vorliegen einer PH (14). Den Begriff der „primären pulmonalen Hypertonie“ prägte der Arzt Paul Wood, der im Jahr 1958 erstmals die Bedeutsamkeit der Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße hervorhob und bahnbrechende hämodynamische Untersuchungen durchführte. So geht der obere Normwert des pulmonal arteriellen Drucks von 20 mmHg auf seine Forschung zurück (15). Die Möglichkeit den Lungenkreislauf zu katheterisieren, ergab sich erst kurz zuvor in den 50er Jahren durch die wissenschaftlichen Leistungen von Cournand, Forßmann und Richards, die dafür 1956 den Nobelpreis für Medizin erhielten (16).

Das öffentliche Interesse an der Erkrankung wuchs in den 60er Jahren enorm, als die Einführung des Appetitzüglers Menocil® ein epidemisches Auftreten der pulmonalen Hypertonie in Deutschland, Österreich und der Schweiz hervorrief (17). Der Zusammenhang wurde aufgrund enger geografischer und zeitlicher Relationen zwischen Epidemie und der Marktfreigabe des Katecholaminderivats Aminorex (Menocil®) erkannt. Es folgte die Marktrücknahme des Medikaments im Jahr 1968 (18). Allerdings wurden weitere Substanzen mit ähnlichem

Wirkmechanismus in den Jahren danach zugelassen, die die Fallzahlen wieder anstiegen ließen (19; 20; 21).

1.1.4 Pathophysiologie und Histologie

Der mittlere Blutdruck im Lungenkreislauf entspricht nur etwa einem Fünftel des Blutdrucks im Körperkreislauf. Außerdem sind die pulmonalen Gefäße in der Lage, durch verschiedene physiologische Mechanismen, den Druck bei zunehmenden HZV relativ konstant zu halten. Das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie wird durch eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks charakterisiert (22). Die genauen Abläufe, die letztendlich zum Druckanstieg in den pulmonalen Arterien führen, konnten noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Unterschiedliche Faktoren spielen hierfür eine maßgebliche Rolle. Hierzu zählen die Vasokonstriktion, die zu einer der frühesten pathologischen Veränderungen gehört (15), sowie die Ausbildung von Thrombosen, Inflammation und der Umbau der Gefäßwände, das vaskuläre Remodelling (23).

Die pathologische Konstriktion der pulmonalen Gefäße wird durch eine Dysfunktion der Endothelzellen hervorgerufen. Diese produzieren verschiedene Mediatoren, welche die Weite der Gefäße regulieren und Einfluss auf die Koagulation des Blutes nehmen. Bei Patienten mit PH scheint das Verhältnis dieser Botenstoffe so verändert zu sein, dass die Mediatoren mit vasokonstriktiver Wirkung die mit vasodilatativer überwiegen (24). Des Weiteren trägt die verminderte Freisetzung von antithrombotischen Botenstoffen zur Ausbildung von Mikrothromben in der Mikrozirkulation der Lunge und den Pulmonalarterien bei. Das geschädigte Endothel führt auch zu einer direkten Aktivierung der Thrombozyten (25; 26).

Zusätzlich kommt es im Verlauf einer chronischen pulmonalen Hypertonie durch Umbauprozesse, die alle Schichten des Gefäßsystems betreffen, zu einer Reduktion des Gefäßquerschnittes kleinerer Gefäße und zu einer Abnahme deren Elastizität. Dieses vaskuläre Remodelling geht mit einer Hypertrophie der Media, mit einer Verdickung der Intima und einer De-novo-Muskularisation

peripher gelegener Gefäßregionen einher. Hierunter versteht man das Einwachsen glatter Muskelzellen in die Gefäßwand distal gelegener Gefäßabschnitte, die physiologisch keine Muskularis aufweisen. Außerdem bilden die glatten Muskelzellen vermehrt extrazelluläre Matrix, wodurch das Lumen der Gefäße zusätzlich verschmälert wird (22). Maßgeblich für die Reduktion des Lumens sind jedoch die Veränderungen der Intima (27). Weitere Umbauprozesse betreffen die äußerste Gefäßschicht, die Adventitia, welche sich durch die Proliferation und die vermehrte Ablagerung von Kollagen verbreitert (27; 28). Je nach Krankheitsmechanismus können die histologischen Veränderungen prä- oder postkapillär auftreten (22).

Entzündungsprozesse in den Wänden der Gefäße spielen bei einigen Subtypen der pulmonalen Hypertonie eine wichtige Rolle, insbesondere wenn eine Kollagenose oder eine HIV-Infektion als Auslöser der PH vorzufinden sind. Jedoch sind auch bei der idiopathischen PAH immunologische Störungen feststellbar (29). So enthalten die für die PAH typischen plexiformen Läsionen vermehrt Makrophagen und Lymphozyten (30).

Zusammenfassend herrscht aufgrund der endothelialen Dysfunktion ein Ungleichgewicht wichtiger Botenstoffe, was zu einer vasokonstriktiven, proliferativen und prokoagulatorischen Situation in den Gefäßen der Lunge führt (24). Die Ursache der endothelialen Dysfunktion wird durch einen pulmonalen Gefäßschaden bedingt, bei dessen Entstehung von einem Zusammenspiel der genetischen Prädisposition und möglichen Risikofaktoren ausgegangen wird (31).

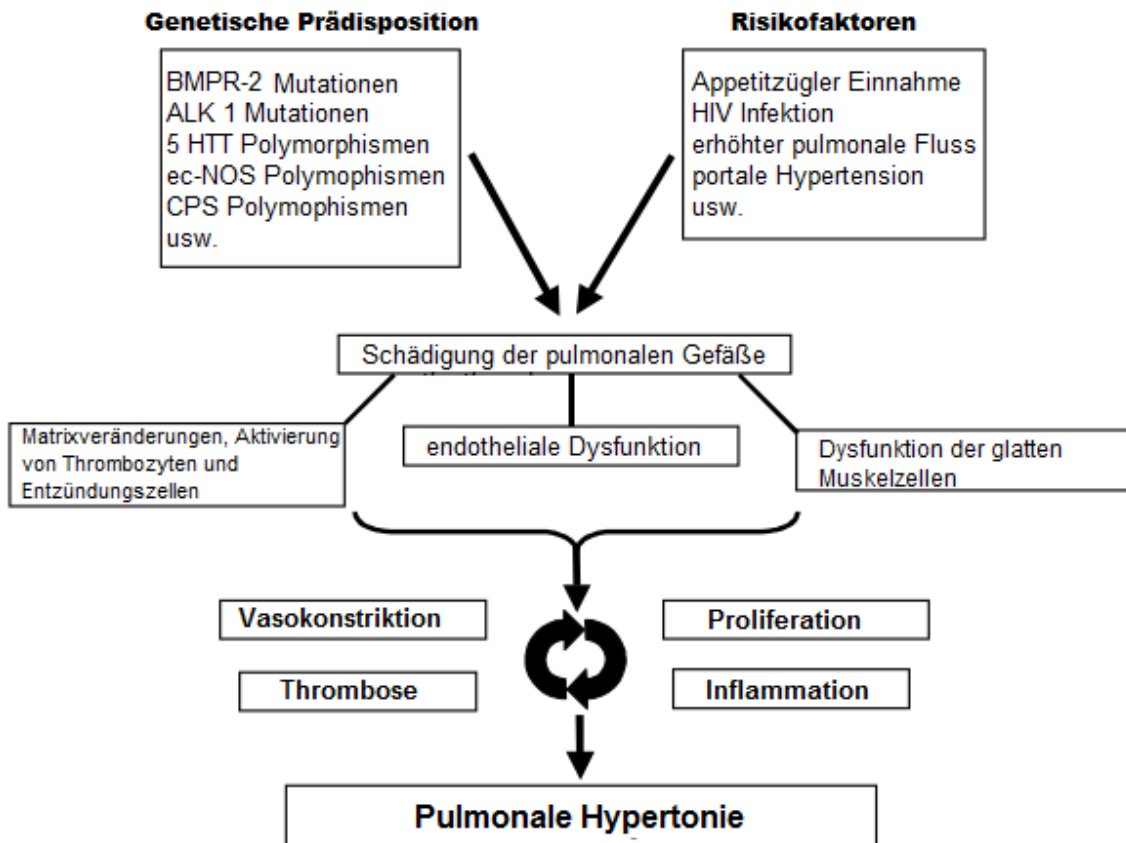


Abb. 1.1.1: Pathogenese der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach Galiè et al., 2004 (31)

Durch die Reduktion des Gefäßquerschnitts und das Versteifen der kleinen Pulmonalarterien kommt es zur Zunahme des pulmonalen Widerstands. Um das HZV aufrechterhalten zu können hypertrophiert der rechte Ventrikel. Erschöpft sich diese Adaptationsfähigkeit des rechten Herzens an die gesteigerte Nachlast sinkt das HZV. Dies führt zu einer Rechtsherzdekompensation mit den typischen Symptomen (3).

1.2 Pulmonal arterielle Hypertonie

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die PAH ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von circa 15-60 Betroffenen pro eine Millionen Einwohner in Europa (1).

Wie alle Subgruppen der pulmonalen Hypertonie weist die PAH (Gruppe 1 nach Dana-Point-Klassifikation) ebenfalls die für diese Erkrankungen charakteristische Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks von ≥ 25 mmHg auf. Darüber hinaus präsentiert sich diese Erkrankung im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einem erhöhten Gefäßwiderstand (PVR) von > 3 Wood Units (WU) und einem normwertigen pulmonal arteriellen Wedge-Druck (PCWP) von ≤ 15 mmHg. Folglich zählt diese zu den präkapillären Formen der pulmonalen Hypertonie (32). Das Auftreten einer PAH-Erkrankung kann mit verschiedenen Risikofaktoren assoziiert sein. So können verschiedene genetische Mutationen, eine HIV-Infektion, die Erkrankung an Kollagenosen, die Einnahme bestimmter Medikamente und Toxine sowie bestimmte kongenitale Herzfehler die Entstehung einer PAH bedingen. Allerdings kann diese auch ohne erkennbare Ursachen, also idiopathisch, vorliegen (2).

1.2.2 Klassifikation

Die erste Gruppe der aktuellsten WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie befasst sich mit den Formen der PAH. Diese wurden aufgrund ihrer pathophysiologischen Gemeinsamkeiten, der histopathologischen Morphologie und deren Ansprechen auf die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen in einer Gruppe zusammengefasst (33; 34; 35; 36; 37; 38). Der Definition dieser Erkrankung zufolge, dürfen keine anderen Ursachen für eine präkapilläre PH bei den Betroffenen vorliegen. Somit müssen signifikante Linksherzerkrankungen, Lungenerkrankungen und eine CTEPH zuvor ausgeschlossen werden (39).

Eine idiopathische PAH stellt weder eine Komplikation einer anderen bestehenden Erkrankung dar, noch kann für sie eine andere Ursache ausfindig gemacht werden. Dies trifft in 47–52 % der PAH-Fälle zu und gilt damit als die häufigste PAH-Form. Hiervon sind mit einem Verhältnis von circa 3 zu 2 deutlich

mehr Frauen als Männer betroffen (40; 41; 42). Frauen haben insbesondere in den ersten drei Monaten nach der Entbindung ein 1,7-fach gesteigertes Erkrankungsrisiko (22).

Die Hauptursache der vererblichen PAH liegt in etwa 80 % der Fälle in einer Mutation der BMPR2-Gene, einem Mitglied der TGF-beta-Familie, das an der Regulation von Apoptose und Wachstum in Zellen beteiligt ist (43). Weitere ursächliche Mutationen sind heute bekannt, jedoch kann in 20 % der Familien mit PAH-Häufung keine genaue Genlokalisierung identifiziert werden (44).

Auch sind einige Medikamente, Gifte und Drogen bekannt, die die Entstehung einer PAH begünstigen. So gelten Aminorex, Fenfluramin-Derivate und „toxic rapeseed oil“ als gesicherte Risikofaktoren. Bei etlichen anderen Substanzen wird ein Zusammenhang angenommen und in Studien untersucht. Der Mechanismus, der zur pulmonalen Druckerhöhung führt, konnte allerdings noch nicht ausreichend aufgeklärt werden (20).

Patienten, die an bestimmten Erkrankungen leiden, haben ein höheres Risiko eine PAH zu entwickeln. Hierbei spricht man von einer assoziierten PAH. Beispielsweise gehen einige kongenitale Herzfehler mit einem beträchtlich hohen Risiko einher. Dazu zählen vor allem ein großer Ventrikelseptumdefekt sowie ein persistierender Ductus arteriosus. Im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer PAH weisen diese Patienten bei Diagnosestellung oftmals einen höheren pulmonal arteriellen Druck und ein höheres Herzzeitvolumen auf (45). Auch besteht ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Bindegewebserkrankungen, wie der systemischen Sklerose oder dem Lupus erythematoses, mit dem Auftreten einer PAH-Erkrankung. Die Prävalenz der PAH bei Sklerodermie-Patienten wird mit circa 7 – 12 % angegeben (46; 47). Bei Mischkollagenosen und dem Sjögren-Syndrom muss ebenfalls mit einer erhöhten Prävalenz gerechnet werden (3).

In Deutschland gerät, aufgrund des seltenen Vorkommens hierzulande, oftmals in Vergessenheit, dass die Schistosomiasis weltweit die häufigste Ursache einer pulmonalen Hypertonie darstellt. Diese akut sowie chronisch verlaufende Krankheit wird durch Trematoden hervorgerufen und ist in den subtropischen und tropischen Gebieten der Erde weit verbreitet. Weltweit sind 200 Millionen Menschen infiziert (48), wovon etwa 10 % eine hepato-splenische Schistosomiasis entwickeln (49). Hierbei kann es zu einem Druckanstieg im Pfortadersystem kommen, welcher durch Wurmeier, die die präsinusoidalen Gefäße verstopfen, hervorgerufen wird. Diese Form der PAH unterliegt somit einem ähnlichen Entstehungsmechanismus wie die portopulmonale Hypertonie (50).

Eine weitere Krankheit, die die Entstehung einer PAH fördern kann, ist die Infektion mit dem HI-Virus. In den frühen 90er Jahren konnte durch die Auswertung epidemiologischer Daten eine Prävalenz der PAH von 0,5 % bei HIV-Patienten ermittelt werden (51). Auch neuere Erkenntnisse legen eine ähnlich hohe Prävalenz von circa 0,46 % nahe (52).

Im Rahmen der vierten Weltkonferenz zum Thema pulmonale Hypertonie in Dana Point wurde beschlossen, die pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und die pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH) gesondert in der ersten Gruppe aufzuführen, um die Homogenität innerhalb der 1. PH-Gruppe zu bestärken. Die Zuteilung in eine gemeinsame Gruppe 1' erfolgte aufgrund ihrer ähnlichen pathologischen Morphologie, der klinischen Präsentation und des in beiden Fällen möglichen Auftretens eines Lungenödems bei Therapie mit Epoprostenol (53).

Eine Sonderstellung in der Klassifikation nimmt auch die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN), aufgrund erheblicher Unterschiede verglichen mit den anderen PAH-Formen, ein (9).

1.2.3 Klinische Präsentation

Die pulmonal arterielle Hypertonie manifestiert sich meist durch unspezifische Symptome, die viele Kliniker primär mit anderen Erkrankungen assoziieren (3). Folglich ist die Erkrankung oftmals schwierig zu diagnostizieren. Es erscheint daher nicht verwunderlich, dass im Mittel zwei Jahre ab Symptombeginn bis zur endgültigen Diagnosestellung vergehen. Zu diesem Zeitpunkt befinden sich circa 70 % der Patienten in der WHO-Funktionsklasse III oder IV (54).

Zu Beginn der Erkrankung entwickeln viele Betroffene eine progressive Belastungsdyspnoe, die oftmals vorschnell als mangelnder Trainingszustand oder Folge einer vorliegenden Adipositas abgetan wird (55). Neben der Belastungsdyspnoe stellen Müdigkeit, Schwächegefühl, Angina pectoris Beschwerden und Synkopen weitere Frühsymptome dar. Auch diese Beschwerden treten anfangs vorwiegend bei Belastung in Erscheinung, können sich jedoch mit zunehmender Krankheitsschwere auch in Ruhe manifestieren (1). In fortgeschrittenen Stadien können außerdem Zeichen einer dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz Hinweis auf die Erkrankung geben. Dazu zählen prominente Halsvenen, durch die Stauung des Blutes vor dem rechten Vorhof, ein hepatojugulärer Reflux, Hepatomegalie und daraus folgende Hepatalgie. Das Bestehen von Beinödemen, Aszites und generalisierten Ödemen legt ein schweres Rechtsherzversagen nahe (54).

Es ist sinnvoll auf bestimmte Risikofaktoren der PAH zu achten. So sollte bei Vorliegen eines Raynaud-Phänomens, Arthralgien oder geschwollener Hände in Kombination mit den unspezifischen Symptomen der PH an eine assoziierte PAH bei Bindegewebserkrankungen gedacht werden. In frühen Stadien kann eine PAH jedoch auch asymptomatisch verlaufen (56).

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung der PAH erfordert die Durchführung verschiedener Untersuchungen. Trotz der vorhandenen diagnostischen Algorithmen wird die PAH auch heutzutage immer noch verzögert diagnostiziert (54). Eine ausführliche Anamnese, das gezielte Fragen nach bekannten PAH-Risikofaktoren und eine aufmerksame körperliche Untersuchung des Patienten können erste Hinweise auf die Erkrankung liefern.

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer PH, sollte sich der Patient einer transthorakalen Echokardiographie unterziehen. Sie besitzt von allen nicht invasiven Methoden die höchste Sensitivität und Spezifität (57). Durch diesen wegweisenden diagnostischen Schritt ist es möglich, sowohl kardiologische Ursachen als auch Folgen einer PH darzustellen (54). Bestimmte kardiale Veränderungen können somit einerseits zur Stellung der Diagnose beitragen, wie ein beschleunigter Pulmonalklappenregurgitationsjet, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, eine verkürzte RV-Akzelerationszeit, die Dilatation des rechten Vorhofs, paradoxe Septumbewegungen oder erweiterte Pulmonalarterien, andererseits auch mögliche Ursache einer bestehenden pulmonalen Hypertonie sein. Dazu zählen linksventrikuläre Erkrankungen, Klappenanomalien oder Shuntvitien (11; 39).

Des Weiteren ermöglicht die Doppler-Funktion des Ultraschallgeräts den systolischen Druck in den Pulmonalarterien (sPAP) nicht invasiv einzuschätzen. Der geschätzte sPAP-Wert basiert dabei auf der Messung der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe. Durch Anwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($\Delta P = 4 \times V_{\max}^2$) lässt sich der Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel angeben. Allerdings fielen in Studien Diskrepanzen zwischen echokardiographisch und invasiv gemessenen Druckwerten auf. Diese unterschieden sich bei mehr als der Hälfte der Untersuchten um über 10 mmHg (11). Zusätzlich ist es möglich, die kardiale Funktion und Anpassung mit Hilfe einer transthorakalen Echokardiographie zu beurteilen, was für die Einschätzung der Prognose und des Schweregrades von Bedeutung ist (58).

Erhärtet die Sonographie den Verdacht auf eine bestehende pulmonale Hypertonie, müssen weitere Untersuchungen eingeleitet werden, durch die die Ursache der Erkrankung eruiert werden kann. Ein EKG, ein Thorax-Röntgen, ein Lungenfunktionstest und eine High-Resolution-CT des Thorax erbringen einen hohen Gewinn an neuen Erkenntnissen und erleichtern damit die weitere Ursachensuche. Hierdurch lässt sich meist klären, ob die pulmonale Hypertonie die Folge einer Linksherzerkrankung (PH der Gruppe 2) oder einer Lungenerkrankung (PH der Gruppe 3) ist.

Nach Ausschluss dieser häufigen Ursachen sollte eine Lungen-Perfusions-Ventilations-Szintigraphie (V/P-Scan) durchgeführt werden, um eine CTEPH-Erkrankung gegenüber einer PAH abgrenzen zu können. Ist das Ergebnis des V/P-Scans unauffällig oder zeigen sich nur kleinere subsegmental fleckförmige Perfusionsdefekte, muss das Vorliegen einer PAH oder einer PH der Gruppe 5 in Erwägung gezogen werden (1).

Zur endgültigen Diagnosestellung einer pulmonal arteriellen Hypertonie besteht die Indikation zur Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Dabei kann zwischen prä- und postkapillären PH anhand der Messung des pulmonalen Verschlussdrucks unterschieden werden (59), der Schweregrad definiert werden und evtl. eine pharmakologische Testung mittels Stickstoffmonoxid erfolgen, um Patienten, die sich für eine Therapie mit Calciumantagonisten eignen, herauszufiltern (52). Auch lassen einige Parameter Rückschlüsse auf die Prognose des Patienten zu. So deuten ein hoher mRAP, ein hoher pulmonal arterieller Druck (mPAP) oder eine niedrige zentral venöse Sauerstoffsättigung auf eine schlechtere Prognose hin (59).

Zur genauen Differenzierung, welcher Subtyp der pulmonal arteriellen Hypertonie vorliegt, müssen spezifische Tests angeordnet werden, wie zum Beispiel Bluttests (HIV-Serologie, Hepatitis-A-und-B-Serologie, Schilddrüsenhormonstatus, Leberwerte, Antinuclear Antibodies), genetische Tests oder eine Sonographie des Abdomens zum Ausschluss einer portopulmonalen Hypertonie (1).

Zusätzlich sollten sich Betroffene zum Zeitpunkt der Diagnose einem Sechs-Minuten-Gehtest und einer Spiroergometrie unterziehen. Hierdurch kann die körperliche Belastbarkeit des Patienten, der Schweregrad der Erkrankung, die Prognose und der Verlauf besser eingeschätzt werden (57). Der 6-Minuten-Gehtest eignet sich auch zur Überprüfung der Effizienz einer Therapie (60).

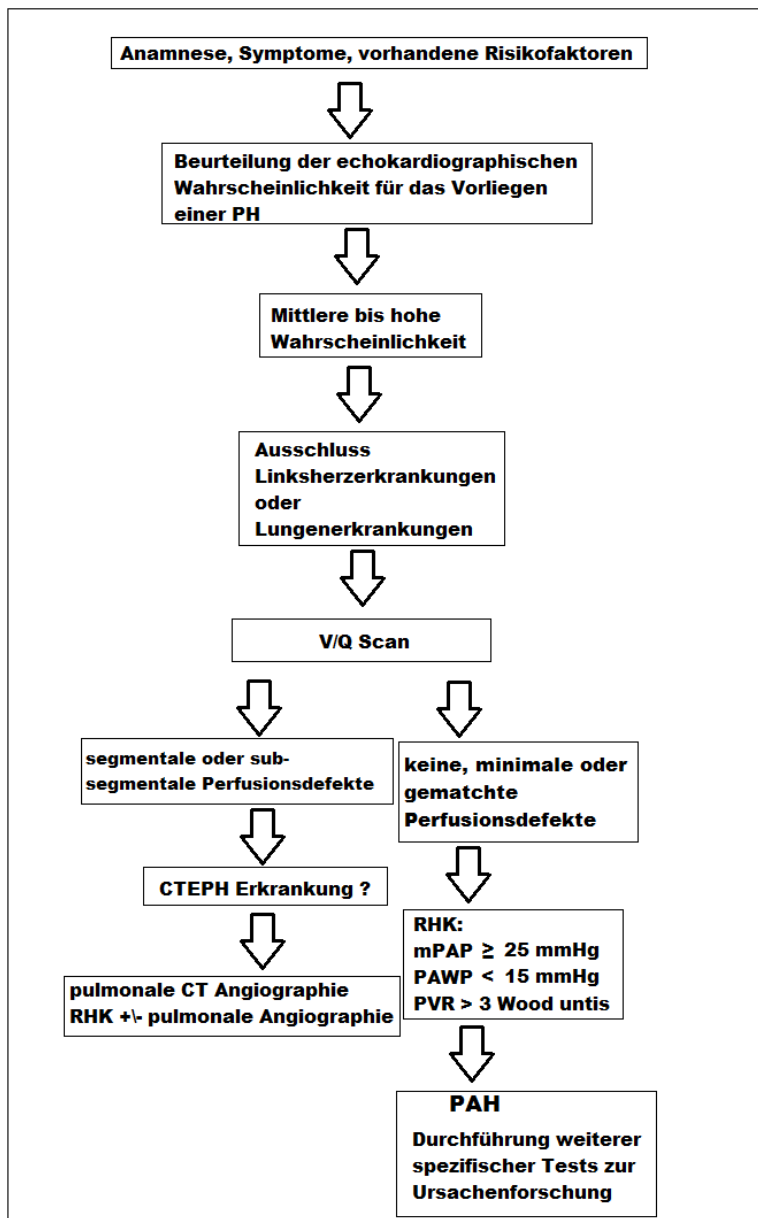


Abb. 1.2.1: Diagnostischer Algorithmus, modifiziert nach Galiè et al., 2015 (1)

Zusammenfassend wird versucht, durch die ersten diagnostischen Schritte die häufigeren Formen der PH (Gruppe 2 und 3) zu identifizieren. Lässt sich der Betroffene jedoch diesen Gruppen nicht zuordnen, müssen die verschiedenen Formen der PAH von einer CTEPH-Erkrankung abgegrenzt werden (11). Letztendlich stellt die Diagnose der PAH eine Ausschlussdiagnose dar (5).

1.2.5 Therapie

Trotz der großen Fortschritte, die man in den letzten Jahren erzielen konnte, bleibt die PAH eine progressive und unheilbare Erkrankung (11). Dennoch können verschiedene Therapien dazu beitragen, die Belastbarkeit eines Betroffenen zu optimieren, folglich die Lebensqualität zu verbessern sowie eine Lebensverlängerung zu bewirken (3).

Die Therapie der PAH setzt sich aus therapieunterstützenden Maßnahmen und dem Einsatz von spezifischen PAH-Medikamenten zusammen. Diese versuchen einerseits die Balance zwischen vasokonstriktiven und vasodilatatorischen Mediatoren wiederherzustellen, andererseits zeigen viele dieser Medikamente auch antiproliferative Effekte, die hemmend auf den Remodelling-Prozess der kleinen Pulmonalarterien wirken (61).

Trotz der immer noch unzureichenden Datenlage finden orale Antikoagulantien in der Basistherapie von Patienten mit IPAH, HPAH und PAH assoziiert mit Appetitzüglern Anwendung (1). Bekannt ist jedoch, dass Betroffene Anomalien im Koagulations- und Fibrinolysesystem aufweisen, ein beträchtlicher Anteil der Betroffenen an einer Herzinsuffizienz leidet und die oftmals bestehende Immobilität das Risiko für ein thromboembolisches Geschehen erhöht (5). Unter Warfarin-Therapie sollten INR-Werte zwischen 2,0 und 3,0 angestrebt werden (11).

Der Einsatz eines Diuretikums sollte bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz in Erwägung gezogen werden, da sich die damit assoziierte Symptomatik hierdurch deutlich bessern kann (1).

Bei einer Sauerstoffsättigung unter 91 % in Ruhe bzw. einem Abfall des Sauerstoffdrucks im arteriellen Blut unter 60 mmHg, sollte über eine ambulante Sauerstofftherapie nachgedacht werden. Dabei stützt man sich auf Grenzwerte, die in der Therapie von COPD-Patienten maßgeblich sind (1; 11). Es liegen jedoch keinerlei randomisierte Daten vor, die einen positiven Effekt auf den pulmonalen Druck oder den pulmonalen Widerstand belegen (3).

Zu den spezifischen PAH-Medikamenten gehören die Calciumkanalantagonisten. Sowohl Nifedipin, Diltiazem als auch Amlodipin bewirken über die Reduktion des intrazellulären Calciums eine Erschlaffung der Gefäßmuskulatur und damit eine Vasodilatation (3; 1). Durch diesen Effekt kann die Verminderung des pulmonalen Drucks erklärt werden (62). Allerdings ist der Einsatz dieser Substanzen nur bei einem Teil der PAH-Patienten sinnvoll (1). Entscheidend ist die Durchführung eines Vasoreagibilitätstests während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (1; 11). Dabei wird die Reaktion auf inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid beobachtet (3). Bei Patienten, die potenziell von diesem Therapieansatz profitieren könnten, ist ein ausgeprägter Abfall (>20 %) des pulmonal arteriellen Mitteldrucks (mPAP) sowie des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) festzustellen (63). Diese Reaktion charakterisiert jedoch nur eine kleine Subgruppe der PAH-Patienten. Im Anschluss an die Therapieeinleitung mit einem Calciumkanalantagonisten sollte nach drei bis vier Monaten die Effektivität der Therapie überprüft werden (1). Ist keine eindeutige Besserung der klinischen Symptomatik (NYHA I oder NYHA II) sowie der hämodynamischen Parameter auszumachen, sollte auf die weitere Einnahme verzichtet werden (11). Rich et al. veröffentlichte 1992 erste prospektive Daten, die auf eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate der durch Calciumkanalantagonisten behandelten Respondergruppe hinweisen (64).

Weitere Ansätze der Therapie der PAH befassen sich mit dem Prostazyklin-Signalweg. Prostazyklin ist ein potenter Vasodilatator und wirkt antithrombotisch sowie antiproliferativ (65). PAH-Patienten weisen eine Verminderung des Prostazyklin-Spiegels in den Pulmonalarterien auf (66). Es werden verschiedene Prostazyklin-Analoga zur Behandlung eingesetzt.

Dazu zählen:

Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost und Beraprost (1).

Endothelin-1 liegt bei PH-Patienten sowohl im Lungengewebe als auch im Plasma erhöht vor (67; 68). Es hat eine stark vasokonstriktive Wirkung und regt Endothelzellen und glatte Muskelzellen der Gefäßwand zur Proliferation an. Somit trägt Endothelin-1 maßgeblich zum Remodelling-Prozess der Pulmonalarterien bei (3). Weiterhin ist jedoch unklar, ob der erhöhte Endothelin-1-Spiegel eine Ursache oder eine Folge der pulmonalen Druckerhöhung darstellt (69).

Der Botenstoff Endothelin-1 wirkt über zwei verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, den Endothelin-A-Rezeptor und den Endothelin-B-Rezeptor (ET_A und ET_B) (70). Diese Rezeptoren sind ein weiterer Angriffspunkt der heutigen Therapieoptionen. Um die verstärkte Endothelin-1-Wirkung zu drosseln, kommen ET_A- und ET_B-Antagonisten zur Anwendung. Einige Substanzen wirken selektiv nur am ET_A, andere entfalten ihre hemmende Wirkung an beide Rezeptoren. Zu den eingesetzten Substanzen gehören:

Bosentan (dual selektiver Endothelin-Rezeptor Antagonist),

Ambrisentan (selektiver Endothelin-A-Rezeptor Antagonist),

Macitentan (dual selektiver Endothelin-Rezeptor Antagonist) (1).

Stickstoffmonoxid ist ein sehr wichtiger Vasodilatator im Gefäßsystem des Menschen. Über NO wird die lösliche Guanylatzyklase stimuliert. Dieses Enzym ist in den glatten Gefäßmuskelzellen aktiv und induziert die Bildung des cyclischen Guanosinmonophosphats (cGMP), einem „second messenger“. Dieser führt über die Verminderung der intrazellulären Calciumkonzentration zur Erschlaffung der Gefäßmuskulatur (71). Es konnte gezeigt werden, dass die NO-Synthetase in den Lungengefäßendothelien von PH-Patienten vermindert exprimiert wird (72). In den Signaltransduktionsweg von Stickstoffmonoxid kann an verschiedenen Stellen eingegriffen werden.

Die Phosphodiesterase-5 sorgt für den Abbau des cyclischen Guanosinmonophosphats. Mit der Hemmung dieses Enzyms wird der durch Stickstoffmonoxid herbeigeführte Effekt der Vasodilatation verstärkt (73). Außerdem konnten auch antiproliferative Effekte nachgewiesen werden (74).

Zu der Substanzklasse der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren gehören:

Sildenafil (Viagra®), Revatio®), Tadalafil, Vardenafil.

Eine Zunahme des cyclischen Guanosinmonophosphats kann auch über die Aktivierung der Guanylatzyklase erreicht werden. *Riociguat* ist einer der Aktivatoren dieses Enzyms.

Eine Kombination mehrerer Medikamente sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine Monotherapie zu einer unzureichenden Besserung der Symptomatik führt, kann aber auch initial (Upfront) erfolgen (1). Die Gabe von Bosentan und inhalativ verabreichtem Iloprost ist eine Möglichkeit über verschiedene Signalwege Einfluss auf die PAH-Erkrankung zu nehmen. McLaughlin et al. stellte bezüglich dieser Kombination, positive Auswirkungen auf die Entwicklung der Symptome, der Belastbarkeit und der Hämodynamik fest (75). Ähnliche Ergebnisse konnte auch für die Kombination von Bosentan oder Sildenafil mit Treprostinil nachgewiesen werden (76). Weitere Daten liegen zur Kombination von intravenös verabreichtem Epoprostenol und Bosentan (77) sowie Epoprostenol und Sildenafil vor (78). Die Durchführung von Kombinationstherapien sollte jedoch in PAH-Zentren vorgenommen werden, da umfassende Kenntnisse über Nebenwirkungen und Wechselwirkungen nötig sind (5).

Besteht bei Patienten trotz Ausreizung aller medikamentösen Therapiemöglichkeiten weiterhin eine WHO-FC-IV-Symptomatik, sollte über eine atriale Ballonseptostomie nachgedacht werden. Hiervon profitieren vor allem Patienten mit einer dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz oder mit rezidivierenden Synkopen (79; 80). Der Eingriff kann auch zur Überbrückung der Zeit bis zur Transplantation einer neuen Lunge vorgenommen werden. Die Lungentransplantation bzw. die Herz- und Lungentransplantation stellt die letzte Therapiemöglichkeit dar (5).

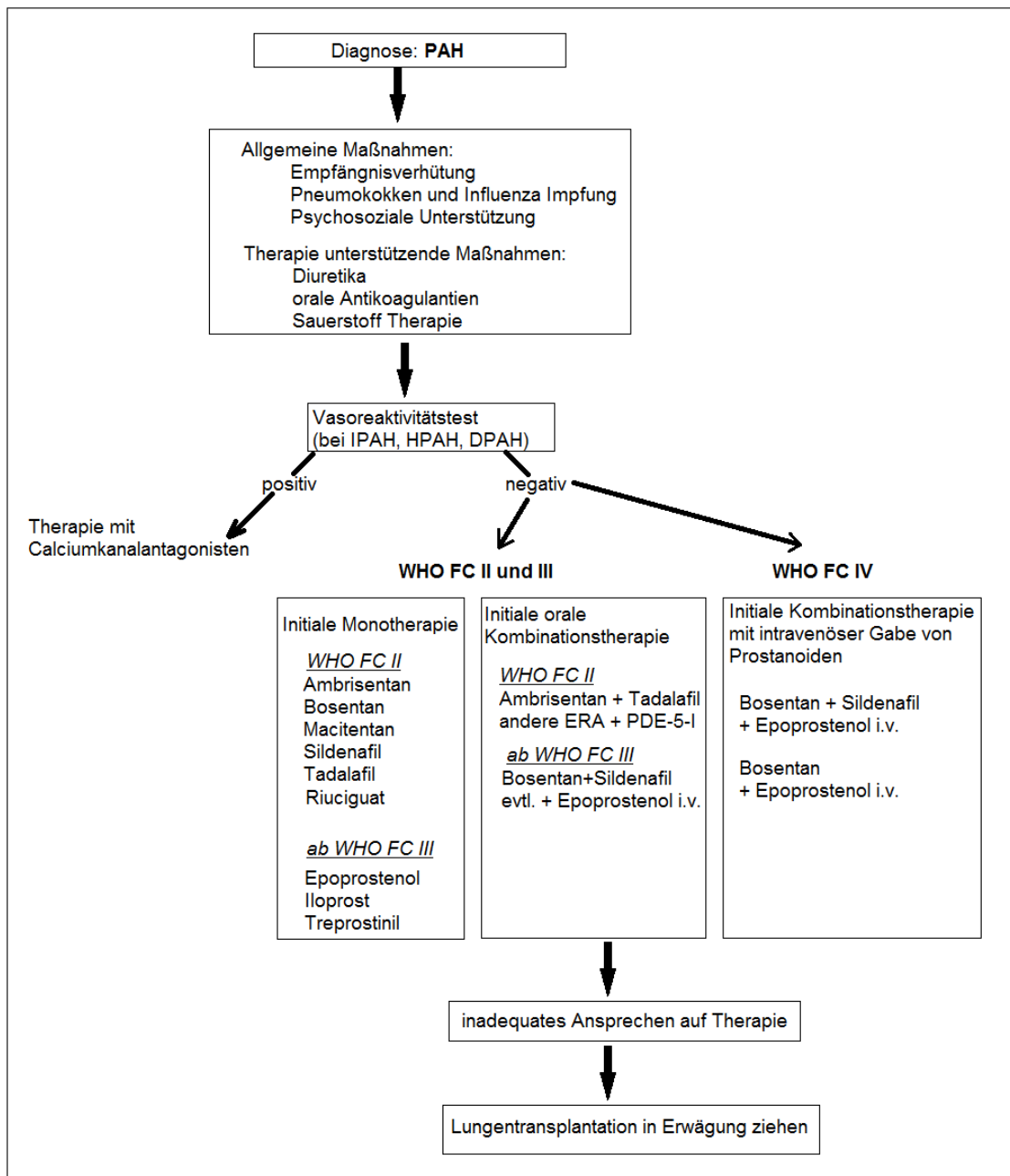


Abb. 1.2.2: Algorithmus zur Therapie einer PAH, modifiziert nach Galiè et al., 2015 (1)

Um der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie die angemessene Therapie folgen zu lassen, bedarf es der genauen Zuordnung des Patienten bezüglich der bestehenden PH-Form. So unterscheidet sich die Vorgehensweise bei Patienten mit einer PH aufgrund von Lungenerkrankungen oder Linksherzerkrankungen erheblich von der bei PAH-Patienten, da man in diesen Fällen nicht primär mit PAH-spezifischen Medikamenten behandelt, sondern versucht die

Grunderkrankungen mittels leitliniengerechter Therapie anzugehen. Eine Wirksamkeit der PAH-spezifischen Medikamente konnte in diesem Zusammenhang bis jetzt nicht nachgewiesen werden (81), wobei hierbei jedoch noch erheblicher Forschungsbedarf besteht (82).

Durch das Vorliegen von Komorbiditäten kann die Zuordnung allerdings deutlich erschwert werden. Beispielsweise muss bei COPD-Betroffenen mit einer schweren pulmonalen Hypertonie ($mPAP > 40 \text{ mmHg}$), die keine weiteren PH-assoziierten Erkrankungen aufweisen, von einer IPAH ausgegangen und die COPD als Zweiterkrankung betrachtet werden. Folglich wird dann eine Therapie mit PAH-spezifischen Medikamenten eingeleitet (57).

1.2.6 Prognose

Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung betrug bei Patienten mit einer IPAH laut statistischer Analysen des NHI lediglich 2,8 Jahre. Diese in den 1980er Jahren gesammelten Daten zeigen eine 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate von 68 % bzw. 48 % (59). Die Therapieoptionen, welche zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie zur Verfügung stehen, haben sich in den letzten Jahrzehnten rasant entwickelt, trotzdem ist die Prognose der PAH auch heutzutage sehr ernst (83). Neuere Daten legen nahe, dass mit dem wissenschaftlichen Fortschritt und den neuen spezifischen PAH-Medikamenten eine Verlängerung des Überlebens der Betroffenen ermöglicht wird (84; 76; 85). So zeigen die Auswertungen der Daten eines amerikanischen PAH-Registers mit 587 Patienten, die von 1982 bis 2006 in einem Zentrum betreut wurden und eine PAH-spezifische Therapie erhielten, eine 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 84 %, 67 % und 58 %. Das mediane Überleben dieser Patienten lag bei 3,6 Jahren. Die 1-Jahres-Überlebensrate der inzidenten Fälle wurde mit 85 % angegeben (40). In einer französischen Studie konnten ähnliche Ergebnisse festgestellt werden. Hierbei ergab sich eine 1-Jahres-Überlebensrate der inzidenten Fälle von 88,4 %. Allerdings bestand die Population dieser Studien größtenteils aus IPAH-Patienten, Patienten mit einer familiären PAH oder Patienten, die aufgrund der Einnahme von Appetitzüglern erkrankt waren (83). Es ist bekannt, dass die Überlebensraten von APAH-Patienten, assoziiert mit Kollagenosen oder mit portopulmonaler Hypertension, nicht denen der aufgeführten Population gleichen, sondern deutlich schlechter ausfallen. Dagegen weisen Patienten mit einer PAH als Folge einer kongenitalen Herzerkrankung eine bessere Prognose als IPAH-Patienten auf (83). Somit beeinflussen die körperlichen Gegebenheiten eines PAH-Patienten dessen Prognose. Folglich ist auch anzunehmen, dass Komorbiditäten, welche unabhängig der PAH-Erkrankung bestehen, ebenfalls Einfluss auf das „Outcome“ nehmen können (86).

1.3 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

1.3.1 Definition und Epidemiologie

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie wird in der Dana- Point-Klassifikation als Gruppe 4 der pulmonalen Hypertonie aufgeführt (1). Sie entsteht als Folge einer akuten Lungenembolie oder mehreren, rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen (4). Patienten entwickeln im Anschluss eines solch akuten Ereignisses in 1 % bis 3,8 % der Fälle innerhalb der folgenden zwei Jahre eine CTEPH-Erkrankung (87; 88). Frauen und Männer erkranken etwa gleich häufig. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (89).

Nach Kriterien der ESC/ERS-Richtlinien wird die CTEPH als eine präkapilläre (PCWP \leq 15 mmHg) pulmonale Hypertonie, mit einem mPAP \geq 25mmHg in Ruhe und einem pulmonalen vaskulären Widerstand (PVR) von $>$ 2 Wood Einheiten definiert. Im Unterschied zur IPAH müssen sich zudem multiple chronische/organisierte thrombotische oder embolische Verschlüsse in den elastischen Arterien der Lunge, mit Hilfe entsprechender Diagnostik, nachweisen lassen (5).

Piazza und Goldhammer definieren die CTEPH als eine Erhöhung des mittleren pulmonalen Drucks \geq 25 mmHg, der sechs Monate nach einer akuten Lungenembolie immer noch feststellbar ist. Allerdings werden im Rahmen dieser Definition Patienten mit asymptomatischer Lungenembolie nicht berücksichtigt (90). Etwa 25 % der CTEPH-Patienten können sich jedoch nicht an das Ereignis einer Lungenembolie erinnern (89). Aufgrund dessen muss davon ausgegangen werden, dass die CTEPH eine stark unterdiagnostizierte Erkrankung darstellt (11).

Anderen Autoren zufolge liegt eine CTEPH vor, wenn ein erhöhter mPAP, auch nach drei Monaten effektiver Antikoagulation weiterhin besteht und Perfusionsausfälle durch entsprechende technische Verfahren, wie eine Computertomographie, eine Pulmonalisangiographie oder ein intravaskulärer Ultraschall, nachgewiesen werden können (91).

1.3.2 Pathophysiologie

Bis heute sind die genauen Ursachen der Entwicklung einer CTEPH nicht abschließend geklärt. Eine wichtige Rolle hierbei kommt der unvollständigen Thrombolyse nach stattgefundenener Lungenembolie oder nach chronisch rezidivierend einschwemmenden Embolien in das pulmonale Gefäßbett zu (92). Normalerweise wird nach einer Lungenembolie das Blutgerinnsel durch lokale Fibrinolyse abgebaut, sodass der Blutstrom in der Lunge nicht mehr behindert wird (93). Wohingegen sich der Embolus bei CTEPH-Patienten organisiert und durch Einwanderung von Fibroblasten an der Gefäßwand fixiert. Eine anschließende zentrale Rekanalisation des organisierten Embolus ist möglich, jedoch können sekundäre Thrombosen in diesen Bereichen oder kleinere Embolien zum erneuten vollständigen Verschluss des Restlumens führen (22).

Obwohl ein Mangel an Antithrombin, Protein C, Protein S sowie eine Faktor-V-Leiden-Mutation mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Thromboembolie einhergehen, führen diese Thrombophilien bei Betroffenen nicht nachweislich zu einer erhöhten CTEPH-Prävalenz (57). Es zeigten sich allerdings Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer CTEPH-Erkrankung und der Erhöhung des Faktors VIII, der Antiphospholipid-Antikörper und des Lupus-Antikoagulans. Auch eine Splenektomie, ein infizierter ventrikulo-atrialer Shunt, Ersatztherapie mit Schilddrüsenhormonen, Malignome und chronisch entzündliche Zustände, wie Osteomyelitis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen, stellen anerkannte Risikofaktoren dar (94).

Ein Großteil der Betroffenen weist eine Verlegung von mehr als 40 % des Gefäßbetts auf (93; 95), wovon vor allem die großen proximalen Gefäßanteile betroffen sind. Als Folge steigt der Widerstand (PVR) und damit auch der Druck (mPAP) in den pulmonalen Arterien an (94). Das Gefäßbett, das nicht von den Thromboembolien direkt betroffen ist, wird einer erhöhten Scherkraft, bedingt durch den gesteigerten Blutfluss, ausgesetzt (96). Hierdurch kommt es zur Bildung von mikrovaskulären Läsionen und zum Remodelling dieser kleinen Arterien, wie es auch bei PAH-Patienten feststellbar ist. Die molekularen Mechanismen dieses Remodellings sind vergleichbar mit denen bei anderen

Formen der schweren PH (97). Auch hier zeigt sich eine Arteriopathie mit plexiformen Läsionen, eine Mediahyperplasie und Intimaverbreiterungen (93). Eine Progression der Erkrankung ist somit auch nach Ausbleiben weiterer Embolien zu erwarten, sofern keine effektive Therapie eingeleitet wird (98).

1.3.3 Klinische Präsentation

Das klinische Bild der CTEPH-Erkrankung ähnelt stark dem einer PAH. Sie tritt meist als unspezifische Zunahme einer Belastungsdyspnoe in Erscheinung, kann aber auch, besonders zu Beginn, komplett asymptomatisch verlaufen. Im Mittel vergehen 14 Monate bis die Diagnose gestellt wird (99). Eine akute Lungenembolie oder eine tiefe Beinvenenthrombose in der medizinischen Vorgeschichte des Patienten liefern erste wichtige Hinweise auf die Erkrankung. Allerdings weisen viele Patienten, die nachweislich an einer CTEPH leiden, anamnestisch keine dieser Risiken auf (89).

Wie bereits erwähnt, entwickelt nur ein sehr geringer Teil der Überlebenden einer akuten Lungenembolie, eine CTEPH (87; 88). An das akute Ereignis schließt sich oftmals die sogenannte „Honeymoon-Phase“, ein asymptomatisches Zeitintervall an. Im Verlauf können sich dann Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit, eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Hämoptysen manifestieren (57). Das Husten von blutigem Sekret ist bei CTEPH-Patienten wesentlich häufiger anzutreffen als bei IPAH-Patienten (4,8 % versus 0,6 %) (99).

Im fortgeschrittenen Stadium wird das klinische Bild, wie bei der PAH auch, durch das Auftreten eines Rechtsherzversagens geprägt. Somit dominieren die dafür typischen klinischen Zeichen, wie dilatierte Venae jugulares, Ödeme, Aszites und Akrozyanose (57).

1.3.4 Diagnostik

Der Algorithmus des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf das Bestehen einer pulmonalen Hypertonie, wurde im Kapitel 1.2.4. bereits dargestellt. Wie erwähnt erfolgt zur Unterscheidung einer PAH von einer CTEPH die Durchführung einer Ventilations-/Perfusionsszintigraphie. Es ist sehr wichtig, die CTEPH gegenüber der PAH abzugrenzen, da der Diagnosestellung unterschiedliche Therapien folgen (1).

Eine hohe Sensitivität von 96-97,4 % und eine Spezifität von 90-95 % sprechen für die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie als diagnostisches Mittel der Wahl (100). Typischerweise zeigen sich hierbei große, segmentale, meist bilateral auftretende Perfusionsdefekte, wohingegen die Ventilationsverteilung regelrecht, also homogen, erscheint (93). Mit einem negativen prädiktiven Wert von 97,9-98,5 %, kann eine CTEPH bei einem unauffälligen Szintigramm nahezu ausgeschlossen werden (100). Die PVOD und PCH können sich jedoch ähnlich darstellen (101; 102).

Die CT-Angiographie der Pulmonalarterien (CTAP) ist eine gute Methode zur Bestätigung einer CTEPH (103). Allerdings liegt die Sensitivität bei nur 51 %, sodass ein Normalbefund eine CTEPH nicht sicher ausschließt (100).

Deuten das Szintigramm und die CTAP auf eine CTEPH-Erkrankung hin, sollte der Patient in ein Expertenzentrum überwiesen werden, um eine gute Betreuung zu garantieren und weitere diagnostische Schritte, wie die Durchführung eines Rechtsherzkatheters einzuleiten. Mit dem Nachweis eines mittleren pulmonalen Drucks (mPAP) von ≥ 25 mmHg kann die endgültige Diagnose gestellt werden (104). Zusätzlich können der Schweregrad der pulmonalen Hypertonie und kardiale Dysfunktionen beurteilt werden. Als prognostische Faktoren sind vor allem der präoperativ gemessene pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) und der systolische pulmonal arterielle Druck zu nennen (105). Hartz et al. zeigte, dass ein präoperativer PVR von über $1,100 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ mit einer Mortalität von 41 % assoziiert war, wohingegen die Mortalitätsrate bei Patienten mit einem präoperativen PVR von unter $1,100 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ nur bei 6 % lag (106). Andere Wissenschaftler konnten ähnliche Ergebnisse feststellen (93).

Eine pulmonale Angiographie sollte im Rahmen der Rechtsherz-katheteruntersuchung als letzter diagnostischer Schritt erfolgen. Sie dient der Darstellung der genauen Lokalisation und des Ausmaßes der pulmonal arteriellen Obliterationen und ist zur Beurteilung der Operabilität des Patienten wichtig (90).

1.3.5 Therapie

Die CTEPH kann, im Gegensatz zu den meisten anderen pulmonalen Hypertonien, durch eine pulmonale Endarteriektomie (PEA) potenziell kurativ behandelt werden. Folglich gilt die PEA als Therapie der ersten Wahl, sofern der Patient für die Durchführung dieses Eingriffs in Frage kommt (93). Diese Entscheidung sollte von einem interdisziplinären Expertenteam getroffen werden (5).

Ungefähr 30 % bis 50 % der betroffenen Patienten gelten jedoch als nicht operabel oder lehnen diesen Therapieschritt ab (89). Das „American College of Chest Physicians“ veröffentlichte Basiskriterien, welche die Auswahl der geeigneten Patienten vereinfachen sollen. Dazu gehören das Vorliegen von Symptomen der NYHA-FC III oder IV, ein präoperativer PVR von $>300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, die chirurgisch zugängliche Lage der Thromben sowie das Fehlen anderer schwerwiegender Komorbiditäten (107).

Das Ziel einer PEA ist es, das thrombotische Material in den beiden Pulmonalarterien und deren Lappen- und Segmentästen zu entfernen. Hierfür werden über eine mediane Sternotomie, nach Anschluss der Herz-Lungenmaschine und Ruhigstellung des Herzens, die Pulmonalarterien nacheinander eröffnet. Da das intraluminale Material fest mit der Intima der Gefäßwand verwachsen ist, muss das Gefäß mittels Endarteriektomie rekanalisiert werden. Die Durchführung dieses Operationsschritts erfolgt in tiefer Hypothermie (18-20°C) bei vollständigem Kreislaufstillstand (108).

Die perioperative Mortalitätsrate liegt in erfahrenen Zentren derzeit bei 2-4 % (109; 110). Im Anschluss an eine PEA weisen 70 % der Behandelten normale pulmonale Druckwerte (mPAP $< 25 \text{ mmHg}$ in Ruhe) auf (111; 112). Diese

Patientengruppe hat eine deutlich bessere Prognose als die Patienten, welche postoperativ keinen suffizienten Abfall der pulmonalen Druckwerte zeigen und als die Patienten, die sich dieser Behandlung nicht unterziehen können (1). Insgesamt beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate nach dem Eingriff circa 75 % (110).

Der Bestätigung einer CTEPH-Erkrankung folgt die Einleitung einer lebenslangen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Der Zielbereich des INR-Werts liegt hierbei zwischen 2,0 und 3,0 (5). Je nach bestehender Symptomatik kann der Einsatz von Diuretika oder einer Sauerstofftherapie sinnvoll sein (1).

CTEPH-Patienten, die als nicht operabel gelten, eine PEA ablehnen oder bei denen trotz erfolgter PEA keine ausreichende mPAP-Senkung erzielt werden konnte, sollten eine Therapie mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, erhalten. Dieses Medikament wurde im Jahr 2014 zur Behandlung einer inoperablen oder postoperativ persistierenden CTEPH zugelassen. In der CHEST-1-Studie wurde dessen Wirksamkeit untersucht, wobei sich positive Effekte auf die 6-Minuten-Gehstrecke, die WHO-Funktionsklasse, die Hämodynamik und den Plasmaspiegel des NT-proBNP feststellen ließen (98). Zudem wurde im letzten Jahr die MERIT-Studie veröffentlicht, die zeigte, dass es unter Macitentan, einem dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, zu einem signifikanten Abfall des PVR kommt. Bestätigt sich dieser Effekt auch in einer Phase-III-Studie, könnte die Substanz in Zukunft eine weitere Behandlungsmöglichkeit darstellen (113).

Wie auch bei der PAH stellt die Lungen- oder die Herz-Lungen-Transplantation die letzte mögliche Therapieoption dar (93).

1.3.6 Prognose

Im Gegensatz zur PAH kann die CTEPH mittels pulmonaler Endarteriektomie (PEA) kurativ behandelt werden. Dieses Verfahren stellt die Therapie der ersten Wahl dar, ist jedoch nur bei einem Teil der Betroffenen sinnvoll. Die Kriterien zur Entscheidungsfindung, welcher Patient von einer PEA profitiert, werden kontrovers diskutiert (93). Sowohl die vorhandenen Komorbiditäten, als auch die Lokalisation der Thromben sind ausschlaggebend für die Entscheidung (5). Die zentrale Form der CTEPH, welche sich durch Thromben proximal in den Lungengefäßen auszeichnet, hat aufgrund dieser Therapieoption die beste Prognose aller Formen der pulmonalen Hypertonie.

Gan et. al verglich die Überlebenszeit von Patienten mit einer zentralen Form der CTEPH mit denen, die an einer distalen Form erkrankt waren. Hierbei zeigt sich eine bessere 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einer zentralen Form. Nach 10 Jahren lebten 94,6 % der Patienten, die sich einer PEA unterzogen hatten und 81,4 % der Patienten, die keine chirurgische Therapie erhielten. Hingegen lag die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit distaler CTEPH bei 71,8 % mit PEA und 69 % ohne PEA (114).

Vor der Einführung der modernen Therapieoptionen war die Prognose der CTEPH-Erkrankung sehr schlecht. Die 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem mPAP > 30mmHg lag bei weniger als 10 % (115). Riedel et al. gab im Jahr 1982 eine mittlere Überlebenszeit von lediglich 2-3 Jahren nach Beginn der Symptome an (116). Heute liegt die Lebenserwartung der Betroffenen deutlich höher.

Eine englische Studie aus dem Jahr 2007 stellt die 1- und 3-Jahres-Überlebensrate der operativ behandelten Patienten, denen der konservativ behandelten gegenüber. Demnach lagen die der chirurgisch therapierten Patienten bei 88 % und 76 % und die der konservativ therapierten bei 82 % und 70 %. Die Patientengruppe, welche sich keiner PEA unterzieht, hat damit ein schlechteres „Outcome“ als die, die chirurgisch versorgt werden kann. Allerdings zeigt sich auch in dieser Gruppe eine deutliche Prognoseverbesserung in den letzten Jahren (117).

2 Fragestellung

Ältere Betroffene leiden häufiger unter Begleiterkrankungen als jüngere. Der moderne PAH-Patient des 21. Jahrhunderts wird zunehmend älter (118). Diese Entwicklung wird eindrücklich durch Daten von Thenappan et al. ersichtlich. Demnach betrug das durchschnittliche Alter der PAH-Patienten bei Diagnosestellung in den Jahren 1982-1996 41 Jahre, 1996-2002 lag es bei 49 Jahre und 2002-2006 stieg es abermals auf 52 Jahre an (40). Daten aus Veröffentlichungen in den 80er Jahren weisen auf ein durchschnittliches Alter von 34-36 Jahren zu dieser Zeit hin. Deshalb galt die IPAH damals als eine Erkrankung des jüngeren Alters (119; 6). Dies ist jedoch, mit Verweis auf die Daten des COMPERA- Registers, heute nicht mehr als zutreffend anzusehen. Hierbei zeigte sich ein durchschnittliches Alter der Betroffenen von 65 Jahren. Heute ist es keine Seltenheit eine IPAH-Diagnose bei einem 70-, 80- oder 90-jährigen Patienten zu stellen (120). Die Ursachen und vor allem die Folgen dieser schnellen Veränderung des Phänotyps der PAH-Patienten sind noch weitgehend ungeklärt. Jedoch ist klar, dass die PAH heute auch eine Erkrankung des höheren Lebensalters darstellt und folglich einer Patientengruppe entspricht, die häufig von Komorbiditäten betroffen ist. Bedauerlicherweise werden ältere, multimorbide Patienten oftmals von randomisiert kontrollierten Medikamentenstudien ausgeschlossen, was zu einer sehr dünnen Studienlage in dieser Hinsicht führt (197; 198).

Die CTEPH kann sich in jedem Alter manifestieren, der Häufigkeitsgipfel liegt allerdings zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (98). Somit gehören viele der Betroffenen einer Altersgruppe an, die meist weitere Begleiterkrankungen aufweisen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss von Komorbiditäten auf die Belastungsfähigkeit, auf verschiedene klinische und hämodynamische Parameter und das Überleben der PAH- sowie CTEPH-Patienten. Ein genaueres Verständnis bezüglich der Auswirkungen von Begleiterkrankungen auf den Verlauf der PAH und CTEPH könnte helfen, die Prognose der Patienten exakter

einzuschätzen, aber auch die Auswirkungen dieser auf die Therapieziele besser zu verstehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden dazu folgende Komorbiditäten betrachtet: Obestitashypoventilation, Schlafapnoe-Syndrom, arterielle Hypertonie, Linksherzinsuffizienz, COPD, interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenembolie, Asthma, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ I/Typ II, verschiedene Herzklappenfehler und Niereninsuffizienz.

Ziele der vorliegenden Studie waren die Darstellung folgender Sachverhalte:

- Analyse der Häufigkeit der bereits erwähnten Komorbiditäten bei PAH- und CTPEH-Patienten.
- Welchen Einfluss haben die Komorbiditäten auf die Belastungsfähigkeit der PAH- und CTEPH-Patienten?
- Welchen Einfluss haben die Komorbiditäten auf klinische und hämodynamische Parameter der PAH- und CTEPH-Patienten?
- Welchen Einfluss haben die Komorbiditäten auf das Überleben der PAH- und CTEPH-Patienten?

3 Methoden und Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer monozentrischen, retrospektiven Datenanalyse eines über fünf Jahre betrachteten fortlaufenden Patientenkollektivs. Diese wurde in der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Missioklinik in Würzburg durchgeführt. Das Ziel der Studie besteht darin, Zusammenhänge verschiedener Komorbiditäten und der PAH- sowie der CTEPH-Erkrankung aufzudecken und zu bewerten. Somit wird dieser Studie eine explorative Absicht zuteil.

3.1 Datenerhebung

Insgesamt wurden die Daten von 434 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Februar 2008 und Oktober 2013 in der Lungenhochdruckambulanz der Missioklinik Würzburg vorstellten, in einer Microsoft Excel[®]-Datei erfasst. Die Datensammlung beinhaltet Angaben bezüglich der PH-Diagnose, der Größe, des Gewichts, der NYHA-Klasse bei Erstvorstellung, der Komorbiditäten und verschiedener Untersuchungsparameter.

Im Rahmen der Erstvorstellung unterzogen sich die Patienten einigen Basisuntersuchungen, um eine exakte Diagnose stellen zu können. Zur Basisdiagnostik gehören die Spiroergometrie, die Echokardiographie, eine Blutabnahme, ein 6-Minuten-Gehtest sowie ein Lungenfunktionstest. Des Weiteren wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Patienten mit Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie durchgeführt. Auch die folgenden Untersuchungstermine in der Lungenhochdruckambulanz wurden erfasst und erhobene Parameter in die Tabelle übertragen.

Zu den registrierten Komorbiditäten zählen die Obestitashypoventilation, das Schlafapnoe-Syndrom, die arterielle Hypertonie, die Linksherzinsuffizienz, die COPD, die interstitielle Lungenerkrankung, die Lungenembolie, das Asthma bronchiale, die koronare Herzkrankheit, der Diabetes mellitus Typ I/Typ II, verschiedene Herzklappenfehler und Schilddrüsenerkrankungen sowie die Niereninsuffizienz.

Das Sterbedatum und die Todesursache, falls diese bekannt war, wurden in der Patientenakte, der behandelten Patienten, notiert. Diese Daten standen somit für die Datenanalyse zur Verfügung.

Um die statistische Auswertung zu vereinfachen, erfolgte anschließend die Übertragung der Daten in eine SPSS®-Datenbank und die Aufteilung der PAH- und CTEPH-Patientendaten jeweils in eine separate SPSS®-Datei. Zudem wurde eine SPSS®-Datei, welche die Patienten mit einer präkapillären vaskulopathischen pulmonalen Hypertonie und die Patienten ohne einen Lungenhochdruck beinhaltet erstellt. Die statistischen Analysen wurden anhand dieser Dateien ausgeführt.

Ein schriftliches Einverständnis der Patienten zum Einschluss in die Studie sowie die Zustimmung der lokalen Ethikkommission liegt vor (Ethikvotum A/12).

3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzt sich aus insgesamt 376 Patienten zusammen, von denen 267 Patienten eine pulmonale Hypertonie aufweisen. Die entsprechende Diagnose wurde nach den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ durch die Feststellung eines mittleren pulmonal arteriellen Drucks (mPAP) $\geq 25\text{mmHg}$ mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt (1). Die Zuordnung bezüglich der verschiedenen PH-Gruppen wurde in Anlehnung an die Nizza-Klassifikation ausgeführt (9).

Zuvor wurden 58 Patienten, der insgesamt 434 erfassten Personen, von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da diese echokardiographische und klinische Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie zeigten, jedoch die zur Stellung der Diagnose unumgängliche Durchführung eines Rechtsherzkatheters nicht erfolgte und somit eine endgültige Diagnosesicherung gemäß der ESC/ERS-Definition nicht möglich war.

Die 376 Patienten beinhalten 99 Patienten, bei denen sich eine pulmonale Hypertonie im Rahmen der Erstuntersuchung nicht bestätigte. Diese wurden im Ergebnisteil als Vergleichsgruppe betrachtet.

Bei 10 der 376 Patienten wurde eine belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie festgestellt. Die Diagnosestellung erfolgte nach den Kriterien eines normalen mPAP von <25 mmHg in Ruhe und eines mPAP von >30 mmHg bei Belastung. Bekannt ist, dass der mPAP-Wert bei Belastung stark variieren kann und besonders mit zunehmendem Alter signifikant höher ausfällt (2). Nachdem man aufgrund dessen die Diagnose der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie nicht mehr verwendete, geht man heutzutage dazu über, weitere Diagnoseparameter zu etablieren, wie zum Beispiel den mPAP/CO-Quotienten oder TPVR (Transcatheter pulmonary valve replacement), um Betroffene ausfindig zu machen (121).

Die Erstvorstellungen der CTEPH-Patienten erfolgte zwischen Mai 2009 und Oktober 2013, die der PAH-Patienten zwischen Februar 2008 und Juli 2013. Weitere Folgeuntersuchungen wurden in einem Abstand von drei bis neun Monaten durchgeführt. In dieser Studie wurden lediglich die Parameter der ersten beiden Folgeuntersuchungen analysiert und die Mortalitätsdaten erfasst.

Die Diagnose einer CTEPH-Erkrankung konnte in 42 Fällen gestellt werden. Dies erfolgte ebenfalls nach den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ durch auf diesem Gebiet erfahrene Ärzte. Die T1-Untersuchung folgte nach einem durchschnittlichen Zeitintervall von 4,7 (SD=1,8) Monaten bei 35 Personen, die T2-Untersuchung nach 4,4 (SD=1,4) Monaten bei 34 Patienten.

Insgesamt konnte in 114 Patientenfällen, in Anlehnung an die Leitlinien der „European Society of Cardiology“, eine pulmonal arterielle Hypertonie diagnostiziert werden. Im Rahmen der T1-Untersuchung, die durchschnittlich nach 4,0 (SD=1,2) Monaten stattfand, ließen sich 99 dieser Patienten wieder in der Lungenhochdruckambulanz der Missioklinik untersuchen und behandeln. Bei der T2-Untersuchung nach weiteren 4,0 (SD=1,3) Monaten stellten sich 89 dieser PAH-Betroffenen nochmals vor.

Die 114 PAH-Patienten und 42 CTEPH-Patienten wurden zudem unter dem Begriff der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie zu einem Kollektiv zusammengefasst. Der Ausdruck „vaskulopathisch“ soll

verdeutlichen, dass sich Patienten mit einer präkapillären pulmonalen Hypertonie aufgrund von Lungenerkrankungen/Hypoxie (PH III) oder unklaren multifaktoriellen Mechanismen (PH V) nicht in diesem Datenpool befinden. Durch gepoolte Analysen konnte eine höhere Datendichte erreicht werden.

Die 376 Patienten des Kollektivs wurden sieben verschiedenen Diagnosegruppen zugewiesen. Diese sind in der Tabelle 3.1 aufgelistet.

Tabelle 3.2.1: Diagnosegruppen des Studienkollektivs

| Diagnosegruppe | Diagnose | Anzahl der Patienten | Anteil am Studienkollektiv [%] |
|----------------|----------------|----------------------|--------------------------------|
| 1 | PAH | 114 | 30,3 |
| 2 | PH II | 26 | 6,9 |
| 3 | PH III | 77 | 20,5 |
| 4 | CTEPH | 42 | 11,2 |
| 5 | PH V | 8 | 2,1 |
| 6 | Belastungs- PH | 10 | 2,7 |
| 7 | ohne PH | 99 | 26,3 |
| | Gesamt | 376 | 100 |

Zur Erfassung der verstorbenen Patienten des Kollektivs wurden die Patientenakten auf entsprechende Informationen überprüft. Ergab sich kein Hinweis auf den Tod eines Patienten wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, um sich nach deren Gesundheitszustand zu erkundigen. Konnten die Patienten nicht erreicht werden, so wurde der behandelnde Hausarzt kontaktiert und um Auskunft gebeten. War das exakte Sterbedatum nicht ermittelbar, wurde der letzte Kontakt herangezogen, um ein wahrscheinliches Sterbedatum festzulegen. Die „Follow-up-Periode“ der Patienten endete am 01.10.2016. So konnten alle PAH- und CTEPH-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von mindestens drei Jahren nach Erstvorstellung analysiert werden. Die längste „Follow-up-Periode“ in der Gruppe der PAH-Patienten beträgt 97 Monate (8 Jahre und 1 Monat) und die in der CTEPH-Gruppe 89 Monate (7 Jahre und 5 Monate).

Der Großteil der Patienten war bei Aufnahme in die Studie therapienaiv. In diesen Fällen entspricht das Datum der Erstvorstellung dem Datum der Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie. Lediglich bei zwei Betroffenen der PAH-Patientengruppe und bei einem Patient der CTEPH-Gruppe trifft dies nicht zu. Die Therapie der Patienten wurde in der Lungenhochdruckambulanz der Missioklinik Würzburg entsprechend den Empfehlungen der „European Society of Cardiology und European Respiratory Society“ eingeleitet.

3.3 Untersuchungsmethoden

3.3.1 Rechtsherzkatheter

Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde bei allen PAH- und CTEPH-Patienten des Kollektivs im Rahmen der Erstvorstellung nach den ESC/ERS-Richtlinien durchgeführt (5). In der Regel wurde über die rechte Vena jugularis interna ein mehrlumiger Swan-Ganz-Katheter nach Seldinger-Technik in das Gefäßsystem eingeführt und bis in die Arteria pulmonalis vorgeschoben. Aufschluss über die genaue Lokalisation des Katheters erhielt der durchführende Arzt durch die Druckkurve, die kontinuierlich am Monitor verfolgt werden konnte. Es erfolgte die Bestimmung folgender Parameter: systolischer und diastolischer pulmonal arterieller Druck (PAPsys und PAPdia), pulmonal arterieller Mitteldruck (mPAP), pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PAWP), zentral venöser Druck (CVP), Herzfrequenz (HF), zentralvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂), systemisch arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂), systolischer und diastolischer rechtsventrikulärer Druck (RV), rechtsarterieller Druck (RA). Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) und der Herzindex (CI) wurde mit Hilfe der ermittelten hämodynamischen Parameter berechnet und das Herzzeitvolumen (CO) mit der Thermodilutionsmethode bestimmt (122).

3.3.2 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) ist ein submaximaler Belastungstest, der einfach und standardisiert durchgeführt werden kann. Dieser ermittelt die Strecke, die der Patient innerhalb von sechs Minuten auf einem ebenen, harten

Untergrund zurücklegt. Die Gehgeschwindigkeit wird dabei vom Patienten selbst gewählt (123). Er dient der objektiven Beurteilung einer Belastungseinschränkung durch kardiopulmonale Erkrankungen und kann folglich zur Einschätzung des Verlaufs, aber auch zur Kontrolle des Therapieerfolges herangezogen werden (124; 125; 126; 127). Allerdings kann der Test durch das Vorhandensein anderer Erkrankungen (z.B. neuromuskuläre, muskuläre Erkrankungen) beeinflusst werden. Außerdem haben verschiedene Faktoren Auswirkungen auf die 6-Minuten-Gehstrecke gesunder Erwachsener. Dazu zählen das Alter, die Körpergröße, das Körpergewicht und das Geschlecht. Diese sollten bei der Interpretation der erhobenen Daten berücksichtigt werden (123). Zur Orientierung, welche Strecke eine gesunde Person in sechs Minuten laufen kann, unterzogen sich 117 gesunde Männer und 173 gesunde Frauen diesem Test. Dabei lag die mediane Distanz der Männer bei 580 m und der Frauen bei 500 m (128).

Der 6-MWT wurde in der Lungenhochdruckambulanz der Missioklinik gemäß den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) von 2002 durchgeführt (123). Vor und nach der körperlichen Belastung wurde der systemische arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung sowie der Borg-Dyspnoe-Score erhoben und dokumentiert. Mittels Borg-Dyspnoe-Score wird das Dyspnoeempfinden des Patienten auf einer 10-Punkte-Skala eingestuft, die von keinerlei Beschwerden (0 Punkte) bis zu maximalen Atemnotbeschwerden (10 Punkte) reicht (129). Sofern Patienten eine Sauerstofflangzeittherapie erhielten, wurde ihnen eine Sauerstoffgabe während des Tests durch ein mobiles Sauerstoffsystem ermöglicht. Im Rahmen der Erstuntersuchung konnte der Test bei 349 der 376 Patienten durchgeführt werden.

3.3.3 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie erfolgte gemäß den Leitlinien der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) durch mehrere erfahrene Ärzte (130). Zur Bestimmung der „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) wurde der apikale Vierkammerblick gewählt, dann den M-mode-Cursor durch den lateralen Trikuspidal-Annulus gelegt und die Distanz des

Trikuspidal-Annulus in Millimeter zwischen der enddiastolischen und der endsystolischen Position gemessen (131). Eine TAPSE <17mm deutet auf eine systolische Dysfunktion des rechten Ventrikels hin (130).

Außerdem stellt die Echokardiographie die Schlüsseltechnik in der Diagnostik einer Herzklappenerkrankung dar. Jede Untersuchung beinhaltet die Beurteilung aller vier Klappen. Jegliche Erwähnung einer bestehenden Insuffizienz, einer Stenose oder eines Klappenersatzes bzw. einer Rekonstruktion wurde in die Datensammlung eingetragen.

3.3.4 Spiroergometrie

Einer spiroergometrischen Untersuchung unterzogen sich 255 der 376 Patienten bei Erstvorstellung (T0). Diese wurden mittels Fahrradergometer nach einem standardisierten Protokoll ausgeführt (132). Um die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) bestimmen zu können, muss eine Ausbelastung des Patienten herbeigeführt werden, was schrittweise durch die Erhöhung des Tretwiderstandes des Ergometers geschieht. Mit Hilfe der Messung des Sauerstoffgehalts der eingeatmeten Luft, des Sauerstoffgehalts der ausgeatmeten Luft, des Volumens der ausgeatmeten Luft und der dafür benötigten Zeitspanne kann VO_{2max} berechnet werden. Mit diesem Parameter ist eine Einschätzung der maximalen Leistungsfähigkeit möglich. Da die VO_{2max} vom Körpergewicht des Probanden abhängig ist, wird sie oftmals pro Kilogramm Körpergewicht angegeben. Es handelt sich hierbei um die relative maximale Sauerstoffaufnahme in ml/min/kg (133).

3.3.5 Laborparameter

Den Patienten wurde eine venöse Blutprobe entnommen und routinemäßig auf verschiedene Parameter untersucht. Dabei wurden auch der NT-proBNP-Spiegel, die Schilddrüsenhormonspiegel und die Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff) bestimmt.

3.4 Definitionen der Komorbiditäten

3.4.1 Schlafapnoe-Syndrom

Das Schlafapnoe-Syndrom kennzeichnet sich durch ein wiederholtes, nächtliches Aufwachen aufgrund von Atemstillständen, die oftmals durch Luftnot begleitet werden und zur Tagesschläfrigkeit bei den Betroffenen führen (134). Alle Patienten des Kollektivs mit einem zentralen oder einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom wurden in dieser Kategorie aufgeführt, sofern diese Erkrankung anamnestisch angegeben oder dokumentiert worden war.

3.4.2 Obesitas-Hypoventilationssyndrom

Dieses Syndrom ist durch eine ausgeprägte Adipositas der Betroffenen (Body-Mass-Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), eine alveoläre Hypoventilation, welche zur Hyperkapnie im Wachzustand führt, sowie durch schlafbezogene Atemstörungen definiert. Das Übergewicht kann eine restriktive Ventilationsstörung bedingen, zu einer Reduktion der Kapazität der muskulären Atempumpe sowie zu einer Störung des Atemantriebs führen (135). Die Datenerhebung erfolgte wiederum anamnestisch und durch Auswertung der mitgebrachten ärztlichen Dokumente.

3.4.3 Arterielle Hypertonie

Laut ESH/ESC-Richtlinien von 2013 wird eine arterielle Hypertonie als Erhöhung des systolischen Blutdrucks über 140 mmHg und/oder des diastolischen Blutdrucks über 90 mmHg definiert (136). Kurzzeitige Blutdruckerhöhungen sind nicht in diese Definition eingeschlossen. Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie wurde angenommen, wenn eine konkrete Diagnose in einem Arztbrief aufgeführt war und/oder der Patient eine blutdrucksenkende Therapie erhielt.

3.4.4 Linksherzinsuffizienz

Von einer bestehenden diastolischen oder systolischen Linksherzinsuffizienz wurde ausgegangen, sobald die Diagnose ausdrücklich in den vorliegenden Arztbriefen genannt wurde oder echokardiographisch bei der Basisuntersuchung der Patienten auffiel.

3.4.5 COPD

Die Erfassung der Diagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung erfolgte, sobald diese in den Arztbriefen erwähnt wurde oder die Parameter, welche durch die Bodyplethysmographie bei Erstvorstellung erhoben wurden auf eine solche Erkrankung hindeuteten.

3.4.6 Interstitielle Lungenerkrankungen

Im Vordergrund dieser Erkrankungen stehen chronische Entzündungen, Bindegewebs- und Narbenbildungen des Lungeninterstitiums, wovon die alveolokapillären Membranen ebenfalls betroffen sind und durch die Zunahme des Bindegewebes eine Lungenfibrose entstehen kann (137). Konnte durch die Untersuchungen bei Erstvorstellung eine Lungenfibrose diagnostiziert werden oder war die Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung bereits in den Arztbriefen erwähnt worden, erfolgte die Auflistung der betroffenen Patienten in dieser Kategorie.

3.4.7 Lungenembolie

Hierunter fielen alle Patienten, die anamnestisch ein akutes Ereignis einer Lungenembolie angaben. Letztendlich muss bei CTEPH-Patienten aufgrund der pathophysiologischen Entstehung der Erkrankung angenommen werden, dass jeder dieser Patienten eine Lungenembolie in irgendeiner Form erlitten hat, wenngleich nicht jeder Patient ein solch akutes Ereignis zu berichten weiß.

3.4.8 Asthma

Patienten, die nach Aktenlage und den Ergebnissen der Erstuntersuchung an einem allergischen, einem nichtallergischen oder einer gemischten Form des Asthmas leiden, wurden registriert.

3.4.9 Koronare Herzkrankheit

Eine koronare Herzkrankheit wurde angenommen, wenn diese durch eine Koronarangiographie bestätigt worden war, der Patient bereits einen Myokardinfarkt erlitten oder sich einer Bypass-Operation bzw. einer Stenteinlage unterzogen hatte.

3.4.10 Diabetes mellitus

In dieser Kategorie wurden sowohl Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ I, als auch Patienten mit einem DM Typ II aufgeführt. Die Erkrankung lag vor, wenn anamnestisch eine Diagnose des Diabetes mellitus bestand oder der Patient eine Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. einem Insulin erhielt.

3.4.11 Herzklappenfehler

Es wurden sowohl Fehler der Segelklappen (Trikuspidal- und Mitralklappe), als auch der Taschenklappen (Pulmonal- und Aortenklappe) des Herzens näher betrachtet. Dabei wurden Stenosen, Insuffizienzen sowie erfolgte Klappenrekonstruktionen dokumentiert. Auskünfte gaben hierfür die Patienten selbst und mitgebrachte Arztbriefe des überweisenden Arztes. Des Weiteren konnte mit Hilfe der Befunde der Echokardiographie die direkte Beurteilung der Funktion der einzelnen Klappen überprüft werden. Jegliche Erwähnung einer Insuffizienz oder einer Stenose im Echokardiographie Befund wurde folglich registriert. Hierbei gilt es zu beachten, dass Patienten mit einer hämodynamisch relevanten pulmonalen Hypertonie in der Regel eine Trikuspidalklappeninsuffizienz als Folge der PH ausbilden. Auch die Insuffizienz der Pulmonalklappe ist oftmals eine Folge der pulmonalen Hypertonie (138).

3.4.12 Schilddrüsenerkrankungen

Vorliegende Schilddrüsenerkrankungen wurden den Kategorien Hyperthyreose, Hypothyreose, Strumektomie/Struma Teilresektion, Struma/ Struma nodosa und sonstige Schilddrüsenerkrankungen zugeteilt. Bei vielen Patienten erfolgte eine Kontrolle der Schilddrüsenwerte TSH, T4 und T3 im Zuge der Erstvorstellung in der Lungenhochdruckambulanz, was ebenfalls die Feststellung einer Hypothyreose oder einer Hyperthyreose ermöglichte.

3.4.13 Niereninsuffizienz

Mit Hilfe der Anamnese, vorheriger Arztbriefe und der bei Erstuntersuchung erhobenen Laborbefunde konnten Patienten mit einer bestehenden Niereninsuffizienz eruiert werden. Dialysepflichtige Patienten wurden nochmals in einer gesonderten Kategorie aufgeführt.

3.5 Statistische Analyse

Die Statistische Auswertung erfolgte größtenteils mit Hilfe der Computersoftware IBM® SPSS® Statistics Version 23-25. Für die jeweiligen Fragestellungen wurden entsprechende statistische Verfahren angewandt.

Der Chi-Quadrat-Streuungstest wurde zur Überprüfung herangezogen, inwiefern bestimmte Komorbiditäten häufiger bei PAH- und CTEPH-Patienten, bzw. bei Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie als bei Patienten ohne pulmonale Hypertonie auftreten, sowie zum Vergleich des PAH-Kollektivs mit dem CTEPH-Kollektiv. War die Stichprobengröße zu klein, sodass letztendlich die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Streuungstests nicht erfüllt werden konnten (in 80% der Zellen muss die erwartete Häufigkeit ≥ 5 sein), wurden die Ergebnisse des Likelihood-Quotienten und der dazugehörige p-Wert angegeben (139).

Ferner wurde die Effektstärke Phi berechnet. Der Wert kann theoretisch zwischen -1 und 1 liegen. Ein Wert nahe 0 deutet auf die statistische Unabhängigkeit der untersuchten Parameter hin, die Werte 1 bzw. -1 auf einen starken statistischen Zusammenhang. Die Effektstärke Phi berechnet sich folgendermaßen:

$$\Phi = \pm \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$$

Um die Auswirkungen der Komorbiditäten auf die funktionellen Parameter festzustellen, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet, da nicht von einer Normalverteilung der Stichproben ausgegangen werden kann und die Fallzahlen mancher Vergleichsgruppen gering (<30) ausfielen.

P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant definiert. Außerdem erfolgte die Ermittlung der Effektstärke nach Cohen. Diese wurde wie folgt berechnet:

$$r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$$

Der Einteilung nach Cohen zufolge wird bei $r > 0,5$ von einem starken, bei $r = 0,3 - 0,5$ von einem mittleren und bei $r < 0,3$ von einem schwachen Effekt gesprochen. Im Ergebnisteil wurden die Auswertungen dargestellt, bei denen sich eine Effektstärke nach Cohen von $>0,25$ zeigte, eine besonders große Studienpopulation untersucht wurde oder das Ergebnis zum besseren Vergleich der PAH- und der CTEPH-Gruppe diene. Die Visualisierung, der funktionellen Parameter der PAH- und CTEPH-Patienten mit und ohne Komorbidität, wurde mittels Boxplot-Diagrammen umgesetzt. Zur Analyse der Überlebenszeitdaten wurden die Kaplan-Meier-Methode sowie die Cox-Regressionsanalyse angewandt. Der Log-Rank-Test vergleicht die Überlebenszeiten der beiden untersuchten Gruppen miteinander und wurde ab einem p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Die Cox-Regressionsanalyse erlaubt eine Aussage darüber, ob das Mortalitätsrisiko der Patienten mit einer bestimmten Komorbidität im Vergleich zu der Patientengruppe ohne diese Komorbidität erhöht oder erniedrigt ausfällt. Die 1- und 3-Jahresüberlebensrate der beiden Patientengruppe konnte exakt bestimmt werden, da alle Patienten beider Gruppen über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren beobachtet worden waren. Auch in diesem Fall wurde der Chi-Quadrat-Streuungstest herangezogen, um die 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate der Patientengruppe mit und der ohne Begleiterkrankung zu untersuchen und signifikante Unterschiede aufzudecken. Außerdem wurde die mediane Überlebenszeit der verstorbenen Patienten beider Gruppen berechnet. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde anschließend überprüft, ob sich diese signifikant voneinander unterschieden. Auch hier galt ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Charakteristika des gesamten Studienkollektivs

Das Kollektiv dieser Studie besteht aus 376 Patienten, die sich zwischen Februar 2008 und Oktober 2013 in der Lungenhochdruckambulanz der Missioklinik Würzburg zur Klärung einer möglichen pulmonalen Hypertonie vorstellten. Die Patienten waren bei Erstvorstellung durchschnittlich $67,5 \pm 12,4$ Jahre alt. 65,7 % der Personen waren weiblichen und 34,3 % männlichen Geschlechts. Das Verhältnis der Frauen zu Männern lag demnach bei etwa 2:1. Weitere Grundcharakteristika des Kollektivs sind in Tabelle 4.1.1 aufgeführt.

Tabelle 4.1.1: Grundcharakteristika der Studienpopulation

| | N | Mittelwert | SD | Maximum | Minimum |
|-----------------------------------|-----|------------|------|---------|---------|
| Alter [Jahre] bei Erstvorstellung | 376 | 67,6 | 12,4 | 90 | 20 |
| Größe [cm] | 376 | 166,3 | 9,1 | 195,0 | 142,0 |
| Gewicht [kg] | 376 | 80,7 | 20,8 | 188,4 | 40,0 |
| BodyMassIndex[kg/m ²] | 376 | 29,1 | 7,0 | 66,8 | 13,8 |

Die Patienten wurden, wie in Kapitel 3.2 erläutert, 7 verschiedenen Diagnosegruppen zugeordnet. In 99 (26,3 %) Fällen konnte keine pulmonale Hypertonie festgestellt werden. Weitere 10 (2,7 %) Personen wurden in die Gruppe der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie, 8 (2,1 %) Personen in die Gruppe der PH V, 77 (20,5 %) in die PH III-Gruppe und 26 (6,9 %) Patienten in die Gruppe der PH II eingeordnet. Außerdem wurde bei 114 (30,3 %) Patienten eine PAH und bei 42 (11,2 %) Patienten eine CTEPH diagnostiziert. Die Abbildung 4.1.1 zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten bezüglich der Diagnosegruppen innerhalb des Kollektivs.

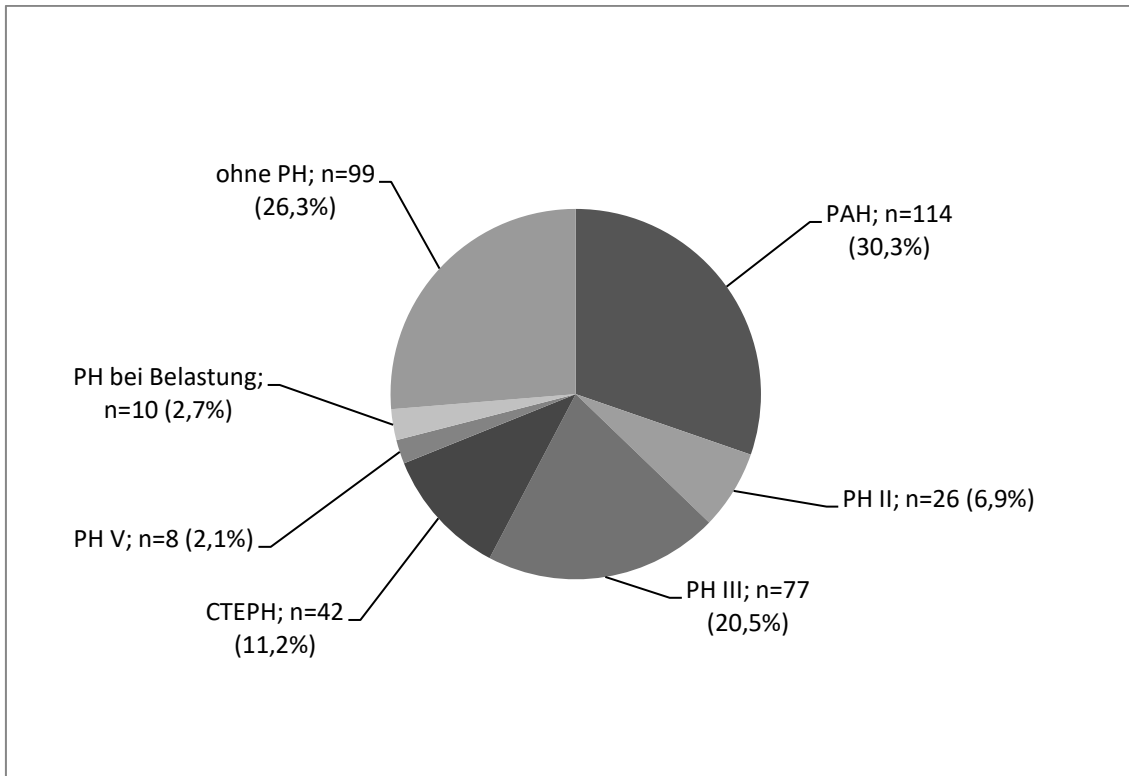


Abb. 4.1.1: Diagnosegruppen der Studienpopulation, n=376; Kreisdiagramm

Von den 267 Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie befanden sich 211 (79 %) Patienten und somit der weitaus größte Anteil, laut anamnestisch erhobener Angaben, in der WHO-FC-III. Diese berichteten über deutliche Einschränkungen bei leichter körperlicher Aktivität durch das Auftreten von Dyspnoe, Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen. 15 (5,6 %) Patienten gaben an, dass jede körperliche Aktivität mit den typischen Beschwerden einhergehe und Dyspnoe und Müdigkeit teilweise bereits in Ruhe auftreten. Sie wurden folglich der WHO-FC-IV zugeordnet. Darüber hinaus konnten 6 (2,3 %) Patienten der WHO-FC-I und 35 (13,1 %) Patienten der WHO-FC-II zugeteilt werden. Veranschaulicht wird diese Verteilung im folgenden Diagramm.

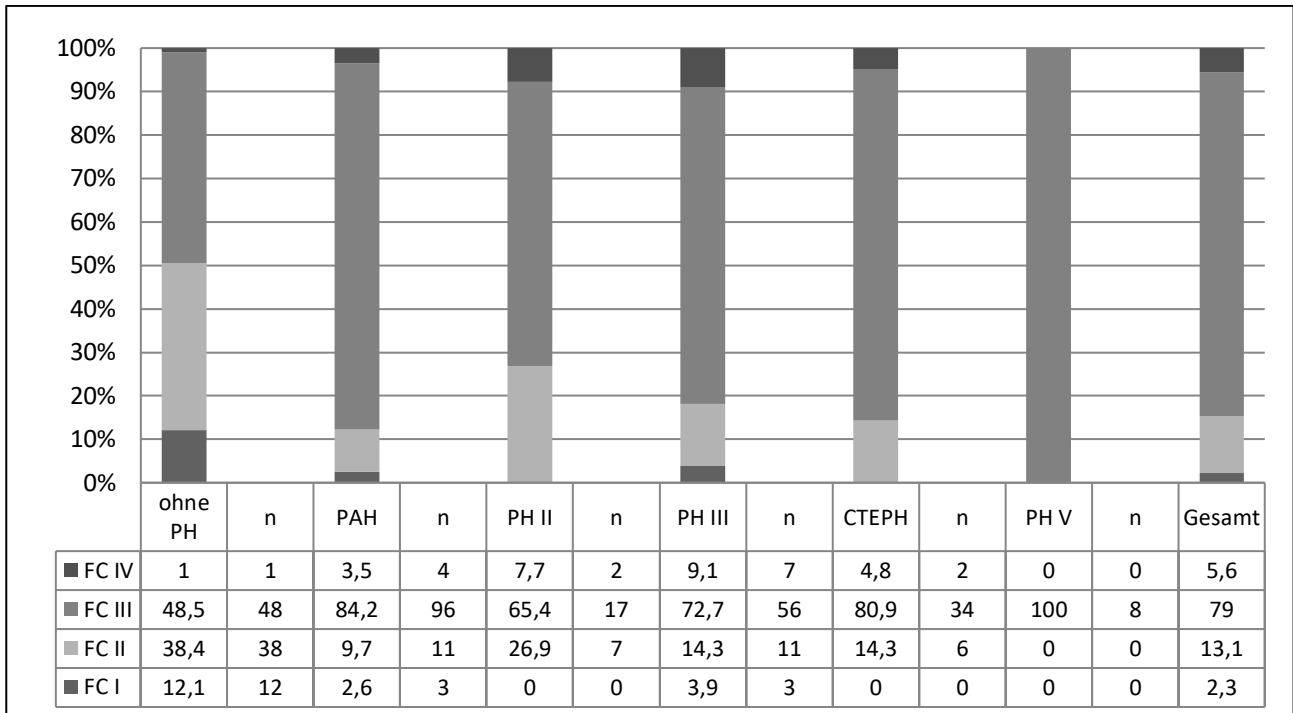


Abb. 4.1.2: Prozentangabe und Personenanzahl (n) der WHO-Funktionsklasse innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen

4.1.2 Charakteristika des Studienkollektivs ohne pulmonale Hypertonie

Die Patientengruppe, bei der eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden konnte, war durchschnittlich 61,4 Jahre alt und damit jünger als die CTEPH- oder PAH-Patientengruppe. Es wurden 73 Frauen und 26 Männer erfasst. In der Tabelle 4.1.2 werden die Grundcharakteristika dieses Kollektivs aufgezeigt.

Tabelle 4.1.2: Grundcharakteristika der Studienpopulation ohne pulmonale Hypertonie

| | | N | Mittelwert | SD | Max. | Min. |
|--|----------|----------|-------------------|-----------|-------------|-------------|
| Alter [Jahre] bei Erstvorstellung | gesamt | 99 | 61,4 | 15,2 | 90 | 20 |
| | männlich | 26 | 61,2 | 14,9 | 85 | 20 |
| | weiblich | 73 | 61,6 | 15,4 | 90 | 25 |
| Größe [cm] | gesamt | 99 | 167,1 | 8,9 | 195,0 | 148,0 |
| | männlich | 26 | 174,8 | 7,3 | 195,0 | 160,0 |
| | weiblich | 73 | 164,4 | 7,8 | 184,0 | 148,0 |
| Gewicht [kg] | gesamt | 99 | 78,0 | 19,8 | 179,0 | 50,0 |
| | männlich | 26 | 92,4 | 24,6 | 179,0 | 58,0 |
| | weiblich | 73 | 72,8 | 14,9 | 125,0 | 50,0 |
| BMI [kg/m²] | gesamt | 99 | 27,9 | 6,4 | 55,3 | 18,7 |
| | männlich | 26 | 30,2 | 7,7 | 55,3 | 20,1 |
| | weiblich | 73 | 27,0 | 5,7 | 50,1 | 18,7 |

4.1.3 Charakteristika des PAH-Studienkollektivs

Das mittlere Alter der erfassten PAH-Patienten betrug 71,2 Jahre bei Erstvorstellung. 70,2 % (n=80) dieser Patientengruppe waren weiblich. Weitere Grundcharakteristika dieser Studienpopulation werden in der Tabelle 4.1.3 dargestellt.

Tabelle 4.1.3: Grundcharakteristika der PAH-Studienpopulation

| | | N | Mittelwert | SD | Max. | Min. |
|--|----------|----------|-------------------|-----------|-------------|-------------|
| Alter [Jahre] bei Erstvorstellung | gesamt | 114 | 71,2 | 11,3 | 24 | 89 |
| | männlich | 34 | 71,4 | 13,1 | 24 | 89 |
| | weiblich | 80 | 71,1 | 10,5 | 32 | 88 |
| Größe [cm] | gesamt | 114 | 164,5 | 9,2 | 193,0 | 148,0 |
| | männlich | 34 | 173,5 | 8,6 | 193,0 | 159,0 |
| | weiblich | 80 | 160,6 | 6,4 | 176,0 | 148,0 |
| Gewicht [kg] | gesamt | 114 | 78,4 | 21,0 | 188,4 | 41,0 |
| | männlich | 34 | 83,7 | 15,0 | 110,0 | 59,0 |
| | weiblich | 80 | 76,1 | 22,8 | 188,4 | 41,0 |
| BMI [kg/m²] | gesamt | 114 | 29,0 | 7,4 | 66,8 | 15,8 |
| | männlich | 34 | 27,8 | 4,6 | 37,4 | 19,5 |
| | weiblich | 80 | 29,4 | 8,3 | 66,8 | 15,8 |

Die Häufigkeit der verschiedenen PAH-Subgruppen verteilen sich wie folgt: Von insgesamt 114 PAH-Patienten lag in 85 (74,6 %) Fällen eine idiopathische PAH vor, in 29 (25,4 %) Fällen muss von einer assoziierten PAH ausgegangen werden. Hierbei war am häufigsten die Assoziation mit einer Kollagenose gesehen worden. Die Zuordnung in die PAH-Subgruppen wird in Abbildung 4.1.3 dargestellt.

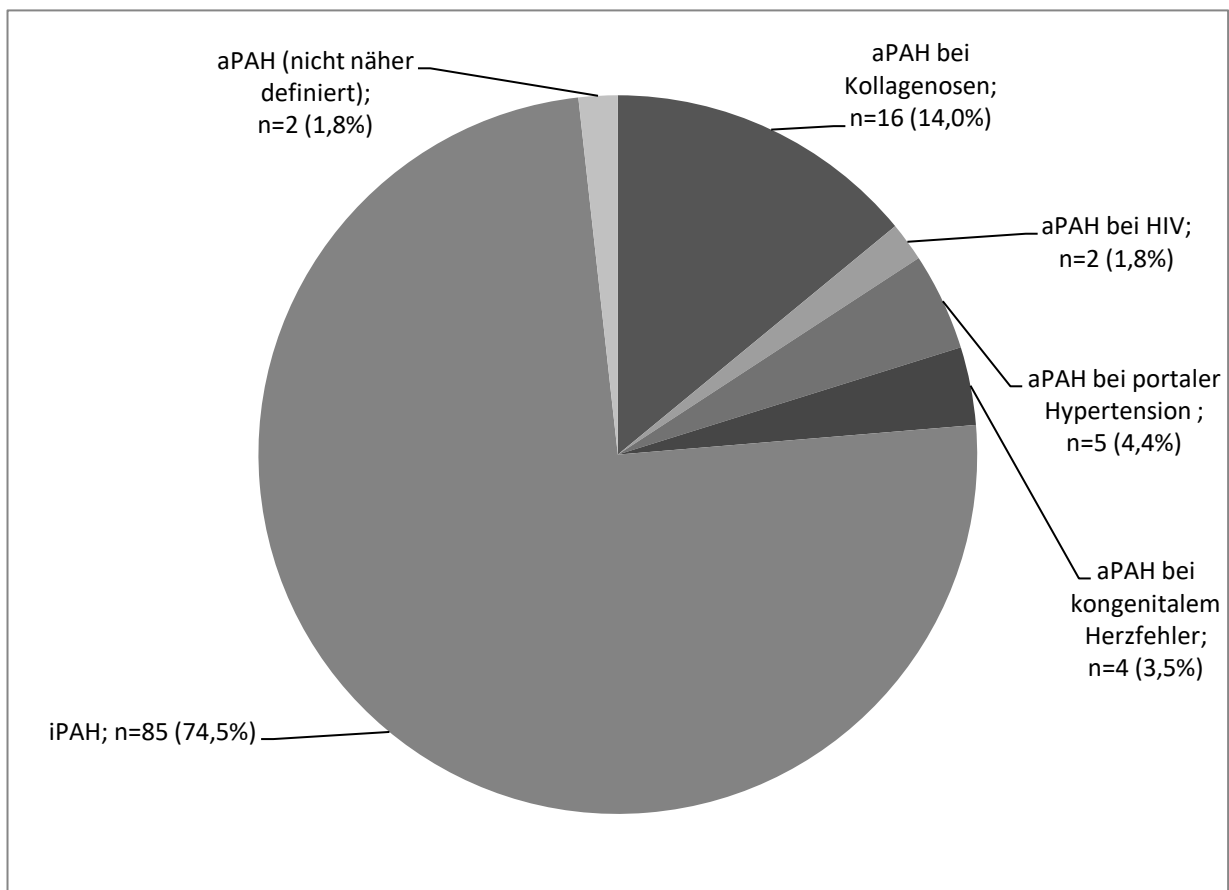


Abb. 4.1.3: PAH-Subgruppen des PAH-Kollektivs, n=114; Kreisdiagramm

4.1.4 Charakteristika des CTEPH-Studienkollektivs

Von den 42 Patienten mit einer CTEPH-Erkrankung waren 13 (31,0 %) Personen männlichen und 29 (69,0 %) Personen weiblichen Geschlechts. Im Mittel waren diese Studienteilnehmer 71,4 Jahre alt und damit etwa so alt wie die Patienten der PAH-Gruppe. Auch der BMI glich mit durchschnittlich 29,2 kg/m² annähernd dem der PAH-Patienten. Die Grundcharakteristika der CTEPH-Patienten sind in Tabelle 4.1.4 aufgeführt.

Tabelle 4.1.4: Grundcharakteristika der CTEPH-Studienpopulation

| | | N | Mittelwert | SD | Max. | Min. |
|--|----------|----------|-------------------|-----------|-------------|-------------|
| Alter [Jahre] bei Erstvorstellung | gesamt | 42 | 71,4 | 9,3 | 88 | 49 |
| | männlich | 13 | 72,8 | 9,3 | 87 | 58 |
| | weiblich | 29 | 70,8 | 9,5 | 88 | 49 |
| Größe [cm] | gesamt | 42 | 173,8 | 7,4 | 183,0 | 150,0 |
| | männlich | 13 | 166,8 | 5,2 | 183,0 | 166,0 |
| | weiblich | 29 | 163,6 | 5,8 | 173,0 | 150,0 |
| Gewicht [kg] | gesamt | 42 | 81,2 | 16,3 | 123,0 | 47,0 |
| | männlich | 13 | 85,9 | 9,8 | 101,5 | 67,0 |
| | weiblich | 29 | 79,0 | 18,2 | 123,0 | 47,0 |
| BMI [kg/m²] | gesamt | 42 | 29,2 | 5,7 | 45,7 | 18,4 |
| | männlich | 13 | 28,4 | 3,1 | 35,1 | 24,0 |
| | weiblich | 29 | 29,5 | 6,6 | 45,7 | 18,4 |

4.1.5 Vergleich der Häufigkeit der Komorbiditäten im PAH- und CTEPH-Studienkollektiv mit dem Studienkollektiv ohne pulmonale Hypertonie

Die Tabellen 4.1.5a und 4.1.5b stellen die Häufigkeit der verschiedenen Komorbiditäten innerhalb des PAH- bzw. CTEPH-Patientenkollektivs im Vergleich zum Patientenkollektiv ohne pulmonale Hypertonie dar. Mittels Chi-Quadrat-Streuungstest wurde untersucht, inwiefern sich das Vorkommen der Begleiterkrankungen innerhalb der Gruppen unterscheidet. Konnten die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Streuungstests nicht erfüllt werden, wurden

die Ergebnisse des Likelihood-Quotienten und den jeweiligen p-Wert in der Tabelle angeben. Diese wurden mit einem -L- kenntlich gemacht.

Tabelle 4.1.5a: Vergleich der Häufigkeit wichtiger Komorbiditäten mittels Chi²-Test im Studienkollektiv der PAH-Patienten mit dem Kollektiv ohne pulmonale Hypertonie

| Komorbidität | PAH N=114 | | Ohne PH N=99 | | Chi ² - bzw. Likelihood- Quotient | Chi ² - bzw. Likelihood- Quotient p-Wert |
|----------------------------------|--------------|---------|-----------------|---------|--|--|
| | N | Prozent | N | Prozent | | |
| Arterielle Hypertonie | 78 | 68,4% | 44 | 44,4% | 12,45 | ,000 |
| (TK-Insuffizienz) | 73 | 64,0% | 35 | 35,4% | 17,44 | ,000 |
| Diabetes mellitus | 46 | 40,4% | 15 | 15,2% | 16,46 | ,000 |
| Niereninsuffizienz | 45 | 39,5% | 8 | 8,1% | 27,94 | ,000 |
| MK-Insuffizienz | 40 | 35,1% | 21 | 21,2% | 4,99 | ,025 |
| KHK | 33 | 28,9% | 12 | 12,1% | 9,0 | ,003 |
| Schlafapnoe-Syndrom | 28 | 24,6% | 17 | 17,2% | 1,74 | ,188 |
| (PK-Insuffizienz) | 17 | 14,9% | 4 | 4,0% | 7,05 | ,008 |
| Struma/Struma nodosa | 17 | 14,9% | 7 | 7,1% | 3,26 | ,071 |
| Intersti. Lungenerkrankungen | 15 | 13,2% | 10 | 10,1% | 0,48 | ,489 |
| Lungenembolie | 12 | 10,5% | 35 | 35,4% | 19,0 | ,000 |
| COPD | 12 | 10,5% | 13 | 13,1% | 0,37 | ,556 |
| AK-Stenose | 10 | 8,8% | 4 | 4,0% | 1,93 | ,165 |
| AK-Insuffizienz | 19 | 16,7% | 11 | 11,1% | 1,35 | ,245 |
| Strumektomie/Strumateilresektion | 9 | 7,9% | 1 | 1,0% | 6,55 L | ,011 |
| Linksherzinsuffizienz | 6 | 5,3% | 2 | 2,0% | 1,63 L | ,202 |
| Asthma | 5 | 4,4% | 19 | 19,2% | 11,62 | ,001 |
| Obesitashypoventilations-Syndrom | 4 | 3,5% | 1 | 1,0% | 1,56 L | ,211 |
| Hyperthyreose/M. Basedow | 3 | 2,6% | 5 | 5,1% | 0,86 L | ,354 |
| Hypothyreose | 20 | 17,5% | 17 | 17,2% | 0,01 | ,943 |

Ersichtlich wird, dass einige Komorbiditäten signifikant häufiger in der Gruppe der PAH-Patienten anzutreffen waren. Dazu zählen die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, die Niereninsuffizienz, die koronare Herzkrankheit sowie der Zustand nach chirurgischen Eingriffen an der Schilddrüse. Ein Asthma bronchiale und das Erleben einer Lungenembolie waren hingegen signifikant öfter in der Gruppe ohne pulmonale Hypertonie vorzufinden. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz und die Pulmonalklappeninsuffizienz, welche als funktionelle Folgephänomene der PAH betrachtet werden müssen, konnten wiederum signifikant häufiger in der PAH-Gruppe gesehen werden.

Tabelle 4.1.5b: Vergleich der Häufigkeit wichtiger Komorbiditäten mittels Chi²-Test im Studienkollektiv der CTEPH-Patienten mit dem Kollektiv ohne pulmonale Hypertonie

| Komorbidität | CTEPH N=42 | | Ohne PH N=99 | | Chi ² - bzw. Likelihood- Quotient | Chi ² - bzw. Likelihood- Quotient p-Wert |
|----------------------------------|---------------|---------|-----------------|---------|--|--|
| | N | Prozent | N | Prozent | | |
| Arterielle Hypertonie | 27 | 64,3% | 44 | 44,4% | 4,64 | ,031 |
| (TK-Insuffizienz) | 23 | 54,8% | 35 | 35,4% | 4,59 | ,032 |
| Diabetes mellitus | 7 | 16,7% | 15 | 15,2% | 0,05 | ,821 |
| Niereninsuffizienz | 10 | 23,8% | 8 | 8,1% | 6,55 | ,010 |
| MK-Insuffizienz | 8 | 19,0% | 21 | 21,2% | 0,09 | ,771 |
| KHK | 8 | 19,0% | 12 | 12,1% | 1,16 | ,281 |
| Schlafapnoe-Syndrom | 9 | 21,4% | 17 | 17,2% | 0,36 | ,551 |
| (PK-Insuffizienz) | 5 | 11,9% | 4 | 4,0% | 2,77 | ,096 |
| Struma/Struma nodosa | 2 | 4,8% | 7 | 7,1% | 0,28 | ,598 |
| Intersti. Lungenerkrankungen | 2 | 4,8% | 10 | 10,1% | 1,20 L | ,274 |
| Lungenembolie | 39 | 92,9% | 35 | 35,4% | 39,10 | ,000 |
| COPD | 4 | 9,5% | 13 | 13,1% | 0,36 | ,547 |
| AK-Stenose | 2 | 4,8% | 4 | 4,0% | 0,04 L | ,848 |
| AK-Insuffizienz | 3 | 7,1% | 11 | 11,1% | 0,55 L | ,458 |
| Strumektomie/Strumateilresektion | 2 | 4,8% | 1 | 1,0% | 1,78 L | ,183 |
| Linksherzinsuffizienz | 4 | 9,5% | 2 | 2,0% | 3,64 L | ,056 |
| Asthma | 3 | 7,1% | 19 | 19,2% | 3,25 | ,071 |
| Obesitashypoventilations-Syndrom | 0 | 0% | 1 | 1,0% | 0,71 | ,399 |
| Hyperthyreose/M. Basedow | 2 | 4,8% | 5 | 5,1% | 0,01 | ,942 |
| Hypothyreose | 10 | 23,8% | 17 | 17,2% | 0,84 | ,360 |

In der Gruppe der CTEPH-Patienten waren die arterielle Hypertonie und die Niereninsuffizienz signifikant häufiger diagnostiziert worden als im Kollektiv ohne pulmonale Hypertonie. Die Lungenembolie stellt einen Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer CTEPH-Erkrankung dar, weshalb ein signifikanter Unterschied der Prävalenzen nicht verwunderlich erscheint. Angegeben wurde diese bei 92,9% der CTEPH-Patienten. Auch 35,4% der Patienten ohne pulmonale Hypertonie hatten zuvor eine Embolie im Bereich der Lungenarterien erlitten. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz, welche aufgrund der hämodynamischen Veränderungen durch eine pulmonale Hypertonie resultieren kann, wurde wie auch beim Vergleich der PAH-Patienten mit den Patienten ohne pulmonale Hypertonie, signifikant häufiger in der vom Lungenhochdruck betroffenen Gruppe gesehen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Patientengruppen mit PAH und CTEPH vergleichsweise viele Komorbiditäten auswiesen.

4.1.6 Vergleich der Häufigkeit der Komorbiditäten im Studienkollektiv mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit dem Studienkollektiv ohne pulmonale Hypertonie

In der folgenden Tabelle 4.1.6 wurden die PAH- und CTEPH-Erkrankten unter dem Begriff der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie zusammengefasst und mit den Patienten ohne pulmonale Hypertonie auf das Vorkommen von Komorbiditäten untersucht. Wie oben bereits erläutert wird auch hier deutlich, dass die Patientengruppe mit pulmonaler Hypertonie insgesamt wesentlich häufiger von Komorbiditäten betroffen ist.

Tabelle 4.1.6: Vergleich der Häufigkeit wichtiger Komorbiditäten mittels Chi²-Test im Studienkollektiv mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit dem Kollektiv ohne pulmonale Hypertonie

| Komorbidität | Präkapilläre vaskulopath. PH N=156 | | Ohne PH N=99 | | Chi ² - bzw. Likelihood-Quotient | Chi ² - bzw. Likelihood-Quotient p-Wert |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------|-----------------|---------|---|--|
| | N | Prozent | N | Prozent | | |
| Arterielle Hypertonie | 105 | 67,3% | 44 | 44,4% | 13,03 | ,000 |
| (TK-Insuffizienz) | 96 | 61,5% | 35 | 35,4% | 16,62 | ,000 |
| Diabetes mellitus | 53 | 34,0% | 15 | 15,2% | 10,97 | ,001 |
| Niereninsuffizienz | 55 | 35,3% | 8 | 8,1% | 24,05 | ,000 |
| MK-Insuffizienz | 48 | 30,8% | 21 | 21,2% | 2,80 | ,094 |
| KHK | 41 | 26,3% | 12 | 12,1% | 7,38 | ,007 |
| Schlafapnoe-Syndrom | 37 | 23,7% | 17 | 17,2% | 1,56 | ,212 |
| (PK-Insuffizienz) | 22 | 14,1% | 4 | 4,0% | 6,70 | ,010 |
| Struma/Struma nodosa | 19 | 12,2% | 7 | 7,1% | 1,73 | ,189 |
| Intersti. Lungenerkrankungen | 17 | 10,9% | 10 | 10,1% | 0,04 | ,840 |
| Lungenembolie | 54 | 34,6% | 35 | 35,4% | 0,02 | ,904 |
| COPD | 16 | 10,3% | 13 | 13,1% | 0,50 | ,481 |
| AK-Stenose | 12 | 7,7% | 4 | 4,0% | 1,37 | ,241 |
| AK-Insuffizienz | 22 | 14,1% | 11 | 11,1% | 0,48 | ,488 |
| Strumektomie/Strumateilresektion | 11 | 7,1% | 1 | 1,0% | 6,05 | ,014-L |
| Linksherzinsuffizienz | 10 | 6,4% | 2 | 2,0% | 2,92 | ,087-L |
| Asthma | 8 | 5,1% | 19 | 19,2% | 12,65 | ,000 |
| Obesitashypoventilations-Syndrom | 4 | 2,6% | 1 | 1,0% | 0,76 | ,383-L |
| Hyperthyreose/M. Basedow | 5 | 3,2% | 5 | 5,1% | 0,53 | ,465-L |
| Hypothyreose | 30 | 19,2% | 17 | 17,2% | 0,17 | ,679 |

4.1.7 Vergleich der Häufigkeit der Komorbiditäten im PAH-Studienkollektiv mit dem CTEPH-Studienkollektiv

Die Tabelle 4.1.7 zeigt wie häufig die Komorbiditäten in der PAH-Gruppe im Vergleich zur CTEPH-Gruppe anzutreffen waren. Auch hier wurde mittels Chi-Quadrat-Streuungstest überprüft, ob sich signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der Begleiterkrankungen zwischen den Kollektiven offenlegen lassen.

Tabelle 4.1.7: Vergleich der Häufigkeit wichtiger Komorbiditäten mittels Chi²-Test im PAH-Studienkollektiv mit dem CTEPH-Studienkollektiv

| Komorbidität | PAH N=114 | | CTEPH N=42 | | Chi ² - bzw. Likelihood- Quotient | Chi ² - bzw. Likelihood- Quotient p-Wert |
|----------------------------------|--------------|---------|---------------|---------|--|--|
| | N | Prozent | N | Prozent | | |
| Arterielle Hypertonie | 78 | 68,4% | 27 | 64,3% | 0,24 | ,625 |
| (TK-Insuffizienz) | 73 | 64,0% | 23 | 54,8% | 1,11 | ,291 |
| Diabetes mellitus | 46 | 40,4% | 7 | 16,7% | 7,68 | ,006 |
| Niereninsuffizienz | 45 | 39,5% | 10 | 23,8% | 3,30 | ,069 |
| MK-Insuffizienz | 40 | 35,1% | 8 | 19,0% | 3,71 | ,054 |
| KHK | 33 | 28,9% | 8 | 19,0% | 1,55 | ,213 |
| Schlafapnoe-Syndrom | 28 | 24,6% | 9 | 21,4% | 0,17 | ,683 |
| (PK-Insuffizienz) | 17 | 14,9% | 5 | 11,9% | 0,23 | ,632 |
| Struma/Struma nodosa | 17 | 14,9% | 2 | 4,8% | 2,96 | ,086 |
| Intersti. Lungenerkrankung | 15 | 13,2% | 2 | 4,8% | 2,58 | ,108-L |
| Lungenembolie | 12 | 10,5% | 39 | 92,9% | 94,5 | ,000 |
| COPD | 12 | 10,5% | 4 | 9,5% | 0,03 | ,854 |
| AK-Stenose | 10 | 8,8% | 2 | 4,8% | 0,76 | ,383-L |
| AK-Insuffizienz | 19 | 16,7% | 3 | 7,1% | 2,30 | ,130 |
| Strumektomie/Strumateilresektion | 9 | 7,9% | 2 | 4,8% | 0,50 | ,481-L |
| Linksherzinsuffizienz | 6 | 5,3% | 4 | 9,5% | 0,86 | ,353-L |
| Asthma | 5 | 4,4% | 3 | 7,1% | 0,45 | ,503-L |
| Obesitashypoventilations-Syndrom | 4 | 3,5% | 0 | 0% | 2,55 | ,110-L |
| Hyperthyreose/M.Basedow | 3 | 2,6% | 2 | 4,8% | 0,42 | ,519-L |

Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich bei der Prävalenz des Diabetes mellitus. Demnach waren PAH-Patienten signifikant häufiger von dieser Erkrankung betroffen, als die CTEPH-Patienten (Chi-Quadrat-Streuungstest: Chi-Quadrat (1) = 7,68, p=,006, n=156, Phi=0,222).

So waren in der PAH-Gruppe 40,4 % der Patienten betroffen, hingegen in der CTEPH-Gruppe 16,7 %. In der Abbildung 4.1.4 wurde dieser Befund visualisiert. Insgesamt stammen 43,4 % der Patienten des Studienkollektivs mit einem Diabetes mellitus aus der Gruppe der PAH-Patienten, lediglich 6,6 % aus der CTEPH-Patientengruppe.

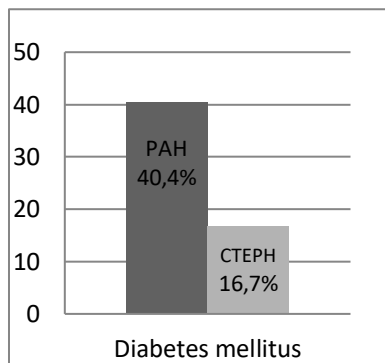


Abb. 4.1.4: Häufigkeit eines Diabetes mellitus innerhalb der PAH- und der CTEPH-Patientengruppe in Prozent

Die Lungenembolie kann in Bezug auf die CTEPH-Erkrankung nicht als Komorbidität im eigentlichen Sinne betrachtet werden, da diese bei der Entstehung der CTEPH-Erkrankung eine wesentliche Rolle spielt. Der Chi-Quadrat-Streuungstest zeigte folglich eine hochsignifikante Differenz bezüglich der Prävalenz innerhalb der zwei Patientengruppen auf (Chi-Quadrat-Streuungstest: Chi-Quadrat (1) =108,6, $p=,000$, $n=156$, $\Phi=-0,834$).

Weitere statistisch signifikante Prävalenzunterschiede ergaben sich nicht. Auch die Insuffizienz der verschiedenen Herzklappen konnte in keinem Kollektiv signifikant häufiger gesehen werden. In der Abbildung 4.1.5 sind die Häufigkeiten der Klappeninsuffizienzen in den beiden Patientengruppen dargestellt. Es können jedoch leichte Tendenzen innerhalb der beiden Kollektive gesehen werden.

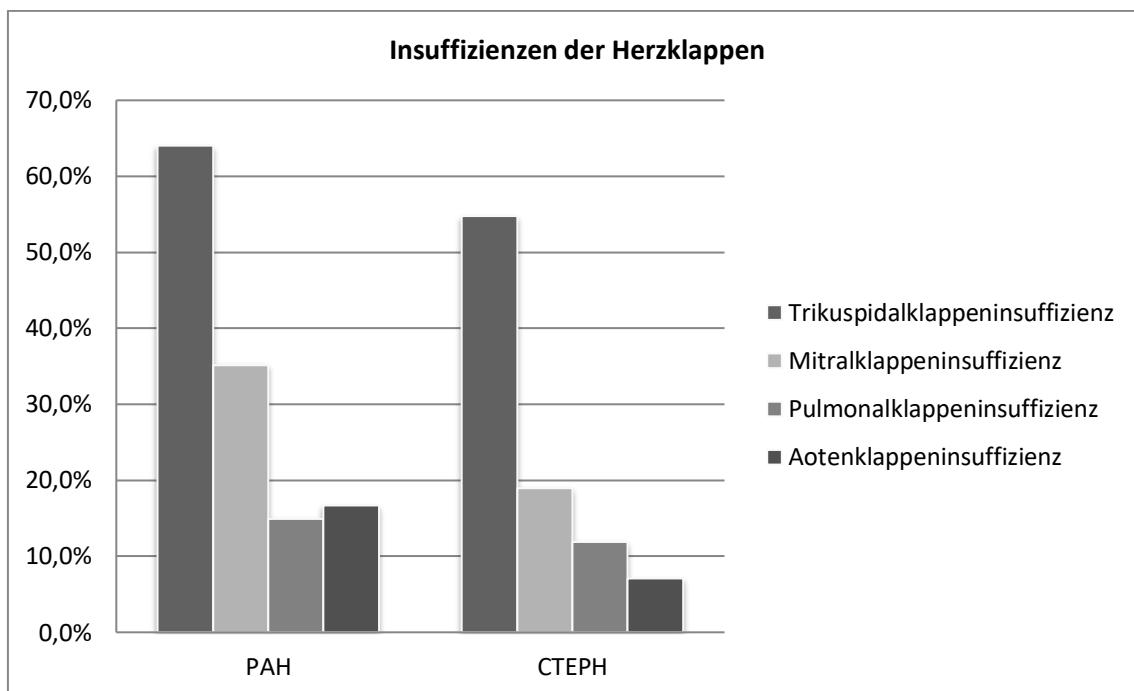


Abb. 4.1.5: Prävalenz der Klappeninsuffizienzen im PAH- und CTEPH-Patientenkollektiv; Säulendiagramm in Prozent

4.1.8 Darstellung der Belastungsfähigkeit sowie der klinischen und hämodynamischen Parameter im PAH-, CTEPH- und Studienkollektiv ohne pulmonale Hypertonie

In allen drei Patientengruppen betrug der Median des Borg-Dyspnoe-Scores in Ruhe zum Zeitpunkt der drei Untersuchungsterminen 0. Somit gaben die meisten dieser Patienten an, keinerlei Atemnotbeschwerden in Ruhe zu verspüren. Die Tabelle 4.1.8 zeigt die erfassten Werte des Borg-Dyspnoe-Scores in Ruhe. Die Verteilung dieses Parameters wird mittels Boxplot in Abbildung 4.1.6 dargestellt.

Tabelle 4.1.8: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|----|--------|------|-----------|
| PAH (T0) | 89 | 0 | 2,0 | 5,0/0 |
| PAH (T1) | 92 | 0 | 2,0 | 5,0/0 |
| PAH (T2) | 84 | 0 | 2,0 | 4,0/0 |
| CTEPH (T0) | 38 | 0 | 2,0 | 7,0/0 |
| CTEPH (T1) | 31 | 0 | 2,0 | 5,0/0 |
| CTEPH (T2) | 30 | 0 | 0,25 | 3,0/0 |
| ohne PH (T0) | 88 | 0 | 0 | 7,0/0 |
| ohne PH (T1) | 14 | 0 | 0 | 0/0 |
| ohne PH (T2) | 11 | 0 | 2,0 | 5,0/0 |

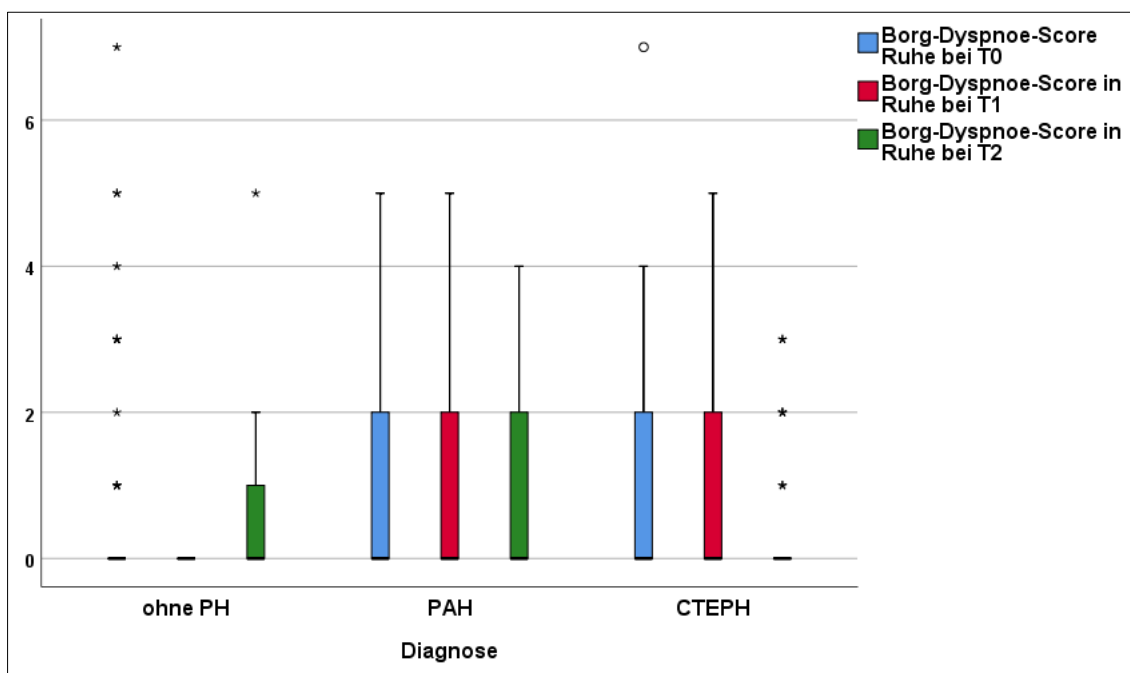


Abb. 4.1.6: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Die Erhebung des Borg-Dyspnoe-Scores nach submaximaler Belastung erlaubt Rückschlüsse auf die Belastbarkeit der Betroffenen im alltäglichen Leben. Der Median des Borg-Dyspnoe-Scores nach Belastung beider Patientengruppen mit

präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie betrug bei der T0- und T1-Untersuchung 4,0. Es war eine leichte Verbesserung der Belastbarkeit bei der T2-Untersuchung zu verzeichnen.

Tabelle 4.1.9: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|----|--------|-----|-----------|
| PAH (T0) | 89 | 4,0 | 5,0 | 10,0/0 |
| PAH (T1) | 93 | 4,0 | 4,0 | 10,0/0 |
| PAH (T2) | 86 | 3,0 | 3,0 | 10,0/0 |
| CTEPH (T0) | 38 | 4,0 | 3,0 | 8,0/0 |
| CTEPH (T1) | 34 | 4,0 | 3,0 | 9,0/0 |
| CTEPH (T2) | 32 | 3,0 | 3,0 | 9,0/0 |
| ohne PH (T0) | 89 | 3,0 | 4,0 | 10,0/0 |
| ohne PH (T1) | 15 | 4,0 | 2,0 | 8,0/0 |
| ohne PH (T2) | 13 | 3,0 | 2,5 | 5,0/0 |

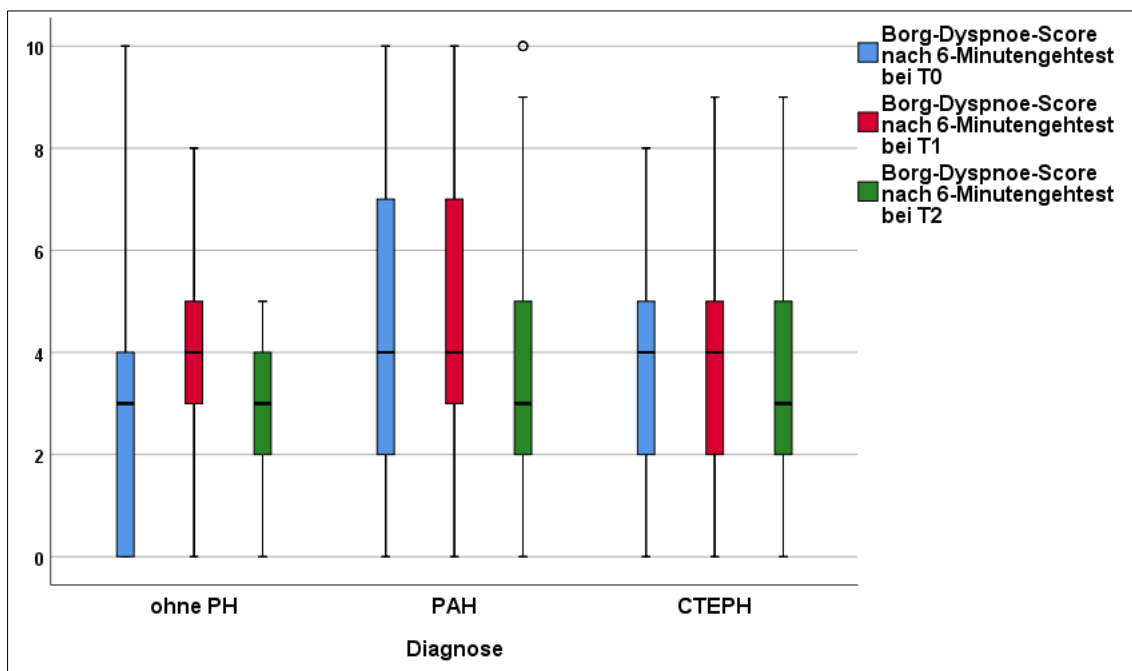


Abb. 4.1.7: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Die 6-Minuten-Gehstecken der beiden PH-Gruppen unterschieden sich im Median nur unwesentlich voneinander. Es zeigte sich eine stetige Zunahme der medianen Gehstrecke von der Basisuntersuchung bis zur T2-Untersuchung circa ein Jahr nach Diagnosestellung. Auffallend längere Strecken konnten die Patienten ohne pulmonale Hypertonie in den vorgegebenen sechs Minuten zurücklegen.

Tabelle 4.1.10: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|-----|--------|-----|-----------|
| PAH (T0) | 104 | 305 | 169 | 610/10 |
| PAH (T1) | 99 | 330 | 185 | 565/35 |
| PAH (T2) | 87 | 350 | 155 | 670/64 |
| CTEPH (T0) | 38 | 318 | 240 | 500/70 |
| CTEPH (T1) | 35 | 320 | 190 | 570/40 |
| CTEPH (T2) | 31 | 355 | 130 | 570/120 |
| ohne PH (T0) | 90 | 450 | 153 | 700/30 |
| ohne PH (T1) | 16 | 410 | 148 | 635/220 |
| ohne PH (T2) | 13 | 410 | 168 | 560/125 |

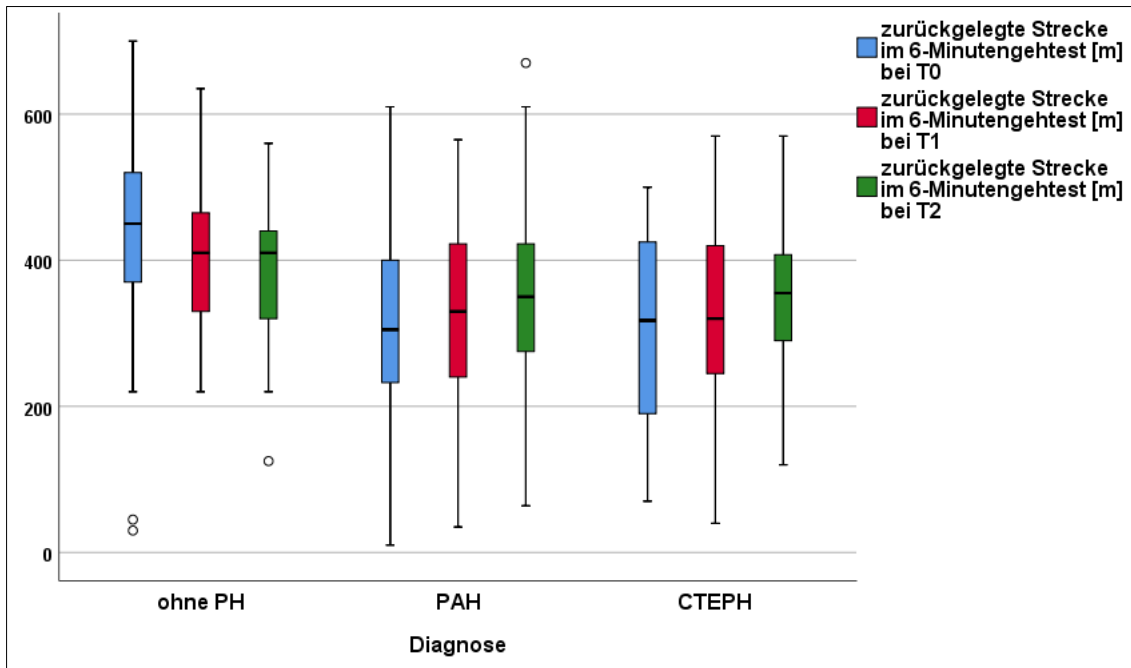


Abb. 4.1.8: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Der mediane NT-proBNP-Wert des PAH-Kollektivs bei Erstvorstellung betrug 1404 pg/ml und lag damit deutlich über dem für diese Altersgruppe postulierten Normwert von circa 400 pg/ml. In den nachfolgenden Untersuchungen zeigte sich ein stetiger Abfall des Werts auf 1189 pg/ml zum Zeitpunkt T1 und 1074 pg/ml zum Zeitpunkt T2. Im Gegensatz hierzu konnte eine Zunahme des NT-proBNP-Wertes in der Gruppe der CTEPH-Patienten festgestellt werden. So betrug dieser zum Zeitpunkt T0 872 pg/ml, T1 981 pg/ml und T2 1433 pg/ml. Die Werte der Patienten ohne pulmonale Hypertonie lagen mit 166,5 pg/ml bei T0, 168 pg/ml bei T1 und 236 pg/ml bei T2 immer im Normbereich. Die Abbildung 4.1.9 stellt den Verlauf der medianen NT-proBNP-Werte der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie dar.

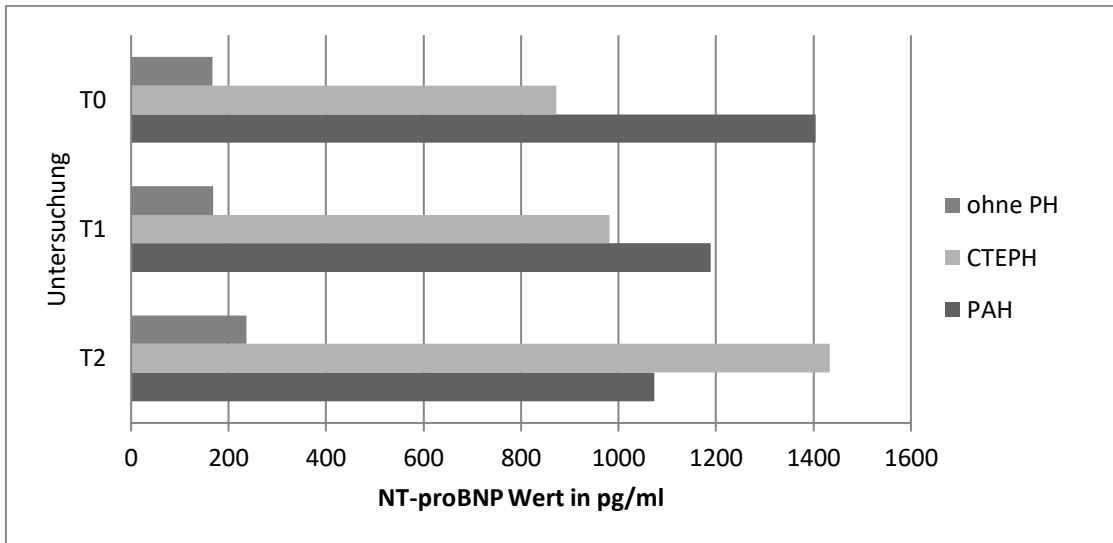


Abb. 4.1.9: Verlauf der NT-proBNP-Medianwerte der Patienten mit PAH, CTEPH und ohne pulmonale Hypertonie; Balkendiagramm

Der Vergleich der VO_{2max} -Medianwerte der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zeigt die Tabelle 4.1.11.

Tabelle 4.1.11: VO_{2max} [ml/min/kg] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|----|--------|-----|-----------|
| PAH (T0) | 75 | 12,0 | 4,2 | 28,0/6,7 |
| PAH (T1) | 42 | 13,4 | 4,8 | 20,5/6,9 |
| PAH (T2) | 38 | 13,4 | 4,2 | 24,2/8,9 |
| CTEPH (T0) | 26 | 12,9 | 3,4 | 17,8/7,4 |
| CTEPH (T1) | 10 | 13,4 | 4,9 | 17,7/7,3 |
| CTEPH (T2) | 11 | 13,1 | 4,2 | 18,3/7,7 |
| ohne PH (T0) | 82 | 16,0 | 7,8 | 52,6/3,4 |
| ohne PH (T1) | 13 | 16,4 | 9,8 | 41,1/8,4 |
| ohne PH (T2) | 3 | 14,6 | - | 16,4/9,4 |

Im Rahmen der Erstuntersuchung konnte die TAPSE bei insgesamt 352 Personen erhoben werden. Der Median der TAPSE der Patienten ohne eine diagnostizierte pulmonale Hypertonie betrug 26,0 mm und lag somit deutlich höher als der der Patienten, die von einem Lungenhochdruck betroffen waren.

Die kleinste TAPSE ergab sich bei Patienten mit einer PH V. Im gesamten Kollektiv betrug der Median der TAPSE 21,0 mm. Die Tabelle 4.1.12 gibt eine Übersicht der gemessenen TAPSE-Werte innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen bei Erstuntersuchung.

Tabelle 4.1.12: TAPSE-Werte [mm] der verschiedenen Diagnosegruppen bei der Erstuntersuchung; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Maximum | Minimum |
|---------------|-----|--------|------|---------|---------|
| ohne PH | 93 | 26,0 | 7,0 | 41,0 | 15,0 |
| PAH | 106 | 20,0 | 9,0 | 32,0 | 6,0 |
| PH II | 24 | 18,0 | 7,8 | 30,0 | 9,0 |
| PH III | 73 | 20,0 | 9,5 | 38,0 | 7,0 |
| CTEPH | 39 | 18,0 | 10,0 | 33,0 | 9,0 |
| PH V | 7 | 15,0 | 16,0 | 32,0 | 12,0 |
| Belastungs-PH | 10 | 22,2 | 3,8 | 28,0 | 17,0 |
| Insgesamt | 352 | 21,0 | 10,0 | 41,0 | 6,0 |

Die Entwicklung dieses Parameters im Verlauf der weiteren Untersuchungen wird in Tabelle 4.1.13 aufgezeigt.

Tabelle 4.1.13: TAPSE-Werte [mm] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|-----|--------|------|-----------|
| PAH (T0) | 106 | 20,0 | 9,0 | 32,0/6,0 |
| PAH (T1) | 92 | 21,5 | 9,0 | 43,0/5,0 |
| PAH (T2) | 86 | 22,0 | 7,0 | 36,0/9,0 |
| CTEPH (T0) | 39 | 18,0 | 10,0 | 33,0/9,0 |
| CTEPH (T1) | 32 | 21,5 | 9,8 | 30,0/7,0 |
| CTEPH (T2) | 31 | 20,0 | 6,0 | 29,0/12,0 |
| ohne PH (T0) | 93 | 26,0 | 7,0 | 41,0/15,0 |
| ohne PH (T1) | 20 | 26,5 | 7,7 | 36,0/15,0 |
| ohne PH (T2) | 13 | 25,0 | 3,7 | 29,5/18,0 |

Der rechte Vorhof stellt sich in der Echokardiographie mit Normwerten von unter 18 cm² normalerweise etwas kleiner als der linke Vorhof (Normwerte <20 cm²) dar. Wie in der Tabelle 4.1.14 zu sehen, konnte bei Patienten mit einer PAH ein leicht größerer linker Vorhof festgestellt werden, als bei Patienten mit einer CTEPH-Erkrankung, deren Mediane der linken Vorhofgröße bei allen drei Untersuchungsterminen im Normbereich lagen. Dies konnte ebenso bei den Patienten ohne pulmonale Hypertonie eruiert werden.

Tabelle 4.1.14: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|-----|--------|------|-----------|
| PAH (T0) | 100 | 20,2 | 10,8 | 42,6/8,2 |
| PAH (T1) | 91 | 20,8 | 8,3 | 40,3/9,0 |
| PAH (T2) | 87 | 20,7 | 7,6 | 39,4/9,4 |
| CTEPH (T0) | 37 | 18,0 | 7,5 | 34,0/10,7 |
| CTEPH (T1) | 31 | 18,9 | 7,6 | 33,0/10,7 |
| CTEPH (T2) | 29 | 18,8 | 9,6 | 29,7/9,5 |
| ohne PH (T0) | 88 | 15,8 | 7,6 | 63,3/7,0 |
| ohne PH (T1) | 19 | 17,3 | 4,2 | 25,7/11,7 |
| ohne PH (T2) | 13 | 18,2 | 6,5 | 22,4/10,8 |

Tabelle 4.1.15: Rechtsatriale Fläche [cm²] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|-----|--------|------|-----------|
| PAH (T0) | 108 | 22,5 | 12,2 | 76,5/7,4 |
| PAH (T1) | 95 | 21,1 | 11,5 | 87,5/8,4 |
| PAH (T2) | 89 | 21,7 | 10,2 | 60,7/6,4 |
| CTEPH (T0) | 40 | 20,4 | 13,5 | 39,9/10,9 |
| CTEPH (T1) | 32 | 19,6 | 9,2 | 34,9/12,5 |
| CTEPH (T2) | 30 | 22,3 | 11,6 | 42,7/10,6 |
| ohne PH (T0) | 91 | 13,8 | 5,6 | 33,2/6,2 |
| ohne PH (T1) | 20 | 13,2 | 4,9 | 18,3/8,3 |
| ohne PH (T2) | 13 | 15,4 | 5,1 | 21,9/9,7 |

Die Tabelle 4.1.16 lässt einen Vergleich der Werte des RA/LA-Quotienten zu. Es wird deutlich, dass besonders bei der Erstuntersuchung die Größe des rechten Vorhofes der PAH-Patienten im Vergleich zu deren linkem Vorhof kleiner ausfällt als in der Gruppe der CTEPH-Patienten. So beträgt der RA/LA-Quotient der PAH-Patienten 1,00, wohingegen der der CTEPH-Patienten bei 1,14 liegt.

Tabelle 4.1.16: RA/LA-Quotient der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|----|--------|------|-----------|
| PAH (T0) | 98 | 1,00 | 0,51 | 3,54/0,38 |
| PAH (T1) | 91 | 0,97 | 0,43 | 3,30/0,43 |
| PAH (T2) | 88 | 0,96 | 0,29 | 2,84/0,44 |
| CTEPH (T0) | 37 | 1,14 | 0,53 | 3,52/0,55 |
| CTEPH (T1) | 31 | 1,01 | 0,31 | 1,65/0,61 |
| CTEPH (T2) | 30 | 0,98 | 0,56 | 2,43/0,67 |
| ohne PH (T0) | 87 | 0,85 | 0,34 | 2,47/0,41 |
| ohne PH (T1) | 19 | 0,77 | 0,18 | 1,47/0,4 |
| ohne PH (T2) | 13 | 0,87 | 0,34 | 1,41/0,71 |

Der Median des mittleren pulmonal arteriellen Drucks der PAH-Patienten betrug bei Erstvorstellung 38,0 mmHg, der der CTEPH-Patienten 39,0 mmHg. In den Folgeuntersuchungen wiesen einige wenige Patienten der PAH-Gruppe mPAP-Werte auf, die deutlich unterhalb des für die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie entscheidenden Grenzwertes von 25 mmHg liegen, wie aus den angegebenen Minimalwerten der Tabelle 4.1.17 zu entnehmen ist. Dies könnte auf das Ansprechen der PAH-Therapie zurückzuführen sein.

Tabelle 4.1.17: mPAP [mmHg] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median

| Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|--------------|-----|--------|-------|-----------|
| PAH (T0) | 114 | 38,0 | 13,3 | 79,0/25,0 |
| PAH (T1) | 20 | 39,0 | 16,8 | 56,0/15,0 |
| PAH (T2) | 12 | 37,0 | 10,5 | 48,0/20,0 |
| CTEPH (T0) | 42 | 39,0 | 17,25 | 60,0/25,0 |
| CTEPH (T1) | 8 | 39,5 | 21,3 | 55,0/27,0 |
| CTEPH (T2) | 3 | 35,0 | - | 42,0/29,0 |
| ohne PH (T0) | 79 | 16,0 | 5,0 | 22,0/9,0 |
| ohne PH (T1) | 4 | 20,0 | 7,5 | 22,0/12,0 |
| ohne PH (T2) | 0 | - | - | - |

Die Tabelle 4.1.18 gibt einen Überblick der hämodynamischen Parameter der PAH-, CTEPH-Patienten und der Patienten ohne pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung.

Tabelle 4.1.18: PCWP, PVR, HZV, CI und RAP der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung; Darstellung als Median

| Hämodyn. Parameter | Diagnose | N | Median | IQA | Max./Min. |
|----------------------------|--------------|----|--------|-------|--------------|
| PCWP [mmHg] | PAH (T0) | 93 | 12,0 | 5,3 | 15,0/1,0 |
| PVR [dyn x sec xcm-5] | PAH (T0) | 92 | 427,5 | 337 | 1271,0/160,0 |
| HZV [l/min] | PAH (T0) | 94 | 4,82 | 1,8 | 11,0/1,9 |
| CI [l/min/m ²] | PAH (T0) | 94 | 2,6 | 0,75 | 4,6/1,2 |
| RAP [mmHg] | PAH (T0) | 90 | 11,0 | 7,0 | 26,0/2,0 |
| | | | | | |
| PCWP [mmHg] | CTEPH (T0) | 28 | 11,0 | 6 | 15,0/3,0 |
| PVR [dyn x sec xcm-5] | CTEPH (T0) | 32 | 550,5 | 471,8 | 1222,0/214,0 |
| HZV [l/min] | CTEPH (T0) | 32 | 4,0 | 1,96 | 7,8/2,5 |
| CI [l/min/m ²] | CTEPH (T0) | 32 | 2,2 | 0,79 | 3,8/1,5 |
| RAP [mmHg] | CTEPH (T0) | 31 | 11,0 | 7,0 | 30,0/3,0 |
| | | | | | |
| PCWP [mmHg] | ohne PH (T0) | 62 | 7,0 | 6,0 | 16,0/ 1,0 |
| PVR[dyn x sec xcm-5] | ohne PH (T0) | 64 | 140,0 | 102,0 | 355,0/30,0 |
| HZV [l/min] | ohne PH (T0) | 66 | 4,9 | 1,63 | 8,6/2,5 |
| CI[l/min/m ²] | ohne PH (T0) | 62 | 2,6 | 0,73 | 2,5/1,6 |
| RAP[mmHg] | ohne PH (T0) | 61 | 5,0 | 4,5 | 13,0/ 1,0 |

4.2 Einfluss der Komorbiditäten auf die Belastungsfähigkeit sowie klinische und hämodynamische Parameter der PAH- und CTEPH-Patienten

4.2.1 Komorbidität: Diabetes mellitus

PAH-Patienten, die als Nebendiagnose einen Diabetes mellitus aufwiesen, nannten bei der T0-, T1- und T2-Untersuchung im Anschluss an den 6-Minuten-Gehtest signifikant höhere Borg-Dyspnoe-Scores als Patienten ohne diese Komorbidität. Folglich waren Patienten mit einem Diabetes mellitus stärker von Atemnot betroffen. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests sind in der Tabelle 4.2.1 aufgeführt. Der Median des Borg-Dyspnoe-Scores bei Belastungsende der Patienten mit Diabetes mellitus betrug an allen drei Untersuchungsterminen 5,0 und ohne die Stoffwechselerkrankung 3,0. Der Wert 5,0 entspricht auf der Borg-Dyspnoe-Skala der Angabe einer schweren Dyspnoe, der Wert 3,0 einer moderaten Dyspnoe (189). Die Effektstärken nach Cohen deuteten auf schwache Effekte hin.

Tabelle 4.2.1: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Diabetes mellitus | T | N mit/ohne Komorbidität | Median BDS Bel. mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------------|---|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 30/59 | 5,0/3,0 | 54,23/40,31 | 608,0 | -2,4 | ,015 | 0,26 |
| | T1 | 34/59 | 5,0/3,0 | 55,25/42,25 | 722,5 | -2,3 | ,023 | 0,24 |
| | T2 | 32/54 | 5,0/3,0 | 50,44/39,39 | 642,0 | -2,0 | ,043 | 0,22 |

Die Darstellung der Verteilung des Borg-Dyspnoe-Scores bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus erfolgt in Abbildung 4.2.1 mit Hilfe eines Boxplot-Diagramms.

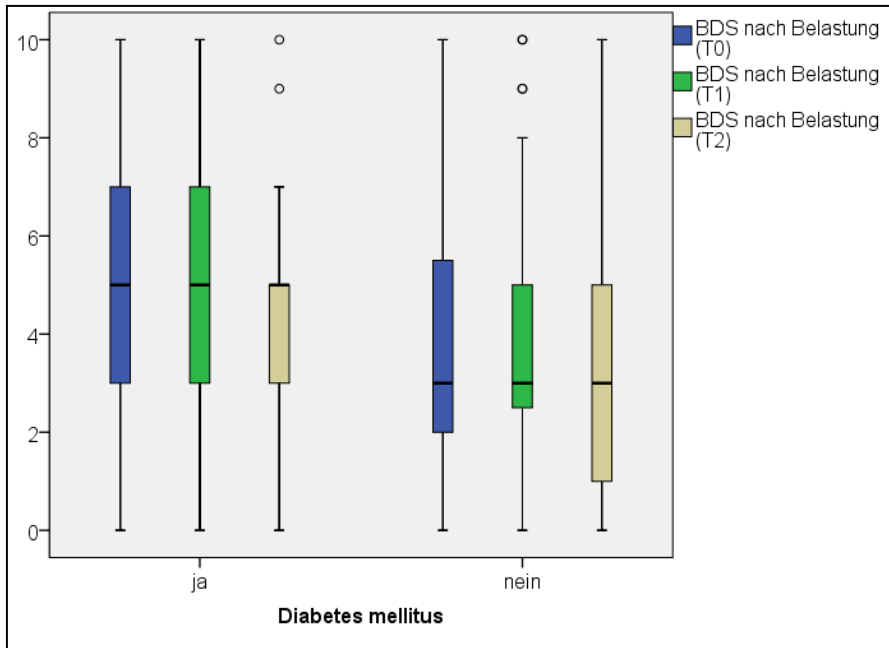


Abb. 4.2.1: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Ferner konnten die Patienten, die nicht von dieser Krankheit betroffen waren, deutlich längere Strecken innerhalb der vorgegebenen sechs Minuten zurücklegen, als Patienten mit einem Diabetes mellitus. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikante Unterschiede der Mediane bei T0 ($U=707,5$; $p=,000$), T1 ($U=751,5$; $p=,003$) sowie T2 ($U= 561,5$; $p=,004$) auf. Die Effektstärke nach Cohen lag mit $r=0,36$ bei der Erstuntersuchung und $r=0,31$ bei der T2-Untersuchung im mittleren Bereich.

Tabelle 4.2.2: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Diabetes mellitus | T | N mit/ohne Komorbidität | Median 6-MWT [m] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|---------------------------------|----|-------------------------|---|--------------------------------------|-------|------|--------|----------------|
| | T0 | 38/66 | 252,5/371,5 | 38,12/60,78 | 707,5 | -3,7 | ,000 | 0,36 |
| | T1 | 38/61 | 267,5/360,0 | 39,28/56,68 | 751,5 | -2,9 | ,003 | 0,29 |
| | T2 | 33/54 | 300,0/375,0 | 34,02/50,10 | 561,5 | -2,9 | ,004 | 0,31 |

Die Abbildung 4.2.2 verdeutlicht die unterschiedliche Leistungsfähigkeit der Patientengruppen mit und ohne Diabetes mellitus in Bezug auf die zurückgelegte 6-Minuten-Gehstrecke.

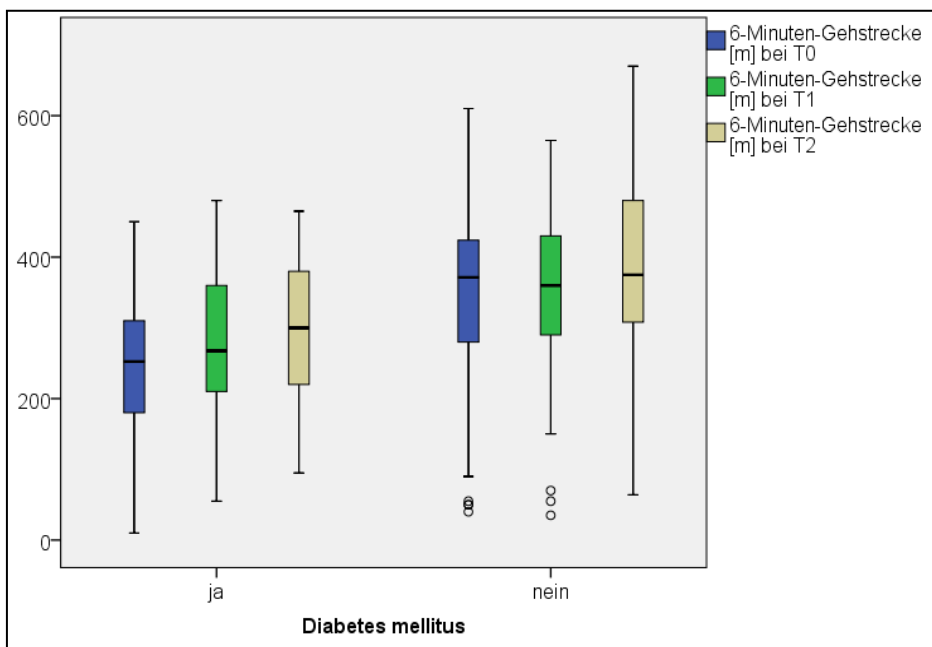


Abb. 4.2.2: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Patienten mit einer CTEPH-Erkrankung und einem Diabetes mellitus nannten im Rahmen der Erstuntersuchung, wie auch die PAH-Patienten mit dieser Komorbidität, signifikant höhere Borg-Dyspnoe-Werte im Anschluss an den 6-Minuten-Gehtest (Mann-Whitney-U-Test: $U=56$, $p=,045$). Der Median dieser Patienten lag bei 5,0 versus 3,0. Die Effektstärke betrug 0,33 und deutete damit auf einen mittleren Effekt hin. In den Untersuchungen, die mit einem etwa viermonatigen Abstand folgten, litten Diabetes mellitus Betroffene stärker (Median=6,0) unter Dyspnoe als Nichtbetroffene (Median=4,0). Allerdings konnte hier keine Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test aufgezeigt werden (Mann-Whitney-U-Test: $U=48,5$, $p=,104$). Bei der T2-Untersuchung gaben drei der fünf Personen mit der Stoffwechselerkrankung an, keinerlei Dyspnoe nach der sechsminütigen Belastung zu verspüren. Die Tabellen 4.2.3 und 4.2.4 stellen die erhobenen Borg-Dyspnoe-Werte nach der Belastung und in Ruhe dar. Die

Abbildung 4.2.3 verdeutlicht die Verteilung der Borg-Dyspnoe-Werte bei Belastungsende.

Tabelle 4.2.3: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Diabetes mellitus | T | N mit/ohne Komorbidität | Median BDS Bel. mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------------|---|---|------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 7/31 | 5,0/3,0 | 27,0/17,8 | 56,0 | -2,0 | ,045 | 0,33 |
| | T1 | 6/28 | 6,0/4,0 | 23,4/16,2 | 48,5 | -1,6 | ,104 | - |
| | T2 | 5/27 | 0/3,0 | 14,0/17,0 | 55,0 | -0,7 | ,504 | - |

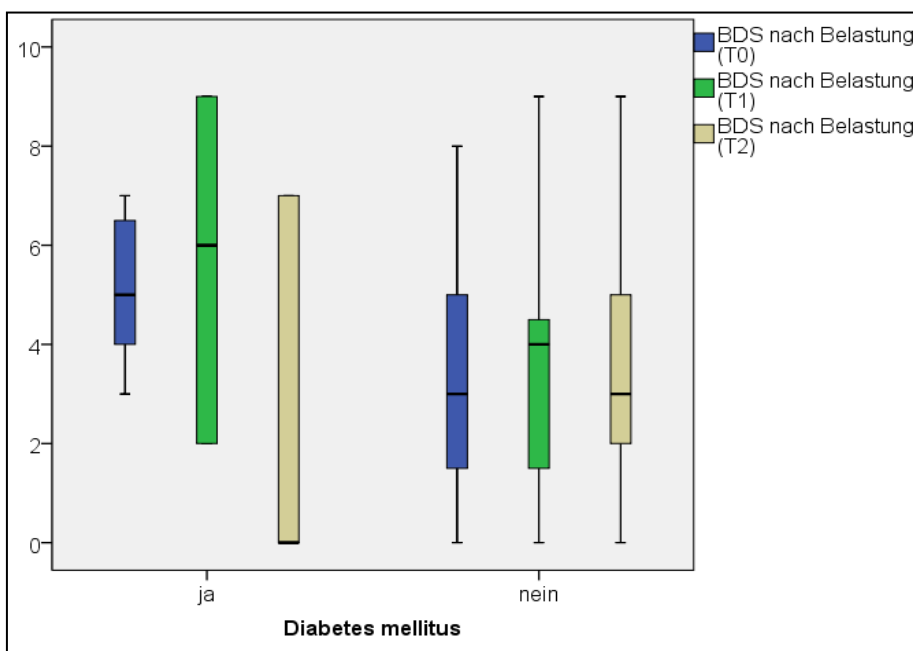


Abb. 4.2.3: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Tabelle 4.2.4: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten;
Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Diabetes mellitus | T | N mit/ohne Komorbidität | Median BDS in Ruhe mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------------|--|---|------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 7/31 | 2,0/0 | 25,5/18,5 | 66,5 | -1,9 | ,055 | - |
| | T1 | 5/26 | 0/0 | 16,9/15,8 | 60,5 | -0,3 | ,771 | - |
| | T2 | 5/25 | 0/0 | 15,0/15,6 | 60,0 | -0,2 | ,851 | - |

Obwohl kein signifikanter Unterschied der medianen zurückgelegten Gehstrecke der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nachgewiesen werden konnte, deuten die Daten, wie auch die der PAH-Patienten mit Diabetes mellitus, auf eine schlechtere Leistungsfähigkeit der von der Stoffwechselerkrankung Betroffenen hin. Die genauen Werte sind in Tabelle 4.2.5 ersichtlich.

Tabelle 4.2.5: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der CTEPH -Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten;
Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Diabetes mellitus | T | N mit/ohne Komorbidität | Median 6-MWT [m] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------------|--|---|------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 7/31 | 190,0/340,0 | 13,0/21,0 | 63,0 | -1,7 | ,086 | - |
| | T1 | 6/29 | 260,0/340,0 | 13,8/18,9 | 61,5 | -1,1 | ,264 | - |
| | T2 | 5/26 | 300,0/365,0 | 12,3/16,7 | 46,5 | -1,0 | ,320 | - |

Das Boxplot-Diagramm in Abbildung 4.2.4 stellt die Verteilung der zurückgelegten 6-Minuten-Gehstrecken im Rahmen der T0-, T1- und T2-Untersuchung dar.

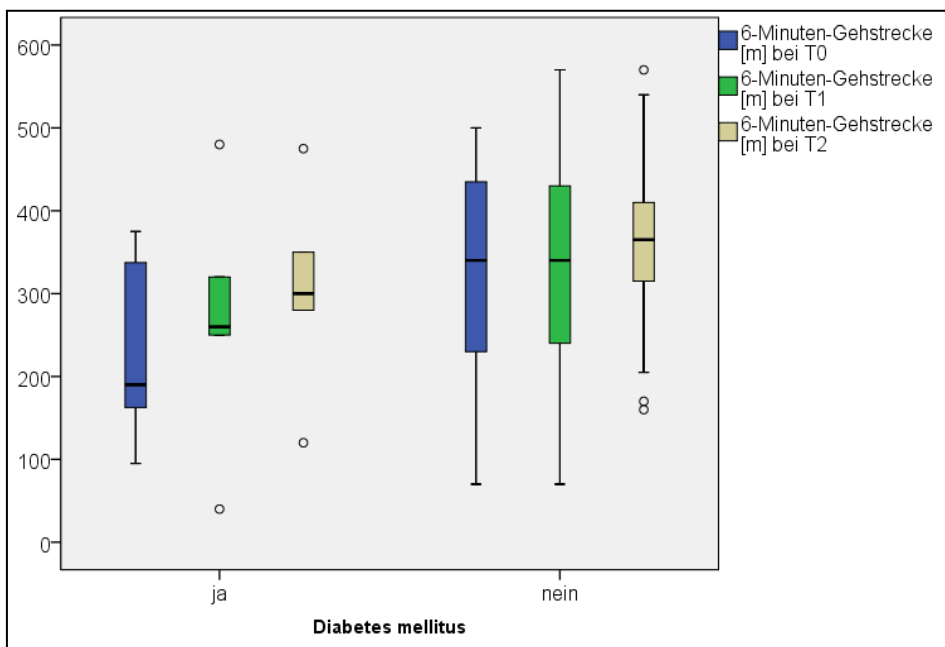


Abb. 4.2.4: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

4.2.2 Komorbidität: arterielle Hypertonie

Die PAH-Patientengruppe, welche eine arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung aufwies, schnitt im 6-Minuten-Gehtest bei der T1-Untersuchung signifikant besser ab, als Patienten ohne einen systemischen Bluthochdruck. Demnach legten Betroffene nicht nur eine signifikant längere Strecke (Median=352,5m; Mann-Whitney-U-Test: $U=807$, $p=,036$) zurück, sondern klagten im Anschluss an diese Belastung auch signifikant weniger über Dyspnoe-Beschwerden (Median=3,8; Mann-Whitney-U-Test: $U=675,5$, $p=,018$). Die Effektstärken nach Cohen deuteten mit 0,21 und 0,24 bei beiden untersuchten Parametern auf schwache Effekte hin. Im Rahmen der Erstuntersuchung und der T2-Untersuchung zeigten sich keine signifikanten

Unterschiede, dennoch erzielte die Gruppe der Betroffenen auch zu diesen Untersuchungszeitpunkten bessere Leistungen.

Tabelle 4.2.6: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten;

Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Arterielle Hypertonie | T | N mit/ohne Komorbidität | Median 6-MWT [m] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------|---|--------------------------------------|--------|------|--------|----------------|
| | T0 | 72/32 | 320,0/295,0 | 53,64/49,94 | 1070,0 | -0,6 | ,563 | - |
| | T1 | 66/33 | 352,5/300,0 | 54,27/41,45 | 807,0 | -2,1 | ,036 | 0,21 |
| | T2 | 60/27 | 372,5/340,0 | 46,73/37,93 | 646,0 | -1,5 | ,132 | - |

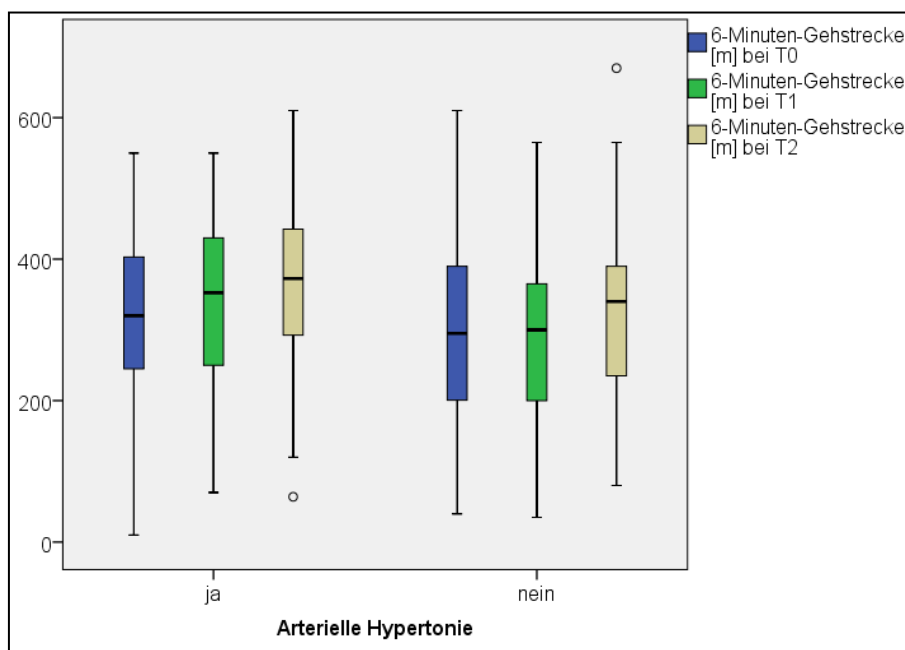


Abb. 4.2.5: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Tabelle 4.2.7: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Arterielle Hypertonie | T | N mit/ohne Komorbidität | Median BDS nach Bel. mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------|---|--------------------------------------|-------|------|--------|----------------|
| | T0 | 60/29 | 4,5/4,0 | 44,70/45,62 | 852,0 | -0,2 | ,873 | - |
| | T1 | 62/31 | 3,8/5,0 | 42,40/56,21 | 675,5 | -2,4 | ,018 | 0,24 |
| | T2 | 60/26 | 3,0/3,5 | 41,27/48,65 | 646,0 | -1,3 | ,198 | - |

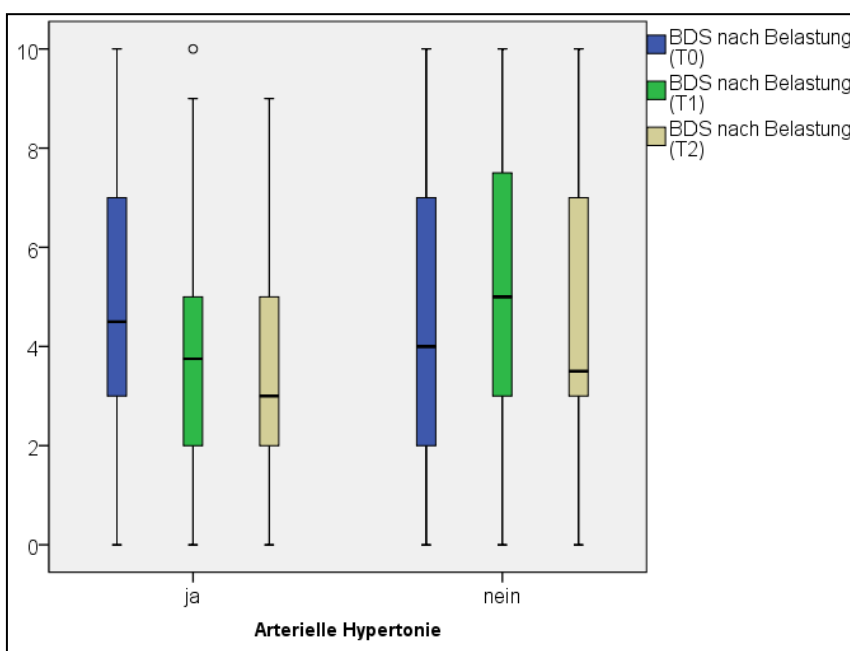


Abb. 4.2.6: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Außerdem konnte bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie eine signifikant größere Fläche des linken Vorhofs in der Echokardiographie der T0-Untersuchung gesehen werden. Der Median dieser Patientengruppe lag bei 20,6 cm². Im Vergleich hierzu wurde die mediane linksatriale Fläche der nicht

betroffenen Patienten mit 16,0 cm² angegeben (Mann-Whitney-U-Test; U=736,5, p=,013, r=0,25). Dies ließ sich auch in den Folgeuntersuchungen feststellen, wie der Tabelle 4.2.8. zu entnehmen ist.

Tabelle 4.2.8: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Arterielle Hypertonie | T | N mit/ohne Komorbidität | Median LA-Fläche [cm ²] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|---|-----------|-------------------------------|--|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 69/31 | 20,6/16,0 | 55,33/39,76 | 736,5 | -2,5 | ,013 | 0,25 |
| | T1 | 61/30 | 21,3/19,8 | 48,34/38,52 | 744,0 | -1,4 | ,149 | - |
| | T2 | 61/26 | 20,7/18,9 | 46,34/38,52 | 650,5 | -1,3 | ,186 | - |

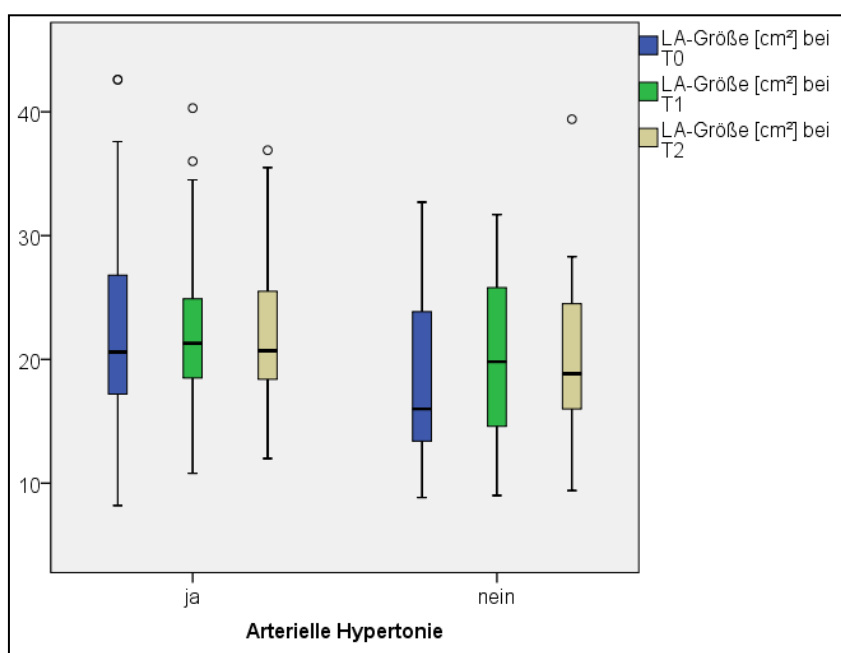


Abb. 4.2.7: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Auch der Quotient der Fläche des rechten und linken Atriums (RA/LA) zeigte signifikante Unterschiede zu den Untersuchungszeitpunkten T0 und T1. Dieser fiel mit 0,96 versus 1,07 (T0) und 0,92 versus 1,07 (T1) bei Patienten mit einem systemischen Hypertonus signifikant kleiner aus, was maßgeblich auf die Größenunterschiede des linken Vorhofs zurückzuführen ist. Allerdings glichen sich die Mediane des Quotienten in der T2-Untersuchung wieder an. Die Entwicklung der Werte zeigt die Tabelle 4.2.9.

Tabelle 4.2.9: RA/LA-Quotient der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Arterielle Hypertonie | T | N mit/ohne Komorbidität | Median RA/LA mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|---|-----------|-------------------------------|--|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 67/31 | 0,96/1,07 | 45,27/58,65 | 755,0 | -2,2 | ,030 | 0,22 |
| | T1 | 61/30 | 0,92/1,07 | 41,59/54,97 | 646,0 | -2,3 | ,023 | 0,24 |
| | T2 | 62/26 | 0,96/0,95 | 42,85/48,42 | 704,0 | -0,9 | ,351 | - |

Des Weiteren wiesen Patienten mit einer arteriellen Hypertonie signifikant niedrigere mPAP-Werte bei der Basisuntersuchung auf (Median=35,5 mmHg) als Patienten ohne diese Komorbidität (Median=41,5 mmHg; Mann-Whitney-U-Test: U=1073,5, p=,044). Die Effektstärke nach Cohen stellte sich allerdings als schwach heraus (r=0,19).

Tabelle 4.2.10: mPAP [mmHg] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Arterielle Hypertonie | T | N mit/ohne Komorbidität | Median mPAP [mmHg] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|---|-----------|-------------------------------|---|---|--------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 78/36 | 35,5/41,5 | 53,26/66,68 | 1073,5 | -2,0 | ,044 | 0,19 |
| | T1 | 10/10 | 36,5/41,0 | 9,20/11,80 | 37,0 | -1,0 | ,353 | - |
| | T2 | 10/2 | 37,0/37,0 | 6,45/6,75 | 9,5 | -0,1 | ,909 | - |

Im Gegensatz zu den Auswertungen der PAH-Patienten konnte in der Gruppe der CTEPH-Patienten kein signifikanter Einfluss der arteriellen Hypertonie auf die 6-Minuten-Gehstrecke und den anschließend erhobenen Borg-Dyspnoe-Score gesehen werden.

In der Abbildung 4.2.8 und 4.2.9 sind die Mediane des Borg-Dyspnoe-Scores sowie der zurückgelegten Strecke der CTEPH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie mittels Boxplot-Diagramm gegenübergestellt.

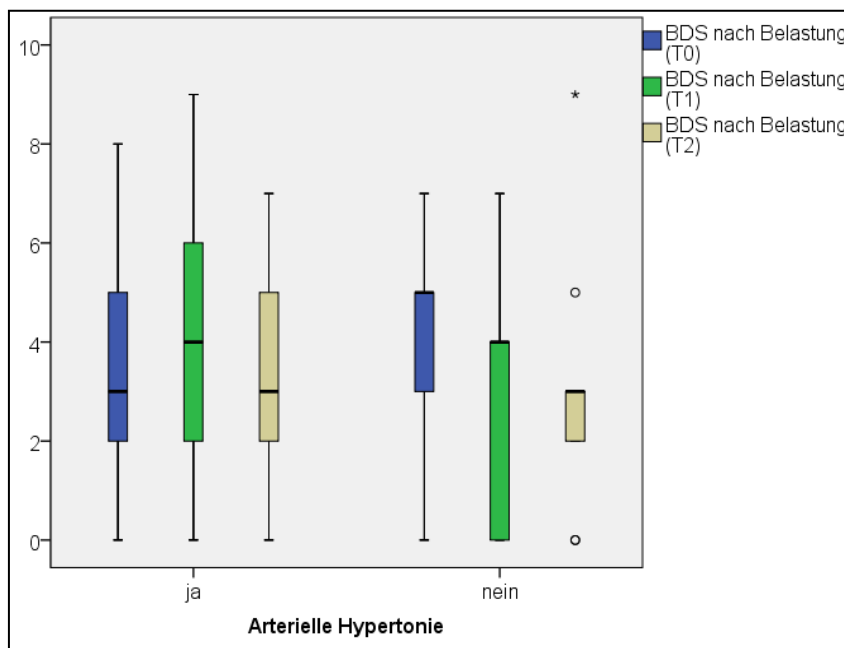


Abb. 4.2.8: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der CTEPH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

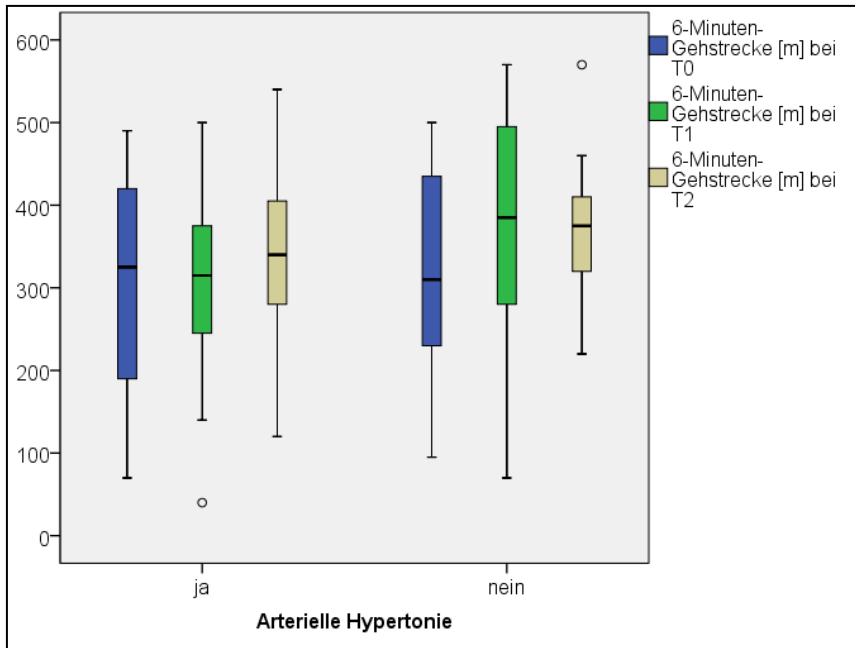


Abb. 4.2.9: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der CTEPH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Ein signifikanter Unterschied der Gruppen zeigte die nicht-parametrische Testung mittels Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich der TAPSE-Werte im Rahmen der T2-Untersuchung.

Hierbei wiesen Patienten mit einem Bluthochdruck signifikant niedrigere TAPSE-Werte auf (Median=19,0) als die CTEPH-Erkrankten ohne diese Komorbidität (Median=22,0; Mann-Whitney-U-Test: $U=62,5$, $p=,036$, $r=0,38$). Sowohl in der T0-, als auch der T1-Untersuchung konnten niedrigerer TAPSE-Werte der Patienten mit einer arteriellen Hypertonie festgestellt werden. Insgesamt stieg dieser ein halbes Jahr nach Diagnosestellung leicht an, um dann wieder auf ein höheres Niveau als bei Erstuntersuchung abzusinken. Der genaue Verlauf der medianen TAPSE-Werte kann der Tabelle 4.2.11 entnommen werden.

Tabelle 4.2.11: TAPSE-Werte [mm] der CTEPH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Arterielle Hypertonie | T | N mit/ohne Komorbidität | Median TAPSE [mm] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|---|-----------|-------------------------------|---|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 26/13 | 17,0/19,0 | 18,1/23,8 | 120,0 | -1,5 | ,143 | - |
| | T1 | 21/11 | 20,0/24,0 | 14,3/20,7 | 69,5 | -1,8 | ,067 | - |
| | T2 | 19/12 | 19,0/22,0 | 13,3/20,3 | 62,5 | -2,1 | ,036 | 0,38 |

4.2.3 Komorbidität: koronare Herzkrankheit

Bei der Erstuntersuchung gaben PAH-Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit höhere Borg-Dyspnoe-Werte in Ruhe an (Median=1,0) als Patienten ohne diese Begleiterkrankung (Median=0; Mann-Whitney-U-Test: U=567, p=,042). Die Effektstärke nach Cohen lag bei r=0,22 und entspricht somit einem schwachen Effekt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Auswertung der T1- oder der T2-Untersuchung.

Tabelle 4.2.12: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der PAH-Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Koronare Herzkrankheit | T | N mit/ohne Komorbidität | Median BDS in Ruhe mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|--|-----------|-------------------------------|--|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 23/66 | 1,0/0 | 53,4/42,1 | 567,0 | -2,0 | ,042 | 0,22 |
| | T1 | 25/68 | 0/0 | 51,8/45,2 | 730,5 | -1,1 | ,294 | - |
| | T2 | 24/60 | 0/0 | 37,9/44,3 | 610,5 | -1,3 | ,190 | - |

Die Fläche des rechten Atriums der CTEPH-Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit erwies sich in allen drei Untersuchungen als deutlich größer als die der Patienten ohne koronare Herzkrankheit. Ein signifikanter Unterschied

konnte jedoch lediglich bei der T1-Untersuchung eruiert werden (Mann-Whitney-U-Test: $U=35$, $p=,038$, $r=0,37$), wie der Tabelle 4.2.13 entnommen werden kann.

Tabelle 4.2.13: Rechtsatriale Fläche [cm²] der CTEPH-Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Koronare Herzkrankheit | T | N mit/ohne Komorbidität | Median RA-Fläche [cm ²] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|--|-----------|-------------------------------|--|---|------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 7/33 | 26,2/19,3 | 24,4/19,7 | 88,0 | -1,0 | ,328 | - |
| | T1 | 6/26 | 26,3/18,6 | 23,7/14,9 | 35,0 | -2,1 | ,038 | 0,37 |
| | T2 | 8/22 | 24,3/21,4 | 17,1/14,9 | 75,5 | -0,6 | ,558 | - |

4.2.4 Komorbidität: COPD

PAH-Betroffene mit einer COPD litten bei der T1-Untersuchung signifikant stärker unter Atemnotbeschwerden (Median = 6,0) als Patienten ohne diese Begleiterkrankung (Median = 4,0; Mann-Whitney-U-Test: $U=251$, $p=,039$, $r=0,21$).

Tabelle 4.2.14: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: COPD | T | N mit/ohne Komorbidität | Median BDS nach Bel. mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|-----------------------|-----------|-------------------------------|--|---|-------|------|--------|-------------------|
| | T0 | 11/78 | 3,0/4,0 | 44,0/45,2 | 417,5 | -0,1 | ,885 | - |
| | T1 | 10/83 | 6,0/4,0 | 63,4/45,0 | 251,0 | -2,1 | ,039 | 0,21 |
| | T2 | 9/77 | 5,0/3,0 | 51,5/42,6 | 274,5 | -1,0 | ,300 | - |

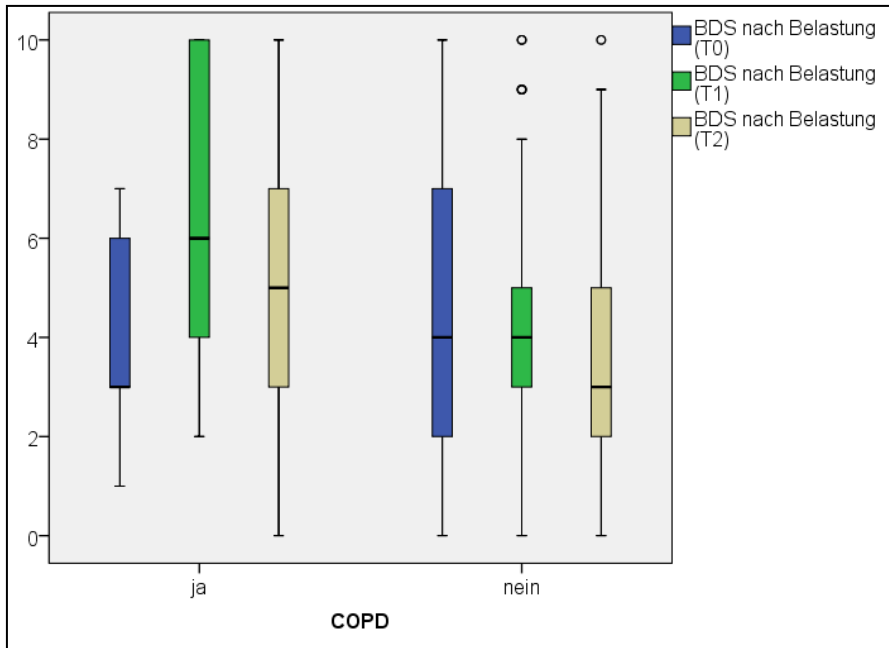


Abb. 4.2.10: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Sowohl der rechte, als auch der linke Vorhof stellte sich bei PAH-Patienten mit einer COPD im Mittel zu allen drei Untersuchungszeitpunkten echokardiographisch größer dar, als bei PAH-Patienten, die nicht an einer COPD erkrankt waren. Der Vergleich der medianen Fläche des linken Atriums der zwei Patientengruppen erwies sich im Mann-Whitney-U-Test bei der Erstuntersuchung als signifikant, ebenso der des rechten Vorhofes bei der T0- und T2-Untersuchung. Die Effektstärken nach Cohen lagen jeweils im schwachen Bereich.

Tabelle 4.2.15: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: COPD | T | N mit/ohne Komorbidität | Median LA-Fläche [cm ²] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|-----------------------|-----------|-------------------------------|--|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 11/89 | 26,3/19,1 | 71,0/48,0 | 264,0 | -2,5 | ,013 | 0,25 |
| | T1 | 9/82 | 25,0/20,7 | 57,1/44,8 | 269,5 | -1,3 | ,186 | - |
| | T2 | 9/78 | 23,3/20,5 | 53,7/42,9 | 264,0 | -1,2 | ,225 | - |

Tabelle 4.2.16: Rechtsatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: COPD | T | N mit/ohne Komorbidität | Median RA-Fläche [cm ²] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|-----------------------|-----------|-------------------------------|--|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 11/97 | 31,2/21,9 | 78,0/51,8 | 275,5 | -2,6 | ,009 | 0,25 |
| | T1 | 10/85 | 24,3/21,0 | 58,1/46,8 | 324,5 | -1,2 | ,223 | - |
| | T2 | 10/79 | 25,9/21,1 | 61,0/43,0 | 235,5 | -2,1 | ,038 | 0,22 |

In den folgenden Diagrammen 4.2.11 und 4.2.12 sind die Mediane der Fläche des linken (LA) und des rechten Atriums (RA) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten der Patienten mit und ohne COPD dargestellt.

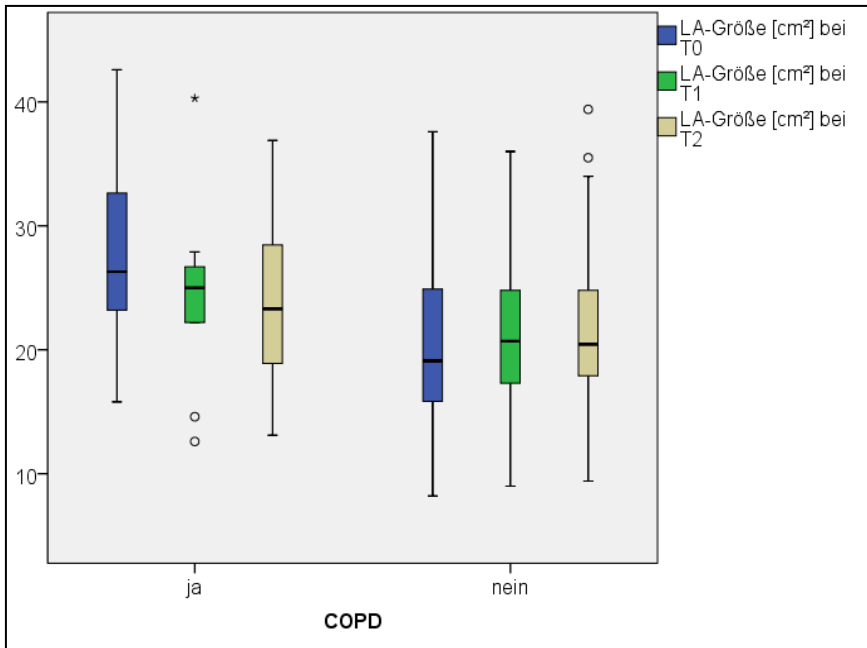


Abb. 4.2.11: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

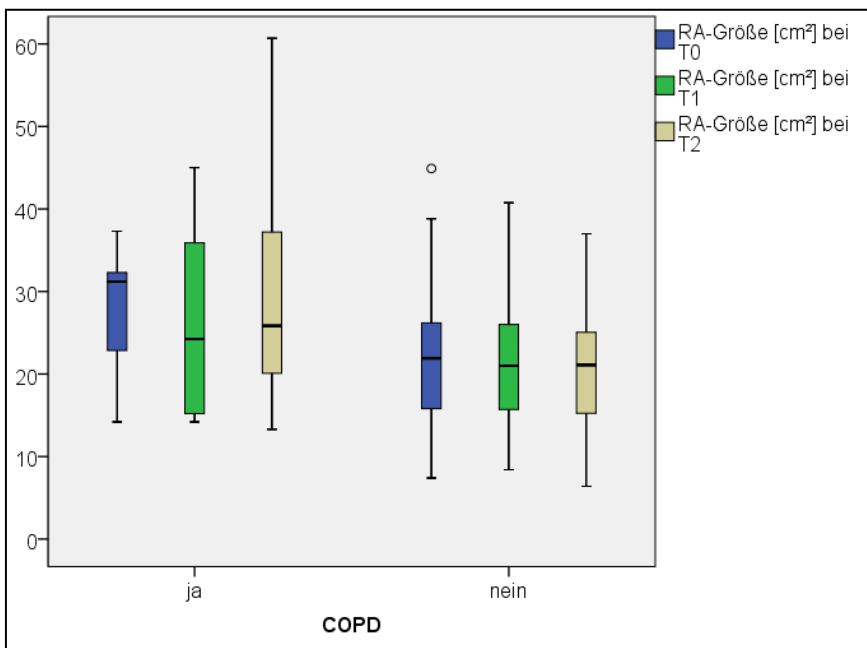


Abb. 4.2.12: Rechtsatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests bei der Gruppe der CTEPH-Patienten ergab keine signifikanten Unterschiede.

4.2.5 Komorbidität: Struma/Struma nodosa

Die Tabelle 4.2.17 zeigt, dass PAH-Patienten, die nicht von einer Struma/Struma nodosa betroffen waren, niedrigere mPAP-Werte in der Herzkatheteruntersuchung präsentierten (Median= 31,0 mmHg) als Patienten, bei denen eine Struma diagnostiziert worden war (Median= 39,0 mmHg; Mann-Whitney-U-Test: $U=535,5$, $p=,021$). Die Effektstärke nach Cohen lag im schwachen Bereich ($r=0,22$).

Tabelle 4.2.17: mPAP [mmHg] der PAH-Patienten mit und ohne Struma/Struma nodosa zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Struma/ Struma nodosa | T | N mit/ohne Komorbidität | Median mPAP [mmHg] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|--|-----------|-------------------------------|---|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 17/97 | 31,0/39,0 | 40,5/60,5 | 535,5 | -2,3 | ,021 | 0,22 |
| | T1 | 3/17 | 28,0/40,0 | 7,5/11,0 | 16,5 | -1,0 | ,358e | - |
| | T2 | 2/10 | 27,5/38,5 | 3,0/7,2 | 3,0 | -1,5 | ,182e | - |

Auch waren Patienten mit dieser Komorbidität signifikant stärker von Atemnot in Ruhe betroffen (Median=1,0, Median=0; Mann-Whitney-U-Test: $U=352,5$, $p=,020$, $r=0,25$).

Aufgrund der geringen Fallzahlen (Probanden mit CTEPH und Struma; $N=2$) wurde auf eine Darstellung der Ergebnisse der CTEPH-Patienten verzichtet.

4.2.6 Einfluss einer Mitralklappeninsuffizienz

Eine Insuffizienz der Mitralklappe ging mit signifikant höheren NT-proBNP-Werten (Mann-Whitney-U-Test: $U=398$; $p=,026$; $r=0,26$) der PAH-Patienten in der Basisuntersuchung einher. Auch in den folgenden Untersuchungen bestätigte sich diese Tendenz, wie aus der Tabelle 4.2.18 entnommen werden kann.

Tabelle 4.2.18: NT-proBNP-Wert [pg/ml] der PAH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Mitralklappeninsuffizienz | T | N mit/ohne Komorbidität | Median NT-proBNP [pg/ml] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|---------------------------|-----------|-------------------------|---|--------------------------------------|-------|------|--------|----------------|
| | T0 | 24/49 | 1840,5/ 1255,0 | 44,9/33,1 | 398,0 | -2,2 | ,026 | 0,26 |
| | T1 | 24/47 | 1485,5/ 1007,0 | 42,7/32,6 | 402,5 | -2,0 | ,050 | - |
| | T2 | 29/45 | 1334,0/ 925,0 | 43,6/33,6 | 475,5 | -2,0 | ,050 | - |

Außerdem wiesen PAH-Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz im Rahmen der T1- und der T2-Untersuchung signifikant größere linksatriale Flächen auf. Ungefähr vier Monate nach der Erstuntersuchung betrug der Median dieses Parameters der Patienten mit einer Insuffizienz 24,0 cm², wohingegen sich bei Patienten ohne diese Klappenpathologie eine mediane Fläche von 19,7 cm² herausstellte (Mann-Whitney-U-Test: U=597; p=,002). Die Effektstärke nach Cohen lag im mittleren Bereich (r=0,32).

Tabelle 4.2.19: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Mitralklappeninsuffizienz | T | N mit/ohne Komorbidität | Median LA-Fläche [cm ²] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|---------------------------|-----------|-------------------------|--|--------------------------------------|-------|------|--------|----------------|
| | T0 | 35/65 | 20,6/18,5 | 57,9/46,5 | 878,0 | -1,9 | ,061 | - |
| | T1 | 34/57 | 24,0/19,7 | 56,9/39,5 | 597,0 | -3,1 | ,002 | 0,32 |
| | T2 | 34/53 | 22,4/19,5 | 51,5/39,2 | 647,5 | -2,2 | ,027 | 0,24 |

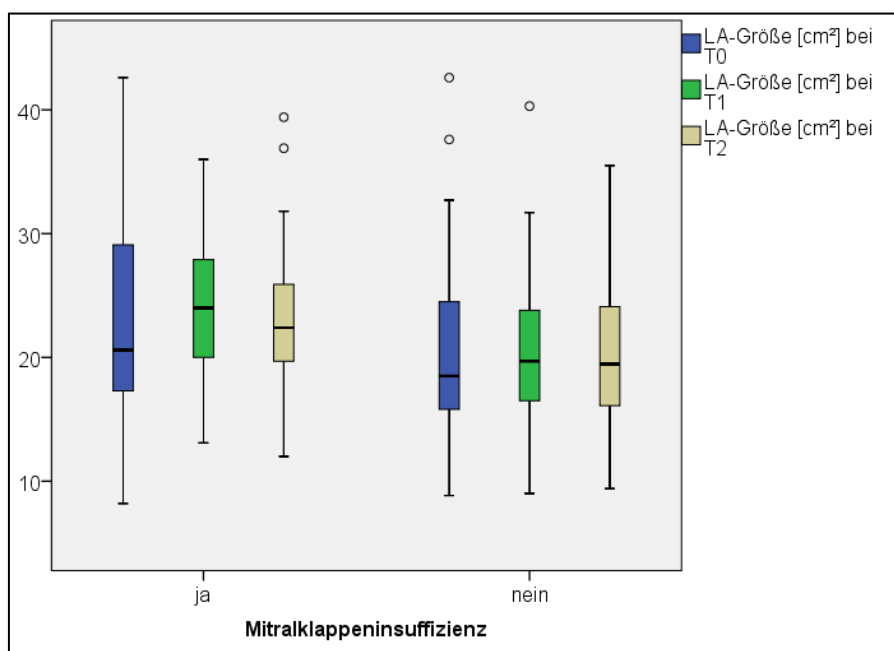


Abb. 4.2.13: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Die Ergebnisse der Erstuntersuchung der CTEPH-Gruppe zeigten, dass Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz sowohl vor (Mann-Whitney-U-Test: $U=67,0$; $p=,021$, $r=0,37$), als auch im Anschluss des 6-Minuten-Gehtests (Mann-Whitney-U-Test: $U=54,0$; $p=,017$; $r=0,39$) signifikant stärker von Atemnot betroffen waren. Die Effektstärken nach Cohen lagen in beiden Fällen im mittleren Bereich.

Tabelle 4.2.20: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der CTEPH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Mitralklappeninsuffizienz | T | N mit/ohne Komorbidität | Median BDS in Ruhe mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|---------------------------|-----------|-------------------------|---|--------------------------------------|------|------|--------|----------------|
| | T0 | 8/30 | 1,5/0 | 26,1/17,7 | 67,0 | -2,3 | ,021 | 0,37 |
| | T1 | 7/24 | 0/0 | 17,5/15,6 | 73,5 | -0,6 | ,550 | - |
| | T2 | 6/24 | 0/0 | 17,0/15,1 | 63,0 | -0,6 | ,529 | - |

Tabelle 4.2.21: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der CTEPH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Mitralklappeninsuffizienz | T | N mit/ohne Komorbidität | Median BDS nach Bel. mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|---------------------------|-----------|-------------------------|---|--------------------------------------|------|------|--------|----------------|
| | T0 | 8/30 | 5,5/3,0 | 27,8/17,3 | 54,0 | -2,4 | ,017 | 0,39 |
| | T1 | 6/26 | 6,0/3,5 | 23,3/15,7 | 57,5 | -1,9 | ,056 | - |
| | T2 | 6/26 | 2,5/3,0 | 14,5/17,0 | 66,0 | -0,6 | ,551 | - |

4.2.7 Komorbidität: Schlafapnoe-Syndrom

PAH-Patienten, die unter einem Schlafapnoe-Syndrom litten, wiesen bei der T2-Untersuchung signifikant geringere TAPSE-Werte (Median= 18,5mm) auf (Mann-

Whitney-U-Test: $U = 434,5$, $p = ,021$). Im Rahmen der Erstuntersuchung hingegen zeigten sich leicht höhere Werte (Median = 20,0 mm) als die der Patienten ohne diese Komorbidität (Median = 19,5 mm; Mann-Whitney-U-Test: $U = 996,0$, $p = ,746$).

Tabelle 4.2.22: TAPSE [mm] der PAH-Patienten mit und ohne Schlafapnoe zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Schlafapnoe | T | N mit/ohne Komorbidität | Median TAPSE [mm] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|------------------------------|-----------|-------------------------------|---|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 26/80 | 20,0/19,5 | 51,8/54,1 | 996,0 | -0,3 | ,746 | - |
| | T1 | 23/69 | 18,0/23,0 | 38,1/49,3 | 599,5 | -1,8 | ,080 | - |
| | T2 | 20/66 | 18,5/23,0 | 32,2/46,9 | 434,5 | -2,3 | ,021 | 0,25 |

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass sowohl PAH-Patienten als auch CTEPH-Patienten mit einer Schlafapnoe bei allen drei Untersuchungen eine größere linke Vorhoffläche in der echokardiographischen Darstellung präsentierten als Patienten, die nicht von dieser Begleiterkrankung betroffen waren. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikante Unterschiede bei der T1-Untersuchung der PAH-Patienten (Mann-Whitney-U-Test: $U = 526,0$, $p = ,031$). Die Effektstärke nach Cohen betrug 0,23 und lag somit lediglich im schwachen Bereich.

Tabelle 4.2.23: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne Schlafapnoe zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Schlafapnoe | T | N mit/ohne Komorbidität | Median LA-Fläche [cm ²] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|------------------------------|-----------|-------------------------------|--|---|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 26/74 | 22,4/19,4 | 54,7/49,0 | 852,0 | -0,9 | ,387 | - |
| | T1 | 22/69 | 23,9/20,2 | 56,6/42,6 | 526,0 | -2,2 | ,031 | 0,23 |
| | T2 | 20/67 | 23,7/20,0 | 52,4/41,5 | 501,5 | -1,7 | ,089 | - |

Wie bereits erwähnt stellte sich die Fläche des linken Atriums der CTEPH-Patienten mit der Komorbidität eines Schlafapnoe-Syndroms in den Untersuchungen echokardiographisch größer dar. Die nicht-parametrische Testung mittels Mann-Whitney-U-Test konnte signifikante Unterschiede bei der Erstuntersuchung und der Untersuchung nach etwa acht Monaten ermitteln. Die genauen Ergebnisse der Testung können der Tabelle 4.2.24 entnommen werden.

Tabelle 4.2.24: Linksatriale Fläche [cm²] der CTEPH-Patienten mit und ohne Schlafapnoe zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Schlafapnoe | T | N mit/ohne Komorbidität | Median LA-Fläche [cm ²] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|------------------------------|-----------|-------------------------------|--|---|------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 7/30 | 21,2/17,5 | 26,4/17,3 | 53,0 | -2,0 | ,044 | 0,33 |
| | T1 | 9/22 | 20,3/18,0 | 20,6/14,1 | 58,0 | -1,8 | ,074 | - |
| | T2 | 8/21 | 25,6/18,0 | 20,3/13,0 | 41,5 | -2,1 | ,36e | 0,39 |

4.2.8 Komorbidität: Niereninsuffizienz

Die Patientengruppe mit einer PAH und einer Funktionseinschränkung der Nieren wiesen in den Untersuchungen geringere TAPSE-Werte auf als Patienten, die nicht von einer Niereninsuffizienz betroffen waren. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte einen signifikanten Unterschied der Mediane bei der T2-Untersuchung (Mann-Whitney-U-Test: U=576,5, p=,006). In der Tabelle 4.2.25 sind die Ergebnisse der nicht-parametrischen Testung festgehalten. Die Abbildung 4.2.14 stellt die Verteilung der gemessenen TAPSE-Werte in einem Boxplot-Diagramm dar.

Tabelle 4.2.25: TAPSE [mm] der PAH-Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Niereninsuffizienz | T | N mit/ohne Komorbidität | Median TAPSE [mm] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|----------------------------------|----|-------------------------|--|--------------------------------------|--------|------|--------|----------------|
| | T0 | 41/65 | 17/20 | 46,6/57,8 | 1050,5 | -1,8 | ,067 | - |
| | T1 | 40/52 | 20/23 | 40,6/51,0 | 805,0 | -1,9 | ,064 | - |
| | T2 | 34/52 | 20/23 | 34,5/49,4 | 576,5 | -2,7 | ,006 | 0,29 |

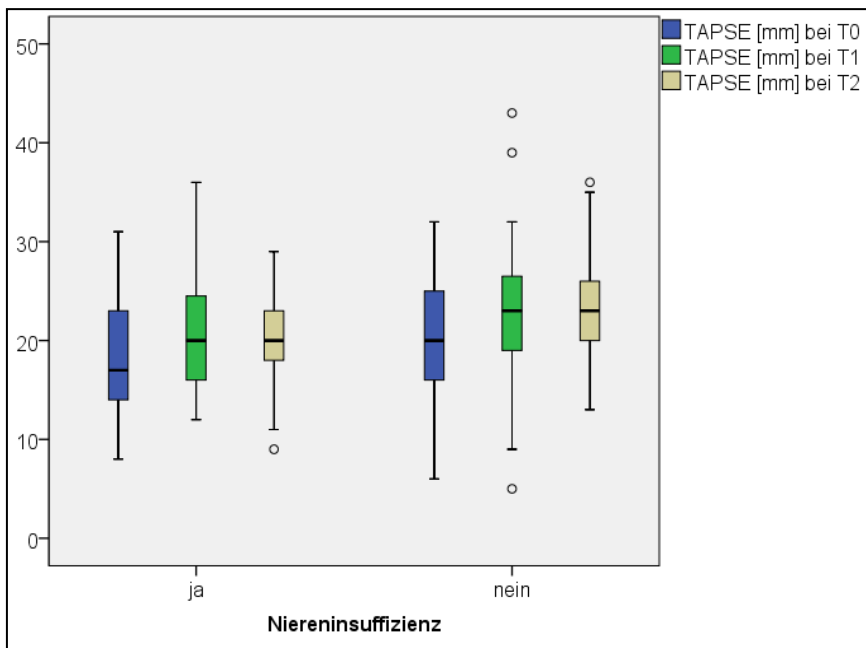


Abb. 4.2.14: TAPSE-Werte [mm] der PAH-Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Außerdem legten PAH-Patienten mit einer bestehenden Niereninsuffizienz kürzere Strecken innerhalb der vorgegebene sechs Minuten zurück (siehe Tabelle 4.2.26). Dieser Unterschied der Mediane erwies sich bei der T2-Untersuchung als signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $U=620,5$, $p=,015$).

Tabelle 4.2.26: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Nieren- insuffizienz | T | N mit/ohne Komorbidität | Median 6-MWT [m] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|--|-----------|-------------------------------|--|---|--------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 43/61 | 300/340 | 48,7/55,2 | 1149,5 | -1,1 | ,285 | - |
| | T1 | 41/58 | 320/355 | 43,5/54,6 | 920,5 | -1,9 | ,056 | - |
| | T2 | 34/53 | 330/380 | 35,8/49,3 | 620,5 | -2,4 | ,015 | 0,26 |

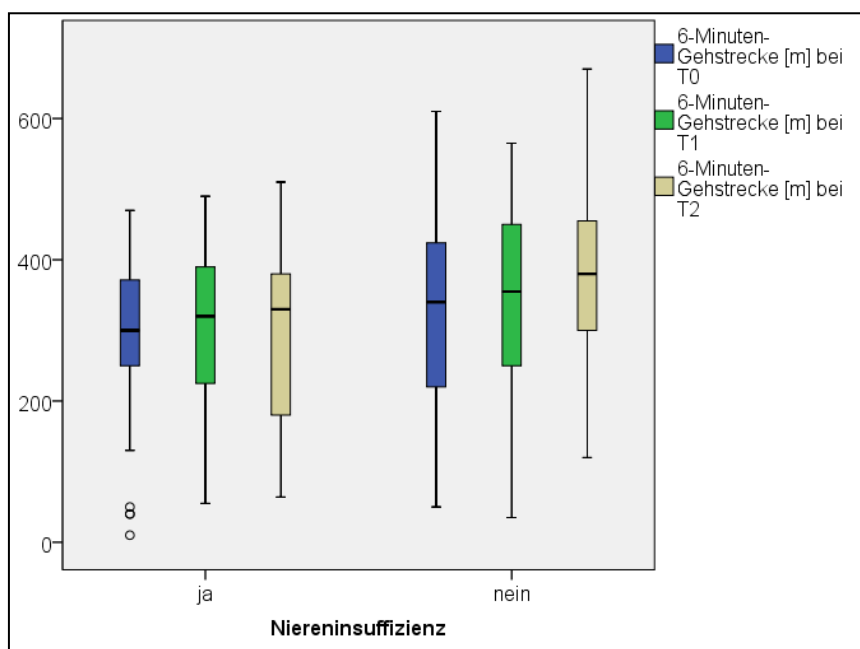


Abb. 4.2.15: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

Die Auswertungen des Mann-Whitney-U-Test am CTEPH-Kollektiv zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

4.2.9 Einfluss einer Trikuspidalklappeninsuffizienz

PAH-Patienten mit einer Insuffizienz der Trikuspidalklappe nannten bei Befragung höhere Borg-Dyspnoe-Scores in Ruhe als Nichtbetroffene. Die meisten Patienten beider Gruppen gaben an, keinerlei Atemnot in Ruhe zu verspüren, sodass der Median des Borg-Dyspnoe-Scores der Gruppen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten bei null zu liegen kommt. Die genannten Werte bei der T2-Untersuchung unterschieden sich laut Mann-Whitney-U-Test signifikant voneinander (siehe Tabelle 4.2.27).

Tabelle 4.2.27: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der PAH-Patienten mit und ohne Trikuspidalklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Trikuspidal- klappen- insuffizienz | T | N mit/ohne TK- Insuffizienz | Median BDS in Ruhe mit /ohne TK- Insuffizienz | Mittlerer Rang mit/ohne TK- Insuffizienz | U | Z | p- Wert | Effektstärke r |
|--|-----------|--------------------------------------|---|--|-------|------|------------|-------------------|
| | T0 | 52/37 | 0/0 | 46,3/43,2 | 897,0 | -0,6 | ,541 | - |
| | T1 | 57/35 | 0/0 | 45,9/47,5 | 962,0 | -0,3 | ,740 | - |
| | T2 | 59/25 | 0/0 | 46,8/32,4 | 484,0 | -3,0 | ,003 | 0,33 |

Bereits bei Erstvorstellung in der Lungenhochdruckambulanz litten die 73 betroffenen PAH-Patienten stärker unter körperlichen Einschränkungen als die Patienten ohne die Klappenpathologie. Dies lässt sich durch den Vergleich der WHO-Funktionsklassen verdeutlichen und ist der folgenden Tabelle 4.2.28 zu entnehmen.

Tabelle 4.2.28: WHO-Funktionsklasse der PAH-Patienten mit und ohne Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

| | | Trikuspidalklappeninsuffizienz | |
|--------|-----|--------------------------------|-------------|
| | | ja | nein |
| WHO-FC | I | 1 (1,4 %) | 2 (4,9 %) |
| | II | 4 (5,5 %) | 7 (17,1 %) |
| | III | 65 (89,0 %) | 31 (75,6 %) |
| | IV | 3 (4,1 %) | 1 (2,4 %) |
| Gesamt | | 73 | 41 |

Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Einfluss einer Trikuspidalklappeninsuffizienz auf die untersuchten Parameter im CTEPH-Kollektiv nachgewiesen werden.

4.2.10 Komorbidität: Hypothyreose

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Einfluss der Hypothyreose auf die untersuchten Parameter der PAH-Patienten. CTEPH-Patienten, die nicht von einer Hypothyreose betroffen waren, konnten im 6-Minuten-Gehtest bei allen drei Untersuchungsterminen eine längere Strecke zurücklegen als Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion. Der Unterschied erwies sich bei der T2-Untersuchung als signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $U=48,5$, $p=,049$).

Tabelle 4.2.29: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der CTEPH-Patienten mit und ohne Hypothyreose zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität: Hypothyreose | T | N mit/ohne Komorbidität | Median 6-MWT [m] mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|----------------------------|----|-------------------------|---|--------------------------------------|------|------|--------|----------------|
| | T0 | 10/28 | 210,0/357,5 | 13,9/21,5 | 83,5 | -1,9 | ,061 | - |
| | T1 | 9/26 | 320,0/340,0 | 14,4/19,2 | 84,5 | -1,2 | ,220 | - |
| | T2 | 8/23 | 305,0/375,0 | 10,6/17,9 | 48,5 | -2,0 | ,049 | 0,35 |

4.3 Einfluss der Komorbiditäten auf die Belastungsfähigkeit sowie klinische und hämodynamische Parameter der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie

Nachdem zuvor PAH- und CTEPH-Patienten gesondert betrachtet wurden, erfolgt nun die Analyse einer aus PAH- und CTEPH-Patienten gepoolten Gruppe. Diese wurden erneut unter dem Begriff der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie zusammengefasst. Anschließend wurde auch hier der Mann-Whitney-U-Test herangezogen, um Unterschiede der betrachteten Parameter zwischen den Gruppen mit und ohne entsprechende Komorbidität aufzudecken. Die nachfolgenden Tabellen zeigen die signifikanten Differenzen der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, T1 und T2.

Tabelle 4.3.1: Parameter mit signifikanter Differenz mit und ohne entsprechende Komorbidität zum Zeitpunkt T0 im Kollektiv der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität | Parameter mit sig. Differenz zum Zeitpunkt T0 | N mit/ohne Komorbidität | Median mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|---------------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------|-------|--------|----------------|
| Diabetes mellitus | BDS in Ruhe | 37/90 | 1/0 | 74,7/59,6 | 1268 | -2,43 | ,015 | 0,22 |
| | 6-MWT-Strecke | 45/97 | 250/365 m | 51,7/80,7 | 1294 | -3,90 | ,000 | 0,33 |
| | BDS nach Belastung | 37/90 | 5/3 | 80,3/57,3 | 1060 | -3,25 | ,001 | 0,29 |
| | LA-Fläche | 41/96 | 22,0/18,3 cm ² | 79,6/64,5 | 1532 | -2,05 | ,040 | 0,18 |
| Arterielle Hypertonie | LA-Fläche | 93/44 | 20,3/15,8 cm ² | 76,6/53,0 | 1343 | -3,24 | ,001 | 0,28 |
| | RA/LA-Quotient | 91/44 | 0,98/1,19 | 61,23/82,0 | 1386 | -2,89 | ,004 | 0,25 |
| KHK | LA-Fläche | 33/104 | 22,9/19,3 cm ² | 82,2/64,8 | 1281 | -2,19 | ,029 | 0,19 |
| COPD | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Lungenembolie | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Schlafapnoe-Syndrom | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Linksherzinsuffizienz | TAPSE | 6/139 | 15,5/19,0 mm | 40,1/74,4 | 220 | -1,96 | ,050 | 0,16 |
| Interstitielle Lungenerkrankung | TAPSE | 16/129 | 24,0/19,0 mm | 92,4/70,6 | 722 | -1,96 | ,050 | 0,16 |
| Asthma | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Niereninsuffizienz | BDS in Ruhe | 48/79 | 0,5/0 | 71,6/59,4 | 1530 | -2,10 | ,036 | 0,19 |
| | BDS nach Belastung | 48/79 | 5/3 | 72,1/59,1 | 1507 | -1,96 | ,050 | 0,17 |
| | VO2-max. | 34/67 | 11,8/13,0 ml/min/kg | 41,5/55,8 | 817 | -2,32 | ,020 | 0,23 |
| | TAPSE | 50/95 | 17,0/20,0 mm | 62,6/78,5 | 1853 | -2,18 | ,030 | 0,18 |
| | RA-Fläche | 52/96 | 24,6/20,5 cm ² | 84,0/69,4 | 2004 | -1,98 | ,048 | 0,16 |
| | NT-pro-BNP | 40/70 | 1664/950 pg/ml | 65,1/50,0 | 1017 | -2,38 | ,017 | 0,23 |
| Hypothyreose | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Struma/Struma nodosa | mPAP | 19/137 | 31,0/39,0 mmHg | 56,1/81,6 | 876 | -2,31 | ,021 | 0,18 |
| (PK-Insuffizienz) | BDS in Ruhe | 16/111 | 1,5/0 | 78,9/61,9 | 649 | -2,0 | ,046 | 0,18 |
| | mPAP | 22/134 | 42,0/37,0 mmHg | 96,0/75,6 | 1090 | -1,96 | ,050 | 0,16 |
| | NT-pro-BNP | 12/98 | 7997/1264 pg/ml | 75,0/53,1 | 354 | -2,24 | ,025 | 0,21 |
| (TK-Insuffizienz) | BDS nach Belastung | 74/53 | 5/3 | 69,9/55,8 | 1526 | -2,15 | ,031 | 0,19 |
| | VO2-max. | 59/42 | 12,0/13,0 ml/min/kg | 46,0/58,0 | 944 | -2,04 | ,042 | 0,20 |
| AK-Insuffizienz | - | - | - | - | - | - | - | - |
| MK-Insuffizienz | BDS nach Belastung | 38/89 | 5,0/3,0 | 77,4/58,3 | 1182 | -2,71 | ,007 | 0,24 |
| | LA-Fläche | 43/94 | 20,6/18,3 cm ² | 80,8/63,6 | 1512 | -2,36 | ,018 | 0,20 |
| | NT-pro-BNP | 30/80 | 1778/1201 pg/ml | 65,6/51,7 | 898 | -2,03 | ,042 | 0,19 |

Tabelle 4.3.2: Parameter mit signifikanter Differenz mit und ohne entsprechende Komorbidität zum Zeitpunkt T1 im Kollektiv der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität | Parameter mit sig. Differenz zum Zeitpunkt T1 | N mit/ohne Komorbidität | Median mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|---------------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------|-------|--------|----------------|
| Diabetes mellitus | 6-MWT-Strecke | 44/90 | 268/355 m | 52,7/74,7 | 1329 | -3,09 | ,002 | 0,27 |
| | BDS nach Belastung | 40/87 | 5/3 | 77,8/57,7 | 1188 | -2,90 | ,004 | 0,26 |
| Arterielle Hypertonie | LA-Fläche | 81/41 | 20,7/18,6 cm ² | 66,6/51,5 | 1252 | -2,22 | ,027 | 0,20 |
| KHK | RA-Fläche | 34/93 | 24,1/19,7 cm ² | 77,3/59,2 | 1131 | -2,45 | ,014 | 0,22 |
| | LA-Fläche | 32/90 | 23,5/19,7 cm ² | 73,3/57,3 | 1062 | -2,20 | ,028 | 0,20 |
| COPD | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Lungenembolie | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Schlafapnoe-Syndrom | LA-Fläche | 31/91 | 23,8/19,6 cm ² | 76,1/56,5 | 959 | -2,66 | ,008 | 0,24 |
| Linksherzinsuffizienz | NT-pro-BNP | 8/96 | 2183/1014 pg/ml | 74,3/50,7 | 210 | -2,12 | ,034 | 0,21 |
| Interstitielle Lungenerkrankung | BDS nach Belastung | 13/114 | 5/4 | 83,2/61,8 | 491 | -2,01 | ,045 | 0,18 |
| Asthma | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Niereninsuffizienz | 6-MWT-Strecke | 48/86 | 320/355 m | 58,5/72,5 | 1634 | -2,0 | ,046 | 0,17 |
| | NT-pro-BNP | 40/64 | 1486/1014 pg/ml | 60,1/47,7 | 976 | -2,04 | ,042 | 0,20 |
| Hypothyreose | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Struma/Strumadenosa | - | - | - | - | - | - | - | - |
| (PK-Insuffizienz) | RA/LA Quotient | 20/102 | 1,17/0,97 | 76,1/58,7 | 729 | -2,01 | ,044 | 0,18 |
| | NT-pro-BNP | 12/92 | 3605/1014 pg/ml | 74,5/49,6 | 289 | -2,68 | ,007 | 0,26 |
| (TK-Insuffizienz) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| AK-Insuffizienz | - | - | - | - | - | - | - | - |
| MK-Insuffizienz | LA-Fläche | 42/80 | 23,8/19,3 cm ² | 75,5/54,1 | 1091 | -3,17 | ,002 | 0,29 |
| | mPAP | 6/22 | 27,5/41,0 mmHg | 6,5/16,7 | 18 | -2,69 | ,007 | 0,51 |
| | NT-pro-BNP | 32/72 | 1430/1005 pg/ml | 61,9/48,3 | 851 | -2,12 | ,034 | 0,21 |

Tabelle 4.3.3: Parameter mit signifikanter Differenz mit und ohne entsprechende Komorbidität zum Zeitpunkt T2 im Kollektiv der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie; Mann-Whitney-U-Test

| Komorbidität | Parameter mit sig. Differenz zum Zeitpunkt T2 | N mit/ohne Komorbidität | Median mit /ohne Komorbidität | Mittlerer Rang mit/ohne Komorbidität | U | Z | p-Wert | Effektstärke r |
|---------------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------|-------|--------|----------------|
| Diabetes mellitus | 6-MWT-Strecke | 38/80 | 300/373 m | 46,2/65,8 | 1016 | -2,90 | ,004 | 0,27 |
| Arterielle Hypertonie | LA-Fläche | 80/36 | 20,9/18,5 cm ² | 62,7/49,1 | 1102 | -2,02 | ,043 | 0,19 |
| KHK | - | - | - | - | - | - | - | - |
| COPD | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Lungenembolie | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Schlafapnoe-Syndrom | TAPSE | 28/89 | 19,5/22,0 mm | 46,7/62,9 | 902 | -2,20 | ,028 | 0,20 |
| | RA-Fläche | 29/90 | 23,1/21,0 cm ² | 71,6/56,3 | 969 | -2,08 | ,038 | 0,19 |
| | LA-Fläche | 28/88 | 24,3/19,5 cm ² | 72,2/54,1 | 848 | -2,48 | ,013 | 0,23 |
| Linksherzinsuffizienz | 6-MWT-Strecke | 8/110 | 298/360 m | 35,5/61,3 | 248 | -2,06 | ,040 | 0,19 |
| Interstitielle Lungenerkrankung | TAPSE | 13/104 | 24,0/20,5 mm | 76,5/56,8 | 449 | -1,97 | ,048 | 0,18 |
| Asthma | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Niereninsuffizienz | 6-MWT-Strecke | 40/78 | 325/373 m | 48,3/65,3 | 1112 | -2,55 | ,011 | 0,23 |
| Hypothyreose | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Struma/Struma nodosa | BDS in Ruhe | 17/97 | 1/0 | 74,2/54,6 | 541 | -2,79 | ,005 | 0,26 |
| (PK-Insuffizienz) | BDS nach Belastung | 17/100 | 2/3 | 42,3/61,8 | 567 | -2,24 | ,025 | 0,21 |
| | NT-pro-BNP | 14/94 | 2826/1044 pg/ml | 72,8/51,8 | 402 | -2,35 | ,019 | 0,23 |
| (TK-Insuffizienz) | BDS_Ruhe | 76/38 | 0/0 | 61,8/48,9 | 1118 | -2,43 | ,015 | 0,23 |
| AK-Insuffizienz | BDS_Ruhe | 15/99 | 2/0 | 72,6/55,2 | 516 | -2,36 | ,018 | 0,22 |
| MK-Insuffizienz | BDS_Ruhe | 38/76 | 0/0 | 65,8/53,4 | 1129 | -2,35 | ,019 | 0,22 |
| | LA-Fläche | 40/76 | 22,9/19,0 cm ² | 70,2/52,3 | 1052 | -2,72 | ,007 | 0,25 |
| | NT-pro-BNP | 35/73 | 1366/1027 pg/ml | 63,0/50,4 | 980 | -1,96 | ,050 | 0,19 |

4.4 Überlebenszeitanalyse

4.4.1 Gesamtüberleben

Bis zum Endpunkt der „Follow-up-Periode“ am 01.10.2016 verstarben 122 der insgesamt 376 Patienten. Dies entsprach etwa einem Drittel (32,4 %) aller Patienten des Kollektivs. Die Tabelle 4.4.1 gibt die Anzahl der Personen wieder, die innerhalb des ersten, zweiten und des dritten Jahres bzw. im Anschluss an das dritte Jahr nach Erstvorstellung bzw. Diagnosestellung verstorben waren. Hierbei wird deutlich, dass die meisten Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Erstvorstellung verstarben.

Tabelle 4.4.1: Anzahl/Prozentsatz der Verstorbenen innerhalb der ersten drei Jahre bzw. danach

| | Anzahl | Prozent |
|---|--------|---------|
| Gestorben innerhalb des 1. Jahres nach Erstvorstellung | 35 | 28,7 |
| Gestorben innerhalb des 2. Jahres nach Erstvorstellung | 28 | 23,0 |
| Gestorben innerhalb des 3. Jahres nach Erstvorstellung | 26 | 21,3 |
| Gestorben nach Ende des 3. Jahres nach Erstvorstellung | 33 | 27,0 |
| Gesamt | 122 | 100 |

Bei den 122 verstorbenen Patienten handelte es sich um 50 Männer und 72 Frauen. Die mittlere Überlebenszeit der Verstorbenen betrug nach Erstvorstellung 27,3 Monate (SD= 20,6 Monate), was zwei Jahren und drei Monaten entspricht. Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten des Kollektivs lag bei 90,7 %, 83,3% bzw. 73,3 %. In der Tabelle 4.4.2 wird die Anzahl der verstorbenen Patienten innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen aufgezeigt. Die Tabelle 4.4.3 gibt die 1-, 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensraten dieser wieder.

Tabelle 4.4.2: Anzahl der Verstorbenen in den verschiedenen Diagnosegruppen

| | Diagnosegruppe | | | | | | |
|--|-----------------|--------------|---------------|----------------|---------------|-------------|--------------------------------------|
| | ohne PH N=99 | PAH N=114 | PH II N=26 | PH III N=77 | CTEPH N=42 | PH V N=8 | Belastungs- induzierte PH N=10 |
| gestorben innerhalb des 1. Jahres nach Erstvorstellung | 2 | 12 | 3 | 13 | 3 | 1 | 1 |
| gestorben innerhalb des 2. Jahres nach Erstvorstellung | 3 | 13 | 1 | 7 | 2 | 2 | 0 |
| gestorben innerhalb des 3. Jahres nach Erstvorstellung | 0 | 11 | 1 | 9 | 4 | 1 | 0 |
| gestorben nach Ende des 3. Jahres nach Erstvorstellung | 1 | 19 | 1 | 4 | 7 | 1 | 0 |
| Insgesamt gestorben | 6 | 55 | 6 | 33 | 16 | 5 | 1 |

Tabelle 4.4.3: 1-, 2- bzw. 3-Jahresüberlebensrate der einzelnen Diagnosegruppen

| | Diagnosegruppe | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------|--------------|---------------|----------------|---------------|-------------|--------------------------------------|
| | ohne PH N=99 | PAH N=114 | PH II N=26 | PH III N=77 | CTEPH N=42 | PH V N=8 | Belastungs- induzierte PH N=10 |
| 1-Jahres-Überlebensrate | 98,0 % | 89,5 % | 88,5 % | 83,1 % | 92,8 % | 87,5 % | 90,0 % |
| 2-Jahres-Überlebensrate | 95,0 % | 78,1 % | 84,6 % | 74,0 % | 88,1 % | 62,5 % | 90,0 % |
| 3-Jahres-Überlebensrate | 95,0 % | 68,4 % | 80,8 % | 62,3 % | 78,6 % | 50,0 % | 90,0 % |

Es starben insgesamt 62,5 % der PH V-Patienten, 48,2 % der PAH-Patienten, 42,8 % der PH III-Patienten, 38,1 % der CTEPH-Patienten sowie 23,1 % der PH II-Patienten. Im Vergleichskollektiv der Patienten ohne pulmonale Hypertonie verstarben 6,1 %.

4.4.2 Überleben der Patienten ohne pulmonale Hypertonie

Im Patientenkollektiv, in dem eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden konnte, starben 6 Personen innerhalb der „Follow-up-Periode“. Hiervon verstarb die Hälfte der Patienten im zweiten Jahr nach Erstvorstellung. Fünf der sechs Verstorbenen waren weiblichen Geschlechts. Die 1-, 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 98,0%, 95,0% bzw. 95,0%. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientengruppe konnte nicht bestimmt werden. Hierfür müsste ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum gewählt werden. Die mittlere Überlebenszeit betrug 92,7 Monate (SD=2,1), was 7 Jahren und 8,6 Monaten entspricht. Die folgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt sowohl die Überlebenszeitrate der Patientengruppe, welche nicht von einer pulmonalen Hypertonie betroffen war, als auch die der anderen PH-Patientengruppen zum Vergleich.

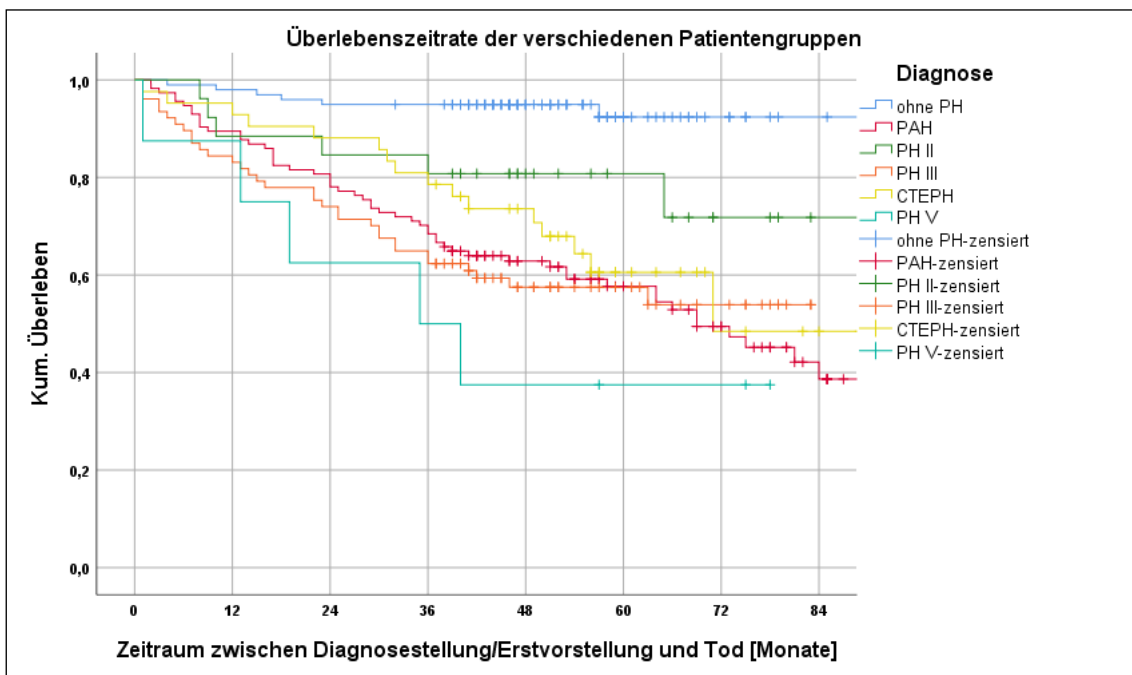


Abb. 4.4.1: Kaplan-Meier-Kurve der verschiedenen Patientengruppen

4.4.3 Überleben der PAH-Patienten

Wie bereits in der Tabelle 4.4.2 dargestellt, verstarben 55 (48,2%) der 114 PAH-Patienten innerhalb der „Follow-up-Periode“. Dabei handelte es sich um 36 Frauen und 19 Männer. Die 1-, 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate dieser Patientengruppe betrug 89,5%, 78,1% bzw. 68,4%. Die mediane Überlebenszeit der Verstorbenen lag bei 28,0 Monaten (IQR₂₅=13,0; IQR₇₅=46,0), wobei sich die kürzeste Überlebenszeit auf 2 Monate und die längste auf 84 Monate belief. 48 Personen der insgesamt 55 Verstorbenen wurden bei Erstvorstellung der WHO-Funktionsklasse III zugeordnet. Die Verteilung der verstorbenen Personen hinsichtlich ihrer WHO-Funktionsklassen Zugehörigkeit ist in Abbildung 4.4.2 dargestellt.

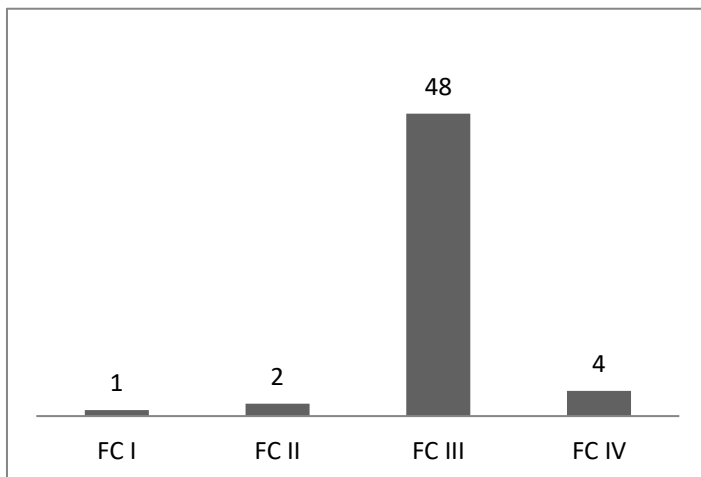


Abb. 4.4.2: Verteilung der verstorbenen PAH-Patienten bezüglich der WHO-Funktionsklasse bei Erstvorstellung in Anzahl der Personen

Der Zeitpunkt, an dem die Hälfte der Patienten verstorben waren, die mediane Überlebenszeit, wird durch die Kaplan-Meier-Kurve ersichtlich und liegt bei 69,0 Monaten (95-%-KI=53,3-84,7), also fünf Jahren und neun Monaten. Die Abbildung 4.4.3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der PAH-Patienten.

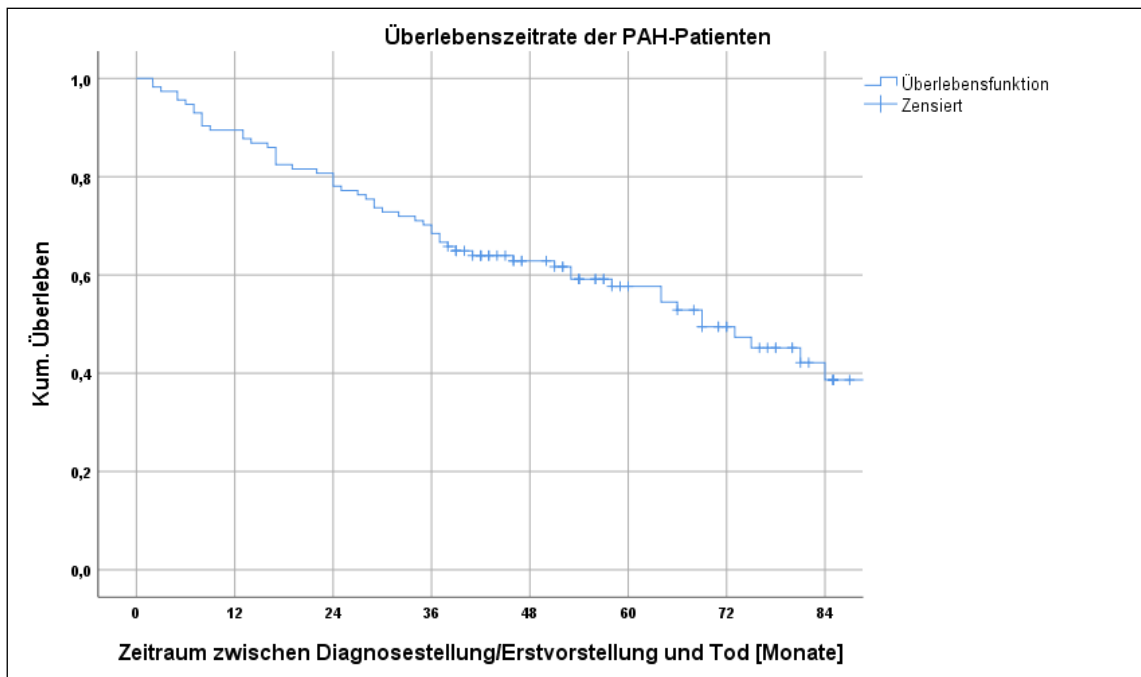


Abb. 4.4.3: Kaplan-Meier-Kurve der PAH-Patientengruppe

4.4.4 Überleben der CTEPH-Patienten

Aus der Gruppe der CTEPH-Patienten verstarben 16 (38,1 %) von 42 Personen innerhalb der „Follow-up-Periode“. 11 Patienten waren weiblichen und 5 Patienten männlichen Geschlechts. Wie auch im Kollektiv der PAH-Patienten befanden sich die meisten CTEPH-Patienten bei Erstvorstellung bereits in der WHO-FC-III.

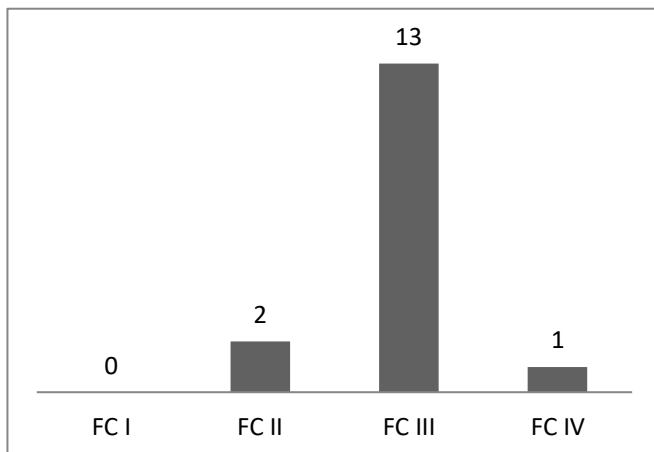


Abb. 4.4.4: Verteilung der verstorbenen CTEPH-Patienten bezüglich ihrer WHO-Funktionsklasse bei Erstvorstellung in Anzahl der Personen

Die 1-, 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate dieser Patientengruppe betrug 92,9 %, 88,1% bzw. 78,6 %. Somit war die Prognose der CTEPH-Patienten in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung besser als die der PAH-Patienten. Die Verstorbenen erreichten eine mediane Überlebenszeit von 34,0 Monaten (IQR25=16,00; IQR75=49,75), was circa 2 Jahren und 10 Monaten entspricht. Folglich lebten sie im Vergleich zu den verstorbenen PAH-Patienten ein halbes Jahr länger. Die Abbildung 4.4.5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der CTEPH-Patienten. Die mediane Überlebenszeit betrug 71 Monate, also 5 Jahre und 11 Monate. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 64,9 Monaten (95%-KI=55,5-74,3).

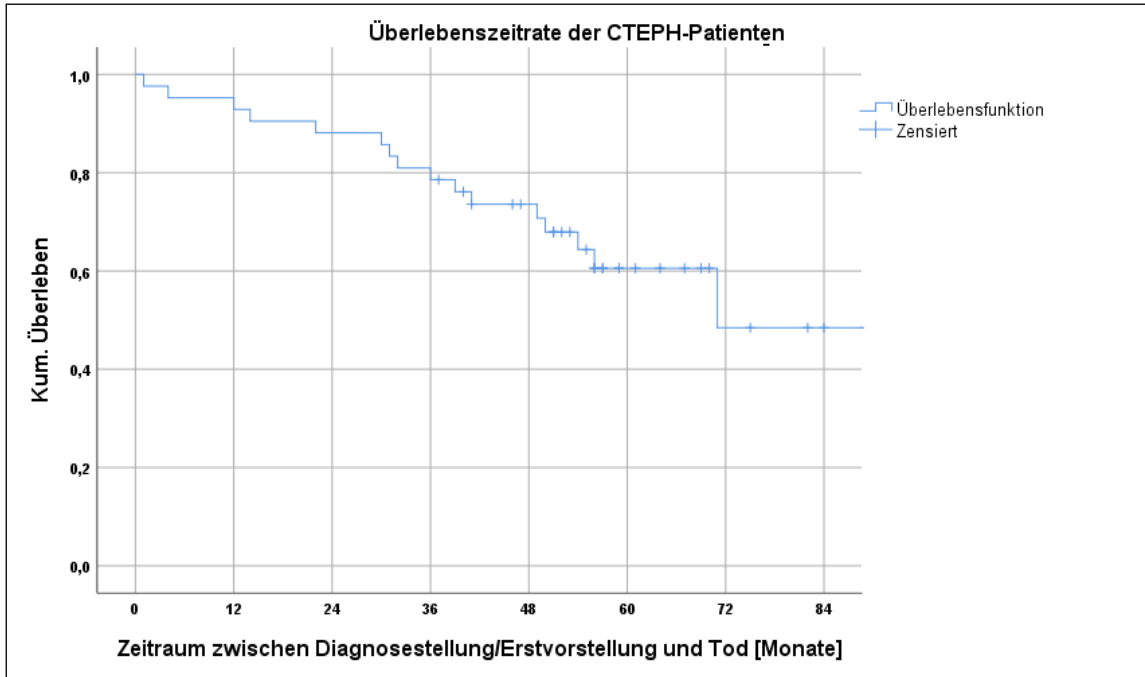


Abb. 4.4.5: Kaplan-Meier-Kurve der CTEPH-Patientengruppe

4.4.5 Überleben der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie

Die gepoolten Überlebensanalysen am Kollektiv der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie zeigten eine 1-, 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate dieser Patientengruppe von 90,4 %, 80,8% bzw. 71,2 %. Ebenfalls wurde eine mediane Überlebenszeit ermittelt, welche 71 Monate ab Diagnosestellung/Erstvorstellung betrug. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 63,8 Monaten (95-%-KI=58,2-69,6). Die Kaplan-Meier-Kurve dieser gepoolten Patientengruppe wird im Diagramm 4.4.6 ersichtlich, wobei auch die der Patienten ohne pulmonale Hypertonie zum Vergleich mit zur Darstellung kommt.

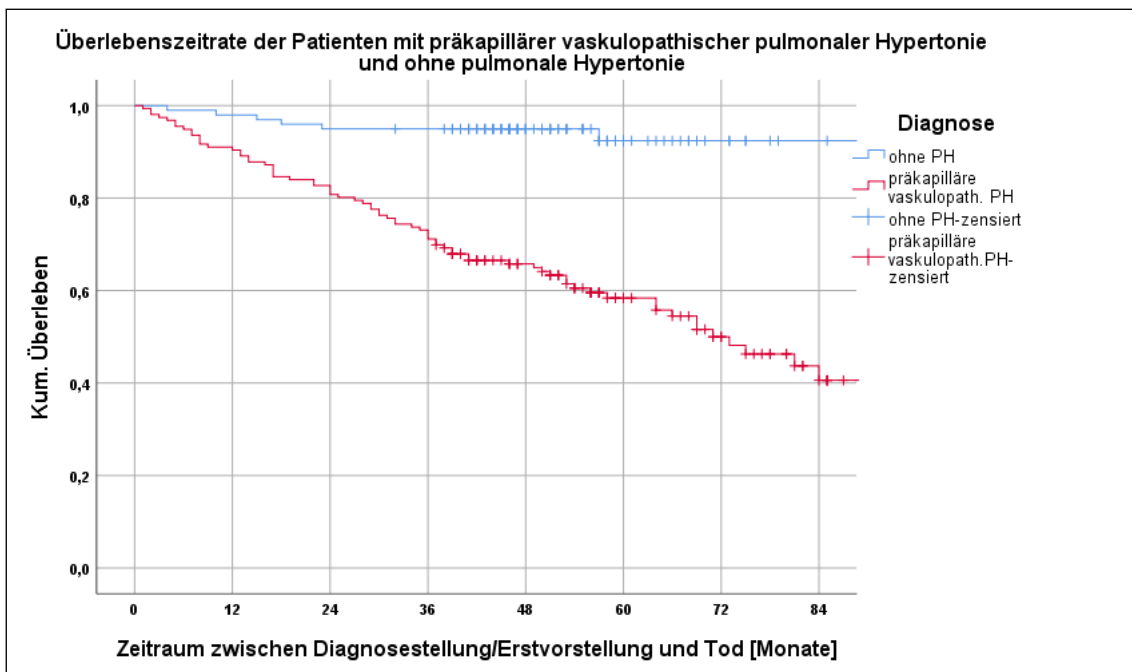


Abb. 4.4.6: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie und der Patienten ohne pulmonale Hypertonie

4.4.6 Überleben der PAH-, CTEPH- und der Patienten ohne pulmonale Hypertonie

Der direkte Vergleich der Überlebenszeitraten der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie wird durch die Darstellung der drei Kaplan-Meier-Kurven in der Abbildung 4.4.7 ermöglicht. Hierbei wird nochmals deutlich, dass die Diagnose einer PAH mit der ungünstigsten Überlebenszeitrate verknüpft war.

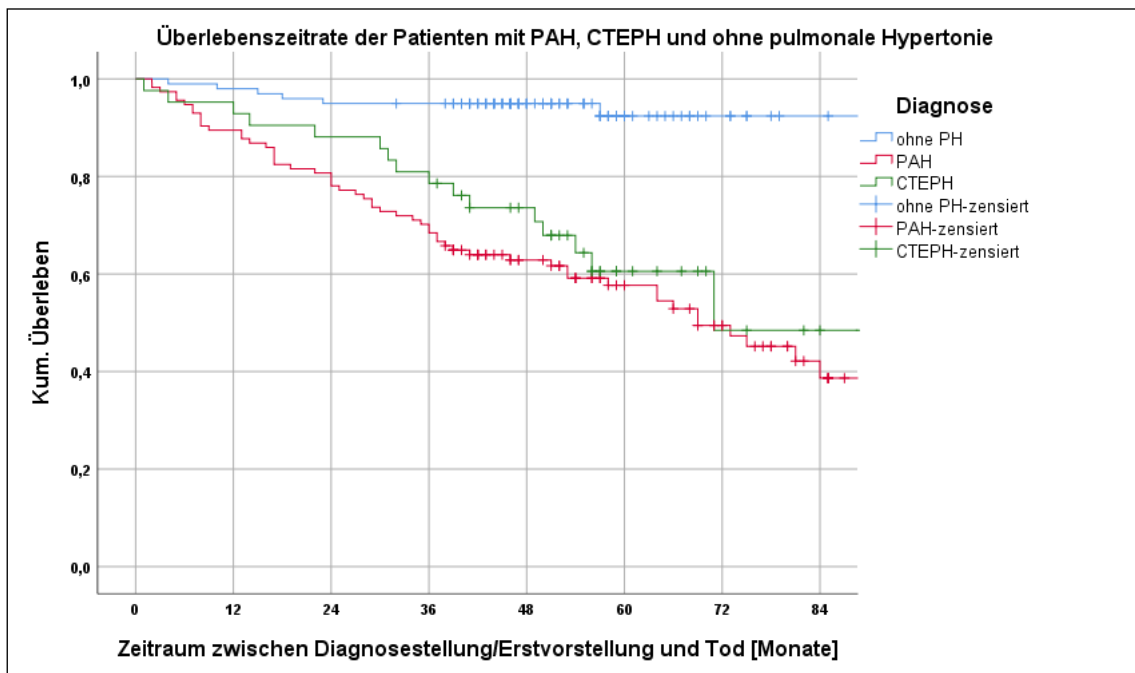


Abb. 4.4.7: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven der PAH-, CTEPH- und der Patienten ohne pulmonale Hypertonie

4.4.7 Einfluss der Komorbiditäten auf das Überleben der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie

Der Einfluss der verschiedenen Komorbiditäten auf das Überleben der Patientengruppe mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie wurde mittels Log-Rank-Test sowie der Cox-Regression untersucht und in der Tabelle 4.4.4 aufgeführt. Ersichtlich wird, dass sich die Komorbidität eines Diabetes mellitus, einer interstitiellen Lungenerkrankung sowie einer Mitralklappeninsuffizienz signifikant negativ auf das Überleben dieser Patienten auswirkte. Wohingegen Patienten mit einer arteriellen Hypertonie die „Follow-up-Periode“ mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit überlebten, als Patienten ohne einen systemischen Bluthochdruck. Die Insuffizienz der Trikuspidalklappe oder der Pulmonalklappe wurde mit einem statistisch signifikant schlechteren „Outcome“ assoziiert, was jedoch vor der Tatsache, dass diese Insuffizienzen meist Ausdruck der Erkrankungsschwere der pulmonalen Hypertonie sind, nicht verwunderlich erscheint.

Tabelle 4.4.4: Ergebnisse des Log-Rank-Tests und der Cox-Regression der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne entsprechende Komorbidität

| Komorbidität | N mit/ohne Komorbidität | „Follow-up“ überlebt [N] mit/ohne Komorbidität | „Follow-up“ überlebt [%] mit/ohne Komorbidität | p-Wert Log- Rank - Test | HR Cox- Regr. | p-Wert Cox- Regr. |
|------------------------------------|-------------------------------|---|---|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Diabetes mellitus | 53/103 | 21/64 | 39,6/62,1 | ,004 | 0,51 | ,005 |
| Arterielle Hypertonie | 105/51 | 63/22 | 60,0/43,1 | ,009 | 1,86 | ,011 |
| KHK | 41/115 | 20/65 | 48,8/56,5 | ,554 | 0,86 | ,556 |
| COPD | 16/140 | 10/75 | 62,5/53,6 | ,610 | 1,24 | ,612 |
| Lungenembolie | 54/102 | 30/55 | 55,6/53,9 | ,903 | 0,97 | ,903 |
| Schlafapnoe-Syndrom | 37/119 | 22/63 | 59,5/52,9 | ,651 | 1,14 | ,653 |
| Linksherzinsuffizienz | 10/146 | 8/77 | 80,0/52,7 | ,211 | 2,38 | ,227 |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 17/139 | 5/80 | 29,4/57,6 | ,008 | 0,44 | ,010 |
| Asthma | 8/148 | 4/81 | 50,0/54,7 | ,934 | 0,96 | ,935 |
| Niereninsuffizienz | 55/101 | 27/58 | 49,1/57,4 | ,273 | 0,77 | ,277 |
| Hypothyreose | 30/126 | 17/68 | 56,7/54,0 | ,801 | 1,08 | ,802 |
| Struma/Struma nodosa | 19/137 | 8/77 | 42,1/56,2 | ,680 | 0,87 | ,682 |
| (PK-Insuffizienz) | 22/134 | 5/80 | 22,7/59,7 | ,002 | 0,44 | ,003 |
| (TK-Insuffizienz) | 96/60 | 42/43 | 43,8/71,7 | ,027 | 0,54 | ,030 |
| AK-Insuffizienz | 22/134 | 8/77 | 36,4/57,5 | ,064 | 0,58 | ,068 |
| MK-Insuffizienz | 48/108 | 18/67 | 37,5/62,0 | ,046 | 0,62 | ,049 |

Von einem Diabetes mellitus waren 53 der 156 Patienten mit einer präkapillären vaskulopathischen pulmonalen Hypertonie betroffen, dies entspricht einem Anteil von 34%. Die „Follow-up-Periode“ wurde von 39,6% dieser Patienten überlebt, während 62,1% der Patienten ohne Diabetes mellitus den Zeitraum überstanden (Log-Rank-Test: $p=,004$; $\text{Chi}^2=8,3$). Folglich hatte die Patientengruppe ohne Diabetes mellitus laut den Berechnungen eine halb (Cox-Regression: $\text{HR}=0,51$; $p=,005$) so hohe Sterbewahrscheinlichkeit, im Vergleich zu der Patientengruppe mit dieser Erkrankung. Der hierfür mittels Cox-Regression berechnete p-Wert lag

mit ,005 im statistisch signifikanten Bereich. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einem Diabetes mellitus wurde mit 52,7 Monaten (95%-KI=42,7-62,7) angegeben, die ohne Diabetes mellitus mit 68,9 Monaten (95%-KI=62,5-75,3). In der Abbildung 4.4.8 werden die Kaplan-Meier-Kurven der Patientengruppen mit und ohne Diabetes mellitus visualisiert.

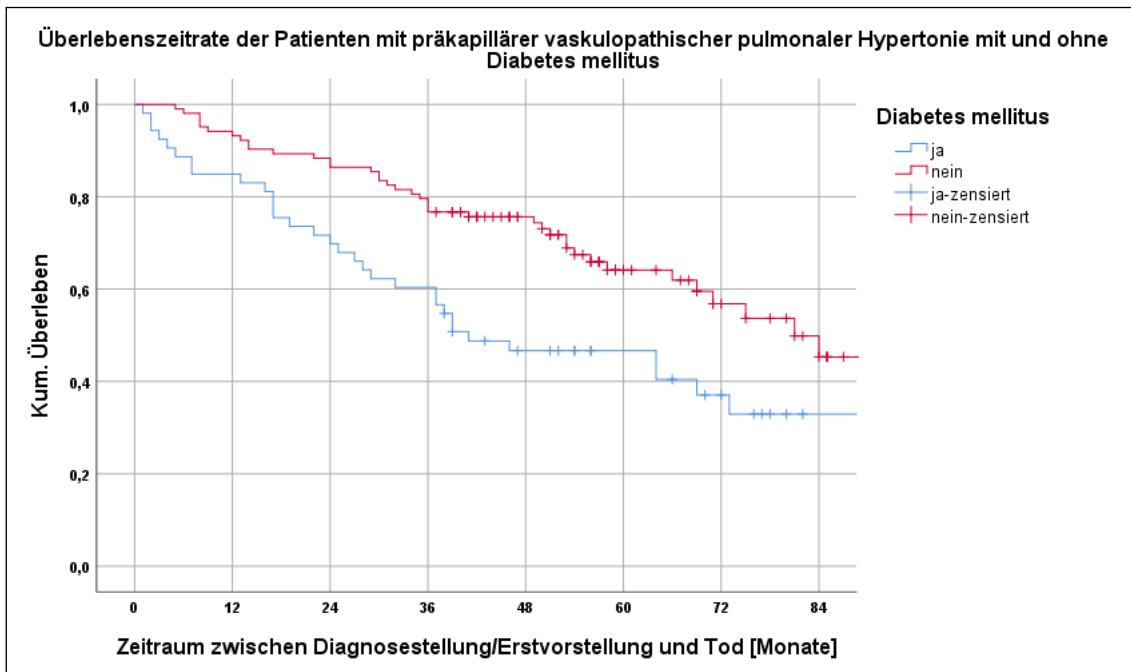


Abb.4.4.8: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne Diabetes mellitus

Ein weiterer signifikanter Einfluss scheint die interstitielle Lungenerkrankung auf das Überleben der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie zu haben. Von den 17 Patienten mit dieser Krankheit überlebten fünf Patienten den vorgegeben „Follow-up-Zeitraum“. Der Log-Rank-Test zeigte ein hochsignifikantes Ergebnis (Log-Rank-Test: $p=,008$; $\text{Chi}^2=7,0$). Laut den hier durchgeführten Berechnungen der Cox-Regression wiesen Patienten ohne diese Komorbidität ein um den Faktor 0,44 erniedrigtes Risiko auf, innerhalb der „Follow-up-Periode“ zu versterben (Cox-Regression: $\text{HR}=0,44$; $p=,010$). Die mittlere Überlebenszeit betrug in der Patientengruppe mit interstitieller Lungenerkrankung 44,3 Monate (95%-KI=27,8-60,8) und ohne diese 65,7 Monate (95%-KI=59,9-71,6). Auch die mediane Überlebenszeit kann

angegeben werden. Sie belief sich für Patienten mit der betrachteten Erkrankung auf 29,0 Monate (95%-KI=19,6-38,4) und ohne auf 75,0 Monate (95%-KI=62,9-87,1). In der folgenden Abbildung 4.4.9 wird die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne interstitieller Lungenerkrankung gezeigt.

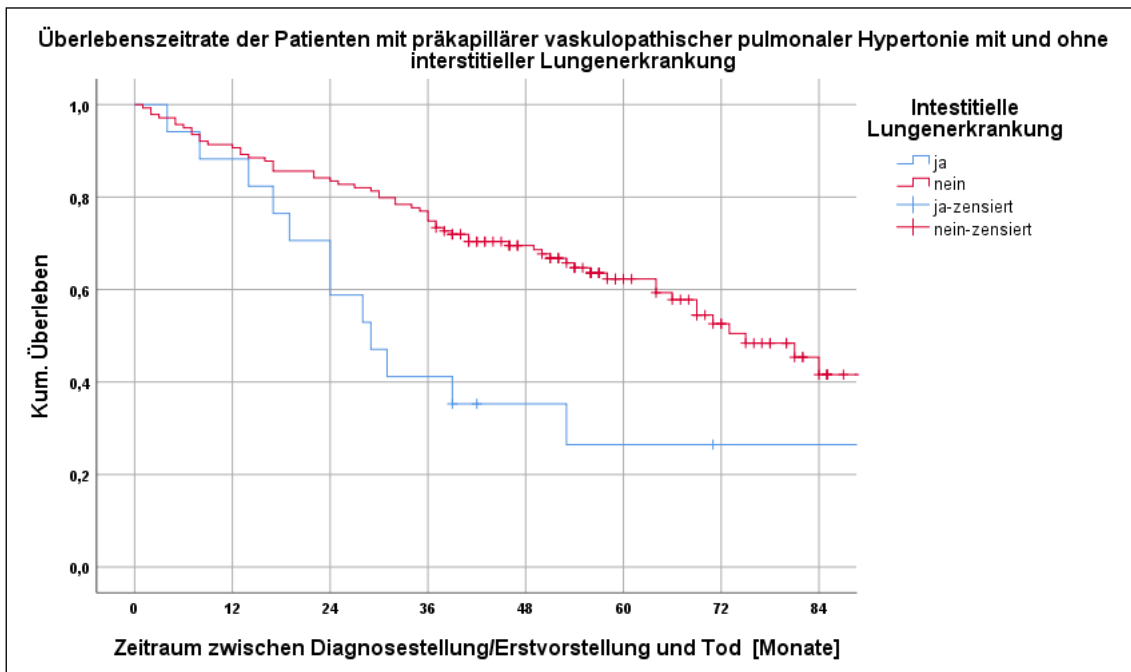


Abb.4.4.9: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne interstitieller Lungenerkrankung

Circa zwei Drittel des Kollektivs der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie (67,3%) wiesen zudem eine arterielle Hypertonie auf. Dieser Patientengruppe konnte laut der Datenanalyse ein prognostisch signifikant besseres „Outcome“ nachgewiesen werden. So überlebten 63 der 105 Betroffenen (60,0%) die „Follow-up-Periode“, wohingegen 22 von 51 (43,1%) der nicht von einem systemischen Hochdruck betroffenen Patienten überlebten (Log-Rank-Test: $p=,009$; $\text{Chi}^2=6,8$). Auch hier zeigte der Log-Rank-Test sowie die Cox-Regression ein signifikantes Ergebnis. Demzufolge hatten Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie sowie einer arteriellen Hypertonie eine höhere Wahrscheinlichkeit den Beobachtungszeitraum zu überleben als Patienten ohne diese Komorbidität (Cox-Regression: $\text{HR}=1,86$;

p=,011). Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit arterieller Hypertonie lag bei 69,1 Monaten (95-%-KI=62,6-75,7), die ohne arterielle Hypertonie bei 51,2 Monaten (95-%-KI=41,8-60,6). Die mediane Überlebenszeit wurde mit 81 Monate versus 54 Monate berechnet (95-%-KI=26,5-81,5). Außerdem konnte ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der 2-Jahres-Überlebensrate gesehen werden. So lebten zwei Jahre nach Erstvorstellung noch 87,6% der Patienten mit arterieller Hypertonie, jedoch lediglich 66,7% der Vergleichsgruppe ohne diese Komorbidität (Chi-Quadrat-Streuungstest: Chi-Quadrat (1)=9,7, p=,002, n=156, Phi=-0,249). Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 92,4% mit arterieller Hypertonie versus 86,3% ohne einen systemischen Hochdruck, einen signifikante Differenz ergab sich hier nicht. Nachfolgend werden die Kaplan-Meier-Kurven der besprochenen Patientengruppen dargestellt.

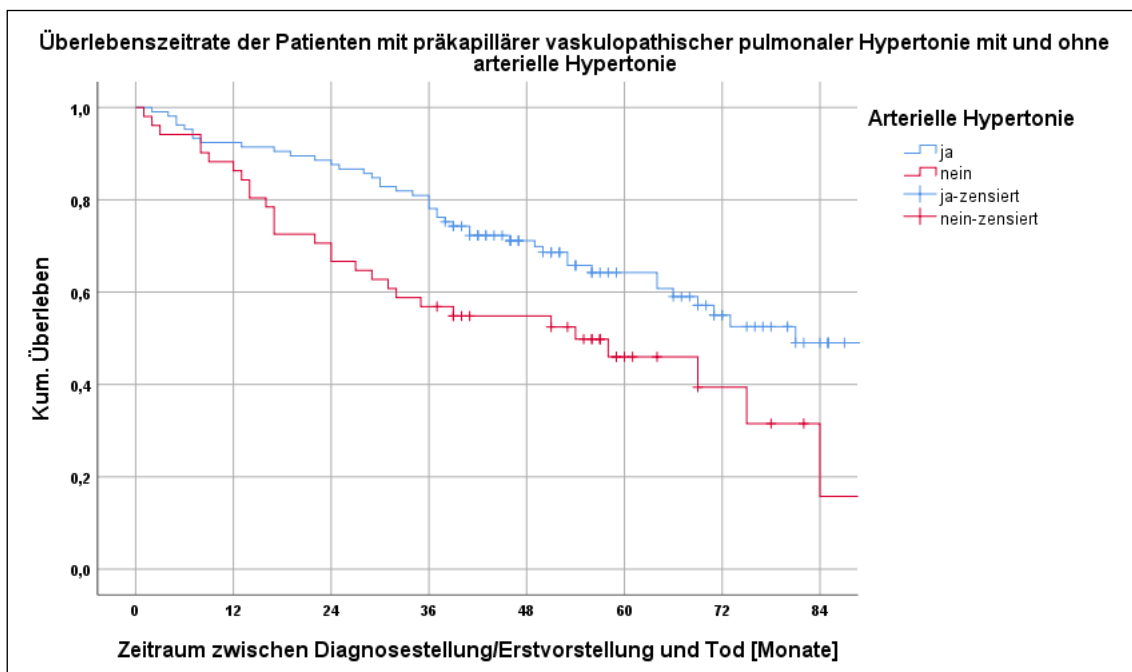


Abb.4.4.10: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne arterielle Hypertonie

Zudem war die Insuffizienz der Pulmonalklappe, der Trikuspidalklappe sowie der Mitralklappe mit einem signifikant schlechteren „Outcome“ der betroffenen Patienten assoziiert. Die Insuffizienz der Klappen der rechten Herzseite korreliert mit der Ausprägung der pulmonalen Hypertonie und ist daher nicht als Komorbidität, sondern vielmehr als Folgeerscheinung des pulmonalen Hochdrucks zu deuten. Von einer Mitralklappeninsuffizienz waren 48 der 156 Patienten betroffen. Die Hazard-Ratio betrug hierbei $HR=0,62$, somit war die Sterberate innerhalb der „Follow-up-Periode“ für Patienten ohne diesen Klappendefekt um den Faktor 0,62 erniedrigt. Patienten, die keinen Rückfluss im Bereich der Mitralklappe aufwiesen, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 66,9 Monaten (95-%-KI=60,2-73,7), Patienten mit dieser Auffälligkeit eine von 56,8 Monaten (95-%-KI=47,3-66,3). In der Abbildung 4.4.11 werden die Kaplan-Meier-Kurven der Patientengruppe mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz dargestellt.

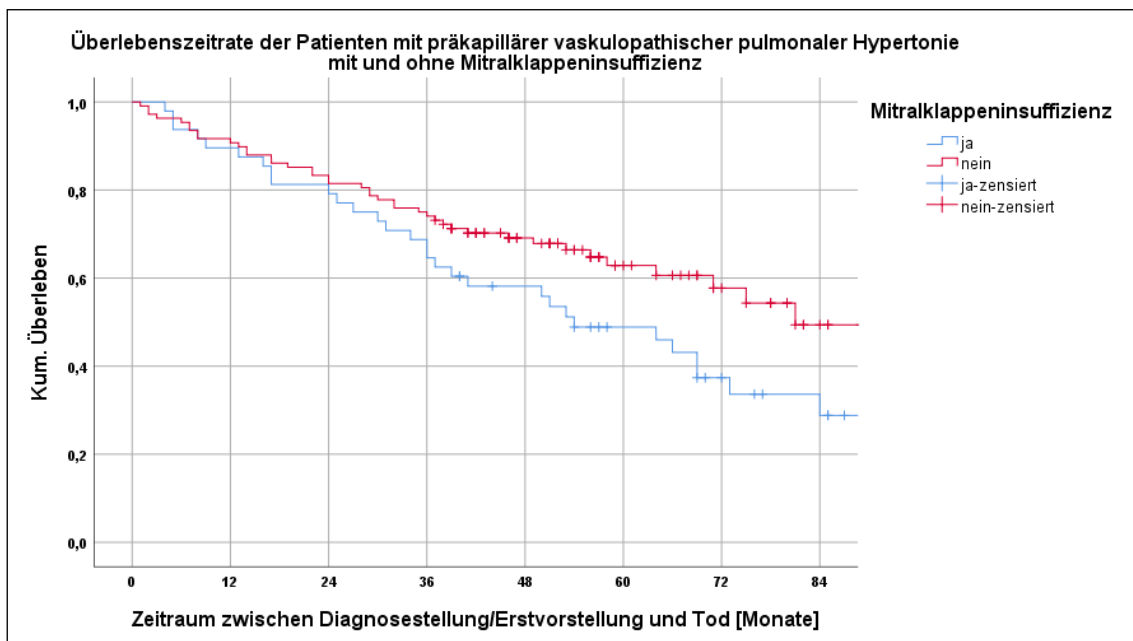


Abb.4.4.11: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopatischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz

4.4.8 Einfluss der Komorbiditäten auf das Überleben der PAH-Patienten

Nun wurde mittels Log-Rank-Test und Cox-Regression der Einfluss der verschiedenen Komorbiditäten auf das Überleben der PAH-Patientengruppe untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4.4.5 aufgeführt. Aus ihr kann entnommen werden, dass sowohl ein Diabetes mellitus, als auch eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe das Überleben der PAH-Patienten signifikant negativ beeinflusste. Wie auch im Kollektiv der Patienten mit einer präkapillären vaskulopathischen pulmonalen Hypertonie war die arterielle Hypertonie als Komorbidität mit einem signifikant besseren „Outcome“ dieser Patientengruppe assoziiert.

Tabelle 4.4.5: Ergebnisse des Log-Rank-Tests und der Cox-Regression der PAH-Patienten mit und ohne entsprechende Komorbidität

| Komorbidität | N mit/ohne Komorbidität | „Follow-up“ überlebt [N] mit/ohne Komorbidität | „Follow-up“ überlebt [%] mit/ohne Komorbidität | p-Wert Log- Rank - Test | HR Cox- Regr. | p-Wert Cox- Regr. |
|------------------------------------|-------------------------------|---|---|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Diabetes mellitus | 46/68 | 18/41 | 39,1/60,3 | ,015 | 0,5 | ,017 |
| Arterielle Hypertonie | 78/36 | 46/13 | 59,0/36,1 | ,007 | 2,1 | ,009 |
| KHK | 33/81 | 16/43 | 48,5/53,1 | ,651 | 0,9 | ,653 |
| COPD | 12/102 | 8/51 | 66,7/50,0 | ,438 | 1,5 | ,443 |
| Lungenembolie | 12/102 | 4/55 | 33,3/53,9 | ,097 | 0,5 | ,104 |
| Schlafapnoe-Syndrom | 28/86 | 15/44 | 53,6/51,2 | ,819 | 0,9 | ,820 |
| Linksherzinsuffizienz | 6/108 | 5/54 | 83,3/50,0 | ,241 | 3,1 | ,268 |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 15/99 | 5/54 | 33,3/54,5 | ,089 | 0,6 | ,095 |
| Asthma | 5/109 | 2/57 | 40,0/52,3 | ,529 | 0,7 | ,553 |
| Niereninsuffizienz | 45/69 | 22/37 | 48,9/53,6 | ,572 | 0,9 | ,575 |
| Hypothyreose | 20/94 | 12/47 | 60,0/50,0 | ,503 | 1,3 | ,503 |
| Struma/Struma nodosa | 17/97 | 6/53 | 35,3/54,6 | ,566 | 0,8 | ,569 |
| (PK-Insuffizienz) | 17/97 | 5/54 | 29,4/55,7 | ,052 | 0,6 | ,057 |
| (TK-Insuffizienz) | 73/41 | 28/31 | 38,4/75,6 | ,009 | 0,4 | ,012 |
| AK-Insuffizienz | 19/95 | 6/53 | 31,6/55,8 | ,067 | 0,6 | ,072 |
| MK-Insuffizienz | 40/74 | 16/43 | 40,0/58,1 | ,311 | 0,8 | ,315 |

Von den insgesamt 114 PAH-Patienten litten 46 Patienten zusätzlich unter einem Diabetes mellitus. Hiervon überlebten 18 Personen (39,1 %) die vorgegebene „Follow-up-Periode“. Im Gegensatz dazu lag die Überlebensrate der Patienten ohne diese Erkrankung bei 60,3 % (Log-Rank-Test: $p=0.015$; $\chi^2=5,93$). PAH-Patienten, die nicht von einem Diabetes mellitus betroffen waren, hatten laut den Berechnungen ein halb (Cox-Regression: $HR=0,5$; $p=0.017$) so hohes Risiko innerhalb der Zeitspanne des Beobachtungsintervalls zu versterben, als Patienten mit einem Diabetes mellitus.

Im Gegensatz zu den verstorbenen Patienten mit dieser Komorbidität, die eine mediane Überlebenszeit von 39,0 Monaten (IQR25=14,1; IQR75=63,9) aufwiesen, erreichten die ohne Komorbidität eine von 84,0 Monaten (IQR25=65,2; IQR75=102,7). Die Abbildung 4.4.12 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.

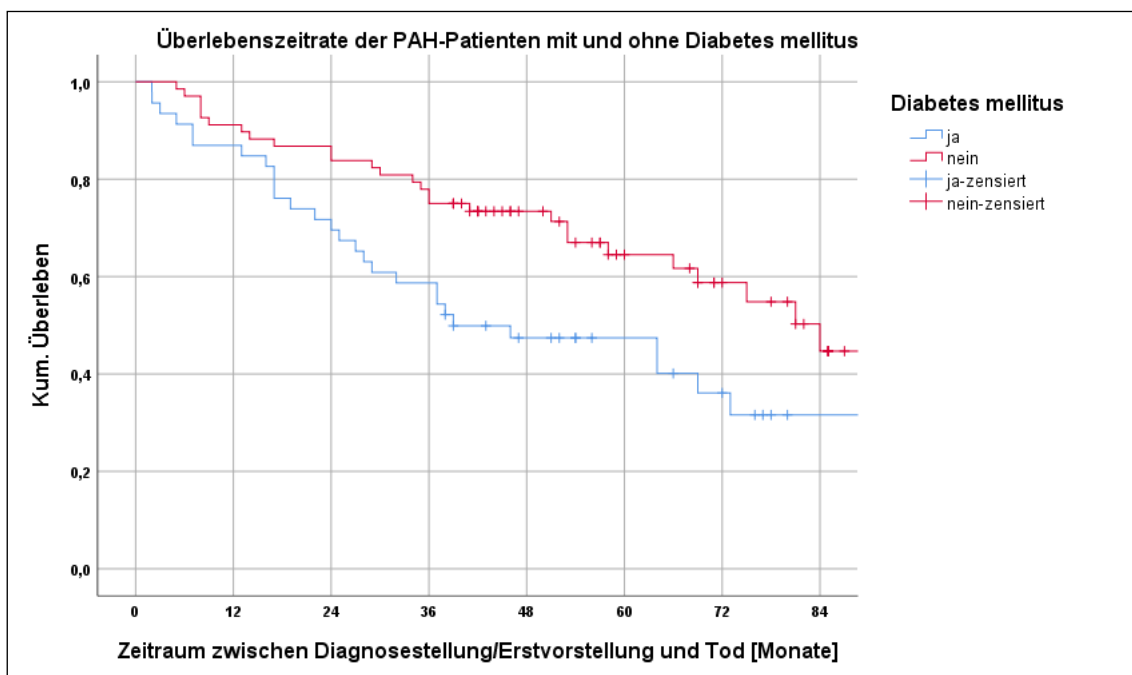


Abb.4.4.12: Kaplan-Meier-Kurven der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Insgesamt wiesen 78 (68,4 %) Personen der PAH-Patientengruppe eine arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung auf. Hiervon überlebten 46 Betroffene (59,0 %) die „Follow-up-Periode“, wohingegen von den 36 PAH-Patienten ohne arterielle Hypertonie lediglich 13 Personen (36,1 %) überlebten. Der Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen mittels Log-Rank-Test stellte sich als signifikant heraus (Log-Rank-Test: $p=,007$; $\text{Chi}^2=7,23$). PAH-Patienten, die nicht von einer arteriellen Hypertonie betroffen waren, hatten ein 2,1-fach höheres Risiko (Cox-Regression: $\text{HR}=2,1$; $p=,009$) während der „Follow-up-Periode“ zu versterben als Patienten mit dieser Komorbidität.

Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 91,0 %, 85,9 % bzw. 75,6 % mit Komorbidität und bei 86,1 %, 61,1 % bzw. 52,8 % ohne Komorbidität. Der Unterschied der 3-Jahres-Überlebensrate stellte sich im Chi²-Test als signifikant heraus (Chi-Quadrat-Streuungstest: Chi-Quadrat (1)=5,959, $p=,015$, $n=114$, $\text{Phi}=-0,229$). Die Abbildung 4.4.13 zeigt die zwei Kaplan-Meier-Kurven der PAH-Patientengruppen mit und ohne arterielle Hypertonie. Bei Betrachtung der Überlebenskurven wird klar, dass die Patientengruppe, die von einer arteriellen Hypertonie betroffen war, auch nach 5 Jahren ein deutlich besseres Überleben aufwies.

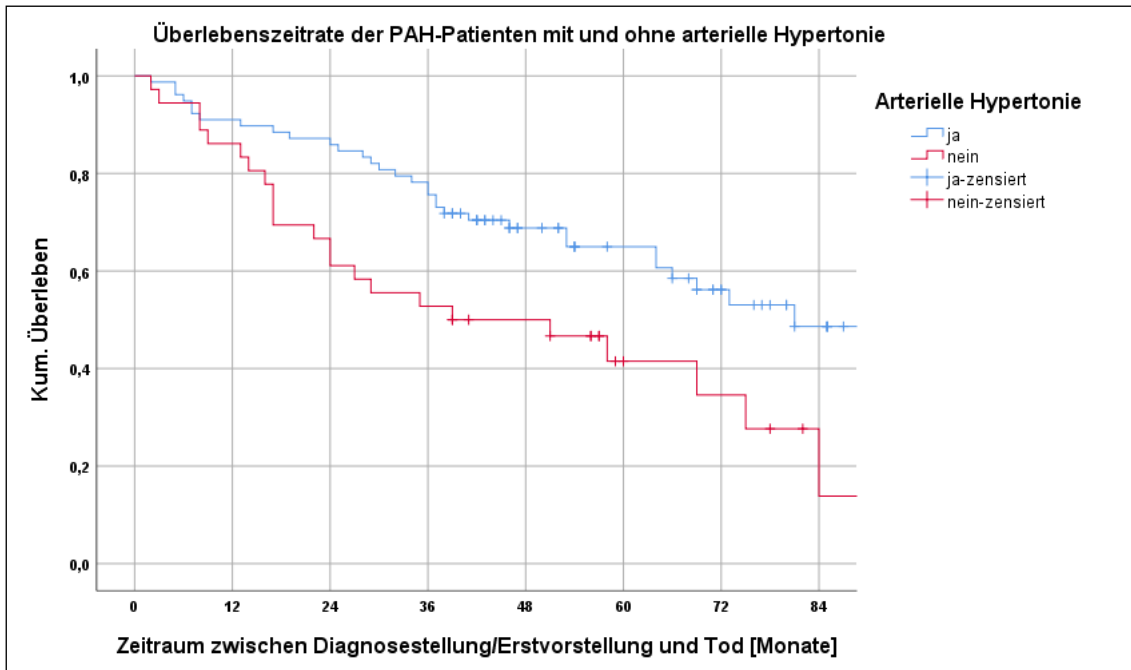


Abb.4.4.13: Kaplan-Meier-Kurven der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie

Die mediane Überlebenszeit der verstorbenen PAH-Patienten mit einer arteriellen Hypertonie lag mit 33,0 Monaten (IQR₂₅=14, IQR₇₅=51,25) nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $U=308,5$; $p=,310$) höher als die der Patienten ohne diese Komorbidität, welche 22,0 Monate betrug (IQR₂₅=13, IQR₇₅=39). Den Schätzungen zufolge liegt die mittlere Überlebenszeit der Gruppe mit arterieller Hypertonie bei 68,2 Monaten (95%-KI=60,5-76,0) und ohne diese Erkrankung bei 48,0 Monaten (95%-KI=37,1-58,9).

Wie auch bei den Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie wiesen auch die PAH-Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz ein signifikant schlechteres Überleben auf (Log-Rank-Test: $p=,009$). Von den Betroffenen überlebten 38,4% die „Follow-up-Periode“, hingegen lag der Prozentsatz der Patienten ohne diesen Klappendefekt bei 75,6%. Laut Cox-Regression hatten PAH-Patienten ohne eine Trikuspidalklappeninsuffizienz ein signifikant niedrigeres Risiko innerhalb des „Follow-up-Zeitraumes“ zu versterben, im Vergleich zu Patienten mit diesem Befund (Cox-Regression:

HR=0,4; p=,012). Die 1-Jahres-Überlebensraten der Patientengruppen unterschieden sich jedoch nur geringfügig voneinander. So betrug die der Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz 89,0 % und die der Patienten ohne diesen Herzklappendefekt 90,2 % (Chi-Quadrat-Streuungstest: Chi-Quadrat (1) = 0,041, p=,840, n = 114, Phi=0,019). Die 3-Jahres-Überlebensrate mit Klappeninsuffizienz lag hingegen bei 63,0 % und ohne bei 78,0 % (Chi-Quadrat-Streuungstest: Chi-Quadrat (1) =2,747, p=,097, n = 114, Phi=0,155). Die mittlere Überlebenszeit der beiden Gruppen wurde auf 56,5 Monate mit (95-%-KI=48,6-64,5) bzw. 76,2 Monate ohne eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (95-%-KI=65,9-86,5) angegeben.

4.4.9 Einfluss der Komorbiditäten auf das Überleben der CTEPH-Patienten

Die Betrachtung des relativ kleinen Kollektivs der CTEPH-Patienten lieferte weitere Hinweise auf den Einfluss der untersuchten Komorbiditäten, wobei die geringen Patientenzahlen bei der Deutung der Werte berücksichtigt werden müssen. Zu den Komorbiditäten mit statistisch signifikanter Differenz gehören, wie auch bei der Patientengruppe mit einer präkapillären vaskulopathischen pulmonalen Hypertonie, die interstitielle Lungenerkrankung, die Mitralklappen- und Pulmonalklappeninsuffizienz. Der Tabelle 4.4.6 können die Ergebnisse des Log-Rank-Tests und der Cox-Regression entnommen werden.

Tabelle 4.4.6: Ergebnisse des Log-Rank-Tests und der Cox-Regression der CTEPH-Patienten mit und ohne entsprechende Komorbidität

| Komorbidität | N mit/ohne Komorbidität | „Follow-up“ überlebt [N] mit/ohne Komorbidität | „Follow-up“ überlebt [%] mit/ohne Komorbidität | p-Wert Log-Rank -Test | HR Cox- Regr. | p-Wert Cox- Regr. |
|------------------------------------|-------------------------------|---|---|-----------------------------|---------------------|-------------------------|
| Diabetes mellitus | 7/35 | 3/23 | 43/66 | ,232 | 0,5 | ,241 |
| Arterielle Hypertonie | 27/15 | 17/9 | 63,0/60,0 | ,507 | 1,4 | ,509 |
| KHK | 8/34 | 4/22 | 50,0/64,7 | ,818 | 0,9 | ,818 |
| COPD | 4/38 | 2/24 | 50,0/63,2 | ,860 | 0,9 | ,860 |
| Lungenembolie | 42/0 | 26/- | 61,9/- | - | - | - |
| Schlafapnoe-Syndrom | 9/33 | 7/19 | 77,8/57,6 | ,194 | 2,6 | ,211 |
| Linksherzinsuffizienz | 4/38 | 3/23 | 75,0/60,5 | ,654 | 1,6 | ,657 |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 2/40 | 0/26 | 0/65,0 | ,000 | 0,09 | ,003 |
| Asthma | 3/39 | 2/24 | 66,7/61,5 | ,606 | 1,7 | ,610 |
| Niereninsuffizienz | 10/32 | 5/21 | 50,0/65,5 | ,354 | 0,6 | ,359 |
| Hypothyreose | 10/32 | 5/21 | 50,0/65,6 | ,490 | 0,7 | ,492 |
| Struma/Struma nodosa | 2/40 | 2/24 | 100/60,0 | ,335 | 22,0 | ,527 |
| (PK-Insuffizienz) | 5/37 | 0/26 | 0/70,3 | ,005 | 0,2 | ,010 |
| (TK-Insuffizienz) | 23/19 | 14/12 | 60,9/63,2 | ,809 | 1,1 | ,810 |
| AK-Insuffizienz | 3/39 | 2/24 | 66,7/61,5 | ,973 | 1,0 | ,973 |
| MK-Insuffizienz | 8/34 | 2/24 | 25,0/70,6 | ,008 | 0,3 | ,013 |

Demnach haben CTEPH-Patienten ohne eine Pulmonalklappeninsuffizienz ein vergleichsweise deutlich niedrigeres Risiko innerhalb des vorgegeben Zeitraums zu versterben als CTEPH-Patienten mit diesem Klappendefekt. Die Hazard-Ratio lag bei $HR=0,24$ (Cox-Regression: $HR=0,24$; $p=,010$). Wie bereits erläutert muss zur korrekten Interpretation dieser Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die Trikuspidalklappen- sowie die Pulmonalklappeninsuffizienz häufig eine Folge des pulmonalen Hochdrucks darstellen und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen dieser Klappendefekte mit der Schwere der pulmonalen Hypertonie ansteigt.

Im Kollektiv der CTEPH-Patienten litten 7 Personen an einem Diabetes mellitus. Hiervon überlebten 3 Personen den Beobachtungszeitraum, was einem Prozentsatz von 42,9 % entspricht. Von den 35 nicht betroffenen CTEPH-Patienten überlebten 65,7 %. Statistisch konnte in diesem Kollektiv kein signifikanter Unterschied mittels Log-Rank-Test und Cox-Regression ermittelt werden (Log-Rank-Test: $p=,232$; $Chi^2=1,43$; Cox-Regression: $HR=0,5$; $p=,241$), wobei jedoch die geringe Anzahl der Patienten hierfür eine Erklärung liefern könnte. Beim Vergleich der 1-Jahres-Überlebensrate der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus stellte sich eine Signifikanz heraus. Lebten nach einem Jahr noch 97,1 % der Patienten ohne diese Stoffwechselerkrankung, so waren es bei den Patienten mit einem Diabetes mellitus lediglich 71,4 % (Chi-Quadrat-Streuungstest: Likelihood-Quotient (1) $=4,157$, $p=,041$, $n=42$, $Phi=0,372$).

5 Diskussion

Verschiedene Registerdaten zeigen eine Änderung des Phänotyps der PAH-Patienten. Diese Erkrankung betrifft heutzutage häufig Menschen des mittleren bis hohen Lebensalters (40; 118; 120). Die CTEPH wird am häufigsten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr diagnostiziert (98). Aufgrund des fortgeschrittenen Alters müssen diese Menschen Auswirkungen anderer Begleiterkrankungen auf die körperliche Verfassung bewältigen. So können Komorbiditäten Einfluss auf die Latenzzeit bis zur Diagnosestellung nehmen (194), die Beschwerdelast und das Überleben beeinflussen sowie das Erreichen von Therapiezielen modifizieren (146). Die Anzahl der Studien, die sich mit den Auswirkungen verschiedener Komorbiditäten auf den Krankheitsverlauf bei PAH-Patienten beschäftigen, sind trotz der wachsenden Zahl an älteren, teilweise multimorbiden Patienten noch gering.

Somit erscheint die genaue Betrachtung der Komorbiditäten eines PAH- bzw. CTEPH-Patientenkollektivs vor dem Hintergrund, dass die Prävalenz einiger Begleiterkrankungen hoch ausfällt und dass es für viele effektive Therapiestrategien gibt, durchaus nachvollziehbar. Demnach sollten behandelnde Ärzte ihren Fokus nicht alleine auf die Behandlung des Lungenhochdrucks legen, sondern Komorbiditäten des Betroffenen in die Therapieplanung mit einbeziehen.

Auch andere Erkrankungen wurden dementsprechend untersucht. So zeigen Studien, dass COPD-Betroffene, die an einer Depression leiden, körperlich schlechter belastbar sind (140; 141; 142; 143). Als ein Beispiel für die Beeinflussung des therapeutischen Vorgehens durch das Vorhandensein einer Komorbidität ist die Bevorzugung von Anticholinergika gegenüber Beta-Agonisten bei COPD-Patienten mit koronarer Herzkrankheit aufzuführen, da sowohl kurz- als auch langwirksame Beta-Agonisten mit einem höheren Risiko für myokardiale Infarkte, Angina oder Herzversagen assoziiert sind, allerdings bei COPD-Patienten ohne diese Begleiterkrankung oft zum Einsatz kommen (144). Zudem kann die Diagnose einer Linksherzinsuffizienz bei Patienten mit einer COPD durch den von vornherein erhöhten NT-proBNP-Wert verschleiert und

erschwert werden (145). Bei Untersuchungen von Patientinnen mit Brustkrebs ließ das Leiden an bestimmten Komorbiditäten auf eine negative Beeinflussung der Mortalitätsrate schließen (146). Patnaik et al. schlussfolgerte, dass für die korrekte Einschätzung der Prognose der Patientinnen eine genaue Betrachtung aller Begleiterkrankungen erfolgen muss (146).

5.1 Vergleich der Patientenkollektive dieser Arbeit mit anderen Studienkollektiven der Literatur

5.1.1 Das PAH-Patientenkollektiv

Alle PAH-Patienten dieser Studie unterzogen sich bei Erstvorstellung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung, welche zur endgültigen Diagnosesicherung entsprechend der ESC/ERS-Richtlinien unumgänglich ist. Patienten, bei denen dieser diagnostische Schritt nicht erfolgen konnte, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Die PAH wurde als eine Erkrankung des jüngeren Erwachsenenalters betrachtet (6). Allerdings fiel in den letzten Jahren eine Zunahme der Patienten auf, bei denen sich diese Krankheit erst in einem höheren Lebensalter manifestiert (118; 148; 120; 149; 150; 151). So ist es heutzutage keine Seltenheit mehr, eine PAH-Diagnose bei einem siebzigjährigen Patienten zu stellen (41; 152; 153). Das mittlere Alter der PAH-Patienten dieser Studie lag bei 71 ± 11 Jahren bei Erstvorstellung/Diagnosestellung. Eine aktuelle schwedische Studie, die sich auf die Daten des „Swedish Pulmonary Aterial Hypertension Register“ stützt, gab das Durchschnittsalter der PAH-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose mit 67 Jahren an (154). Auch neuere Registerdaten aus Deutschland berichteten über ein mittleres Alter der neudiagnostizierten PAH-Patienten von 64 ± 16 Jahren (155). Das COMPERA-Register, das Daten aus verschiedenen europäischen Ländern berücksichtigt, wies ein durchschnittliches Patientenalter von 65 Jahren bei Einschluss in die Studie auf (156). Daten des REVEAL-Registers, welche Poms et al. in einer Studie über Komorbiditäten bei PAH-Patienten heranzieht, legten ein mittleres Alter bei Aufnahme in die Studie von 52,7 Jahren nahe (86).

Im Allgemeinen sind von der PAH-Erkrankung mehr Frauen als Männer betroffen. Durchschnittlich sind in den PAH-Datenregistern 70-80 % der Betroffenen weiblichen Geschlechts (157). Auch in diesem Studienkollektiv waren 70 % Frauen. Allerdings zeigten die Daten des COMPERA-Registers eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses in der Gruppe der PAH-Betroffenen über 65 Jahre. In dieser Gruppe wurde ein Frauen/Männer-Verhältnis von 1,2 : 1 berichtet (120). Diese Feststellung konnte hier nicht beobachtet werden.

Die idiopathische PAH stellt die am häufigsten diagnostizierte pulmonal arterielle Hypertonie dar. Ein Großteil der PAH-Betroffenen der Studie, genauer 74,6 %, konnte der IPAH zugeordnet werden. Andere Studien beschrieben den prozentualen Anteil der IPAH-Patienten zwischen 39 % und 61 %. Die assoziierte PAH bei bestehender Kollagenose kann in 11 % bis 28 % und die bei portaler Hypertension in 5 % bis 10 % der Fälle eruiert werden. Der Anteil der CTD-aPAH belief sich in dieser Studie auf 14 %, der Anteil der PPH auf 4,4 %. Eine PAH aufgrund eines kongenitalen Herzfehlers wiesen nur 3,5 % des PAH-Patientenkollektivs auf, wohingegen andere Registerdaten einen Anteil von 10-20 % berichten (41; 158; 159; 160). Die Daten von Humbert et al. deuten darauf hin, dass es sich bei diesem Teil des Kollektivs um durchschnittlich sehr junge Patienten handelt. Das mittlere Alter wurde mit 39 ± 14 Jahren angegeben (41). Hierin könnte einer der Gründe für das recht hohe Alter der hiesigen Studienpopulation bestehen.

Zusammenfassend setzt sich das PAH-Kollektiv dieser Studie im Vergleich zu anderen PAH-Studienkollektiven richtungsweisender Forschungsliteratur aus Betroffenen höheren Alters und einem vergleichsweise hohen Anteil von IPAH-Patienten zusammen.

Auffallend ist jedoch, dass nur 3,5 % der PAH-Patienten dieser Studie der WHO-Funktionsklasse IV zugeordnet wurden, hingegen liegt der prozentuale Anteil in der COMPERA-Studie bei 15,7 % (120) und im REVEAL-Register bei 12,3 % (153). In der WHO-Funktionsklasse III befanden sich 84,2 % der PAH-Patienten dieses Kollektivs bei Diagnosestellung/Erstvorstellung. Im Vergleich hierzu sind es

in der COMPERA-Studie 75,3 % (120) und im REVEAL-Register 60,3 % (153). In Anbetracht des relativ hohen Alters des Studienkollektivs scheinen Belastungseinschränkungen, welche sich durch die bestehende pulmonale Hypertonie ergeben, im fortgeschrittenen Alter als weniger drastisch wahrgenommen zu werden, sodass sich diese Patienten tendenziell eher der WHO-FC-III zuordnen. Dies könnte mit einer geringeren Erwartungshaltung der älteren Patienten an die eigene Belastbarkeit im Gegensatz zu jungen und berufstätigen Betroffenen zusammenhängen. Auch zuvor bestehende Komorbiditäten könnten die Wahrnehmung der eigenen Belastungstoleranz verändern.

Die 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate der PAH-Patientengruppe dieser Studie betrug 89,5 % bzw. 68,4 %. Ein schwedisches Register gab eine 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate von 85 %, 71 % bzw. 59 % an (154). Das französische PAH-Register listet 674 PAH-Patienten, wovon nach einem Jahr 87 %, nach zwei Jahren 76 % und nach drei Jahren 67 % der Betroffenen noch lebten (162). Thenappan et al. beschrieb die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der 587 PAH-Patienten eines amerikanischen PAH-Registers mit 84 %, 67 % und 58 % (40).

Die Verteilung der Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten innerhalb des hiesigen Studienkollektivs und des im REVEAL-Register aufgeführten Kollektivs stellt sich wie folgt dar: 40,2 % der PAH-Patienten im REVEAL-Register wiesen eine arterielle Hypertonie auf, wohingegen in der hier vorgelegten Arbeit 68,4 % von dieser Komorbidität betroffen waren. Des Weiteren litten 12 % der Patienten des US-Registers an einem Diabetes mellitus Typ II (86). In dieser Studie lag der Anteil der Betroffenen mit 40,4 % deutlich höher, allerdings wurden hierbei auch Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ I berücksichtigt. Rådegran et al. gab den Anteil der von dieser Erkrankung betroffenen PAH-Patienten in der Gruppe der über 65-Jährigen mit 23 % an (154). Diabetes mellitus ist eine häufige Komorbidität in unserer Gesellschaft, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (165). Eine Niereninsuffizienz war mit 39,5 % versus 4,5% im Kollektiv von Rådegran et al. ebenfalls deutlich häufiger in der PAH-Patientengruppe dieser Studie anzutreffen (154). Jedoch sind auch in anderen Studien sehr hohe

Prävalenzen einer Niereninsuffizienz beschrieben. Nickel et al. führte Raten von 4-36% in PAH-Kollektiven an (190). Diese überschreiten somit die Prävalenz der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung, welche mit 0,6 % bei Männern und 0,3% bei Frauen angegeben wird, um ein Vielfaches (191; 192). Die Häufigkeit eines Schlafapnoe-Syndroms wurde im REVEAL-Register mit 21,0 %, in dem hiesigen mit 24,6 %, die einer Lungenembolie mit 6,9 % versus 10,5 % und einer COPD mit 21,9 % versus 10,5 % angegeben (86).

Eine Studie von Hjalmarsson et al. beschäftigte sich mit dem Einfluss des Alters und der Komorbiditäten auf die Prognose von IPAH-Patienten. Hierfür wurden 264 IPAH-Patienten des schwedische SPAHR-Registers, welches 2008 initialisiert worden war, betrachtet und in vier Altersgruppen eingeteilt. In der Gruppe der über 65-jährigen IPAH-Patienten war die Komorbiditätslast sehr hoch. Eine arterielle Hypertonie war in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen bei 61% der Patienten diagnostiziert worden, in der Patientengruppe der über 75-Jährigen sogar in 66% der Fälle. Auch der Diabetes mellitus stellte in diesen Altersgruppen eine sehr häufig festgestellte Komorbidität dar. So waren 42% in der 65- bis 74-Jährigen und 30% in der über 75 Jahre alten IPAH-Patientengruppe von der Stoffwechselkrankheit betroffen. Ebenso wiesen viele der Patienten eine Insuffizienz der Nieren auf. Dies betraf wiederum in einem deutlich höheren Ausmaß die Altersgruppe der über 65-Jährigen. Bei den 65- bis 74-Jährigen waren 63% betroffen und bei den über 75-Jährigen sogar 85%. Des Weiteren war bei 23% der 65 bis 74 Jahre alten Patienten und bei 26% der über 75 Jahre alten Gruppe eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert worden. Zudem wird deutlich, dass viele der älteren Patienten multimorbide waren. 20% der 65 bis 74-Jährigen und 24% der über 75-Jährigen litten simultan an vier bis sieben verschiedenen Komorbiditäten (193).

Sowohl die arterielle Hypertonie, als auch der Diabetes mellitus Typ II und die Niereninsuffizienz gelten als Erkrankungen des höheren Alters. So muss bei der Betrachtung der Häufigkeiten berücksichtigt werden, dass es sich beim Kollektiv der hier vorgelegten Studie um ein älteres Studienkollektiv handelt und das Alter des Kollektivs mit der Anzahl der Komorbiditäten zu korrelieren scheint. Das

mittlere Alter der Patienten des REVEAL-Registers lag zum Zeitpunkt des Einschusses in die Studie bei 52,7 Jahren. Festzuhalten bleibt, dass die Patienten dieses Studienkollektivs einen hohen Anteil an Patienten mit Komorbiditäten aufwiesen.

5.1.2 Das CTEPH-Patientenkollektiv

Die CTEPH-Erkrankung tritt am häufigsten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr in Erscheinung (89). Somit betrifft diese Erkrankung oftmals Personen, die weitere Komorbiditäten aufweisen. Das mittlere Alter der CTEPH-Betroffenen dieser Studie betrug 71,4 Jahre bei Diagnosestellung/ Erstvorstellung. Hiervon waren 69 % weiblichen Geschlechts. Die 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate der 42 CTEPH-Erkrankten lag bei 92,9 % bzw. 78,6 %. Schwedische Daten, in denen 183 Patienten mit dieser Erkrankung erfasst wurden, gaben ein medianes Alter von 70 ± 14 Jahren an, wovon nur die Hälfte der Betroffenen Frauen waren. Auswertungen dieser Daten beschrieben eine 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate von 93 % bzw. 80 % (154). Ein spanisches Datenregister bezifferte die 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate mit 93 % bzw. 75 %. Diese Patientengruppe war im Mittel 65 ± 15 Jahre alt und wies eine Geschlechtsverteilung von 2:3 auf, wobei auch hier das weibliche Geschlecht überwog. 77 % dieser spanischen Patienten befanden sich bei Feststellung der Diagnose in den WHO-FC-III oder -IV (163). Den Daten des schwedischen Registers zufolge waren es zu diesem Zeitpunkt 81 % (154), denen eines Schweizer Registers 86 % (164). Der Prozentsatz der Personen in einer fortgeschrittenen WHO-Funktionsklasse dieser Studie lag bei 85,7 %. Festzuhalten bleibt, dass die CTEPH-Patientengruppe zu einem vergleichsweise hohen Anteil dem weiblichen Geschlecht zuzuordnen war und es sich im Durchschnitt um ein vergleichsweise altes Kollektiv handelte.

Die Erkenntnisse bezüglich der Häufigkeit und der Auswirkung verschiedener Komorbiditäten auf den Verlauf und die Mortalität bei CTEPH-Betroffenen sind auch heute noch sehr begrenzt. Es wird davon ausgegangen, dass eine Splenektomie, eine Osteomyelitis, ein ventrikulo-atrialer Shunt oder eine chronisch entzündliche Darmerkrankung die Mortalitätsrate negativ beeinflussen (185). Die Wechselwirkungen einer bestehenden CTEPH-Erkrankung mit Komorbiditäten, die in der alternden Gesellschaft immer häufiger anzutreffen sind, wie der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus oder verschiedener Herzklappenfehler, sind bis heute kaum erforscht.

Rådegran et al. befasste sich mit einem Patientenkollektiv, das 183 CTEPH-Betroffene charakterisiert. Er nahm eine Teilung der Patientengruppe an Hand des Alters vor (über und unter 65 Jahre). 123 Personen gehörten der Gruppe der über 65-Jährigen an. Hiervon litten 6 % an einem Diabetes mellitus, 46 % an einer arteriellen Hypertonie und 16 % an einer koronaren Herzkrankheit (154). Im Vergleich waren in der hiesigen Studie 16,7 % der CTEPH-Patienten von einem Diabetes mellitus, 64,3 % von einer arteriellen Hypertonie betroffen und 19 % litten an einer koronaren Herzkrankheit. Folglich handelt es sich hierbei um ein Patientenkollektiv mit hohen Raten dieser Komorbiditäten.

5.2 Einordnung der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

5.2.1 Beeinflussung der funktionellen Parameter und der Mortalität durch die Komorbiditäten bei PAH-Patienten

Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit ausführlich dargestellt, konnte dargelegt werden, dass klinische und hämodynamische Parameter durch bestimmte Komorbiditäten signifikant beeinflusst werden können. Zudem zeigten sich bei einigen Komorbiditäten auch signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Mortalitätsraten der Betroffenen und der Nichtbetroffenen.

Auch Poms et al. untersuchte anhand der Daten des REVEAL-Registers den Einfluss verschiedener Komorbiditäten auf die funktionelle Klasse, den 6-Minuten-Gehtest und das Überleben von PAH-Patienten. Hierfür wurden folgende Begleiterkrankungen betrachtet: arterielle Hypertonie, Depression, Diabetes mellitus Typ II, Übergewicht, COPD, Schlafapnoe-Syndrom sowie Schilddrüsenerkrankungen. Verglichen mit den Patienten dieser Studie, in dem 87,7% der PAH-Patienten einer fortgeschrittenen WHO-Funktionsklasse zugeordnet wurden, lag der Anteil derjenigen im REVEAL-Register lediglich bei 72,6% (153). Somit befanden sich die Patienten des REVEAL-Registers zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der pulmonalen Hypertonie in einer besseren körperlichen Verfassung. Dies könnte einerseits durch das jüngere Alter des Kollektivs erklärt werden, da die Diagnose einer PAH bei Betroffenen höheren Alters tendenziell in einer fortgeschrittenen WHO-Funktionsklasse gestellt wird (120), andererseits waren sie deutlich weniger von Komorbiditäten oder Folgeerkrankungen des Lungenhochdrucks betroffen.

Auffallend war, dass die PAH-Patienten dieses Kollektivs vergleichsweise viele Komorbiditäten aufwiesen, sowohl in Bezug auf das Kollektiv des REVEAL-Registers, als auch im Vergleich zu den Patienten dieser Studie, bei denen eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden konnte. Wie im Einleitungsteil der Arbeit ausführlich erläutert, kann eine pulmonale Hypertonie auch aufgrund einer Zweiterkrankung entstehen. Folglich drängt sich die Frage auf, ob diese Patienten nicht eventuell der Gruppe PH II zuzuordnen sind. An dieser Stelle

kann jedoch auf die hämodynamischen Daten der Patienten verwiesen werden, welche sich durch die Feststellung eines PCWP ≤ 15 mmHg eindeutig in die Gruppe der Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie einordnen lassen. Einen Erklärungsansatz für die große Anzahl an Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten könnte das fortgeschrittene Alter dieser Patientengruppe liefern, sowie auf die anamnetische Datenerhebung zurückzuführen sein.

Diese Studie zeigte, dass PAH-Patienten mit einem Diabetes mellitus signifikant stärker unter Dyspnoe im Anschluss an den 6-Minuten-Gehtest litten als Patienten ohne diese Stoffwechselerkrankung. Außerdem legten Betroffenen eine signifikant kürzere Strecke in den vorgegeben sechs Minuten zurück. Eine geringere Belastbarkeit konnte Poms et al. ebenfalls bei der Auswertung der REVEAL-Register Daten feststellen. So schnitten PAH-Patienten mit einem Diabetes mellitus im 6-Minuten-Gehstest deutlich schlechter ab als Patienten, die keine bzw. andere Komorbiditäten aufwiesen. Die PAH-Patienten des REVEAL-Registers konnten im Mittel eine Strecke von 304,6 m überwinden (86). In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert bei $250,6 \text{ m} \pm 103,8 \text{ m}$. Brown et al. stellte fest, dass eine Strecke unter 250 m im 6-Minuten-Gehtest mit einer verzögerten PAH-Diagnosestellung verknüpft war. Er verwies jedoch in seiner Arbeit auch darauf, dass diese Patienten unter mehr Komorbiditäten litten und folglich auch dieser Ansatz eine Erklärung für die verspätete Diagnose darstellen könnte (194). Die 6-Minuten-Gehstrecke gilt als ein Prädiktor für das Überleben von PAH-Patienten, was in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte (126; 166; 124). Passend zu dieser Annahme wiesen die PAH-Patienten des Studienkollektivs mit einem Diabetes mellitus ein signifikant schlechteres Überleben der „Follow-up-Periode“ auf, als nicht von dieser Komorbidität Betroffene. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus häufiger an Übergewicht (BMI $30,1 \pm 8,8$ versus $28,1 \pm 6,2$) oder anderen Komorbiditäten, wie dem diabetischen Fußsyndrom, leiden, welche die Belastbarkeit enorm einschränken können.

Die 1-Jahres-Überlebensrate bzw. 3-Jahres-Überlebensrate der PAH-Patienten mit einem Diabetes mellitus lag bei 87,0 % bzw. 58,7 %, wohingegen die ohne entsprechende Stoffwechselstörung 91,2 % bzw. 75 % betrug. Überraschend ist, dass sich bereits in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung eine beträchtliche Differenz der Überlebensrate zeigte, obwohl Diabetes mellitus eine Erkrankung ist, die als chronisch verlaufend gilt und somit erst nach Jahren zum Tode führt (165). Die Auswertungen des REVEAL-Registers durch Poms et al. zeigen ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko der PAH-Patienten mit einem Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne diese Begleiterkrankung. Berücksichtigt werden sollte, dass diese Patientengruppe, wie auch im REVEAL-Register (86), mit $73,9 \pm 7,4$ Lebensjahren im Durchschnitt älter als die Vergleichsgruppe mit $69,4 \pm 13,0$ Jahren war. Außerdem waren Patienten mit einem Diabetes mellitus häufiger von einer arteriellen Hypertonie (73,9 % versus 64,7 %) oder einer Niereninsuffizienz (41,3 % versus 38,2 %) betroffen. Diese Feststellung wird auch durch Abernethy et al. in seiner 2015 veröffentlichten Studie beschrieben, in der er sich mit den Auswirkungen eines Diabetes mellitus auf das Überleben der Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie beschäftigt (167). Zusätzlich betont er, dass die Stoffwechselerkrankung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und weiteren lebensbedrohlichen Ereignissen mit sich bringe. Patienten, die sowohl von einer pulmonalen Hypertonie als auch von einem Diabetes mellitus betroffen waren, hatten laut der Studie von Abernethy et al. ein 1,7 - fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (167). Die Mortalität dieser Patientengruppe war laut der hier erhobenen Daten um den Faktor zwei erhöht. Inwieweit ein Diabetes mellitus Veränderungen im arteriellen Gefäßbett bedingt, die mit den pathophysiologischen Prozessen in der Lungengefäßbahn der PH-Patienten in Wechselwirkung treten, wurde noch nicht ausreichend untersucht (167). Durch Studien an Tieren weiß man, dass bestehende Hyperglykämien einen direkten Effekt auf die pulmonalen Gefäße haben und so den Verlauf der pulmonalen Hypertonie beeinflussen (168; 169). Dies könnte erklären, warum Patienten mit einer COPD und einem Diabetes mellitus zur Ausbildung einer schwereren pulmonalen Hypertonie neigen als Patienten die lediglich an einer COPD erkrankt sind (170). Neuere Studien gehen

soweit den HbA1c-Wert als prognostischer Faktor bei PAH-Patienten in Betracht zu ziehen (171).

Eine weitere Feststellung war, dass PAH-Patienten mit einer arteriellen Hypertonie als Begleiterkrankung zu allen drei Untersuchungszeitpunkten weitere Strecken im 6-Minuten-Gehtest zurücklegten, obwohl diese durchschnittlich älter waren als die Patientengruppe ohne einen systemischen Bluthochdruck (73 ± 9 Jahre versus 66 ± 14 Jahre). Eine signifikante Differenz der Strecken ergab sich jedoch nur zum Zeitpunkt der T1-Untersuchung. Hingegen hatte Poms et al. in den Auswertungen der REVEAL-Register-Daten eine Einschränkung auf die Belastbarkeit der Betroffenen festgestellt (86). Der Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende zeigte bis auf die T1-Untersuchung (Median=3,8 mit Komorbidität, Median=5,0 ohne Komorbidität; Mann-Whitney-U-Test: $U=675,5$, $p=,018$, $r=0,24$) keine klare Tendenz. In einer Studie von Cheng et al., welche sich mit dem Einfluss einer arteriellen Hypertonie auf das „Outcome“ von Patienten mit einer idiopathischen pulmonalen Hypertonie beschäftigt, konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede der 6-Minuten-Gehstrecke oder der echokardiographischen Werte zu Beginn der Studie eruiert werden (176).

Einige Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer pulmonalen und einer arteriellen Hypertonie eher dazu neigen, eine linksventrikuläre, diastolische Dysfunktion sowie ein Herzversagen mit erhaltener Ejektionsfraktion auszubilden (173; 174; 175). Darüber hinaus berichtet die Studie von Cheng et al., dass Betroffene ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie zeigten. So konnte bei IPAH-Patienten ohne einen systemischen Hypertonus ein Abfall des NT-proBNP-Wertes, sowie eine bessere Leistungsfähigkeit im Laufe des „Follow-ups“ als Therapieerfolg verzeichnet werden, wohingegen die Patienten, die als Komorbidität einen systemischen Hypertonus aufwiesen, diesen nicht zeigten. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate war in der Studie von Poms et al., sowie der von Cheng et al. im Gegensatz zu der hier aufgeführten Studie, nicht aufgefallen (86,176). Und auch die Auswertung der schwedischen Daten durch Hjalmarsson et al. ließen keinen Einfluss erkennen

(193). Die Wechselwirkungen zwischen einer systemischen und einer pulmonalen Hypertension sind jedoch bis heute weitgehend ungeklärt. Olivari et al. berichtete im Jahr 1978 über Patienten mit einem systemischen Bluthochdruck, welche als Komplikation eine signifikante Erhöhung des pulmonalen Widerstandes aufwiesen (172). Bekannt ist auch, dass die systemische Hypertonie ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle, sowie Herz- und Niereninsuffizienz darstellt (176).

Einen Erklärungsansatz, warum diese Patientengruppe weitere Strecken im 6-Minuten-Gehtest zurücklegte und signifikant länger überlebte, liefert die Betrachtung der pathophysiologischen Veränderungen am Herzen eines Patienten mit einer schweren pulmonalen Hypertonie. Im Zuge dieser vergrößert sich das rechte Atrium sowie der rechte Ventrikel, was wiederum im Verlauf die Kompression des linken Ventrikels bedingt, sodass dieser nicht mehr in der Lage ist, einen hohen systemischen Druck aufzubauen. Folglich kommt eine arterielle Hypertonie bei diesen Patienten, also Patienten mit einer schweren PAH, weniger zum Tragen. Diese Annahme deckt sich ebenfalls mit dem Ergebnis, dass die Patienten mit einer arteriellen Hypertonie einen signifikant niedrigeren mPAP-Wert zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung aufwiesen (Median mit Komorbidität = 35,5 mmHg, Median ohne Komorbidität = 41,5 mmHg, Mann-Whitney-U-Test: $U=1073,5$, $p=,044$, $r=0,19$). Demnach könnte es sich bei der Patientengruppe mit dieser Komorbidität um die Gruppe mit der tendenziell leichter ausgeprägten PAH handeln. Folglich müsste diese Gruppe bei der Echokardiographie ein kleineres rechtes Atrium aufweisen, was sich bei der Basisuntersuchung der Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie auch darstellen ließ, bei den folgenden zwei Untersuchungen ergaben sich jedoch keine merklichen Unterschiede. Die Kompression des linken Herzens durch die vergrößerte rechte Hälfte lässt sich anhand der Messdaten des linken Atriums nachvollziehen. Entsprechend fiel die LA-Fläche der Patienten, die nicht unter einem systemischen Bluthochdruck litten, bei der Erstuntersuchung signifikant (Median mit Komorbidität = 20,6 cm², Median ohne Komorbidität = 16,0 cm²; Mann-Whitney-U-Test: $U=736,5$, $p=,013$, $r=0,25$) und bei den beiden Folgeuntersuchungen deutlich kleiner aus. Dieser Ansatz ist ebenfalls mit der

niedrigeren Mortalitätsrate dieser Gruppe in Einklang zu bringen. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass die Zusammenhänge der beiden Erkrankungen und somit auch die Wechselwirkungen heute noch nicht ansatzweise aufgeklärt sind. Zudem stellt die arterielle Hypertonie eine Krankheit dar, deren Diagnose relativ schwer zu validieren erscheint, da die Patienten oftmals antihypertensive Medikamente einnehmen und hierunter normotensiv sind sowie der arterielle Blutdruck, zum Beispiel bei psychischer Anspannung, Schwankungen unterliegt.

Eine COPD kann eine Ursache einer pulmonalen Hypertonie sein, aber auch als Begleiterkrankung bei PAH auftreten (53, 86). Die COPD-Betroffenen, des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs, präsentierten echokardiographisch im Median größere Flächen des rechten und linken Atriums als Patienten ohne COPD. Tendenziell scheinen diese jedoch im Zuge der Behandlung abzunehmen, also über T0 bis zur T2-Untersuchung. Bei den Patienten ohne diese Komorbidität zeigten sich die Werte weitgehend gleichbleibend. Nichtsdestotrotz wiesen Patienten mit einer COPD laut Poms et al. ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (86). Wie oben bereits erläutert kann eine größere rechtsatriale Fläche als ein Zeichen einer Rechtsherzdekompensation gedeutet werden. Ein signifikanter Unterschied der beiden Überlebensraten der PAH-Gruppe mit und ohne COPD ergab sich jedoch bei der Auswertung dieser Daten nicht, was durchaus auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen sein könnte.

Auch andere Begleiterkrankungen gehen mit einer erhöhten Belastung des Herzens einher und können hierüber zu einer Vergrößerung der atrialen Flächen führen. Eine vergrößerte linksatriale Fläche konnte im Vergleich zu den von diesen Begleiterkrankungen nicht Betroffenen, bei Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz gesehen werden. Die Insuffizienz der Mitralklappe kann auch eine Ursache einer pulmonalen Hypertonie darstellen. Folglich ist die Unterscheidung, ob sich ein Lungenhochdruck aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz entwickelt hat oder eine PAH mit zusätzlicher Mitralklappeninsuffizienz als Folge des Lungenhochdrucks vorliegt von essenzieller Bedeutung. Eine zuvor bestehende Herzerkrankung schließt eine

PAH somit nicht von vornherein aus. Die Vergrößerung der linksatrialen Fläche wird durch das Blut, welches teilweise über die defekte Klappe als Regurgitationsvolumen aus dem linken Ventrikel wieder in den linken Vorhof gelangt, erklärbar. Es erscheint nicht verwunderlich, dass solche Veränderungen in den Abläufen des kardiopulmonalen Kreislaufs weitgehende Auswirkungen haben und zu einer Herzinsuffizienz führen können. Wie viele der in dieser Studie betrachteten Komorbiditäten, ist auch die Mitralklappeninsuffizienz altersabhängig, was bedeutet, dass deren Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (4). Die Auswertung der Daten haben gezeigt, dass PAH-Patienten mit dieser Komorbidität laborchemisch höhere NT-proBNP Werte aufweisen, was durch die herbeigeführte Linksherzbelastung einleuchtend erscheint. Folglich muss der NT-proBNP-Wert dieser Patienten anders bewertet werden, sollte er zur Beurteilung der Therapie herangezogen werden. So dient er zum Beispiel im Falle einer Therapie mit Endothelinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase-5- Inhibitoren und zusätzlicher Anwendung von inhalierbarer Prostanoiden der Überprüfung des Therapieerfolges, der durch die Abnahme des NT-proBNP Wert in den ersten 12 Wochen ersichtlich werden kann (184).

Eine erhöhte Belastung der linken Herzhälfte zeigte sich ebenso bei Patienten mit einem Schlafapnoe-Syndrom. Die Betroffenen wiesen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten größere linke Vorhofflächen auf. Bei der T1-Untersuchung war die Differenz signifikant. Ähnliches zeigten auch die Ergebnisse der Untersuchung des Parameters bei den betroffenen CTEPH-Patienten (siehe Kapitel 4.2.7). Die PAH-Patienten, welche zusätzlich unter diesem Syndrom litten, wiesen zudem bei der T2-Untersuchung signifikant geringere TAPSE-Werte (Median= 18,5 mm mit Komorbidität, Median = 23,0 mm ohne Komorbidität; Mann-Whitney-U-Test: $U= 434,5$, $p=,021$) sowie bei der T1-Untersuchung deutlich geringere Werte auf. Im Rahmen der Erstuntersuchung hingegen zeigte sich kein nennenswerter Unterschied der Mediane. Die niedrigeren TAPSE-Werte können auf eine erhöhte Belastung des rechten Herzens hinweisen. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch schwierig, da diese maßgeblich sowohl von der Schwere der Schlafapnoe als auch der

suffizient durchgeführten Behandlung des Syndroms abhängig ist. Trotz der durch die Vergrößerung des linken Atriums zum Ausdruck kommenden Linkherzbelastung, ist aufgrund der vorliegenden typischen Druckverhältnisse (PCWP \leq 15 mmHg) einer präkapillären vaskulopathischen pulmonalen Hypertonie von einer solchen auszugehen. Ein vorliegendes Schlafapnoe-Syndrom schließt eine PAH somit nicht aus.

Eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe ist echokardiographisch bei einem hohen Prozentsatz der Menschen feststellbar und in der Regel harmlos (177). Schwere Formen können jedoch zu Rechtsherzversagen führen (178). Meist entsteht diese als Folge von Volumen- oder Druckbelastung des rechten Ventrikels. Die häufigsten Gründe einer funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz sind Linksherzerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen und die idiopathische pulmonale Hypertonie (179; 180; 181). Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz ist somit meist Folge des pulmonalen Hochdrucks und tendenziell umso wahrscheinlicher und ausgeprägter desto schwerer die pulmonale Hypertonie ist, wobei es jedoch Patienten gibt, die trotz schwerer pulmonalen Hypertonie keine Trikuspidalklappeninsuffizienz aufweisen. Somit stellt die Insuffizienz dieser Klappe keine Komorbidität im eigentlichen Sinne dar, sondern vielmehr ein funktioneller Folgezustand des pulmonalen Hochdrucks. Zudem können viele verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel das Alter des Patienten, das zusätzliche Leiden an Vorhofflimmern oder auch das Vorhandensein eines Schrittmachers die Schwere der Klappeninsuffizienz beeinflussen (138).

64 % der PAH-Patienten dieser Studie wiesen echokardiographisch eine Insuffizienz dieser Klappe auf. Allerdings wurde nicht zwischen leichten, moderaten oder schweren Formen differenziert. Das Vorliegen dieser Klappeninsuffizienz verschlechterte die Prognose der Betroffenen signifikant (Cox-Regression: HR=0,4; p=,012). Waren die 1-Jahres-Überlebensraten noch vergleichbar, so zeigten sich bei den 3- Jahres-Überlebensraten (63,0 % versus 78,0 %; Chi-Quadrat-Streuungstest: Chi-Quadrat (1) = 2,747, p=,097, n =114, Phi=0,155) erhebliche Unterschiede. Auch litten Betroffene stärker unter Dyspnoe in Ruhe, legten im Mittel zu allen drei Untersuchungszeitpunkten

kürzere Strecken im 6-Minuten-Gehtest zurück und präsentierten niedrigere Werte der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max). Die geringere Belastbarkeit und höhere Mortalität der Betroffenen kann darauf zurückgeführt werden, dass diese tendenziell unter einer schwereren pulmonalen Hypertonie litten, als Menschen bei denen echokardiographisch kein Insuffizienzjet gesehen wurde. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des mPAP-Wertes in dieser Studie aufgezeigt werden.

Infolge dieser Klappendysfunktion kommt es während der Systole zum Rückfluss des Blutes aus dem rechten Ventrikel in den rechten Vorhof, wodurch eine Vergrößerung des rechten Atriums und im Verlauf der rechten Kammer hervorgerufen wird. Bekannt ist, dass mit der Dilatation des rechten Vorhofs die Mortalität der Patienten mit einer idiopathischen pulmonalen Hypertonie ansteigt, da die Vergrößerung im Allgemeinen meist eine Manifestation des erhöhten rechtsatrialen Drucks aufgrund der funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz oder des erhöhten rechtsventrikulären Drucks darstellt, welche beide Folgen eines Rechtsherzversagens sind (166; 182). Auch berücksichtigt werden sollte, dass eine Trikuspidalklappeninsuffizienz durch eine Mitralklappeninsuffizienz bedingt werden kann und somit das Vorliegen beider Klappendefekte keine Seltenheit darstellt (183).

Eine Niereninsuffizienz kann sich aufgrund der pathologischen Veränderungen des kardiopulmonalen Kreislaufs bei bestehender pulmonaler Hypertonie entwickeln. Somit ist die Prävalenz dieser Erkrankung bei Patienten mit einem Lungenhochdruck höher als in der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung. Die Niereninsuffizienz ist folglich eine häufige Komorbidität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (190). Aber auch ein fortgeschrittenes Alter, eine arterielle Hypertonie oder einen Diabetes mellitus sind Risikofaktoren für das Ausbilden einer eingeschränkten Nierenfunktion bei PAH-Patienten (190). Ebenso eine Rechtsherzinsuffizienz wie sie bei einer schweren pulmonalen Hypertonie auftreten kann. Diese führt über eine Erhöhung des zentralvenösen Drucks sowie im Verlauf über eine Reduktion des Auswurfs aus der linken Kammer zu einer Verminderung der Organperfusion. Hiervon sind auch die Nieren betroffen (195).

Die PAH-Patienten dieser Studie erzielten schlechtere Leistungen beim 6-Minuten-Gehtest (T2: Mann-Whitney-U-Test: $U=620,5$, $p=,015$, $r=0,26$) und zeigten niedrigere TAPSE-Werte bei der Echokardiographie (T2: Mann-Whitney-U-Test: $U=576,5$, $p=,006$, $r=0,29$). Beides, sowohl die geringere körperliche Belastbarkeit als auch die Einschränkungen der TAPSE-Werte, könnten Hinweise auf ein Rechtsherzversagen sein. Ein signifikanter Einfluss auf die Überlebensrate konnte jedoch bei der Auswertung der Daten nicht gesehen werden. Hjalmarsson et al. berichtete hingegen von einem signifikant schlechterem „Outcome“ bei Patienten mit einer Insuffizienz der Nieren (193). Auch Nickel et al. schlussfolgert, dass eine milde Niereninsuffizienz bereits ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben von PAH-Patienten darstelle (190).

5.2.2 Beeinflussung der Parameter und der Mortalität durch die Komorbiditäten bei CTEPH-Patienten

CTEPH-Betroffene stellen in Bezug auf ihre Prognose eine heterogene Gruppe dar. Hierbei ist besonders entscheidend, ob eine zentrale oder eine distale Form der CTEPH vorliegt und ob die Durchführung der PEA trotz eventuell bestehender Komorbiditäten sinnvoll und praktikabel erscheint (89). Inwiefern ein bestehender Diabetes mellitus oder andere Erkrankungen die Operabilität der Betroffenen einschränkt und folglich erhebliche Auswirkungen auf die Prognose hat, wurde bis heute ebenfalls unzureichend erforscht. Allerdings wurde in einer Studie herausgearbeitet, dass ein Diabetes mellitus Einfluss auf die Reaktionen des pulmonalen Gefäßsystems nehmen kann. Die Betroffenen reagierten auf inhalatives Stickstoffmonoxid mit einem geringeren pulmonal arteriellen Druckabfall (167). Diesbezüglich sind Schlussfolgerungen aufgrund der hier erhobenen Daten allerdings nicht möglich, da auf die Art der Behandlung der CTEPH-Patienten nicht näher eingegangen wurde.

In den Auswertungen der Daten zeigte sich jedoch eine erhöhte Mortalitätsrate der CTEPH-Betroffenen mit einem Diabetes mellitus innerhalb des ersten Jahres nach Erstvorstellung. Ähnlich wie die PAH-Patienten verstarben, trotz der Eigenschaft des Diabetes mellitus, eine chronische Erkrankung zu sein, auffallend viele Betroffene im ersten Jahr des Beobachtungszeitraums (97,1 % versus 71,4 %; (Chi-Quadrat-Streuungstest: Likelihood-Quotient (1) =4,157, p=,041, n = 42, Phi=0,372)). Wie bereits erläutert finden sich Hinweise, dass die Veränderungen des Blutzuckergehalts einen direkten Einfluss auf die pulmonale Hypertonie nehmen (168; 169). Ebenso wie in der Gruppe der betroffenen PAH-Patienten, legten diese kürzere Strecken im 6-Minuten-Gehtest zurück. Allerdings zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede, was jedoch auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein könnte. Die Einordnung in die Funktionsklassen der WHO zu Beginn des Beobachtungszeitraumes stellte sich wie folgt dar: Sechs der sieben CTEPH-Patienten, die dem Einfluss der Stoffwechselerkrankung ausgesetzt waren, wurden der WHO-FC-III zugeordnet, eine Person der WHO-FC-IV. Diese waren bei Erstvorstellung im Durchschnitt $70,6 \pm 7,8$ Jahre alt. Damit unterscheidet sich der Altersdurchschnitt kaum von

der Patientengruppe ohne einen Diabetes mellitus, welcher bei $71,6 \pm 9,7$ Jahren lag. Hiervon befanden sich sechs der 35 Patienten in der WHO-FC-II, 28 in der WHO-FC-III und eine Person in der WHO-FC-IV.

Zudem führte das Leiden an einer Aortenstenose, einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz der Betroffenen zu einer signifikanten Verschlechterung der Prognose. Jede dieser Erkrankungen stellt an sich eine ernstzunehmende Beeinträchtigung der Lebenserwartung Betroffener dar. Die Feststellung erscheint somit nicht weiter verwunderlich. Die Pulmonalklappeninsuffizienz kann, ebenso wie die Trikuspidalklappeninsuffizienz, als Folge der pulmonalen Hypertonie in Erscheinung treten. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung sind diese häufiger anzutreffen, daher ist ein negativer Effekt auf die Mortalitätsrate durchaus erklärbar. Allerdings sollte auch die geringe Patientenanzahl dieser Gruppen berücksichtigt werden.

Bestand zusätzlich zur CTEPH eine arterielle Hypertonie, fielen die TAPSE-Werte im Median geringer aus als in der Gruppe, die nicht unter einem systemischen Bluthochdruck litt. Die Funktion des rechten Ventrikels ist ein entscheidender Faktor für das Überleben von Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie (186). Mit Hilfe der Echokardiographie kann der Grad der „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) bestimmt werden. Dieser gilt als Maß für die rechtsventrikuläre Funktion mit prognostisch bedeutsamen Einfluss auf das Überleben von PAH-Patienten. Mit der Abnahme der TAPSE um einen Millimeter, steigt das Mortalitätsrisiko um 17 % an (187). Ob dem Parameter auch bei CTEPH-Betroffenen prognostische Relevanz zukommt, erfordert weitere Untersuchungen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zum Zeitpunkt der T2-Untersuchung (Median mit arterieller Hypertonie = 19,0 mm, Median ohne arterielle Hypertonie = 22,0 mm; Mann-Whitney-U-Test: $U=62,5$, $p=,036$, $r=0,38$). Festzuhalten bleibt, dass der Parameter, sollte dieser zur Prognoseabschätzung herangezogen werden wollen, gegebenenfalls anders beurteilt werden muss als bei CTEPH-Patienten ohne eine arterielle Hypertonie, da sie durch bestehende Komorbiditäten beeinflusst werden können. Das Gesamtüberleben dieser beiden

Patientengruppen unterschied sich jedoch am Ende des Beobachtungszeitraums kaum voneinander. In der Gruppe mit dieser Komorbidität überlebten 63 % (17 von 27 Patienten), in der ohne 60 % der Patienten (9 von 15 Patienten). Eine prognostische Relevanz, wie sie bei PAH-Patienten angenommen wird, konnte somit in dieser Studie nicht gesehen werden.

Im Rahmen der echokardiographischen Abklärung konnte registriert werden, dass Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit ein im Median größeres rechtes Atrium aufwiesen, als die Vergleichsgruppe ohne diese Gefäßerkrankung. Signifikant war der Unterschied dennoch lediglich bei der T2-Untersuchung (Median mit koronarer Herzkrankheit = 26,3 cm², Median ohne koronare Herzkrankheit = 18,6 cm²; Mann-Whitney-U-Test: U=35, p=,038, r=0,37). Auch konnte bei Patienten mit einer COPD zu allen drei Untersuchungszeitpunkten eine Vergrößerung des rechten Vorhofs erkannt werden, wobei sich signifikante Unterschiede bei der Erstuntersuchung (Median mi COPD = 31,2 cm², Median ohne COPD = 21,9 cm²; Mann-Whitney-U-Test: U=275,5, p=,009, r=0,25) und der T2-Untersuchung ergaben (Median mit COPD = 25,9 cm², Median ohne COPD = 21,1 cm²; Mann-Whitney-U-Test: U=235,5, p=,038, r=0,22). Die Vergrößerung des rechten Vorhofs basiert oftmals auf der Erhöhung des rechtsatrialen Drucks infolge einer funktionellen Insuffizienz der Trikuspidalklappe oder einer Erhöhung des rechtsventrikulären diastolischen Drucks. Beides kann die Ursache eines Rechtsherzversagens sein (166), das wiederum eine sehr häufige Todesursache der CTEPH-Patienten (188; 185) sowie der PAH-Patienten darstellt (118; 59). In dieser Studie konnten sowohl in den Gruppen der CTEPH-Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit, als auch in denen mit und ohne COPD, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalitätsraten festgestellt werden. Allerdings sei auch hier auf die geringe Anzahl der Betroffenen hingewiesen.

5.2.3 Beeinflussung der Parameter und der Mortalität durch die Komorbiditäten bei Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie

Sowohl das mediane Alter der Patienten im PAH- und CTEPH-Kollektiv, als auch das Geschlechterverhältnis innerhalb der beiden Kollektive war vergleichbar. Auch die Häufigkeiten der Komorbiditäten in den beiden Kollektiven unterschieden sich, bis auf die signifikant höhere Prävalenz des Diabetes mellitus im PAH-Kollektiv, nicht maßgeblich voneinander. Aufgrund dessen erschien eine Analyse der „gepoolten“ PAH- und CTEPH-Daten zusätzlich sinnvoll. Diese ergab keine grundsätzlich anderen Aspekte als bei der Analyse des PAH- bzw. des CTEPH-Kollektivs, jedoch konnten teilweise stärkere statistische Signale als in den kleineren Einzelkollektiven gesehen werden. Leider sind zum Thema Einfluss von Komorbiditäten bei Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie aktuell noch wenig wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht worden.

Wie bereits dargestellt, waren PAH-Patienten signifikant häufiger von einem Diabetes mellitus betroffen als CTEPH-Patienten, was aufgrund des ähnlichen medianen Alters der Kollektive nicht als Altersphänomen zu deuten ist. Die Auswertungen der 6-Minuten-Gehstrecken und der Borg-Dyspnoe-Scores bei Belastungsende zeigten mittels Berechnungen des Mann-Whitney-U-Test eine schlechtere körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie und einem Diabetes mellitus zu allen drei Zeitpunkten auf. Zudem konnten bei der T0-Unterstuchung eine signifikant größere linke Vorhoffläche bei Patienten mit dieser Komorbidität eruiert werden, welche auf eine stärkere Belastung der linken Herzhälfte zurückgeführt werden kann. Das „Outcome“ der Diabetiker war schlechter. Es ist bekannt, dass Diabetes mellitus zu einer mikro- und makrovaskulären Dysfunktion führt. Die genauen Wechselwirkungen im Hinblick auf die Pathogenese der CTEPH und der PAH sind jedoch noch nicht geklärt. Es gibt eine wachsende Anzahl an Veröffentlichungen in der Literatur, die einen Zusammenhang zwischen der Stoffwechselerkrankung und einer pulmonalen Hypertonie beschreiben (167). Außerdem haben epidemiologische Studien gezeigt, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko besitzen, eine pulmonale Hypertonie

auszubilden (196). Movahed et al. beschreibt in seiner Arbeit eine Tendenz zur Hyperkoagulabilität bei Patienten mit Diabetes mellitus, was letztendlich zu einer erhöhten Rate an Thromboembolien bei Betroffenen führt. Allerdings wird auch erörtert, dass die Datenlage in dieser Hinsicht divergiert und die Pathogenese nicht ansatzweise geklärt ist (196). Vor diesem Hintergrund erscheint es noch überraschender, dass die Prävalenz der Diabetiker in der PAH-Patientengruppe die in der CTEPH-Gruppe bei weitem überschreitet. Es gibt klinische und experimentelle Hinweise die nahelegen, dass die Stoffwechselerkrankung zu einer endothelialen Dysfunktion führt, welche die antiatherogene Rolle des Gefäßendothels reduziert (199). Das Endothel, das ist heute bekannt, stellt nicht einfach nur die innerste Schicht des Gefäßes dar, sondern spielt eine maßgebliche Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus und der Gefäßstruktur (200). Die Balance dieses Gefüges wird durch die Folgen eines Diabetes mellitus und einer pulmonalen Hypertonie maßgeblich modifiziert. Um genaue Wechselwirkungen dieser Erkrankungen zu verstehen, bedarf es jedoch noch grundlegender Forschungsarbeit.

Patienten mit einer präkapillären vaskulopathischen pulmonalen Hypertonie und einer interstitiellen Lungenerkrankung überlebten signifikant kürzer. Auch hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass die interstitiellen Lungenerkrankungen mit einer sehr eingeschränkten Prognose einhergehen. So hat die idiopathische pulmonale Fibrose, welche eine wichtige Form dieser Erkrankung darstellt, mit einer medianen Überlebenszeit von drei bis vier Jahren eine ungünstige Prognose (201). Eine zusätzliche präkapilläre pulmonale Hypertonie beeinflusst den Verlauf beider Erkrankungen negativ. Betroffene Patienten lebten im Median lediglich 29 Monate in dieser Studie. Überraschend war, dass Patienten mit dieser Komorbidität signifikant höhere TAPSE-Werte bei der T0- und T2-Untersuchung präsentierten. Wie bereits erörtert gilt diese als Maß für die rechtsventrikuläre Funktion mit prognostisch bedeutsamen Einfluss auf das Überleben von PAH-Patienten (187). Somit scheint diese Annahme für Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie nicht zuzutreffen. Bekannt ist, dass die Behandlung einer schweren pulmonalen Hypertonie oder

eines Schlaf-Apnoe-Syndroms den Zustand des Patienten verbessern kann (201).

Das schlechtere „Outcome“ der Patienten mit einer Insuffizienz der Trikuspidal- sowie Pulmonalklappe muss auch hier vor dem Hintergrund gedeutet werden, dass diese als Folgeerscheinungen des pulmonalen Hochdrucks in Erscheinung treten. Folglich ist die geringere Belastbarkeit der Patienten mit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz Zeichen einer schwereren pulmonalen Hypertonie. Ähnliche Ergebnisse konnten bei der Auswertung der Daten der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie und einer Mitralklappeninsuffizienz gesehen werden. Auch diese waren weniger belastbar, hatten ein schlechtes „Outcome“ und zeigten zusätzlich signifikant größere Flächen des linken Atriums, was als Zeichen einer Linksherzbelastung gedeutet werden kann. Die erhöhte Linksherzbelastung machte sich auch in teilweise signifikant höheren NT-proBNP-Werte bemerkbar. Dieses Ergebnis war ebenso bei Patienten mit einer Pulmonalklappeninsuffizienz eruierbar und sollte bei der Auslegung der Werte zur Abschätzung des Therapieerfolges oder der Prognose berücksichtigt werden.

5.3 Einschränkungen der Studie

Die hier vorgelegte Untersuchung weist einige Einschränkungen auf, die bei der Betrachtung und der Deutung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Es handelt sich um eine monozentrische Studie, was eventuell mit einer gewissen Homogenität des Patientenkollektivs und einer homogenen Patientenbetreuung einhergehen kann (147). Zudem wurden die Daten retrospektiv erhoben. Die Studie hat jedoch nicht die Absicht, Kausalzusammenhänge herzustellen, sondern lediglich der Erstellung neuer Hypothesen zu dienen.

Zur Erfassung der Komorbiditäten wurden die Arztbriefe des Patienten herangezogen sowie Untersuchungsergebnisse der Erstvorstellung berücksichtigt. Jedoch wurde nicht systematisch analysiert inwieweit eine suffiziente Therapie dieser erfolgte (z.B. Blutdruckeinstellung, HbA1c-Wert bei Diabetes mellitus). Das Optimieren der Therapie der Begleiterkrankungen stellt allerdings ebenso ein hohes Anliegen der Ärzte in der Lungenhochdruckambulanz dar. Die Deutung der Ergebnisse wurde zudem erschwert, da viele Patienten multiple Komorbiditäten aufwiesen und die betrachteten Komorbidität teilweise miteinander korrelieren.

Von einigen Komorbiditäten war nur eine geringe Anzahl der Studienteilnehmer betroffen, sodass die statistische Auswertung mit einer kleinen Stichprobe und einer teils deutlichen Differenz der Fallzahlen ausgeführt wurde. Zur Auswertung der nicht-parametrischen Tests wäre somit eine höhere Studienteilnehmerzahl von Vorteil gewesen.

Die Daten beinhalten die Parameter vieler verschiedener klinischer Tests und Untersuchungen. Eine lückenlose Sammlung der Daten war jedoch nicht durchführbar, da die Patienten sich aus unterschiedlichen Gründen nicht bei jeder Vorstellung in der Klinik allen Untersuchungen unterzogen.

Der Diagnose einer PAH- bzw. CTEPH folgte nach leitliniengerechter Diagnostik die Einleitung einer leitliniengerechten Therapie. Die jeweilige durchgeführte Therapie wurde jedoch in der Auswertung nicht genauer betrachtet, sodass keine

Aussage über die Wechselwirkungen der einzelnen Therapieoptionen und der Komorbiditäten möglich ist.

5.4 Ausblick

Das Ziel der Studie ist es, die Auswirkungen bestimmter Komorbiditäten auf verschiedene klinische und hämodynamische Parameter sowie auf die Mortalität von Patienten mit einer PAH- oder einer CTEPH-Erkrankung zu beleuchten. Durch die Erforschung der Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Krankheiten erhofft man sich, genauere Angaben in Bezug auf die Prognose und den Verlauf der Erkrankungen machen zu können.

Es stellt sich jedoch auch die Frage, inwieweit die Komorbiditäten Einfluss auf die Zeitspanne bis zur Diagnosestellung der Erkrankungen, auf Diagnosekriterien, auf weitere Prognosefaktoren, wie zum Beispiel den mRAP oder auf das Erreichen von Therapiezielen nehmen. Allerdings sollte nicht nur das therapeutische Vorgehen in Bezug auf den Lungenhochdruck, sondern ebenfalls das Therapieregime der Begleiterkrankungen in den Studien mit aufgeführt werden. Hierbei muss wiederum berücksichtigt werden, inwiefern dieses suffizient umgesetzt wird.

Die Diagnose einer PAH- oder einer CTEPH-Erkrankung wird heutzutage immer häufiger gestellt. Die Betrachtung des Patientenkollektivs zeigt, dass der Großteil der Betroffenen weitere Erkrankungen aufweist. Es erscheint somit durchaus sinnvoll, großangelegte, gut designte Studien diesbezüglich einzuleiten und einen Ausschluss der Patienten mit weiteren Komorbiditäten zu vermeiden.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die PAH sowie die CTEPH stellen schwerwiegende progressive Erkrankungen des pulmonalen Gefäßsystems dar. Der moderne PAH-Patient des 21. Jahrhunderts wird zunehmend älter. Der Häufigkeitsgipfel der CTEPH-Erkrankung liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters leiden viele der Betroffenen an weiteren Komorbiditäten, weshalb eine genauere Betrachtung der Auswirkungen auf Lebensqualität, Belastbarkeit, Prognosefaktoren und Mortalität durchaus sinnvoll erscheint.

Methoden: Die vorliegende Arbeit basiert auf einer monozentrischen, retrospektiven Datenanalyse eines fortlaufenden Patientenkollektivs. Es wurden die Daten von 114 PAH- und 42 CTEPH-Patienten analysiert, welche sich von Februar 2008 bis Oktober 2013 in der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Missioklinik in Würzburg vorstellten. Es erfolgten zusätzlich Analysen an einem gepoolten aus PAH und CTEPH-Patienten Kollektivs mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie. Als Vergleich wurden die Daten von 99 Patienten erfasst, bei denen ein Lungenhochdruck nach Vorstellung in der Lungenhochdruckambulanz ausgeschlossen werden konnte. Die Häufigkeit der Komorbidität in den einzelnen Kollektiven wurde mittels χ^2 -Test verglichen. Um den Einfluss der Komorbiditäten auf die funktionellen Parameter festzustellen, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zur Analyse der Überlebenszeitdaten wurde die Kaplan-Meier-Methode sowie die Cox-Regressionsanalyse angewandt.

Ergebnisse: Die Patienten der PAH- und CTEPH-Kollektive waren circa 71 Jahre alt bei Erstvorstellung. 70% waren weiblichen Geschlechts. Das CTEPH- und PAH-Kollektiv wies wesentlich mehr Komorbiditäten auf als das Vergleichskollektiv ohne pulmonale Hypertonie, welches jedoch jünger und leistungsfähiger war.

Die PAH-Patienten litten signifikant häufiger an einem Diabetes mellitus als die Patienten der CTEPH-Gruppe (40,4 % versus 16,7 %; Chi-Quadrat-Streuungstest: $p=0.006$). Diabetes mellitus betroffene PAH- als auch CTEPH-Patienten wiesen eine schlechtere körperliche Belastbarkeit auf. Mittels Kaplan-Meier-Methode ließ sich ein signifikanter Unterschied der Überlebensrate der betroffenen und nicht betroffenen PAH-Patienten aufzeigen (39,1 % versus 60,3 %, Log-Rank-Test: $p=0.015$). Auch bei den CTEPH-Patienten konnten negative Auswirkungen der Stoffwechselerkrankung auf das Überleben gesehen werden (1-Jahres-Überlebensrate 97,1 % versus 71,4 %; Chi-

Quadrat-Streuungstest: Likelihood-Quotient (1) =4,157, p=.041, n = 42, Phi=0,372), wobei Betroffene, wie auch in der PAH-Gruppe, vor allem innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung verstarben. Zudem stellte sich heraus, dass die Flächen des rechten (T0: Mann-Whitney-U-Test; U=275,5, p=,009, r=0,25; T2: Mann-Whitney-U-Test; U=235,5, p=,038, r=0,22) und des linken Atriums (T0: Mann-Whitney-U-Test: U=264, p=,013, r=0,25) bei PAH-Betroffenen mit einer COPD größer ausfielen als ohne diese Komorbidität. PAH-Patienten mit arterieller Hypertonie konnten bessere Leistungen abrufen, wiesen größere linke Atrienflächen (T0: Mann-Whitney-U-Test; U=736,5, p=,013, r=0,25) und niedrigere mPAP-Werte (T0: Mann-Whitney-U-Test: U=1073,5, p=,044 r=0,19) auf. Eine Mitralklappeninsuffizienz bei PAH-Patienten führte zu höheren NT-proBNP-Werten (T0: Mann-Whitney-U-Test: U=398; p=,026; r=0,26) und ging mit einer Vergrößerung der Fläche des linken Atriums (T1: Mann-Whitney-U-Test: U=597; p=,002, r=0,32; T2: Mann-Whitney-U-Test: U=647,5; p=,027, r=0,24) einher. Eine Struma war mit niedrigeren mPAP-Werten (T0: Mann-Whitney-U-Test: U=535,5, p=,021, r=0,22) assoziiert. PAH-Betroffene mit einer eingeschränkten Nierenfunktion waren weniger leistungsfähig (T2: Mann-Whitney-U-Test: U=620,5, p=,015, r=0,26) und zeigten niedrigere TAPSE-Werte (T2: Mann-Whitney-U-Test: U=576,5, p=,006, r=0,29). Außerdem erwies sich die TAPSE bei PAH-Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom bei der T2-Untersuchung als signifikant geringer (T2: Mann-Whitney-U-Test: U= 434,5, p=,021, r=0,25) und die Fläche des linken Atriums, (T1: Mann-Whitney-U-Test: U=526,0, p=,031, r=0,23) wie auch bei betroffenen CTEPH-Patienten (T0: Mann-Whitney-U-Test: U=53,0, p=,044, r=0,33; T2: Mann-Whitney-U-Test: U=41,5, p=,036e, r=0,39) als größer. Auch die arterielle Hypertonie führte bei CTEPH-Patienten zur Reduktion der TAPSE-Werte (T2: Mann-Whitney-U-Test: U=62,5, p=,036, r=0,38). Bei CTEPH-Betroffenen mit einer koronaren Herzkrankheit konnten größere rechte Atrienflächen bei der Echokardiographie gesehen werden, als bei Patienten ohne die Komorbidität (T1: Mann-Whitney-U-Test: U=35, p=,038, r=0,37). Die Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest war bei CTEPH-Patienten mit einer Hypothyreose schlechter als ohne die Schilddrüsenunterfunktion (T2: Mann-Whitney-U-Test: U=48,5, p=,049, r=0,35).

Die Analysen am Kollektiv mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie zeigten eine schlechteres „Outcome“ der Patienten mit Diabetes mellitus, einer interstitiellen Lungenerkrankung sowie einer Insuffizienz der Trikuspidal-, Pulmonal- oder Mitralklappe. Wie bei den PAH-Patienten, zeigte sich auch in dieser Gruppe ein besseres Überleben der Patienten mit arterieller Hypertonie. Bei den CTEPH-Patienten war das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung und die Insuffizienz der

Pulmonal- sowie der Mitralklappe negativ mit dem Überleben der Betroffenen assoziiert. Die 3-Jahres-Überlebensrate der PAH-Patienten war deutlich schlechter als die der CTEPH-Patienten.

Zusammenfassung: Komorbiditäten bei PAH- und CTEPH-Patienten sind häufig, erhöhen die Komplexität der Erkrankung und können Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Betroffenen haben. Zum Zeitpunkt der Diagnose sollten diese zur weiteren Planung und Einschätzung der Prognose berücksichtigt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Galiè, N., et al., 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*, 2015. 37(1): p. 67-119.
2. Hoepfer, M.M., et al., Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D42-D50.
3. Olschewski, H., et al., Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie*, 2006. 60(12): p. 749-771.
4. Lang, I.M., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med*, 2004. 350(22): p. 2236-2238.
5. Galiè, N., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009. 30(20): p. 2493-537.
6. Rich, S., et al., Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*, 1987. 107(2): p. 216-223.
7. Dresdale, D.T., Schultz, M., Michtom R.J., Primary pulmonary hypertension. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med*, 1951. 11(6): p. 686-705.
8. Hatano, S., Strasser, T., World Health Organization. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973, 1975.
9. Simonneau, G., et al., Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25): p. D34-41.
10. Simonneau, G., et al., Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1): p. S43-54.
11. Hoepfer, M.M., et al., Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Kardiologe*, 2010. 4(3): p. 189-207.
12. Kolb, J., Endarteriitis pulmonalis deformans. Kleine pathologisch – anatomische Mitteilungen aus der Prosector des Rudolfs-Spitals. *Wochenblatt, Zeitschrift der k k Gesellschaft der Ärzte in Wien*, 1865. 21: p. 357-361.
13. Romberg, E. von, Uebere Sklerose der Lungenarterien. *Dtsch Arch Klin Med*, 1891. 48: p. 197-206.
14. Brenner, O., Sclerosis of pulmonary artery with thrombosis. *Arch Intern Med*, 1931. 47: p. 799–805.
15. Wood, P., Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J*, 1958. 20(4): p. 557-570.

16. Cournand, A., et al., Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. *J Clin Invest*, 1945. 24(1): p. 106-116.
17. Fishman, A.P., Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 2S-4S.
18. Gurtner, H.P., *Aminorex and pulmonary hypertension. A review. Cor Vasa*, 1985. 27(2-3): p. 160-171.
19. Kramer, M.S., Lane, D.A., Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonary hypertension. *J Clin Epidemiol*, 1998. 51(4): p. 361-364.
20. Rothman, R.B., Ayestas, M.A., Dersch, C.M., Baumann, M.H., Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates. Implications for primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 1999. 100(8): p. 869-875.
21. Abenhaim, L., et al., Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335(9): p. 609– 616.
22. Matthys, H., Seeger, W. (Eds.). *Klinische Pneumologie*. Springer Science & Business Media, 2008.
23. Rubin, L.J., Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1997. 336(2): p.111-117.
24. Budhiraja, R., Tuder, R.M., Hassoun, P.M., Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*, 2004. 109(2): p. 159-165.
25. Friedman, R., Mears, J.G., Barst, R.J., Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 1997. 96(9): p. 2782-2784.
26. Chaouat, A., Weitzenblum, E., Higenbottam, T., The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 1996. 9 (2): p. 356-363.
27. Humbert, M., et al., Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 13S-24S.
28. Jeffery, T.K., Morrell, N.W., Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002. 45(3): p. 173-202.
29. Dorfmueller, P., Perros, F., Balabanian, K. Humbert, M., Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2003. 22(2): p. 358-363.
30. Tuder, R.M., et al., Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol*, 1994. 144(2): p. 275-285.
31. Galiè, N., et al., Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004. 25(24): p. 2243-2278.
32. Badesch, D.B., et al., Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S55-66.
33. Dupuis, J., Hoeper, M.M., Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 31(2): p. 407– 415.

34. Wilkins, M.R., Wharton, J., Grimminger, F., Ghofrani, H.A., Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 32(1): p. 198–209.
35. Gombert-Maitland, M., Olschewski, H., Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 31(4): p. 891-901.
36. Galiè, N., et al., Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12, Suppl S): p. 81S–88S.
37. Sitbon, O., et al., Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170(11): p. 1212-1217.
38. Hoeper, M.M., et al., Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007. 30(6): p. 1096-1102.
39. Chin, K.M., L.J., Rubin, Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(16):p. 1527–1538.
40. Thenappan, T., Shah, S.J., Rich, S., Gombert-Maitland, M., A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J*, 2007. 30(6): p. 1103-1110.
41. Humbert, M., et al., Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(9): p. 1023-1030.
42. Peacock, A.J., Murphy, N. F., McMurray, J. J. V., Caballero, L., Stewart, S., An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007. 30(1): p. 104-109.
43. Machado, R.D., et al., Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54 (1): p. 32-42.
44. Austin, E.D., et al., Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012. 5: p. 336–343.
45. Hopkins, W.E., Ochoa, L.L., Richardson, G.W., Trulock, E.P., Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 1996. 15(1 Pt 1): p. 100-105.
46. Hachulla, E., et al., Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(12): p. 3792-3800.
47. Mukerjee D., et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62(11): p. 1088-1093.
48. Gryseels, B., Polman, K., Clerinx, J., Kestens, L., Human schistosomiasis. *The Lancet*, 2006. 368(9541): p. 1106-1118.
49. Graham, B.B., Bandeira, A.P., Morrell, N.W., Butrous, G., Tuder, R.M., Schistosomiasis-Associated Pulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspectivell. *Chest*, 2010. 137 (6 suppl): p. 20S-29S.

50. Dos Santos Fernandes, C.J., et al., Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(9): p. 715-720.
51. Opravil, M., et al., HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 155(3): p. 990-995.
52. Sitbon, O., et al., Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 177(1): p. 108-113.
53. Hoeper, M.M., Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009. 30: p. 369-375.
54. Montani, D., et al., Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis*, 2013. 8(1): p. 97.
55. Gaine, S.P., Rubin, L.J., Primary pulmonary hypertension. *The Lancet*, 1998. 352(9129): p. 719-725.
56. McGoon, M.D., et al., Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004. 126 (1 Suppl): p. 14S-34S.
57. Hoeper, M.M., Mayer, E., Simonneau, G., Rubin, L.J., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006. 113(16): p. 2011-2020.
58. Galiè, N., et al., Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(8): p. 1380-1386.
59. D'Alonzo, G.E., et al., Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 1991. 115(5): p. 343-349.
60. Peacock, A. et al. End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2004. 23(6): p. 947-53.
61. Seferian, A., Simonneau, G., Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? *Eur Respir Rev*, 2013. 22(129): p. 217-226.
62. Rubin, L. J., et al., The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2012. 21(125): p. 234-238.
63. Sitbon, O., et al., Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005. 111(23): p. 3105-3111.
64. Rich, S., Kaufmann, E., Levy, P.S., The effect of high doses of calciumchannel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1992. 327(2): p. 76-81.
65. Jones, D.A., Benjamin, C.W., Linseman, D.A., Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*, 1995. 48(5): p. 890-896.
66. Christman, B.W., et al., An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1992. 327(2): p. 70-75.

67. Giaid, A., et al., Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1993. 328(24): p.1732-1739.
68. Cacoub, P., et al., Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*, 1997. 33(1): p. 196-200.
69. Stewart, D.J., Levy, R.D., Cernacek, P., Langleben, D., Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*, 1991. 114(6): p. 464-469.
70. Clozel, M., Gray, G.A., Breu, V., Löffler, B.M., Osterwalder, R., The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992. 186(2): p. 867-873.
71. Ghofrani, H.A., et al., Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 68S-72S.
72. Giaid, A., Saleh, D., Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1995. 333(4): p. 214-221.
73. Corbin, J.D., Sharron H.F., Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J Biol Chem*, 1999. 274(20): p. 13729-13732.
74. Tantini, B., et al., Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*, 2005. 100(2): p. 131-138.
75. McLaughlin, V.V., et al., Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(11): p. 1257-1263.
76. McLaughlin, V.V., et al., Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(18): p. 1915–1922.
77. Humbert, M., Sitbon, O., Simonneau, G., Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2004. 351(14): p. 1425-1436.
78. Simonneau, G., et al., Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008. 149(8): p. 521-530.
79. Sandoval, J., et al., Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 32(2): p. 297-304.
80. Kurzyna, M., et al., Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2007. 131(4): p. 977-983.
81. Hoeper, M. M., et al., Pulmonary hypertension. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2017. 114(5): p.73.
82. Held, M, Jany, B., Pulmonary hypertension in COPD. *Respir Care*, 2013. 58(8):p. e86–e91.
83. Humbert, M., et al., Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*, 2010. 122(2): p. 156-163.
84. Galiè, N., et al., A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2009. 30(4): p. 394–403.

85. Barst, R.J., et al., Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J*, 2006. 28(6): p. 1195–1203.
86. Poms, A.D., Turner, M., Farber, H.W., Meltzer, L.A., McGoon, M.D., Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest*, 2013. 144(1): p. 169-176.
87. Becattini, C., et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*, 2006. 130(1): p. 172–175.
88. Pengo, V., et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004. 350(22): p. 2257-2264.
89. Pepke-Zaba, J., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011. 124(18): p. 1973-1981.
90. Piazza, G., Goldhaber, S.Z., Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(4): p. 351-360.
91. Lang, I.M., Pesavento, R., Bonderman, D., et al., Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*, 2013. 41(2): p. 462-468.
92. Lang, I., Advances in understanding the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *British Journal of Haematology*, 2010. 149(4): p. 478-483.
93. Darteville, P., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004. 23(4): p. 637-648.
94. Lang, I., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev*, 2015. 24(136): p. 246-252.
95. Fedullo, P., Auger, W.R., Kerr, K.M., Rubin, L.J., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2001. 345 (20): p. 1465-1472.
96. Moser, K., Braunwald, N.S., Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 1973. 64(1): p. 29-35.
97. Moser, K.M., Bloor, C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 1993. 103(3), 685-692.
98. Olsson, M.K., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2014. 111(50), p. 856-862.
99. Lang, I.M., Madani, M., Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2014. 130(6): p. 508-518.
100. Tunariu, N., et al., Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of nuclear medicine*, 2007. 48(5): p. 680-684.

101. Bailey, C., et al., "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(5): p. 1974-1978.
102. Rush, C., et al., Lung scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomas: a rare disorder causing primary pulmonary hypertension. *Clin Nucl Med*, 1991. 16(12): p. 913-917.
103. He, J., et al., Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun*, 2012. 33(5): p. 459-463.
104. Wilkens, H., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*, 2011. 154: p. S54-S60.
105. Auger, W., et al., Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. *Pulmonary Circulation*, 2012. 2(2): p. 155-162.
106. Hartz, R.S., Byrne, J.G., Levitsky, S., Park, J., Rich, S., Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1996. 62(5): p. 1255-1260.
107. Doyle, R.L., McCrory, D., Channick, R.N., Simonneau, G., Conte, J., Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST*, 2004. 126(1 suppl), p. 63S-71S.
108. Jenkins, D., et al., Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013. 41: p. 735-742.
109. Mayer, E. et al., Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. 141(3): p. 702-710.
110. Madani, M., et al., Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*, 2012. 94(1): p. 97-103.
111. Skoro-Sajer, N., et al., Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*, 2014. 69(2): p. 116-122.
112. Freed, D.H., et al., Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2011. 141(2), p. 383-387.
113. Ghofrani, H. A., et al., Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017. 5(10): p.785-794.
114. Gan, H.L., Zhang, J.Q., Bo, P., Zhou, Q.W., Wang, S.X., The actuarial survival analysis of the surgical and non-surgical therapy regimen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 2010. *J Thromb Thrombolysis*, 2009. 29: p. 5–31.

115. Lewczuk, J., Piszko, P., Jagas, J., Porada, A., Wrabec, K., Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *CHEST*, 2001. 119(3): p. 818-823.
116. Riedel, M., Stanek, V., Widimsky, J., Prerovsky, I., Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 1982. 81(2): p. 151-158.
117. Condliffe, R., et al., Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 177(10): p. 1122-1127.
118. Frost, A.E., et al., The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*, 2011. 139(1): p. 128-137.
119. Fuster, V., et al., Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*, 1984. 70(4): p. 580–587.
120. Hoeper, M.M., et al., Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*, 2013. 168(2): p. 871-880.
121. Naeije, R., Noordegraaf, A. V., Kovacs, G., Exercise-induced pulmonary hypertension: at last!, 2015. 46: p. 583–586.
122. Mathews, L., Singh, K.R., Swan-Ganz catheter in hemodynamic monitoring. *J Anaesth Clin Pharmacol*, 2006. 22(4): p. 335-345.
123. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS Statement: guidelines for the sixminute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166: p. 111-117 doi: 10.1164/ajrccm. 166.1. at1102.
124. Miyamoto, S., et al., Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000.161(2): p. 487-492.
125. Solway, S., Brooks, D., Lacasse, Y., Thomas, S., A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*, 2001. 119(1): p. 256-270.
126. Barst, R., et al., A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med*, 1996. 334(5): p. 296–301.
127. Hinderliter, A., et al., Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 1997. 95(6): p. 1479-1486.
128. Enright, P.L., Sherrill, D.L., Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 158(5): p. 1384–1387.
129. Burdon, J.G.W., Juniper, E.F., Killian, K.J., Hargreave, F.E., Campbell, E.J.M., The Perception of Breathlessness in Asthma. . *Am Rev Respir Dis*, 1982. 126(5): p. 825–828.
130. Lang, R.,M, et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

- Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. 16(3): p. 233-271.
131. Samad, B.A., Alam, M., Jensen-Urstad, K., Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2002. 90(7): p. 778-781.
 132. Wasserman, K., et al., Principles of Exercise Testing and Interpretation. 3rd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
 133. Dumitrescu, D., & Rosenkranz, S., Atlas Spiroergometrie und Pulmonale Hypertonie. 1. Aufl. Freiburg: Jungbluth, 2011.
 134. Bradley, T., et al., Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1986. 134(2): p. 217–221.
 135. Randerath, W. J., et al., Obesitas-Hypoventilationssyndrom–Pathophysiologische Aspekte. *Pneumologie*, 2008. 62(07): p. 398-403.
 136. Mancia, G., et al., 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*, 2013. 22(4): p. 193-278.
 137. Herold, Gerd. *Innere Medizin 2014*. Herold, Gerd, 2013.
 138. Mutlak, D., et al., Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity?. *Chest Journal*, 2009. 135(1): p. 115-121.
 139. McHugh, M., The Chi-square test of independence. *Biochemia Medica*, 2013. 23(2): p. 143-149.
 140. Hanania, N.A., Mullerova, H., Locantore, N.W., et al., Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(5): p.604–611.
 141. Cafarella, P.A., Effing, T.W., Usmani, Z.A., et al., Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology*, 2012. 17(4): p. 627–638.
 142. Atlantis, E., Fahey, P., Cochrane, B., et al., Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2013. 144(3): p. 766–777.
 143. Barnes, P.J., Celli, B.R., Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 2009. 33(5): p. 1165–1185.
 144. Tsiligianni, I.G., Kosmas, E., Van der Molen, T., et al., Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Curr Drug Targets*, 2013. 14(2): p. 158–176.
 145. Smith, M.C., Wrobel, J.P., Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2014. 9: p. 871.
 146. Patnaik, J.L., Byers, T., DiGuseppi, C., Denberg, T.D., Dabelea, D., The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103(14): p. 1101-1111.

147. Localio, A.R., Berlin, J.A., Ten Have, T.R., Kimmel, S.E., Adjustments for center in multicenter studies: an overview. *Annals of internal medicine*, 2001. 135(2): p. 112-123.
148. Ling, Y., et al., Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 186(8): p. 790-796.
149. Thenappan, T., Ryan J.J., Archer, S.L., Evolving epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 186: 707-709.
150. Kane, G.C., et al., Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2011. 139(6): p. 1285-1293.
151. Ozpelit, E., et al., Clinical and hemodynamic profiles of elderly patients with pulmonary arterial hypertension: a single center, prospective study. *Journal of geriatric cardiology*, 2017. 14(1): p. 20.
152. Foley, R.J., Wilcox, D., Walsh, S.J., Azrin, M., Hager, W.D., Survival of geriatric idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. *Connecticut medicine*, 2011. 75(1): p. 11-15.
153. Badesch, D.B., et al., Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest*, 2010. 137(2): p. 376-387.
154. Rådegran, G., et al., Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2016. 50(4): p. 243-250.
155. Hoeper, M. M., Huscher, D., Pittrow, D., Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *International journal of cardiology*, 2016. 203: p. 612-613.
156. Pittrow, D., et al., International, prospective registry for the documentation of first-line and maintenance therapy in patients with pulmonary hypertension (CompERA-XL): aims, design, methods, and baseline characteristics of patients. In C56. ASSESSING OUTCOMES IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. American Thoracic Society, 2010. p. A4806-A4806.
157. McGoan, M.D., et al., Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardio*, 2013. 62(25): D51-D59.
158. Jansa, P., et al., Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC pulmonary medicine*, 2014. 14(1): p. 45.
159. Benza, R.L., et al., Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*, 2010. 122(2): p. 164-172.
160. Benza, R.L., et al., An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*, 2012. 142(2): p. 448-456.

161. Hoeper, M. M., Gibbs, J. S. R., The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *European Respiratory Review*, 2014. 23(134): p.450-457.
162. Humbert, M, et a., Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2010. 36(3): p. 549-555.
163. Escribano-Subias, P., et al., Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal*, 2012. 40(3): p. 596-603.
164. Tueller, C.C., et al., Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss medical weekly*, 2008. 138(25-26): p. 379-384.
165. Hader, C., et al., Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel*, 2004. 13(Suppl 2): p. S31-S56.
166. Raymond, R. J., et al., Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(7): p. 1214-1219.
167. Abernethy, A.D., et al., Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation*, 2015. 5(1): p. 117-123.
168. Lopez-Lopez, J.G., Met al., Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2008. 295(5): p. L727-L732.
169. Hansmann, G., et al., Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation. *Circulation*, 2007. 115(10): p. 1275-1284.
170. Makarevich, A.E., Valevich, V.E., Pochtavtsev, A.U., Evaluation of pulmonary hypertension in COPD patients with diabetes. *7 Reflections on the future of gastroenterology-unmet needs, Adv Med Sci*, 2007. 52: p.265-272.
171. Belly, M. J., et al., HbA 1c in pulmonary arterial hypertension: a marker of prognostic relevance?. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2012, 31(10): p. 1109-1114.
172. Olivari, M. T., Fiorentini, C., Polese, A., Guazzi, M.D., Pulmonary hemodynamics and right ventricular function in hypertension. *Circulation*, 1978. 57(6): p. 1185-1190.
173. Enriquez-Sarano, M., Rossi, A., Seward, J.B., Bailey, K.R., Tajik, A.J., Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 29(1): p. 153-159.
174. Tumminello, G., Lancellotti, P., Lempereur, M., D'orio, V., & Pierard, L. A., Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure. *European heart journal*, 2007. 28(5): p. 569-574.
175. Lam, C.S., et al., Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(13): p. 1119-1126.

176. Cheng, X. L., et al., Impact of systemic hypertension on clinical outcome of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a retrospective study. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2016. 9(6): p. 12091-12096.
177. Nath, J., Foster, E., Heidenreich, P.A., Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(3): p. 405-409.
178. Kim, Y.J., et al. Determinants of surgical outcome in patients with isolated tricuspid regurgitation. *Circulation*, 2009. 120(17): p. 1672-1678.
179. Sugimoto, T., Okada, M., Ozaki, N., Hatakeyama, T., Kawahira, T., Long-term evaluation of treatment for functional tricuspid regurgitation with regurgitant volume: characteristic differences based on primary cardiac lesion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1999. 117(3). p. 463-471.
180. Scully, H.E., Armstrong, C.S., Tricuspid valve replacement: fifteen years of experience with mechanical prostheses and bioprostheses. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1995. 109(6): p. 1035-1041.
181. Filsoufi, F., et al., Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2006. 80(3): p. 845-850.
182. Eysmann, S. B., Palevsky, H. I., Reichel, N., Hackney, K., Douglas, P. S. , Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 1989. 80(2): p. 353-360.
183. Šmíd, M., Čech, J., Rokyta, R., Roučka, P., Hájek, T., Mild to moderate functional tricuspid regurgitation: retrospective comparison of surgical and conservative treatment. *Cardiology research and practice*, 2010.
184. Swaminathan, A.C., Dusek, A.C., McMahon, T.J., Treatment-related biomarkers in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2015. 52(6): p. 663-673.
185. Bonderman, D., et al., Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2007. 115(16): p. 2153-2158.
186. Yeo, T.C., et al., Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 1998. 81(9): p. 1157-61.
187. Forfia, P.R., et al., Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2006. 174(9): p. 1034-1041.
188. McLaughlin, V.V., et al., ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*, 2009. 119: p. 2250-2294.
189. Just, N., et al., (2010). The Borg dyspnoea score: a relevant clinical marker of inspiratory muscle weakness in amyotrophic lateral sclerosis. *European Respiratory Journal*, 2010. 35(2): p. 353-360.

190. Nickel, N.P., et al., Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*, 2017. 7(1): p. 38-54.
191. Cirillo, M., et al., Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney international*, 2006. 70(4): p. 800-806.
192. Coresh, J., et al., Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. 16(1): p. 180-188.
193. Hjalmarsson, C., et al., Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 2018. 51(5): p. 1702310.
194. Brown, L.M., et al., Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*, 2011. 140(1): p. 19-26.
195. Kaiser, R., et al., Prognostic impact of renal function in precapillary pulmonary hypertension. *Journal of internal medicine*, 2014. 275(2): p. 116-126.
196. Movahed, M.R., et al., The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest*, 2005. 128(5): p. 3568-3571.
197. Galiè, N., et al., Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(9): p. 834-844.
198. Sitbon, O., et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2015. 373: p. 2522–2533.
199. Hadi, H. A., et al., Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular health and risk management*, 2007. 3(6): p. 853.
200. Libby, P., et al., Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002. 105(9): p. 1135-1143.
201. Behr, J., Diagnostik und Therapiemöglichkeiten bei idiopathischer Lungenfibrose. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. 110(51-52): p. 875-81.

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.1.1: Pathogenese der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach Galiè et al., 2004
- Abb. 1.2.1: Diagnostischer Algorithmus, modifiziert nach Galiè et al., 2015
- Abb. 1.2.2: Algorithmus zur Therapie einer PAH, modifiziert nach Galiè et al., 2015
- Abb. 4.1.1: Diagnosegruppen der Studienpopulation, n=376; Kreisdiagramm
- Abb. 4.1.2: Prozentangabe und Personenanzahl (n) der WHO-Funktionsklasse innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen
- Abb. 4.1.3: PAH-Subgruppen des PAH-Kollektivs, n=114; Kreisdiagramm
- Abb. 4.1.4: Häufigkeit eines Diabetes mellitus innerhalb der PAH- und der CTEPH-Patientengruppe in Prozent
- Abb. 4.1.5: Prävalenz der Klappeninsuffizienzen im PAH- und CTEPH- Patientenkollektiv; Säulendiagramm in Prozent
- Abb. 4.1.6: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.1.7: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.1.8: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.1.9: Verlauf der NT-proBNP-Medianwerte der Patienten mit PAH, CTEPH und ohne pulmonale Hypertonie; Balkendiagramm
- Abb. 4.2.1: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.2: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.3: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.4: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.5: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.6: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.7: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.8: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der CTEPH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.9: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der CTEPH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.10: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.11: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot

- Abb. 4.2.12: Rechtsatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.13: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.14: TAPSE-Werte [mm] der PAH-Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.2.15: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Boxplot
- Abb. 4.4.1: Kaplan-Meier-Kurve der verschiedenen Patientengruppen
- Abb. 4.4.2: Verteilung der verstorbenen PAH-Patienten bezüglich der WHO-Funktionsklasse bei Erstvorstellung in Anzahl der Personen
- Abb. 4.4.3: Kaplan-Meier-Kurve der PAH-Patientengruppe
- Abb. 4.4.4: Verteilung der verstorbenen CTEPH-Patienten bezüglich ihrer WHO-Funktionsklasse bei Erstvorstellung in Anzahl der Personen
- Abb. 4.4.5: Kaplan-Meier-Kurve der CTEPH-Patientengruppe
- Abb. 4.4.6: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie und der Patienten ohne pulmonale Hypertonie
- Abb. 4.4.7: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven der PAH-, CTEPH- und der Patienten ohne pulmonale Hypertonie
- Abb.4.4.8: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne Diabetes mellitus
- Abb.4.4.9: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne interstitieller Lungenerkrankung
- Abb.4.4.10: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne arterielle Hypertonie
- Abb.4.4.11: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz
- Abb. 4.4.12: Kaplan-Meier-Kurven der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus
- Abb. 4.4.13: Kaplan-Meier-Kurven der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1.1.1: Überarbeitete Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach Simonneau et al., 2013
- Tabelle 1.1.2: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach Hoeper et al., 2010
- Tabelle 3.2.1: Diagnosegruppen des Studienkollektivs
- Tabelle 4.1.1: Grundcharakteristika der Studienpopulation
- Tabelle 4.1.2: Grundcharakteristika der Studienpopulation ohne pulmonale Hypertonie
- Tabelle 4.1.3: Grundcharakteristika der PAH-Studienpopulation
- Tabelle 4.1.4: Grundcharakteristika der CTEPH-Studienpopulation
- Tabelle 4.1.5a: Vergleich der Häufigkeit wichtiger Komorbiditäten mittels Chi²-Test im Studienkollektiv der PAH-Patienten mit dem Kollektiv ohne pulmonale Hypertonie
- Tabelle 4.1.5b: Vergleich der Häufigkeit wichtiger Komorbiditäten mittels Chi²-Test im Studienkollektiv der CTEPH-Patienten mit dem Kollektiv ohne pulmonale Hypertonie
- Tabelle 4.1.6: Vergleich der Häufigkeit wichtiger Komorbiditäten mittels Chi²-Test im Studienkollektiv mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit dem Kollektiv ohne pulmonale Hypertonie
- Tabelle 4.1.7: Vergleich der Häufigkeit wichtiger Komorbiditäten mittels Chi²-Test im PAH-Studienkollektiv mit dem CTEPH-Studienkollektiv
- Tabelle 4.1.8: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.9: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.10: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.11: VO₂max [ml/min/kg] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.12: TAPSE-Werte [mm] der verschiedenen Diagnosegruppen bei der Erstuntersuchung; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.13: TAPSE-Werte [mm] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.14: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.15: Rechtsatriale Fläche [cm²] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.16: RA/LA-Quotient der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.17: mPAP [mmHg] der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Darstellung als Median
- Tabelle 4.1.18: PCWP, PVR, HZV, CI und RAP der PAH-, CTEPH- und Patienten ohne pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung; Darstellung als Median

- Tabelle 4.2.1: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.2: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.3: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.4: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der CTEPH-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.5: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der CTEPH -Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.6: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.7: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.8: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.9: RA/LA-Quotient der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.10: mPAP [mmHg] der PAH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.11: TAPSE-Werte [mm] der CTEPH-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.12: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der PAH-Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.13: Rechtsatriale Fläche [cm²] der CTEPH-Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.14: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.15: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.16: Rechtsatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne COPD zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.17: mPAP [mmHg] der PAH-Patienten mit und ohne Struma/ Struma nodosa zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.18: NT-proBNP-Wert [pg/ml] der PAH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.19: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.20: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der CTEPH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.21: Borg-Dyspnoe-Score bei Belastungsende der CTEPH-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten;

Mann-Whitney-U-Test

- Tabelle 4.2.22: TAPSE [mm] der PAH-Patienten mit und ohne Schlafapnoe zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.23: Linksatriale Fläche [cm²] der PAH-Patienten mit und ohne Schlafapnoe zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.24: Linksatriale Fläche [cm²] der CTEPH-Patienten mit und ohne Schlafapnoe zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.25: TAPSE [mm] der PAH-Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.26: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der PAH-Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.27: Borg-Dyspnoe-Score in Ruhe der PAH-Patienten mit und ohne Trikuspidalklappeninsuffizienz zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.2.28: WHO-Funktionsklasse der PAH-Patienten mit und ohne Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung
- Tabelle 4.2.29: 6-Minuten-Gehstrecke [m] der CTEPH-Patienten mit und ohne Hypothyreose zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.3.1: Parameter mit signifikanter Differenz mit und ohne entsprechende Komorbidität zum Zeitpunkt T0 im Kollektiv der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.3.2: Parameter mit signifikanter Differenz mit und ohne entsprechende Komorbidität zum Zeitpunkt T1 im Kollektiv der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.3.3: Parameter mit signifikanter Differenz mit und ohne entsprechende Komorbidität zum Zeitpunkt T2 im Kollektiv der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie; Mann-Whitney-U-Test
- Tabelle 4.4.1: Anzahl/Prozentsatz der Verstorbenen innerhalb der ersten drei Jahre bzw. danach
- Tabelle 4.4.2: Anzahl der Verstorbenen in den verschiedenen Diagnosegruppen
- Tabelle 4.4.3: 1-,2- bzw. 3-Jahresüberlebensrate der einzelnen Diagnosegruppen
- Tabelle 4.4.4: Ergebnisse des Log-Rank-Tests und der Cox-Regression der Patienten mit präkapillärer vaskulopathischer pulmonaler Hypertonie mit und ohne entsprechende Komorbidität
- Tabelle 4.4.5: Ergebnisse des Log-Rank-Tests und der Cox-Regression der PAH-Patienten mit und ohne entsprechende Komorbidität
- Tabelle 4.4.6: Ergebnisse des Log-Rank-Tests und der Cox-Regression der CTEPH-Patienten mit und ohne entsprechende Komorbidität

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|---|
| 6-MWT | 6-Minuten-Gehtest |
| Abb. | Abbildung |
| APAH | Assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie |
| ATS | American Thoracic Society |
| cGMP | cyclisches Guanosinmonophosphat |
| CI | Herzindex |
| CO | Herzzeitvolumen (Cardiac output) |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease) |
| CTD | connective tissue disease |
| CTEPH | chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie |
| CVP | zentralvenöser Druck |
| EACVI | European Association of Cardiovascular Imaging |
| ESC/ERS | European Society of Cardiology/European Respiratory Society |
| ET-1 | Endothelin-1 |
| HF | Herzfrequenz |
| HPAH | hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| IQA | Interquartilsabstand |
| i.v. | intravenös |
| INR | International normalized ratio |
| IPAH | idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie |
| mPAP | mittlerer pulmonal arterieller Druck |
| mRAP | mittlerer rechtsatrialer Druck |
| NHI | National Institutes of Health |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NT-proBNP | N-terminales pro-BNP; N-terminales pro brain natriuretic peptide |
| PAH | pulmonal arterielle Hypertonie |
| PAPdia | diastolischer pulmonal arterieller Druck |
| PAPsys | systolischer pulmonal arterieller Druck |
| PAWP | pulmonal kapillärer Verschlussdruck |
| PCH | pulmonale kapilläre Hämangiomatose |
| PCWP | „pulmonary capillary wedge pressure“ bzw. pulmonal kapillärer Verschlussdruck |
| PDE-5 | Phosphodiesterase-V-Hemmer |
| PEA | pulmonale Endarteriektomie |
| Peak VO ₂ | maximale Sauerstoffaufnahme |
| PGI ₂ | Prostazyklin |
| PH | pulmonale Hypertonie |
| PPHN | persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen |
| PVH | pulmonal venöse Hypertonie |
| PVOD | pulmonale venookklusive Erkrankung |
| PVR | pulmonal vaskulärer Widerstand (Pulmonary vascular resistance) |
| RA | rechtsatrial |

| | |
|------------------|---|
| RAP | Rechtsatrialer Druck |
| RHK | Rechtsherzkatheter |
| RV | rechtsventrikulär |
| SaO ₂ | systemisch arterielle Sauerstoffsättigung |
| sPAP | systolischer pulmonal arterieller Druck |
| SvO ₂ | zentralvenöse Sauerstoffsättigung |
| TAPSE | tricuspid annular plane systolic excursion |
| VC | Vitalkapazität |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. Matthias Held für die Überlassung des interessanten Themas und die kompetente Betreuung meiner Dissertation bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Gudrun Hübner für die stets nette und engagierte Unterstützung sowie dem Team der Lungenhochdruck-Ambulanz der Missioklinik Würzburg, hier vor allem Sieglinde Wächter, für die unkomplizierte Unterstützung bei der Datenerhebung.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meiner Tante Lioba, die immer für uns da ist.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich stets liebevoll unterstützt haben und mir ermöglicht haben meinen Weg zu gehen.

Danke auch an meinen wunderbaren, geduldigen Ehemann Yves, der schon fast mein halbes Leben an meiner Seite steht.

Lebenslauf

aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht