

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

## I. Medizinische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar Pneumologie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz)  
(Leiter der Pneumologie: apl. Prof. Dr. H. Hautmann)

### **Prospektive Studie zum Screening von Patienten mit Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen auf das Vorliegen einer Lungenfibrose sowie einer pulmonal arteriellen Hypertonie.**

Simon M. Lay

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. Hautmann  
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 12.07.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.02.2014 angenommen.

Die vorgelegte Studie wurde in enger Kooperation mit der rheumatologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar (Leiter: Dr. med. K. Thürmel) durchgeführt.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Pulmonale Hypertonie .....	1
1.1.1	Definition .....	2
1.1.2	Klassifikation .....	2
1.1.3	Pathogenese .....	4
1.1.4	Klinik .....	6
1.1.5	Diagnostik .....	6
1.1.6	PAH assoziiert mit Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen.....	8
1.2	Lungenfibrose und interstitielle Lungenerkrankungen (ILD).....	10
1.2.1	Klassifikation .....	12
1.2.2	Pathogenese .....	13
1.2.3	Klinik .....	14
1.2.4	Diagnostik .....	14
1.2.5	Lungenfibrose und rheumatische Erkrankungen .....	15
1.2.6	Lungenfibrose und pulmonale Hypertonie .....	16
2	Fragestellung der Arbeit.....	18
2.1	Ziel der Arbeit.....	18
2.2	Primäre Zielparameter.....	18
2.2.1	Pulmonale Hypertonie .....	18
2.2.2	Lungenfibrose und interstitielle Lungenerkrankung .....	18
2.3	Sekundäre Zielparameter .....	19
3	Material und Methoden .....	20
3.1	Art und Design der Studie .....	20
3.2	Evaluation und Erfassung der Zielparameter.....	20
3.2.1	<i>St. George Respiratory Questionnaire</i> – Quality of Life Fragebogen .....	20
3.2.2	Elektrokardiogramm (EKG) .....	21
3.2.3	Röntgen-Thorax .....	21
3.2.4	Lungenfunktionstest .....	21
3.2.5	Echokardiographie .....	24
3.2.6	6-Minuten-Gehtest (6MWT).....	26
3.2.7	Laboruntersuchung .....	26
3.2.8	Statistische Auswertung .....	26

4	Ergebnisse .....	27
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs und der Studiendurchführung.....	27
4.2	Ergebnisse der primären Zielparameter .....	29
4.2.1	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH).....	29
4.2.2	Interstitielle Lungenerkrankung (ILD).....	29
4.3	Ergebnisse der sekundären Zielparameter .....	31
4.3.1	Echokardiographie und Rechtsherzbelastung .....	31
4.3.2	Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung und Diffusionsstörungen.....	32
4.3.3	Belastbarkeit und Lebensqualität.....	35
4.4	Weitere Ergebnisse .....	39
4.4.1	Elektrokardiogramm (EKG) .....	39
4.4.2	Laboruntersuchungen .....	39
4.5	Explorative Statistik .....	40
5	Diskussion.....	43
5.1	Primäre Zielparameter.....	43
5.1.1	Diagnose pulmonale Hypertonie und interstitielle Lungenerkrankung.....	43
5.1.2	Pulmonal arterielle Hypertonie .....	43
5.1.3	Lungenfibrose und Interstitielle Lungenerkrankung .....	47
5.2	Diskussion der sekundären Zielparameter .....	48
5.2.1	Ausmaß der Rechtsherzbelastung .....	48
5.2.2	Einschränkung der Lungenfunktion .....	49
5.2.3	Einschränkung der Belastbarkeit.....	52
5.2.4	Subjektive Einschätzung der Lungenfunktionseinschränkung und Lebensqualität.....	53
6	Schlussfolgerung und Zusammenfassung .....	55
7	Literaturverzeichnis .....	57
8	Abkürzungsverzeichnis .....	67
9	Anhang.....	69
9.1	Patienteninformation .....	69
9.2	Fragebogen.....	72
9.3	Explorative Statistik .....	73
10	Danksagung.....	77

# 1 Einleitung

Rheumatische Erkrankungen und Kollagenosen gehören zu der Gruppe der systemisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen des Bewegungsapparates sowie des Bindegewebes und der inneren Organe. Bei diesen Erkrankungen stellt die Mitbeteiligung der Lunge eine entscheidende Komplikation dar, welche zu einer erheblichen Einschränkung der Belastbarkeit sowie zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten führen kann. Oft werden die Symptome verkannt oder zu spät bemerkt, um das Fortschreiten der Erkrankung früh genug unterbinden zu können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene rheumatische Erkrankungen auf das Vorliegen von Lungenfunktionseinschränkungen und Lungenerkrankungen untersucht. Insbesondere wurden die Patienten hierbei mit nicht-invasiven diagnostischen Mitteln auf eine pulmonale Hypertonie bzw. auf eine Lungenfibrose oder eine interstielle Lungenerkrankung hin untersucht.

## 1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine seltene, jedoch schwere Erkrankung des Gefäßsystems der Lungenstrombahn, welche durch erhöhte pulmonal-arterielle Drücke gekennzeichnet ist. Die Ätiologie der pulmonalen Hypertonie ist vielfältig. Die 2008 aktualisierte Dana Point Klassifikation (siehe Kapitel 1.1.2) untergliedert verschiedene Formen der pulmonalen Hypertonie nach der zugrunde liegenden Ursache. Die rheumatischen Erkrankungen sind in dieser Klassifikation der Gruppe I, nämlich der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zugeordnet, abgrenzend zu pulmonalen Hypertonien, welche auf z.B. Dysfunktionen des linken Herzens oder Erkrankungen der Lunge beruhen.

Kennzeichnend für die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist ein verstärkter Widerstand im präkapillären Lungengefäßbett. Aus dieser Widerstandserhöhung resultieren erhöhte Drücke in der Pulmonalarterie. Durch diese Druckerhöhung und die damit verbundene Belastung des rechten Herzens kommt eine verminderte Herzleistung zustande. Dies bedingt eine erhöhte Morbidität und eine reduzierte Lebenserwartung [42]. Da in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte im Verständnis der Erkrankung gemacht wurden, hat die PH viel Aufmerksamkeit auf wissenschaftlicher Ebene erhalten. Dies obliegt der Tatsache, dass aufgrund der medikamentösen Therapie, die Prognose und die Belastbarkeit der Patienten bedeutend verbessert werden konnten [44].

### 1.1.1 Definition

Definiert ist die pulmonale Hypertonie bei einem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP)  $\geq 25\text{mmHg}$  - gemessen mittels des Rechtsherzkatheters [8].

### 1.1.2 Klassifikation

Erste Beschreibungen der pulmonalen Hypertonie stammen aus dem 19. Jahrhundert. Ab den 50er Jahren wurde der Erkrankung mehr Aufmerksamkeit gezollt und erste klinische Studien entstanden. Im Jahre 1973 wurde die erste WHO-Weltkonferenz zum Thema PH in Genf abgehalten [39, 55]. Der Zuwachs an Daten, vor allem zusammengetragen durch nationale Register, wie dem *National Institute of Health* in den USA zur primären pulmonalen Hypertonie, brachte neue Erkenntnisse über die Erkrankung [106, 107]. Im Jahre 1998 wurde in der internationalen Konferenz von Evian eine Klassifikation etabliert, welche als Grundlage für die darauffolgenden Konferenzen von Venedig (2003) [120] und Dana Point (2008) [121] diente.

Während die ursprüngliche Untergliederung in primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie – abhängig von den damals bekannten Risikofaktoren – vorgenommen, und im Jahre 1951 von Dresdale et al. [36] erstmals benutzt wurde, zeigt die heutige Klassifikation fünf große Gruppen die sich nach Ätiologie, Pathophysiologie, Pathologie und therapeutischen Grundlagen richten (Tabelle 1). Die Gruppe I beinhaltet idiopathisch und assoziierte Formen der pulmonal arteriellen Hypertonie. Gruppe II erfasst pulmonale Hypertonien bedingt durch Erkrankungen des linken Herzens. In Gruppe III werden Erkrankungen der Lunge zusammengefasst und in Gruppe IV thrombotische und embolische Ereignisse. Die Gruppe V fasst verschiedene Ursachen, wie z.B. hämatologische Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen, zusammen. Die Gruppe der Kollagenosen und weiteren rheumatischen Erkrankungen, die den Schwerpunkt dieser Arbeit darstellen, sind in der Gruppe I, als assoziierte pulmonal arterielle Hypertonien (APAH), zu finden.

**Tabelle 1:** Aktualisierte Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Dana Point Klassifikation 2008 [121]).

<b>1. Pulmonal arterielle Hypertonie</b>
<b>1.1. Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH)</b>
<b>1.2. Familiäre pulmonal arterielle Hypertonie (FPAH)</b>
1.2.1. BMPR2-Mutationen <sup>1</sup> 1.2.2. ALK1 <sup>2</sup> , Endoglin (mit oder ohne hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie) 1.2.3. Unbekannt
<b>1.3. Drogen- und Toxininduziert</b>
<b>1.4. Assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie (APAH)</b>
1.4.1. Bindegewebserkrankungen 1.4.2. HIV-Infektion 1.4.3. Portale Hypertension 1.4.4. Angeborene Herzfehler 1.4.5. Schistosomiasis 1.4.6. Chronisch hämolytischer Anämie
<b>1.5. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)</b>
<b>1<sup>*</sup> pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH)</b>
<b>2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens</b>
2.1. Systolische Dysfunktion 2.2. Diastolische Dysfunktion 2.3. Valvuläre Erkrankungen
<b>3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankung und/oder Hypoxie</b>
3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster 3.4. Schlafbezogene Atemstörungen 3.5. Alveolärer Hypoventilationssyndrome 3.6. Chronischer Aufenthalt in großer Höhe 3.7. Fehlentwicklungen
<b>4. Chronischer thrombembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b>
<b>5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus</b>
5.1. Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie 5.2. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszelle-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden 5.3. Metabolische Erkrankungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen 5.4. Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse

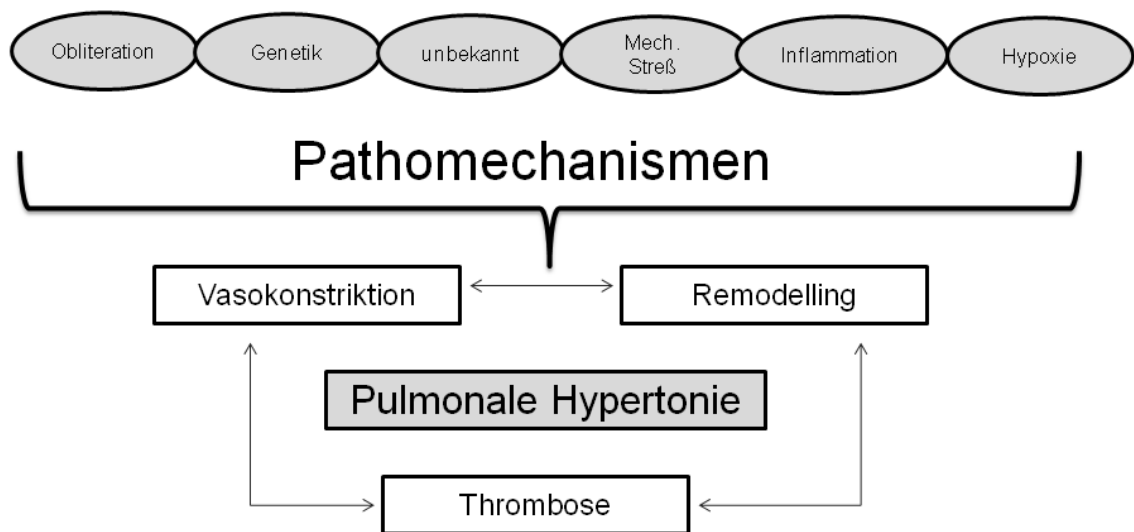
<sup>1</sup> BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor 2

<sup>2</sup> ALK1 = activin receptor-like Kinase 1 gene

### 1.1.3 Pathogenese

Die Ursache für die Erhöhung des Druckes in der Lungenstrombahn ist nach wie vor nicht vollständig verstanden. Man geht jedoch davon aus, dass das Zusammenspiel von Remodelling, Vasokonstriktion und thrombotischen Ereignissen für eine präkapilläre Widerstandserhöhung der Lungengefäße als Pathomechanismus verantwortlich ist. Diesen Veränderungen im Gefäßsystem liegt ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde (siehe Abbildung 1). Einerseits spielen genetische Dispositionen, Toxine und Umweltfaktoren eine Rolle, andererseits erklärt man sich die Veränderungen als Zusammenspiel von Entzündungsmechanismen und deren Folgen [59, 90].

**Abbildung 1:** Ursachen der pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach Olschewski et al. [90]).

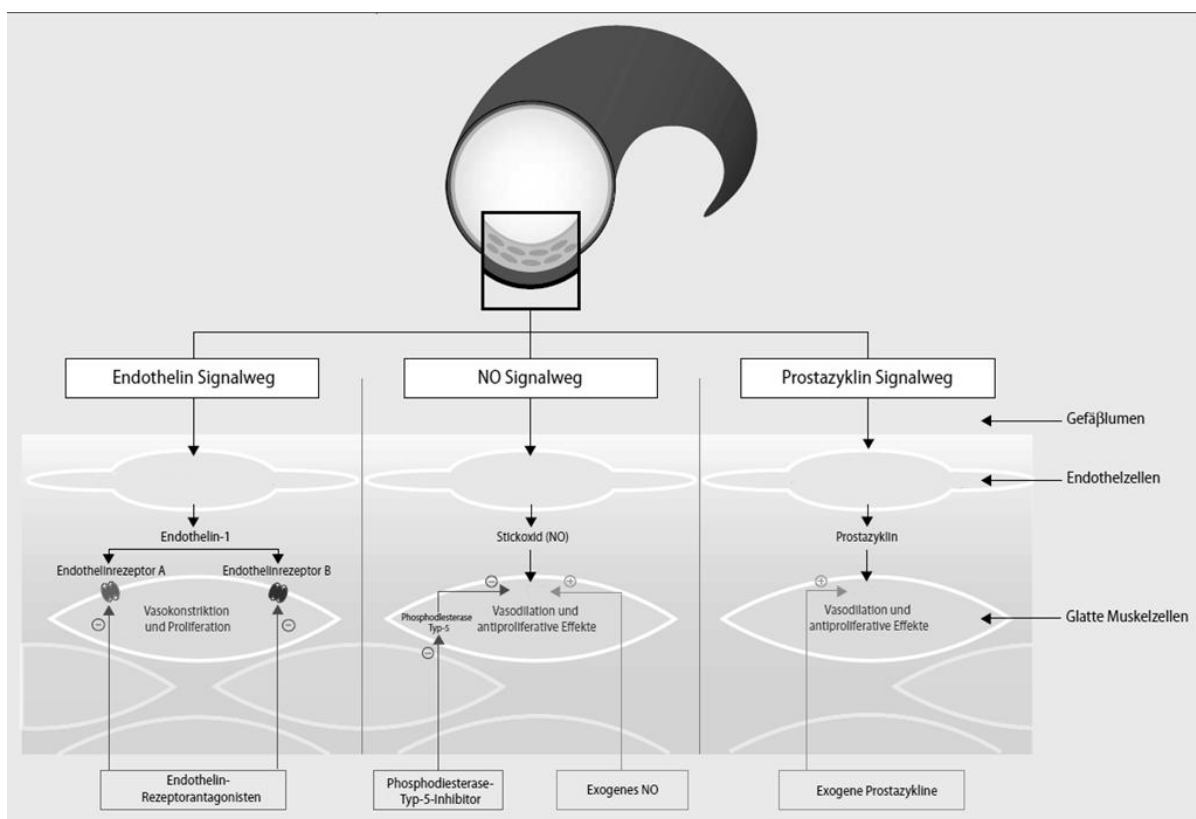


Strukturelle Veränderungen der Gefäße und Gefäßwände treten durchweg bei der pulmonalen Hypertonie auf. Hierbei stehen komplexe Endothelzell-dysfunktion, Mediaverdickung und Intimafibrose, Muskelzell- und Fibroblastenproliferationen im Vordergrund. Die oben genannten Mechanismen führen zu einer Verkleinerung des Gefäßlumens und zu einer verminderten Elastizität der Gefäßwand und somit zu Vasokonstriktion und daraus resultierend zu einer Hypoxie des Gewebes. Dies wiederum fördert eine dysregulierte zelluläre Freisetzung von Vasokonstriktoren wie zum Beispiel Endothelin-1 (ET-1) und eine verminderte Produkti-



on von Vasodilatoren wie Stickoxid (NO) und Prostazyclin, was ein Ungleichgewicht zu Ungunsten der Vasodilatation schafft. Diese Erkenntnisse konnte man sich mit der Entwicklung von Endothelin-1-Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterasehemmern (PDE<sub>5</sub>) oder Derivaten von Prostazyclinen zur Senkung des pulmonal-arteriellen Druckes und zur Verbesserung der Belastbarkeit, therapeutisch zu Nutze machen (siehe Abbildung 2) [3, 59, 68, 90, 105].

**Abbildung 2:** Erklärung der einzelnen Behandlungsansätze für die PAH (nach Ahmadi-Simab et al [3]).



Letztendlich sind bei Patienten, die an Kollagenosen leiden, die Entstehungsprozesse der pulmonalen Hypertonie nur schwer zu unterscheiden von anderen Grunderkrankungen, welche ebenfalls erhöhte pulmonale Widerstände als Komplikation haben. Die Literatur bietet mehrere Ansätze, um die Entstehung einer PAH im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung zu erklären. Zum Beispiel nimmt man an, dass entzündliche Prozesse mit Autoantikörperkonstellationen eine Rolle spielen, welche das oben genannte Remodelling fördern und dadurch zu einer komplex dysregulierten Angiogenese führen [54]. Zusätzlich bewirken Antikörper die Freisetzung von ET-1 und provozieren damit endotheliale Dysfunktionen [6]. Desweiteren werden pulmonale Vasospasmen mit Vasokonstriktion - das sogenannte pulmonale

Raynaud Phänomen - thrombembolische Ereignisse bei Antikörperüberproduktion, sowie kardiale Ursachen diskutiert [43].

### 1.1.4 Klinik

Zu Beginn der Erkrankung liegen oft nur unspezifische Symptome vor, welche häufig ignoriert und fehlinterpretiert werden und daher die Diagnosestellung verzögern und erschweren [88]. Die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose verstreicht, liegt zwischen zwei und fünf Jahren [107, 109]. Belastungsabhängige Luftnot ist bei der Mehrzahl der Patienten das erste Symptom. Hinzu kommen Leistungsminderung und allgemeine Schwäche. Darüber hinaus werden thorakale Schmerzen, Zyanose, periphere Ödeme sowie Schwindel und Synkopen beschrieben. Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten Rechts-herzbelastungszeichen auf, welche durch Ödeme, venöse Stauungszeichen und verminderte Herzleistung gekennzeichnet sind [107].

Die Auskultation des Herzens zeigt gehäuft eine Akzentuierung des zweiten Herztones über der Pulmonalklappe. Seltener werden ein dritter und 4. Herzton, rechtsseitig detektiert, meist in Verbindung mit erhöhten rechts-atrialen Drücken. Im Falle einer Dilatation des rechten Ventrikels ist eine relative Pulmonalklappeninsuffizienz bzw. ein Systolikum über der Trikuspidalklappe, als Zeichen einer relativen Insuffizienz, auskultierbar [107].

### 1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose der PAH ergibt sich aus der Kombination von Ergebnissen mehrerer Untersuchungen und wird nach vorgegebenen diagnostischen Algorithmen gestellt. Der Goldstandard zur Sicherung der Diagnose der PAH ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Diese Untersuchung hat jedoch den Nachteil, dass sie invasiv ist und somit auch Risiken in sich birgt (z.B. Hämatome an der Punktionsstelle, Ventrikuläre und Supraventrikuläre Tachykardien, Gefäßperforationen etc.) obschon die Rate der Komplikationen gering ist [42, 57]. Zu den Basisuntersuchungen neben Anamnese und klinischem Bild zählen EKG, Herzultraschalluntersuchung, Röntgen-Thorax, und die Bestimmung kardialer Marker wie z.B. NT-proBNP.

Mit Hilfe der Rechtsherzkatheteruntersuchung lassen sich die genauesten Werte im Rahmen der Diagnostik einer PAH ermitteln. Nur durch diese Untersuchung lässt sich die Diagnose einer PAH sichern.

Der Herzultraschalluntersuchung (Echokardiographie) wird eine besondere Rolle zugeschrieben, da sich anhand dieser nicht-invasiven Methode pulmonal-arterielle Drücke abschätzen lassen und somit Screeninguntersuchungen und Verlaufskontrollen gemacht werden können. Gleichzeitig dient die Echokardiographie zum Ausschluss anderer kardialer Erkrankungen wie z.B. von Herzklappenfehlern. Darüber hinaus lassen sich Herzfunktion und Herzkonfiguration bildlich darstellen [82].

Die Herzultraschalluntersuchung gilt dabei als die nicht-invasive Methode mit der höchsten Spezifität und Sensitivität [88]. Der Trikuspidaljets ist hierbei eine wesentliche Größe zur Abschätzung des pulmonal-arteriellen Druckes [61]. Jedoch sollte erwähnt werden, dass die Echokardiographie Ungenauigkeiten und Einschränkungen in der Bestimmung des wirklichen pulmonal-arteriellen Druckes (Ppa) unterliegt. Eine aktuelle Übersicht zur Genauigkeit der Bestimmung der pulmonalen Drücke von Janda et al. bemängelt vor allem die Ungenauigkeit bei geringgradig erhöhten Drücken, da die Darstellung des Trikuspidaljets hier erschwert ist [61]. Die Insuffizienz über der Trikuspidalklappe ist relativer Natur und eine Folge der Rechtsherzbelastung, die sich bei einer PAH im Laufe der Erkrankung entwickeln kann (siehe Kapitel 3.2.5).

Eine weitere wichtige Komponente, um Anzeichen einer PAH zu erkennen, ist die Beurteilung des rechten Herzens. Hierbei bedient man sich zum Beispiel der TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), welche die Bewegung der Trikuspidalklappenaufhängung während einer Herzaktion misst und die Messung der Funktion des rechten Herzens indirekt ermöglicht [131] (siehe Kapitel 3.2.5). Ein zusätzlicher Parameter ist der Tei-Index, welcher die Herzfunktion in einem Längsschnitt global beurteilen lässt [83].

Das Ruhe-EKG ergibt in milden Formen und Anfangsstadien der PAH keine signifikanten Auffälligkeiten. Bei fortgeschrittener PAH zeigt das EKG jedoch in 83% der Fälle pathologische Konstellationen in Form von Rechtsherzbelastungszeichen [88]. Hierzu zählen: Rechtslagetyp bis hin zum überdrehtem Rechtstyp, (partieller) Rechtsschenkelblock, tiefes S in  $V_5 - V_6$  und rechtsventrikuläre Repolarisationsstörungen [90]. Weiterhin dient das EKG zur Diagnose, bzw. zum Ausschluss von primär kardialen Erkrankungen.

Die Lungenfunktionsuntersuchung ist wie die anderen indirekten Untersuchungen alleine nicht aussagekräftig für die Diagnose einer PAH. Jedoch bietet sie wichtige Informationen zum Ausschluss anderer Erkrankungen der Lunge wie z.B. obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD) oder restriktiv-interstitieller Lungenerkrankungen, welche eine PH auslösen können.

Die PAH kann häufig mit einer verminderten Diffusionskapazität, einem erniedrigten totalen Lungenvolumen, peripherer Obstruktion und einem insgesamt restriktiven Befundmuster einher gehen [42, 62, 126].

Die Röntgen Untersuchung des Thorax ist eine Untersuchung mit einer niedrigen Spezifität und Sensitivität in Bezug auf das Vorliegen einer PAH [129]. Desweiteren gibt es keine Korrelation der Röntgen-Thoraxaufnahme und dem Schweregrad der Erkrankung [42]. Sie ist dennoch unverzichtbar, da sie einen richtungsweisenden Beitrag zu Beginn der Diagnosefindung und bei der Differentialdiagnostik liefert. So können zum Beispiel andere Erkrankungen wie Skelettdeformitäten (z.B. Kyphose) oder röntgenmorphologische Korrelate beim Vorliegen einer COPD ausgeschlossen werden. Typische Befunde in der Röntgen-Thoraxaufnahme sind ein dilatiertes Pulmonalissegment sowie erweiterte zentrale Pulmonalarterien. Die Lungenfelder hingegen sind meist unauffällig [88].

Das BNP (Brain Natriuretic Peptide) oder die Vorstufe pro-NT-BNP (N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide) sind Proteine, die bei erhöhter Wandspannung aus den Herzmuskelzellen ausgeschüttet werden. Es sind serologisch erfassbare Marker, die eine Aussage über den Belastungsgrad des Herzens geben und die mit kardialer Insuffizienz korrelieren [17]. Bei der PAH ist eine Erhöhung dieser Marker mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet [88]. Verschiedene Arbeiten konnten eine Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung zeigen [4, 138].

### **1.1.6 PAH assoziiert mit Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen**

Die pulmonal arterielle Hypertonie ist eine progressive und schwere Erkrankung und ist bei Kollagenosen als schwere Begleiterkrankung und Komplikation bekannt. Die mit Kollagenosen assoziierte PAH stellt eine klinisch relevante und wichtige Untergruppe der PAH dar, weil bei ihrem Auftreten die Prognose verschlechtert und die Lebenserwartung deutlich reduziert ist [26]. Im Vergleich zu anderen Untergruppen der PAH, macht die mit Kollagenosen assoziierte PAH 30% der Fälle aus [128]. Außerdem geht diese Untergruppe häufig mit einem reduzierten klinischen Zustand der Patienten einher [128] und ist mit der höchsten Mortalitätsrate verbunden [23].

Zu den Kollagenosen werden u.a. der systemische Lupus Erythematodes, die Systemische Sklerose, die Dermatomyositis/Polymyositis, das Sjögren-Syndrom und das Phospholipid-Antikörper-Syndrom gerechnet.

Die Systemische Sklerose (SSc) ist hierbei das Krankheitsbild des rheumatischen Formenkreises mit der höchsten Prävalenz einer PAH. Die Häufigkeit der mit einer Systemischen Sklerose assoziierten pulmonal arteriellen Hypertonie (SSc-PAH) erstreckt sich von 7,85% bis zu 12%, je nach Studiendesign und Studienpopulation [52, 53, 85]. Aus der Beobachtung der Langzeitverläufe, verglichen mit denen anderer rheumatischer Erkrankungen, ergibt sich für die Systemische Sklerose die schlechteste Prognose [109]. Die Folgen der PAH sind, gemeinsam mit der Lungenfibrose, die führenden Todesursachen bei Patienten mit einer SSc [123]. Nach der Diagnose einer SSc dauert es im Mittel 14 Jahre bis eine pulmonale Hypertonie auftritt [85]. In einer aktuellen Arbeit beschreiben Chung et al. einen kennzeichnenden Typ der SSc-PAH, welcher durch erhöhte BNP Level, verminderte Diffusionskapazität in der Lungenfunktion und verringerte Lebenserwartung charakterisiert ist [23]. Aufgrund neuer Erkenntnisse im therapeutischen Bereich und aufgrund der hohen Prävalenz der SSc-PAH werden regelmäßige Screeninguntersuchungen auf PAH bei Patienten mit SSc empfohlen [88]. Es sei zu erwähnen, dass die pulmonale Hypertonie bei SSc auch als Folge einer Interstitiellen Lungenerkrankung auftreten kann, welche ebenfalls eine Komplikation der Systemischen Sklerose ist [32].

Für die anderen von uns untersuchten rheumatischen Erkrankungen liegt eine solche Fülle an Beschreibungen, wie es sie zur SSc gibt, in der Literatur nicht vor. Jedoch wird die PAH als Komplikation bei rheumatischen Erkrankungen ernst genommen.

Beim systemischen Lupus Erythematodes (SLE) unterliegen die Prävalenzwerte der PAH einer starken Streuung. Wie aus einer Übersichtsarbeit von Arnaud et al. aus Frankreich hervorgeht, liegen hierbei die Werte in einem Bereich von 0,5 – 17,5%. Diese Spannweite an verschiedenen Werten sei – so argumentieren die Verfasser – durch unterschiedliche Messmethoden (Echokardiographie oder Rechtsherzkatheter) und Studiendesigns zu erklären [6].

Die Gründe für eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks bei SLE können sehr verschieden sein. Es ist beschrieben, dass eine pulmonale Hypertonie als Folge vieler Erkrankungen hervorgehen kann (siehe Tabelle 1). Das alleinige Auftreten einer PAH im Rahmen einer kollagenose-assoziierten PH ist im Vergleich zu anderen PH-Formen relativ selten [6]. Das klinische Bild der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit SLE im Vergleich zur idiopathischen PAH ist identisch. Das führende Symptom der PH ist die Luftnot. Diese kann aber auch als Folge anderer Begleiterscheinungen des SLE (ILD, kardiale Dysfunktionen) auftreten, was die Diagnosestellung schwierig macht [100].

Dem Antiphospholipidsyndrom und dem alleinigen Auftreten von Antiphospholipidantikörpern wird eine besondere Rolle bei der Entstehung einer PH zugeschrieben. Häufig werden diese

Antikörper bei Patienten mit SLE (bis zu 30-50%) und SSc (ca. 7%) aber auch bei anderen Kollagenosen gefunden [66]. Einerseits führen chronisch thrombembolische Ereignisse, wie sie beim Antiphospholipidsyndrom auftreten können, zur sogenannten pulmonalen Hypertonie aufgrund chronisch-rezidivierender Thrombembolien (CTEPH) (siehe Dana Point Klassifikation 1.1.2). Andererseits können aber auch Herzvitien und z.B. eine Libman-Sacks Endokarditis, die im Rahmen eines SLE und eines APL auftreten kann, zu einer PH führen [66].

Bei weiteren Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie der Rheumatoiden Arthritis, bei anderen Kollagenosen und bei den Spondylarthritiden (welche auch im Rahmen dieser Studie untersucht wurden) lagen die Prävalenzen der PAH unter 1% [26].

Die therapeutischen Möglichkeiten unterscheiden sich erheblich bei den einzelnen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Dies bedingt, dass auch die Prognose der einzelnen Erkrankungen beim zusätzlichen Auftreten einer pulmonalen Hypertonie sehr schwierig vorzusagen ist. Zum Beispiel konnte in neueren Studien gezeigt werden, dass die Prognose der SLE-PH unter medikamentöser Therapie verglichen mit der SSc-PH besser ist [26].

## **1.2 Lungenfibrose und interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)**

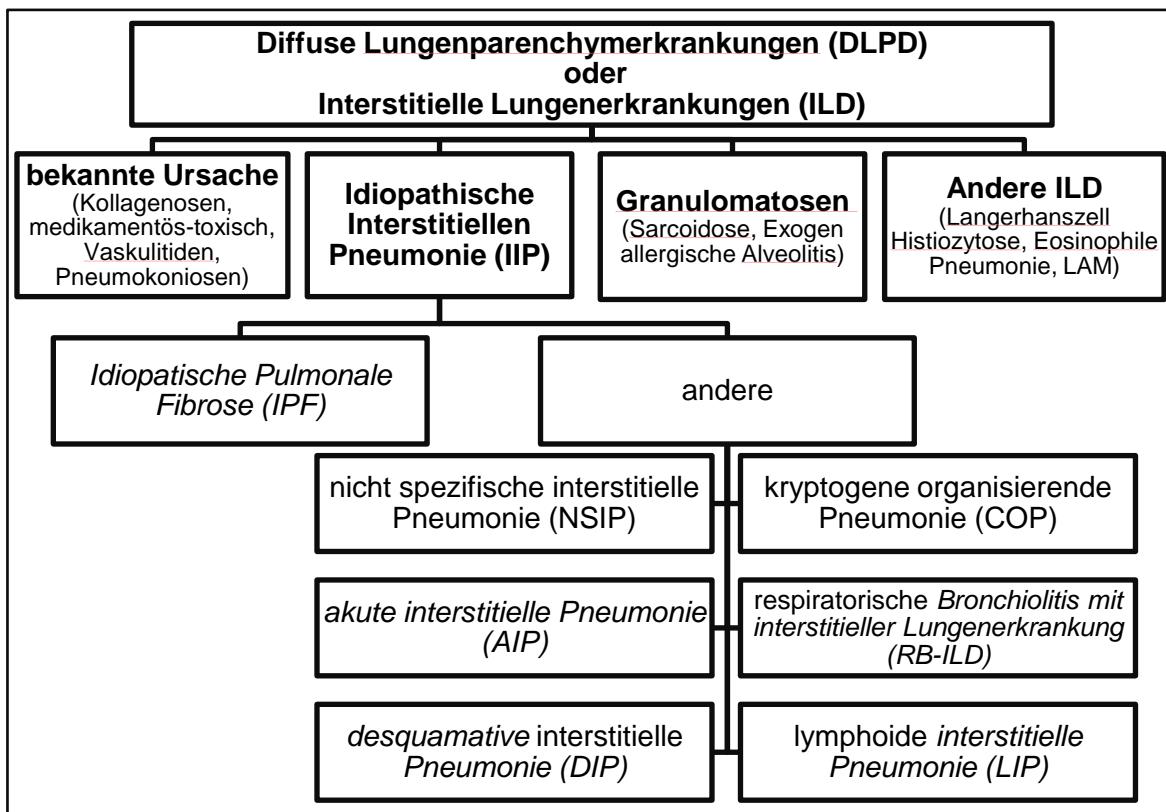
Der Begriff der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) fasst eine Vielzahl chronisch, fibrosierender Erkrankungen des Lungenparenchyms unterschiedlichster Pathophysiologien zusammen. Sie ähneln sich in ihren radiologischen Befundmustern sowie in ihrer Klinik und resultieren in einer Fibrose des Lungenparenchyms. Das Lungenparenchym beschreibt den Raum zwischen den Epithelzellen der Alveolen und den angrenzenden Kapillaren und besteht vorwiegend aus Bindegewebe. Die meist über einen längeren Zeitraum ablaufende Fibrosierung des Lungenparenchyms erklärt man sich pathophysiologisch durch entzündliche Prozesse unterschiedlicher Herkunft. Es kommt zur Entzündung der Lungenbläschen (Alveolitis) und zur Anhäufung von Bindegewebe im Interstitium. Im Verlauf der Erkrankung führt dies zur so genannten interstitiellen Fibrose, welche eine Gasaustauschstörung der Lunge zur Folge hat [27]. Allgemein lassen sich interstitielle Lungenerkrankungen danach einteilen, ob eine Ursache bekannt oder unbekannt ist. Zu den bekannten Ursachen zählen inhalative Noxen, systemische Erkrankungen wie zum Beispiel rheumatische Erkrankungen oder Infektionen des Lungenparenchyms. Desweiteren werden interstitielle Lungenerkrankungen nach ihrer Histopathologie in sechs Gruppen klassifiziert (siehe 1.2.1) [1].

Insgesamt treten Interstitielle Lungenerkrankungen mit einer Prävalenz von 60-80 Fällen pro 100.000 Menschen der allgemeinen Bevölkerung auf, wobei das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen zu sein scheint [28]. Das Auftreten fibrosierender Lungenerkrankungen beeinflusst entscheidend die Morbidität und Mortalität [13]. Die idiopathische Form der ILD (IPF) und die Sarkoidose assoziierte ILD sind die häufigsten Formen der ILD. Rheumatologische Erkrankungen als Ursache einer ILD machen etwa 15% der diagnostizierten Erkrankungen aus [48]. In manchen Fällen geht die Diagnose der Lungenfibrose der Manifestation einer rheumatischen Erkrankung voraus, was die Wichtigkeit des Erkennens der Lungenfibrose bei rheumatischen Erkrankungen unterstreicht [18].

### 1.2.1 Klassifikation

Der internationale Konsens der *American Thoracic Society (ATS)* und *European Respiratory Society (ERS)* aus dem Jahr 2002 zur Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen ist in Abbildung 3 dargestellt. Eine Untergliederung erfolgt nach den ätiologischen Gesichtspunkten. Da ein erheblicher Anteil der diagnostizierten Lungenfibrosen idiopathischer Natur ist, teilt man diese nach ihren pathologischen Erscheinungsformen ein. Es werden folgende Formen unterschieden: *Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF)* mit dem *histologischen Muster der (UIP) usual Interstitial pneumonia*, *nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)*, *kryptogene organisierende Pneumonie (COP)*, *akute interstitielle Pneumonie (AIP)*, *respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)*, *desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)* und *lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)*. Die einzelnen oben beschriebenen Formen unterscheiden sich jedoch in ihrer Prognose. Die interstitielle Lungenerkrankung wie sie bei Kollagenosen auftritt, zeigt gehäuft Mischbilder oder unterschiedliche Formen dieser pathologischen Muster [1].

**Abbildung 3:** Klassifikation der Interstitiellen Lungenerkrankungen [1].





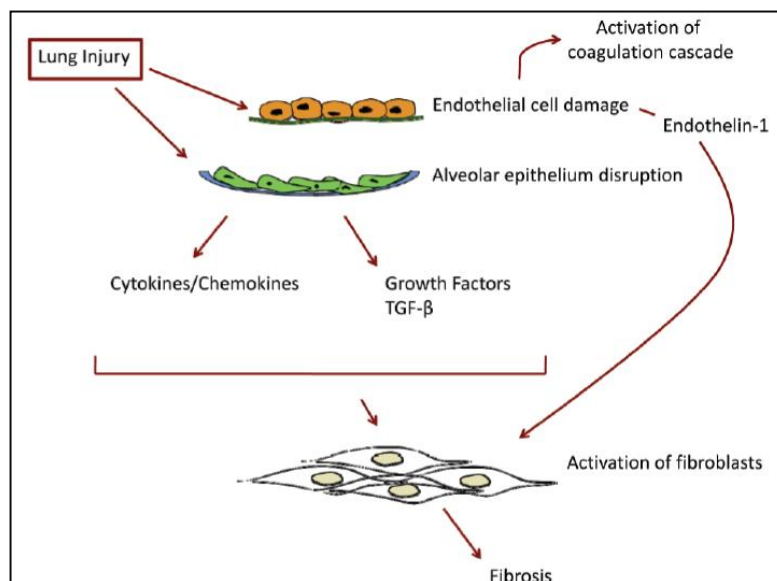
## 1.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Lungenfibrose ist sehr komplex, je nach Ätiologie der Erkrankung unterschiedlich und in weiten Teilen nicht vollständig verstanden. Diese Arbeit konzentriert sich auf Pathomechanismen, die im Zusammenhang mit rheumatologischen Erkrankungen stehen.

Es handelt sich bei den so genannten rheumatologischen Erkrankungen um autoimmune Erkrankungen. Man geht davon aus, dass Autoimmunkomplexablagerungen Entzündungsreaktionen triggern und auf diese Weise Kapillarendothelien und Alveolarmembranen schädigen. Darauf folgt eine Rekrutierung und Aktivierung einer Vielzahl von Entzündungszellen aus dem Interstitium und dem zirkulierenden Blut. Diese wiederum produzieren und sezernieren Mediatoren, wie Cytokine (Interleukine,  $\text{TNF-}\alpha^3$ ) und Wachstumsfaktoren ( $\text{TGF-}\beta^4$ ) sowie Enzyme (Elastasen, Proteinasen), welche Fibroblasten zur Bindegewebsproliferation stimulieren. Schließlich entsteht eine Vermehrung des Bindegewebes im Interstitium, was die Alveolararchitektur verändert und somit die Lungenfunktion und den Gasaustausch beeinträchtigt (Abbildung 4) [18, 71, 115].

**Abbildung 4:** Pathomechanismus der Lungenfibrose bei Bindegewebserkrankungen nach Castelino et al. [18].

Eine Verletzung des microvaskulären Systems der Lunge führt zu endothelialen und alveolären Defekten. Das wiederum löst eine Reihe von Mechanismen aus wie zum Beispiel die Koagulationskaskade, Reparaturmechanismen, Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Gewebehormonen. Dies mündet in einer Fibroblastenaktivierung. Die Fibroblasten spielen eine entscheidende Rolle in dem Prozess der Fibrosierung des Lungengewebes.



<sup>3</sup>  $\text{TNF-}\alpha$  – Tumornekrosefaktor-Alpha

<sup>4</sup>  $\text{TGF-}\beta$  – Transformierender Wachstumsfaktor

### 1.2.3 Klinik

Die Symptome der Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen sind sehr unspezifisch und unterschiedlich. Ähnlich der PAH bzw. der PH, ist das Leitsymptom die Dyspnoe; anfangs unter Belastung im weiteren Verlauf der Erkrankung auch in Ruhe. In späteren Stadien werden Gewichtsverlust, Zyanose, allgemeine Schwäche sowie Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger beobachtet. Außerdem tritt häufig ein trockener, unproduktiver Reizhusten auf. Auskultatorisch zeigt sich ein beidseitiges inspiratorisches Knisterrasseln, welches sich durch das Entfalten der Alveolarräume erklären lässt [48]. Thoraxschmerzen und Symptome der Obstruktion sowie auskultatorisches Giemen sind nicht charakteristisch und stellen differentialdiagnostisch zu obstruktiven Erkrankungen einen wichtigen Hinweis dar [48, 67].

### 1.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik basiert auf mehreren Säulen. Zum einen auf dem konventionellen Röntgen-Thorax sowie einer High-Resolution Computer Tomographie (HR-CT), zum anderen auf der Lungenfunktion mit Spirometrie und Diffusionskapazität. In vielen Fällen ist auch eine Lungenbiopsie sinnvoll.

Die Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax gehört zu den Standarduntersuchungen. Als Hinweise auf eine ILD gelten hierbei interstitielle Zeichnungsvermehrungen. Das konventionelle Röntgen gilt insgesamt aber als nicht sehr spezifisch, da sich das Ausmaß der Erkrankung schwer beurteilen lässt [56, 134]. Jedoch sollten andere die Lungen betreffende Erkrankungen wie z.B. Lungenstauung und neoplastische Prozesse ausgeschlossen werden und Komplikationen der Lungenfibrose wie ein Pneumothorax oder eine Pneumonie nicht übersehen werden [14].

Das HR-CT ist spezifischer in der Feststellung einer durch eine Lungenfibrose veränderten Lunge. Typische Veränderungen sind so genannte Milchglasverschattungen und Honigwabemuster [115].

Eine objektive Beurteilung über das Ausmaß der funktionellen Einschränkungen der Lungenfunktion lässt die Lungenfunktionsuntersuchung zu. Charakteristisch für eine ILD sind restriktive Ventilationsstörungen mit einer Verminderung der Lungenvolumina (Vitalkapazität, Totale Lungenskapazität). Desweiteren ist eine eingeschränkte Diffusionskapazität für CO ein

wichtiger und sensitiver Parameter für das Vorliegen einer Lungenfibrose. Bei Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen können Lungenvolumenverminderungen, außer durch den fibrotischen Umbau der Lunge, auch durch z.B. muskuloskelettale Veränderungen der Grunderkrankungen bedingt sein [74].

### 1.2.5 Lungenfibrose und rheumatische Erkrankungen

Bei systemischen rheumatologischen Erkrankungen ist die Lunge häufig mitbeteiligt und für die Morbidität und Mortalität mitentscheidend. Die Häufigkeit des Auftretens von diversen unterschiedlichen Lungenbeteiligungen hängt von der einzelnen Grunderkrankung ab.

So zeigt sich bei bis zu 45% der Patienten mit einer Systemischen Sklerose eine klinisch relevante Manifestation einer interstitiellen Lungenerkrankung [18]. Laut Tyndall und Kollegen ist sie die häufigste Todesursache bei Patienten mit SSc, gefolgt von den Folgen der pulmonalen Hypertonie bzw. der Kombination beider [130]. Der serologische Nachweis von Anti Topoisomerase Antikörpern (Scl-70) ist gehäuft mit dem Auftreten von ILD bei Patienten mit SSc verbunden [14]. Das am häufigsten gefundene histopathologische Muster bei Patienten mit SSc ist das der nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP), welches durch verschiedene Entzündungs- und Fibrosestadien charakterisiert ist [18]. Bjoraker et al. konnte zeigen, dass sich verschiedene histopathologische Muster in Prognose und Überleben unterscheiden [13]. Die Prognose der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), ist im Vergleich zur nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP), wie sie gehäuft bei der mit Kollagenosen assoziierten ILD beobachtet wird, schlechter [13, 96].

Lungenbeteiligungen bei undifferenzierten Kollagenosen sind sehr häufig (20-65%) und ähneln in den Beschreibungen und den histologischen Mustern der SSc-ILD und der SLE-ILD [5].

Patienten mit SLE sind nicht so häufig von interstitiellen Lungenerkrankungen betroffen und der Verlauf ist nicht so gravierend wie bei anderen Kollagenosen. Man geht davon aus, dass 3 – 8% der SLE-Patienten von einer klinisch relevanten ILD betroffen sind [74]. Quadrelli et al. haben das Auftreten von Lungenbeteiligungen aus histologischer Sicht betrachtet und es zeigte sich hierbei sehr selten eine Lungenfibrose bzw. eine interstitielle Lungenerkrankung in den obduzierten Patienten mit SLE. Hingegen sind bakterielle Infektionen die häufigste Komplikation in der Lunge bei SLE [103].

Die Rheumatoide Arthritis zeigt sehr heterogene Ausprägungen der Lungenbeteiligung. Hierbei werden sowohl Atemwegsveränderungen, pleurale Läsionen, vaskuläre Schäden, als auch Parenchymerkrankungen beschrieben. Auffallend ist hierbei, dass Männer davon häufiger betroffen sind als Frauen. Die Lungenfibrose als extra-artikuläre Manifestation der RA gehört zu den häufigsten sekundären und primären Todesursachen [139]. Weitere Ergebnisse von Konduri und Kollegen zeigen eine schlechte Prognose der ILD bei RA [69]. Die Häufigkeit des Auftretens der interstitiellen Lungenerkrankungen ist, je nach Studiendesign und Studienpopulationen, sehr unterschiedlich und variiert von 5 – 58% [74]. Das häufigste histopathologische Muster ist das UIP (usual interstitial pneumonia) gefolgt von der NSIP. Viele der Patienten mit bioptisch gesicherten Veränderungen der Lunge, welche für eine ILD sprechen, waren klinisch symptomlos [71]. Rauchen ist ein wesentlicher Einflussfaktor für die Entwicklung einer ILD bei Patienten mit RA [111], genauso wie medikamenteninduzierte Veränderungen, wie zum Beispiel die Einnahme von Methotrexat [9].

Beim Sjögren Syndrom wird eine Lungenbeteiligung in Form von ILD typischen radiologischen und klinischen Korrelaten bei 6-22% der Patienten beschrieben [74, 93, 104, 136]. Laut einer aktuellen Studie aus Norwegen ist die Morbidität, Belastbarkeit und Mortalität bei Patienten mit Lungenbeteiligung gegenüber Patienten mit Sjögren Syndrom und ohne respiratorischen Symptomen reduziert [93].

Wie aus einer aktuellen Übersichtsarbeit von Momemi und Kollegen hervorgeht, ist das Auftreten einer ILD bei M.Bechterew häufiger als angenommen. Dies obliegt hauptsächlich der Tatsache, dass bessere diagnostische Möglichkeiten, wie die Einführung des HR-CT, die Veränderungen im Lungenparenchym besser sichtbar machen. Die bisher untersuchten Studienpopulationen waren sehr klein, was neue größere epidemiologische und prognostische Untersuchungen nötig macht [84].

### **1.2.6 Lungenfibrose und pulmonale Hypertonie**

Die pulmonale Hypertonie ist, wie bereits beschrieben, der Ätiologie nach klassifiziert (siehe Kapitel 1.1.2). Als Folge der rheumatischen Erkrankungen ist eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks auf dem Boden einer Lungenfibrose ebenso möglich wie als Folge einer isolierten PAH. Somit wird die PH als Ursache einer Lungenerkrankung, in die Gruppe III eingeordnet (siehe Tabelle 1) [121].

Da es eine Vielzahl von Arbeiten zur Systemischen Sklerose gibt, ergeben sich hieraus auch die meisten Erkenntnisse hinsichtlich der Kombination aus ILD und PH bzw. hinsichtlich der

pulmonalen Hypertonie als Folge von ILD im Rahmen rheumatischer Erkrankungen. Aus einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2003 von Chang et al. geht hervor, dass 18% der Patienten mit SSc Zeichen einer Kombination aus ILD und PH aufweisen [21]. Es ist jedoch zu erwähnen, dass nicht nur die Systemische Sklerose sondern ebenfalls die Lungenfibrose zu einer PAH führen können und die Ursachen nicht immer zu unterscheiden sind [73].

Da die Symptome der ILD denen der PH ähneln, lässt sich eine PH zusätzlich zu einer ILD klinisch oft schwer diagnostizieren. Die Symptome der PH-ILD unterscheiden sich nicht von denen der PH anderer Ursachen. Die Belastungsluftnot ist auch hier das initiale Hauptsymptom. Aus der Schwere der klinischen Symptomatik bei Vorliegen einer ILD sollte der Verdacht auf das Vorliegen einer PAH geschöpft werden [14].

Bei der Systemischen Sklerose ist die Lungenfibrose - mit und ohne pulmonale Hypertonie - nach wie vor eine gefürchtete Komorbidität und geht mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einher [130]. Die Prognose einer PH-ILD bei Patienten mit SSc ist schlechter und die Lebenserwartung geringer im Vergleich zu Patienten mit einer SSc-PAH. Dies konnte von Mathai und Kollegen und Le Pavec und Kollegen kürzlich gezeigt werden konnte [75, 79].

## 2 Fragestellung der Arbeit

### 2.1 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, eine Kohorte von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die in der rheumatologischen Ambulanz und Abteilung für Nephrologie im *Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München* betreut werden, auf das Vorliegen einer Pulmonalen Hypertonie bzw. einer Lungenfibrose hin zu untersuchen.

Symptome der Pulmonalen Hypertonie und der Lungenfibrose treten erst im Verlauf der Krankheit auf und oft stehen andere Symptome der systemischen Erkrankung im Vordergrund, was die Lungenfunktionsbeeinträchtigung kaschieren kann. Bei Diagnosestellung einer PH oder einer Fibrose sind oft bereits irreparable Schäden zu erkennen, sodass eine frühzeitige Detektion mit anschließender adäquater Therapie für den weiteren Verlauf der Erkrankung und der Lebensqualität des Patienten wichtig ist. Ein regelmäßiges Screening ist für Kollagenosen nur bedingt vorgesehen. Die untersuchte Kohorte wurde auf Frühzeichen und Folgeschäden der Lungenerkrankungen gescreent und deren Prävalenz bestimmt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zum ersten Mal selektiv diese Patientengruppe in der oben genannten Klinik untersucht.

### 2.2 Primäre Zielparameter

#### 2.2.1 Pulmonale Hypertonie

In dieser Arbeit wurde eine pulmonale Hypertonie – objektiviert durch die Echokardiographie – durch eine Kombination aus einer Erhöhung des systolisch pulmonal-arteriellen Drucks (sPAP)  $\geq 35\text{mmHg}$  und einer Rechtsherzbelastung (TAPSE  $\leq 20\text{mm}$ ) definiert.

#### 2.2.2 Lungenfibrose und interstitielle Lungenerkrankung

Die Diagnose der Lungenfibrose wurde durch das Hauptkriterium der interstitiellen Zeichnungsvermehrung im Röntgen Thorax, den Nebenkriterien der verminderten Diffusionskapa-

zität ( $\text{TLCO}_{\text{sb}}$ ) auf  $\leq 80\%$  des Sollwertes und der anamnestisch progredienten Dyspnoe definiert.

### **2.3 Sekundäre Zielparameter**

Als sekundäre Zielparameter wurden unterschiedliche Einschränkungen von Organfunktionen und Limitationen in Bezug auf die Lebensqualität betrachtet:

- Ausmaß der Rechtsherzbelastung.
- Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung
- Ausmaß der Diffusionsstörungen
- Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität.

### 3 Material und Methoden

Das gesamte Patientenkollektiv wurde aus der rheumatologischen Ambulanz und aus der Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des *Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München* im Zeitraum von November 2009 bis Dezember 2010 rekrutiert. Eingeschlossen wurden sowohl weibliche als auch männliche Patienten, die über 18 Jahre alt waren und eine gesicherte Diagnose gemäß den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie* [108], folgender Erkrankungen aufwiesen:

- Rheumatoide Arthritis (RA)
- Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)
- Systemische Sklerose (SSc)
- Sharp Syndrom
- Spondylitis Ankylosans (syn: Morbus Bechterew)
- Sjögren-Syndrom
- Undifferenzierte Kollagenose
- Antiphospholipidsyndrom (APL)

#### 3.1 Art und Design der Studie

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. In einem Untersuchungsprotokoll wurden die Untersuchungen, wie in 3.2 einzeln dargestellt, bei jedem Patienten durchgeführt.

#### 3.2 Evaluation und Erfassung der Zielparameter

##### 3.2.1 *St. George Respiratory Questionnaire* – Quality of Life Fragebogen

Zur subjektiven Einschätzung der respiratorischen Belastbarkeit wurde der *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) Fragebogen eingesetzt [63]. Aufgrund der Fragestellung wurde der Fragenkatalog modifiziert und auf die körperliche Belastbarkeit reduziert (siehe Anhang). Der modifizierte Fragebogen enthielt 16 Fragen, die jeweils mit „Stimmt“ und „Stimmt nicht“ zu beantworten waren. Daraus errechnete sich ein *Activity Score* bei dem 0



die niedrigste und 100 die höchste Punktzahl ist. Ein Score von 0 bedeutet vollständige und uneingeschränkte Belastbarkeit.

### 3.2.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Bei allen Patienten des Kollektivs wurde ein Ruhe-12-Kanal Oberflächen Elektrokardiogramm (EKG) angefertigt. Beurteilt wurde jedes EKG nach Lagetyp, Rhythmus und Rechts-herzbelastungszeichen (SI/QIII Typ, SI/SII/SIII Typ, Rechtsschenkelblockierungen, P-Pulmonale, Rechtslagetyp/überdrehter Rechtstyp). Sofern Anzeichen von Rechtsherzbelastungen auftraten, wurde das EKG als pathologisch gewertet.

### 3.2.3 Röntgen-Thorax

Bei jedem Patienten erfolgte eine Röntgen-Thorax Aufnahme in zwei Ebenen. Bewertet wurden die Kriterien der interstitiellen Zeichnungsvermehrung, der pulmonal-venösen Stauung und die Zeichen anderer pathologischer Veränderungen. Der Befund wurde durch einen Radiologen erhoben.

### 3.2.4 Lungenfunktionstest

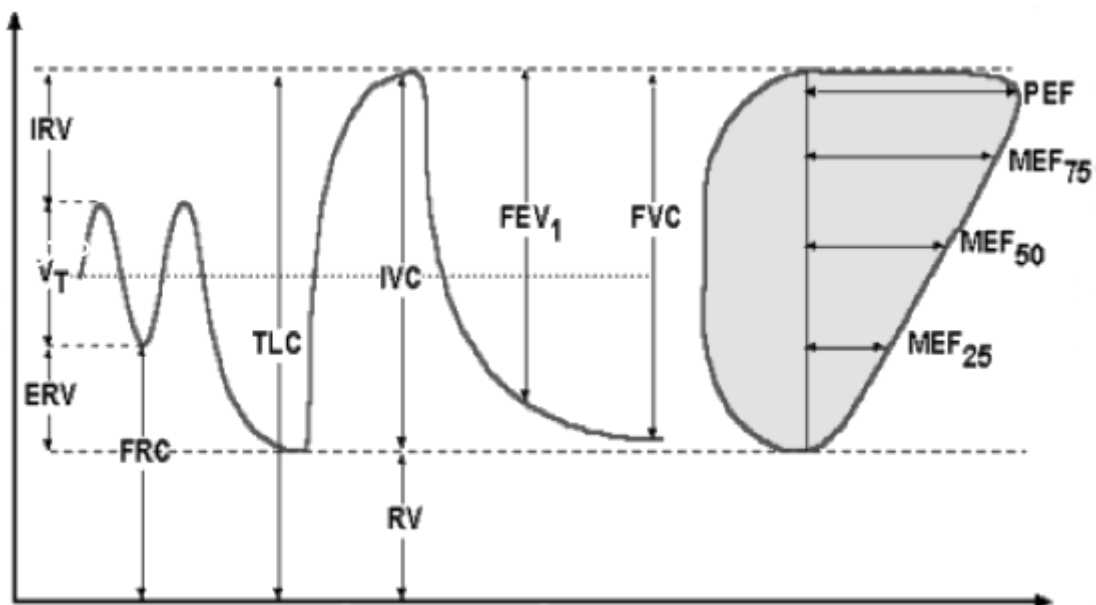
Die Messungen der Lungenfunktion erfolgten im Lungenfunktionslabor der Pneumologie des *Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München*. Gemessen wurde die Lungenfunktion gemäß den Empfehlungen der *Deutschen Atemwegsliga* [29]. In Tabelle 2 sind die gemessenen Werte dargestellt, welche unter ATP (Ambient Temperature Pressure) gemessen wurden und auf Standard BTPS (Body Temperature Pressure Saturated) normiert sind.

Anhand der Spirometrie ist es möglich sowohl statische als auch dynamische Lungenvolumina zu bestimmen. Die dynamischen Lungenvolumina sind abhängig vom zeitlichen Verlauf des Spirogramms und geben Atemstromstärken wieder. In Abbildung 5 ist eine Volumen-/Zeit-Kurve und eine Fluss-/Volumen-Kurve dargestellt.

**Tabelle 2:** Lungenfunktionswerte, die in dieser Arbeit bestimmt wurden [29].

Symbol	Parameter	Einheit	Methode
(I)VC	(inspiratorische) Vitalkapazität	L	Spirometrie
FVC	Forcierte Vitalkapazität	L	Spirometrie
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde	L	Spirometrie
FEV <sub>1</sub> /VC	Tiffenau Index	%	Spirometrie
PEF	expiratorischer Spitzenfluß, "Peak Flow"	[L/s]	Spirometrie
MEF <sub>75,50,25</sub>	maximale expiratorische Flüsse	[L/s]	Spirometrie
TLC	totale Lungenkapazität	L	Bodyplethsmographie
R <sub>tot</sub> absolut	Atemwegsresistance	[kPa/L x s]	Bodyplethsmographie
TLCO <sub>sb</sub>	Diffusionskapazität(single breath)	mmol/min/kPA	Diffusionskapazitätmessung
TLCO <sub>va</sub>	Transferkoeffizient	mmol/min/kPA	Diffusionskapazitätmessung

**Abbildung 5:** Modifiziertes Spirogramm; bildet mobilisierbare und statische Lungenvolumina ab (gemäß der Deutschen Atemwegliga [29]). Linke Bildhälfte zeigt Volumen/Zeit-Kurve; rechte Bildhälfte zeigt Fluss/Volumen-Kurve.



IRV = Inspiratorisches Reservevolumen[L]; ERV = expiratorisches Reservevolumen[L]; TLC = totale Lungenkapazität[L]; FEV<sub>1</sub> = Forciertes Expirationsvolumen der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität) [L]; V<sub>T</sub> = Atemzugvolumen[L]; RV = Residualvolumen[L]; IVC = Inspiratorische Vitalkapazität[L]; FRC = Funktionelle Residualkapazität[L]; FVC = forcierte Vitalkapazität[L]; PEF = expiratorischer Spitzenfluß [L/s]; MEF<sub>75,50,25</sub> = maximale expiratorische Flüsse als Prozent der FVC [L/s]

Zusätzlich wurde die Ganzkörperplethysmographie zur Messung des Atemwegswiderstandes in Ruheatmung, der intrathorakalen Gasvolumina, sowie der dazugehörigen Totalen Lungenkapazität (TLC) angewandt (siehe Tabelle 2).

Für diese Arbeit wurden pathologisch veränderte Werte je nach Veränderung in restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen oder einer Mischung aus beiden untergliedert und graduiert. Die Normwerte sind abgeleitet von den Empfehlungen der *Deutschen Atemwegsliga* und der *European Respiratory Society (ERS)* [29, 97].

### 3.2.4.1 Diffusionskapazität

Definiert ist die Diffusionskapazität für CO ( $DL_{CO}$ ) als Gasaustausch von Kohlenmonoxid pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz über die alveolo-kapilläre Membran.

$TLCO = \text{mmol/min/kPA}$

Die Diffusionskapazität von Sauerstoff ( $DL_{O_2}$ ) gibt Auskunft über die Diffusion der Lunge – den Übertritt von Sauerstoff über die alveolo-kapilläre Membran ins Blut. Während die Blutgasanalyse (BGA) anhand der Arterialisierung des Blutes einen indirekten Hinweis über die Diffusion des Sauerstoffes in das Blut gibt, zeigt die Diffusionskapazität hingegen genau und direkt die Fähigkeit der Lunge zur Gas-Diffusion an. In der Praxis wird die Diffusionskapazität mit dem Testgas Kohlenmonoxid (CO) bestimmt. Die Diffusionskapazitäten  $DL_{CO}$  und  $DL_{O_2}$  stehen in einem bekannten und konstanten Verhältnis. Die zwei gängigen Methoden zur Bestimmung der Diffusionskapazität sind die Steady State und die Einatemzug-Methode.

Bei der Steady State Methode muss der Patient eine bekannte Konzentration von CO über mehrere Minuten einatmen. Mit der Bestimmung der Atemvolumina und der gemessenen exhalieren CO-Konzentration lässt sich die CO Aufnahme pro Minute berechnen [7].

Bei der Einatemzugmethode führt der Patient einen einzigen Atemzug durch, wobei er 10 Sekunden lang die Luft anhält, nachdem das Gasgemisch eingeatmet wurde. Im Anschluss erfolgt die Ausatmung und es kann anhand von Helium [HE], welches dem Atemgasgemisch beigemischt wurde zusätzlich das Alveolarvolumen bestimmt werden. Es wird die CO-Konzentration in der Ein- und Ausatemluft gemessen. Somit lässt sich die CO Aufnahme pro Zeiteinheit bestimmen [7, 50].

Zusätzlich lässt sich der *Krogh*-Index errechnen, welcher die Diffusionskapazität auf das ventilerte Alveolarvolumen - das intrathorakale Gasvolumen - bezieht und somit eine genaue Darstellung der tatsächlichen Alveolarfläche darstellt.

$$K_{CO} = \text{mmol/min/kPA/l}$$

### 3.2.5 Echokardiographie

Es wurde bei jedem Patienten eine Herzultraschalluntersuchung gemäß den Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* und der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* durchgeführt [16, 72, 99]. Hierbei wurde die zweidimensionale (2D) Echokardiographie und der M-Mode zu Quantifizierung und Beurteilung der Geometrie, Morphologie und Funktion des Herzens angewandt. Zusätzlich wurden Strömungsgeschwindigkeiten, Klappenjets und Druckgradienten über den Herzklappen anhand der Farbdoppler und der CW (continuous wave) - Doppler gemessen.

Die gemessenen Werte sind in Tabelle 3 aufgezeigt.

**Tabelle 3:** Echokardiographisch bestimmte Parameter des rechten Herzens.

Parameter		Einheit
RVEDD	Rechtsventrikulär enddiastolischer Diameter	mm
RA	Rechter Vorhof(Größe)	mm
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion	mm
sPAP	Systolisch pulmonal arterieller Druck	mmHg

Ein Hauptaugenmerk wurde in dieser Arbeit auf die Funktion des rechten Herzens und des abgeschätzten pulmonal-arteriellen Drucks gelegt.

Der systolische pulmonal-arterielle Druck (sPAP) wird über die maximale Geschwindigkeit der Regurgitation über der Trikuspidalklappe bestimmt (Abbildung 6). Anhand der modifizierten Bernoulli-Gleichung ( $dp=4v^2$ )<sup>5</sup> können Geschwindigkeiten in Druckwerte konvertiert werden. Somit wird dem Trikuspidaljet der rechtsatriale Druck (RaP), welcher dem zentralen Venendruck (ZVD) entspricht und in der Regel 5-10mmHg beträgt, hinzuaddiert. Bei Patien-

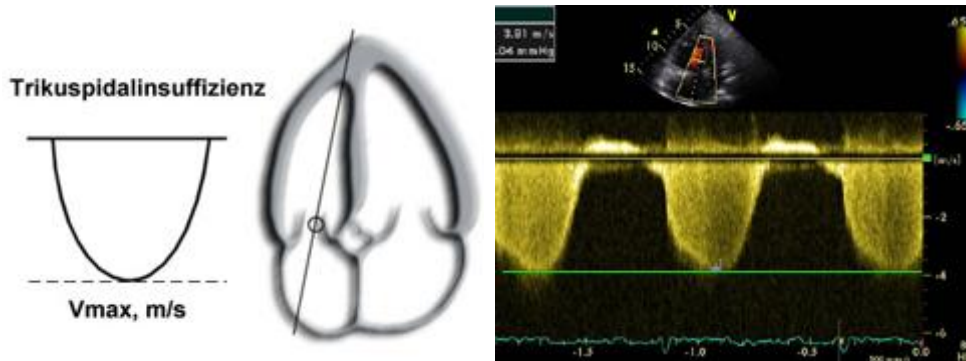
---

<sup>5</sup>  $dp=4v^2$  = Geschwindigkeit des Jets der Trikuspidalinsuffizienz

ten bei denen kein TR-Jet ableitbar war, wurde von einem nicht erhöhten sPAP ausgegangen.

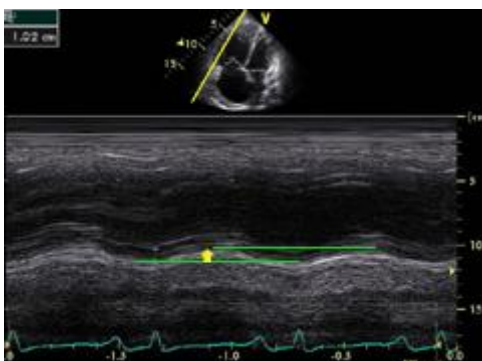
$$\text{sPAP} = 4v^2 + \text{RaP}$$

**Abbildung 6:** Bestimmung des PA-Drucks (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Mereles, [www.echobasis.de](http://www.echobasis.de))[83].



Die TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) wird über den standardisierten 4-Kammerblick im M-Mode bestimmt und zeigt die longitudinale Exkursion der Klappenebene des rechten Ventrikels (Abbildung 7). Dies gibt Aufschluss über die Funktion des rechten Ventrikels [110].

**Abbildung 7:** Bestimmung der TAPSE im M-Mode (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Mereles, [www.echobasis.de](http://www.echobasis.de))[83].



### 3.2.6 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Patienten des Kollektivs wurden instruiert, eine abgemessene Strecke gemäß den Empfehlungen der *American Thoracic Society (ATS)* nach eigenem Befinden und selbst bestimmter Geschwindigkeit hin und her zu gehen. Gemessen wurde die nach 6 Minuten zurückgelegte Wegstrecke. Zusätzlich wurde der Erschöpfungsgrad anhand der BORG Scala abgefragt [2].

### 3.2.7 Laboruntersuchung

Im Rahmen der Laboruntersuchungen wurde das NTpro-BNP bestimmt, welches ein Belastungsmarker des Herzens ist. Bei starker Dehnung der Herzwände wird es ausgeschüttet und ist im Physiologischen wichtig für Regulation des Blutdrucks und des Flüssigkeitshaushaltes [92]. Der Normwert befindet sich unter 153pg/ml.

### 3.2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (Version 18) durchgeführt und hierbei Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie Mediane (mit 25. und 75. Perzentile) berechnet. Weiter wurde eine explorative Statistik der Datensätze durchgeführt und Zusammenhänge anhand des bivarianten Spearman Korrelationskoeffizienten ermittelt. Als statistisch signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\leq 5\%$  ( $p \leq 0.05$ ) gewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und der Studiendurchführung

Untersucht wurden 39 Patienten, davon 14 männlich und 25 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 48,3 (26-79) Jahre (Tabelle 4). Es erfolgte bei n=37 Patienten ein Röntgen-Thorax, bei n=38 Patienten eine Echokardiographie, bei n=39 Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung, bei 33 Patienten ein 6-Minuten-Gehtest. N=36 Patienten erhielten ein EKG und n=39 Patienten beantworteten einen Quality of Life Fragebogen.

**Tabelle 4:** Baseline Charakteristika.

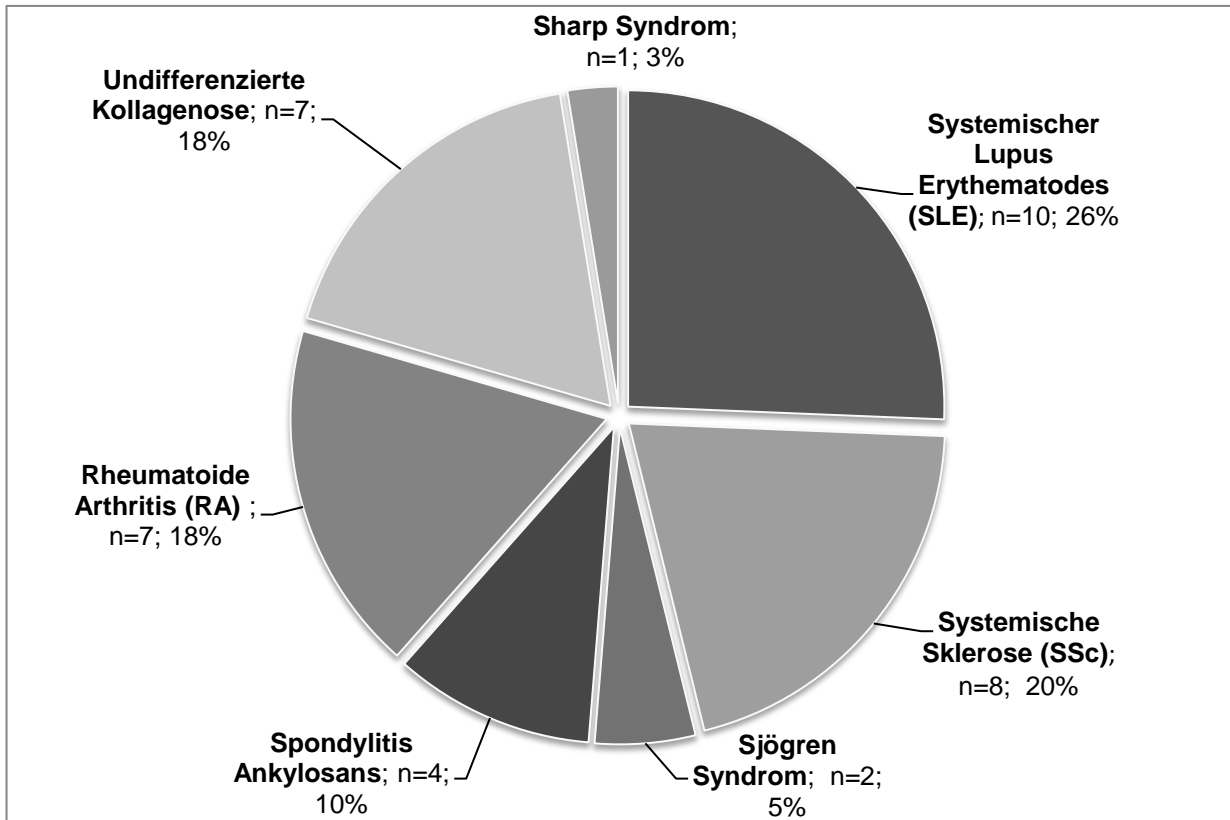
Parameter	Anzahl (n)	Prozent (%)
<b>Anzahl</b>	39	
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	14	36,0
Weiblich	25	64,0
<b>Alter</b>	48.25 (±14,31)	
<b>Diagnose</b>		
Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)	10	25,6
Systemische Sklerose (SSc)	8	20,5
Sjögren-Syndrom	2	5,1
Spondylitis Ankylosans (syn. M. Bechterew)	4	10,3
Rheumatoide Arthritis (RA)	7	17,9
Undifferenzierte Kollagenose	7	17,9
Sharp Syndrom	1	2,6
<b>NYHA</b>		
I	21	53,8
II	11	28,2
III	6	15,4
IV	1	2,6

Die Verteilung der einzelnen Erkrankungen am Gesamtkollektiv stellte sich wie folgt dar (Abbildung 8): Die Diagnose des Sharp Syndroms machte einen Anteil von 2,56% (n=1) des Gesamtkollektivs aus. In 25,6% (n=10) der Fälle lag ein Lupus Erythematoses vor, wobei 62,5% (n=6) der Patienten mit Lupus ein Antiphospholipidsyndrom aufwiesen. Die Diagnose Systemische Sklerose machte einen Anteil von 20,51% (n=8) der Fälle aus. In jeweils 17,95% (n=7) lag die Diagnose einer undifferenzierten Kollagenose (davon 14% (n=1) mit

## Ergebnisse

einem Antiphospholipidsyndrom) und einer rheumatoiden Arthritis vor. Die Diagnose Morbus Bechterew war mit 10,26% (n=4) und das Sjögren Syndrom mit 5,13% (n=2) anteilig vertreten.

**Abbildung 8:** Verteilung der Diagnosen im gesamten Kollektiv.





## 4.2 Ergebnisse der primären Zielparameter

### 4.2.1 Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Die Diagnose einer pulmonal arteriellen Hypertonie wurde anhand nicht-invasiver Methoden gestellt. Sie wurde durch einen echokardiographisch abgeschätzten systolischen PA-Druck  $\geq 35\text{mmHg}$  und einen TAPSE  $\leq 20\text{mm}$  definiert.

Es wurde bei 38 Patienten eine Herzultraschalluntersuchung durchgeführt. Bei 33 Patienten konnte sowohl eine TAPSE als auch eine PA Messung durchgeführt werden.

Bei 2 Patienten (6,1%) wurde ein PA-Druck  $\geq 35\text{mmHg}$  und bei 8 anderen Patienten (24,2%) eine erniedrigte TAPSE festgestellt. Infolgedessen trat der Fall eines erhöhten PA-Druckes und einer gleichzeitig verminderten TAPSE bei keinem Patienten zusammen auf. Die Kriterien für das Vorliegen einer pulmonal arteriellen Hypertonie wurden im Hinblick auf diesen Endpunkt nicht erfüllt (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5:** PA-Druck und TAPSE: Kriterien für die Diagnose einer pulmonal arteriellen Hypertonie (n=33).

		TAPSE*		Gesamt n
		TAPSE $\geq 20\text{mm}$ n	TAPSE $\leq 20\text{mm}$ n	
PA-Druck**	$\leq 35\text{mmHg}$ (n=31)	23	8	31
	$\geq 35\text{mmHg}$ (n=2)	2	0	2
Gesamt (n=33)		25	8	33

\*TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion

\*\*PA-Druck = pulmonal-arterieller-Druck

### 4.2.2 Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Laut Studienprotokoll wurde die Diagnose der Lungenfibrose mit dem Hauptkriterium der interstitiellen Zeichnungsvermehrung im Röntgen-Thorax, den Nebenkriterien der verminderten Diffusionskapazität ( $\text{TLCO}_{\text{sb}}$ ) auf  $\leq 80\%$  des Sollwertes und der anamnestisch progredienten Dyspnoe definiert.

Es wurden bei 39 Patienten insgesamt 37 Röntgen-Thorax Untersuchungen durchgeführt. Diese waren in 27 Fällen (72,9%) ohne Auffälligkeiten. Bei einem Patienten (2,7%) war eine

## Ergebnisse

interstitielle Zeichnungsvermehrung im Röntgenbild zu erkennen. Bei 6 Patienten (16,2%) konnten die radiologischen Veränderungen nicht eindeutig zugeordnet werden und n=3 Patienten (10,8%) hatten Zeichen einer pulmonal-venösen Stauung (siehe Tabelle 6).

Die Diffusionskapazität konnte bei insgesamt n=35 Patienten bestimmt werden. Von diesen wiesen 9 (25,7%) eine Verminderung der Diffusionskapazität ( $TLCO_{sb} \leq 80\%$  Soll) auf. Zwei Patienten (22,2%) hatten ein unspezifisches Röntgenbild und jeweils einer dieser Patienten (11,1%) eine pulmonal-venöse Stauung – beziehungsweise eine interstitielle Zeichnungsvermehrung.

Im gesamten Patientenkollektiv gaben n=7 (19%) Patienten Atemnot in Ruhe oder bei geringer Belastung an. Davon hatte einer (14%) eine interstitielle Zeichnungsvermehrung, drei Patienten (43%) pulmonal-venöse Stauungszeichen und ebenfalls drei (43%) zeigten keine Auffälligkeiten im Röntgen Thorax.

Folglich erfüllte nur ein Patient die oben beschriebenen Kriterien einer interstitiellen Lungenerkrankung in vollem Umfang.

**Tabelle 6:** Kriterien für die Diagnose einer Interstitiellen Lungenerkrankung.

		<b>Röntgen-Thorax-Befund</b>			
		keine Pathologien	interstitielle Zeichnungsvermehrung	unspezifische Veränderungen	pulmonal-venöse Stauung
		n	n	n	n
<b>Dyspnoe*</b>					
	in Ruhe/bei geringer körperlicher Belastung (n=7)	3	1	0	3
	keine Dyspnoe/ bei starker körperlicher Belastung (n=30)	24	0	6	0
Summe	(n=37)	27	1	6	3
<b><math>TLCO_{sb}</math>**</b>					
	$TLCO_{sb} \leq 80$ (n=9)	5	1	2	1 <sup>#</sup>
	$TLCO_{sb} \geq 80$ (n=26)	24	0	1	1 <sup>#</sup>
Summe	(n=35)	29	1	3	2 <sup>#</sup>

\* zwei Patienten verweigerten eine Röntgen-Thorax Untersuchung

# bei zwei Patienten konnte keine Diffusionskapazität gemessen werden

\*\*  $TLCO_{sb}$  = Diffusionskapazität

### 4.3 Ergebnisse der sekundären Zielparameter

#### 4.3.1 Echokardiographie und Rechtsherzbelastung

Es wurde bei n=38 Patienten eine Herzultraschalluntersuchung durchgeführt. Zusätzlich zu den in Kapitel 4.2.1 bereits beschriebene Parametern (sPAP und der TAPSE), wurden die Durchmesser des rechten Vorhofs und der Kammer des rechten Herzens bestimmt (Tabelle 7). Der mittlere Längsdurchmesser des rechten Vorhofs lag bei 44mm  $\pm$  4,1 und wurde bei nur einem Patienten über dem Normwert von  $\geq$  50mm gemessen. Der Mittelwert des enddiastolischen Durchmessers des rechten Ventrikels lag bei 25,64mm  $\pm$  4,6. Dieser entspricht bereits dem Grenzwert ( $\leq$  26mm) einer vergrößerten Kammer. Es zeigte sich somit in 11 (44%) Fällen eine Vergrößerung des rechten Ventrikels. In 8 (24,2%) Fällen zeigte sich eine Verminderung der TAPSE; ein Ausdruck von rechtsventrikulärer Funktionsstörung. Bei zwei (5,1%) der untersuchten Patienten ergab das Echo eine eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels. Beide Patienten waren an Systemischer Sklerose erkrankt.

**Tabelle 7:** Deskriptive Statistik der echokardiographisch bestimmten Parameter des rechten Herzens (n=38).

	Anzahl n	Mittelwert	SD	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Rechter Ventrikel (enddiastolisch) (mm)	20	26	$\pm$ 4	25	23	28
rechter Vorhof(mm)	19	44	$\pm$ 4	45	42	48
TAPSE* (mm)	32	22	$\pm$ 5	22	19	27
PA-Druck** (sPAP) (mmHg)	16	8	$\pm$ 13	17	6	25

\*TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion

\*\*PA-Druck = pulmonal arterieller Druck; sPAP = systolischer PA-Druck

### 4.3.2 Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung und Diffusionsstörungen

Eine Lungenfunktionsuntersuchung wurde bei n=39 Patienten durchgeführt. Die gemessenen Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

**Tabelle 8:** Deskriptive Statistik der Lungenfunktionsparameter (n=39).

	Mittelwert	SD	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
TLCO <sub>sb</sub> (% Soll)*	89,8	±21	89,9	79,8	105,9
TLCO <sub>va</sub> (% Soll)	78,8	±18	83,1	64,9	89,7
TLC (% Soll)	101,4	±15	99,4	94,8	109,7
VC <sub>max</sub> (% Soll)	89,9	±17	89,1	81,5	98,1
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	88,7	±19	88,6	80,9	103,6
FEV <sub>1</sub> % / VC <sub>max</sub> (% Soll)	101,7	±8	101,9	98,1	104,3
R <sub>tot</sub> absolut	0,25	±0,11	0,24	0,20	0,29

TLCO<sub>sb</sub> = Diffusionskapazität; TLCO<sub>va</sub>= Transferkoeffizient; TLC = totale Lungenkapazität; FEV<sub>1</sub> = Forciertes Expirationsvolumen der ersten Sekunde; FEV<sub>1</sub>%/VC<sub>max</sub> = Tiffeneau Index; R<sub>tot</sub>= Atemwegsresistance

\* Die Diffusionskapazität konnte bei n=35 Patienten bestimmt werden.

Bei 6 (15,8%) Patienten zeigte sich ein erhöhter Atemwegswiderstand, wobei 4 (10,5%) einen gering erhöhten und 2 (5,1%) Patienten einen mäßig erhöhten Atemwegswiderstand aufwiesen. In einem (2,6%) Fall zeigte sich zudem eine Obstruktion bei einer kombinierten Ventilationsstörung. Bei zwei Patienten konnte durch eine Bronchospasmolyse eine deutliche Besserung (Reduzierung bis zu 40% des spezifischen Atemwegswiderstandes) gemessen werden. Bei weiteren drei Patienten bei denen eine Bronchospasmolyse durchgeführt wurde, war keine relevante Änderung des Atemwegswiderstandes zu erreichen.

Verminderte Werte für Einsekundenkapazität und Tiffeneau Index deuten auf obstruktive Ventilationsstörungen hin. Eine Verminderung der Einsekundenkapazität auf unter 70 % des Sollwertes konnte bei insgesamt 6 (15,4%) Fällen gemessen werden. Hiervon konnte bei 3 (50%) Patienten eine geringe-, bei 2 (33,3%) Patienten eine mittlere- und bei einem (16,6%) Patienten eine schwere Obstruktion festgestellt werden. Eine Obstruktion zeigte sich nur bei der Systemischen Sklerose und dem Lupus Erythematodes. Der Tiffeneau Index war bei keinem der Fälle unterhalb des Sollwertes ≤ 70%.

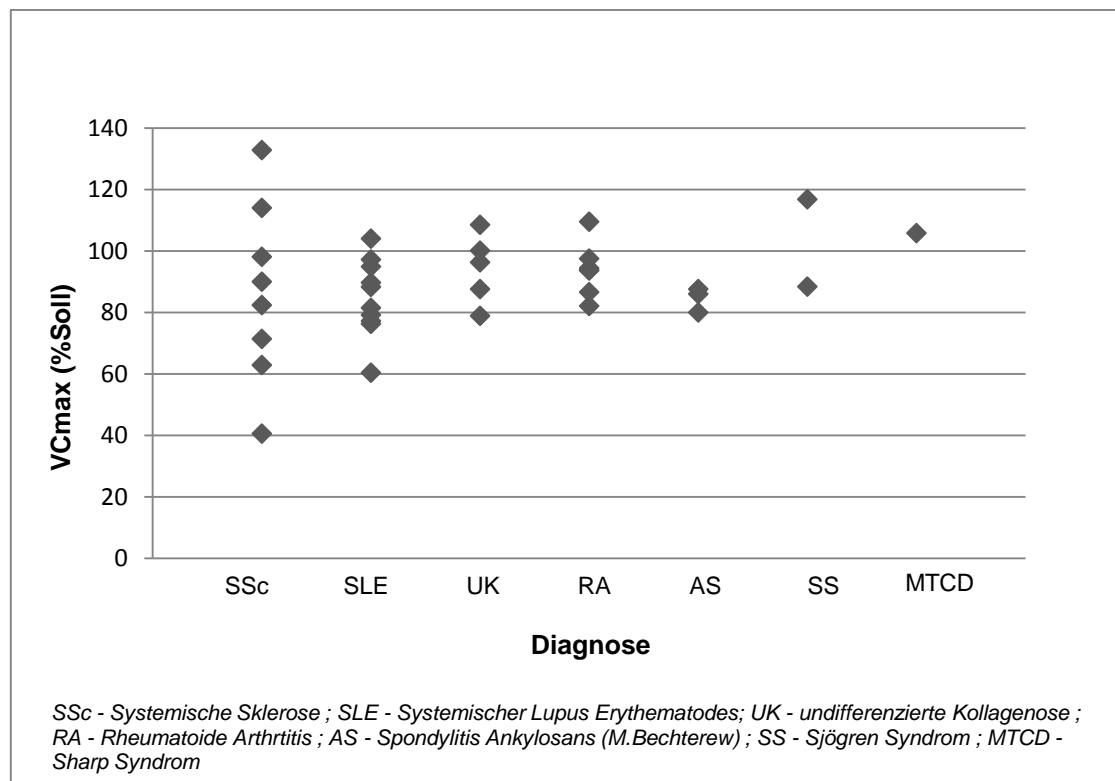
Des Weiteren wurde anhand der VC<sub>max</sub> (% Soll) auf eine restriktive Ventilationsstörung hin untersucht. Die VC<sub>max</sub> lag bei n=10 (26,3%) der untersuchten Patienten unterhalb der Norm.

## Ergebnisse

In einem (2,6%) Fall war damit eine schwere Restriktion (mit  $VC_{max} (\%Soll) \leq 40\%$ ) und in zwei (5,3%) Fällen eine mäßige Restriktion feststellbar. In den meisten Fällen ( $n=7$ ; 18,4%) bestand eine geringe Restriktion.

Eine veränderte  $VC_{max}$  wurde bei 4 (40%) Patienten mit Lupus Erythematodes, bei 3 (37,5%) Patienten mit Systemischer Sklerose, bei zwei (50%) Patienten mit Morbus Bechterew und bei einem (14%) Patienten mit undifferenzierter Kollagenose gemessen (siehe Abbildung 9).

**Abbildung 9:** Restriktives Muster in der Lungenfunktion: Verteilung auf einzelne Diagnosen.

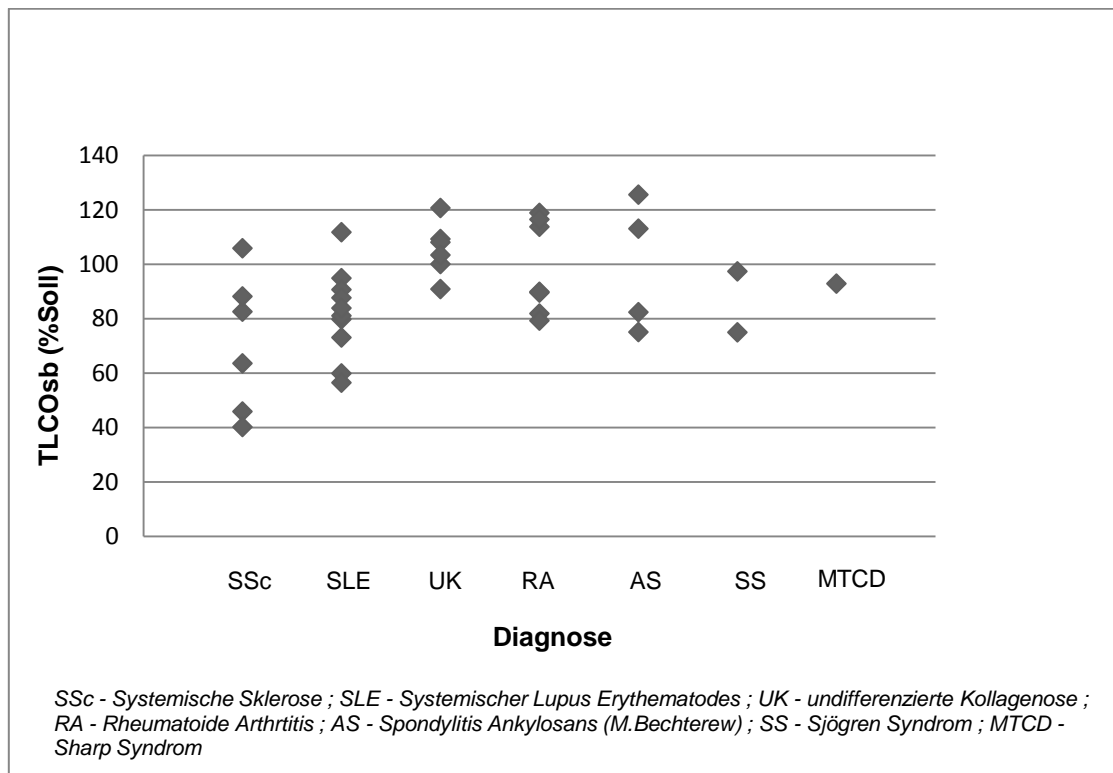


Im gesamten Patientenkollektiv waren 6 (15,4%) Raucher und weitere 3 (7,7%) Ex-Raucher vertreten. Unter den Rauchern wurden bei 4 (66%) pathologische Lungenfunktionswerte gemessen, wobei hiervon 3 Patienten eine verminderte  $VC_{max}$  aufwiesen und ein Patient eine verminderte Diffusionskapazität hatte.

## Ergebnisse

Die Diffusionsmessung im Gesamtkollektiv ergab bei 10 (27%) Patienten eine gering verminderte  $TLCO_{sb}$  ( $\leq 80\%$  des Sollwertes). Jeweils 4 (40%) hatten als Grunderkrankung einen SLE oder eine SSc. Bei 3 (8,1%) Patienten (welche alle drei an einer SSc litten) wurde die Einschränkung mittelgradig eingestuft und bei einem (2,6%) hochgradig (siehe Abbildung 10).

**Abbildung 10:** Diffusionskapazität; Verteilung auf einzelne Diagnosen.



### 4.3.3 Belastbarkeit und Lebensqualität

Die körperliche Belastbarkeit und die Lebensqualität wurde anhand des modifizierten *St. George's Respiratory Questionnaire (Activity Score)* (Mittelwert  $35,85 \pm 29,92$ ), der NYHA Funktionsklasse (Abbildung 11) und dem 6-Minuten-Gehtest (Median 450m) mit der Borg Dyspnoe Skala (Mittelwert  $0,77 \pm 1,27$ ) untersucht.

Die Patienten wurden nach ihrer Belastungsfähigkeit gemäß der NYHA Klassifikationskriterien eingeteilt. Nach dieser Einteilung konnten 21 (53,3%) Patienten der Klasse NYHA I zugeordnet werden. Der NYHA Klasse II wurden 11 (28,2%) Fälle zugeordnet. 6 (15,3%) Patienten wurden der Klasse NYHA III und ein (2,6%) Patient der Klasse NYHA IV zugeteilt (Abbildung 11). In Abbildung 12 ist die Verteilung der Diagnosen abhängig von der NYHA-Klassifikation aufgeführt.

Abbildung 11: NYHA Klassifikation; Häufigkeitsverteilung im Kollektiv (n=39).

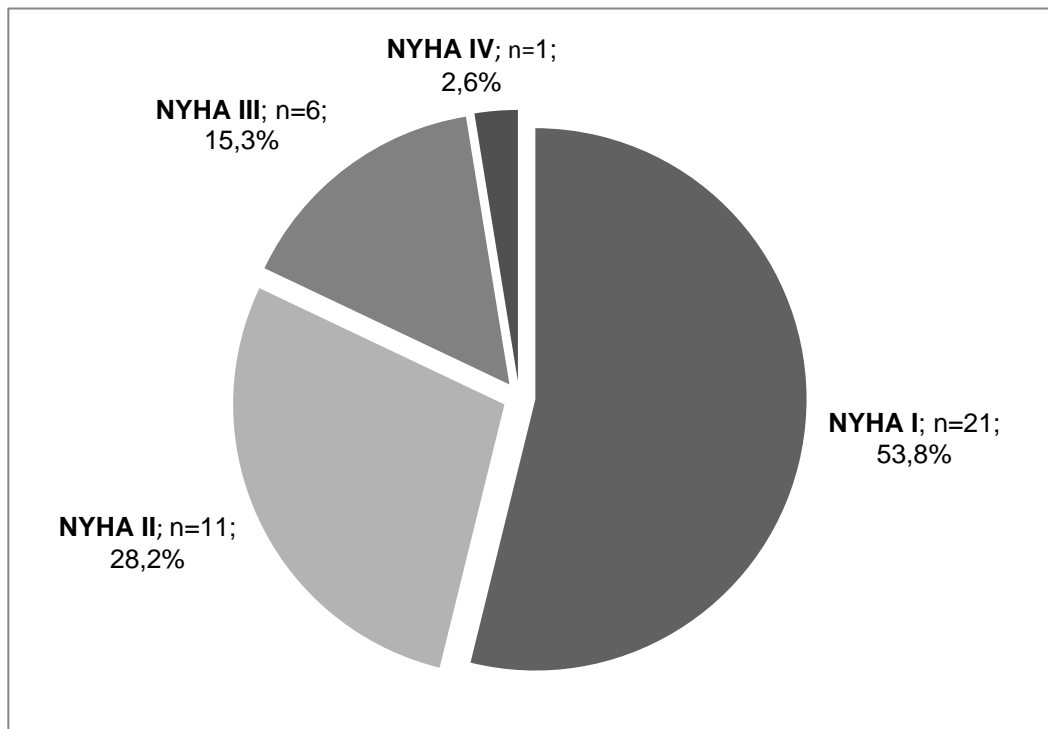
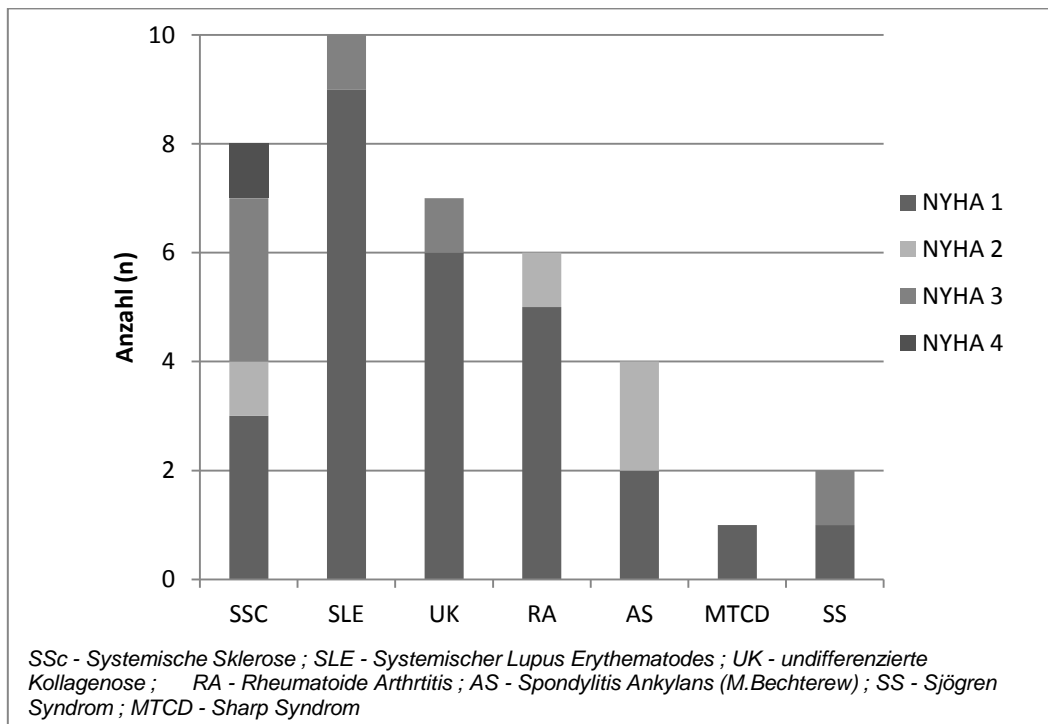


Abbildung 12: NYHA Klassifikation; Häufigkeitsverteilung auf die einzelnen Diagnosen (n=39).

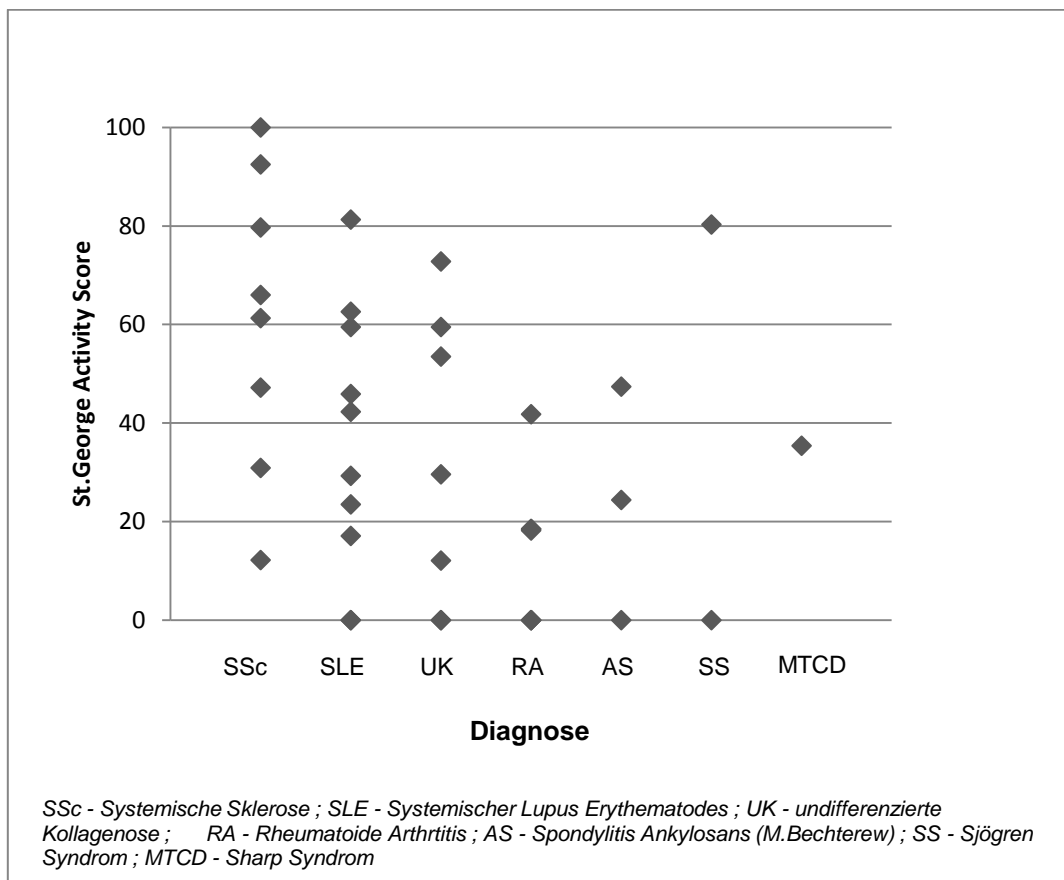




## Ergebnisse

Die alltägliche Belastbarkeit wurde anhand des *St. George's Respiratory Questionnaire* in Form des *Activity Scores* gemessen. Hierbei bedeutet der Score von „0“ vollständige Aktivität ohne Einschränkungen wohingegen der Score von „100“ für schwere bis massive Einschränkungen steht. Der Median des *Activity Scores* betrug 30,25 (25%-Perzentile: 9,1; 75%-Perzentile: 59,9). In Abbildung 13 ist die Verteilung des *Activity Scores* auf die einzelnen Erkrankungsgruppen dargestellt.

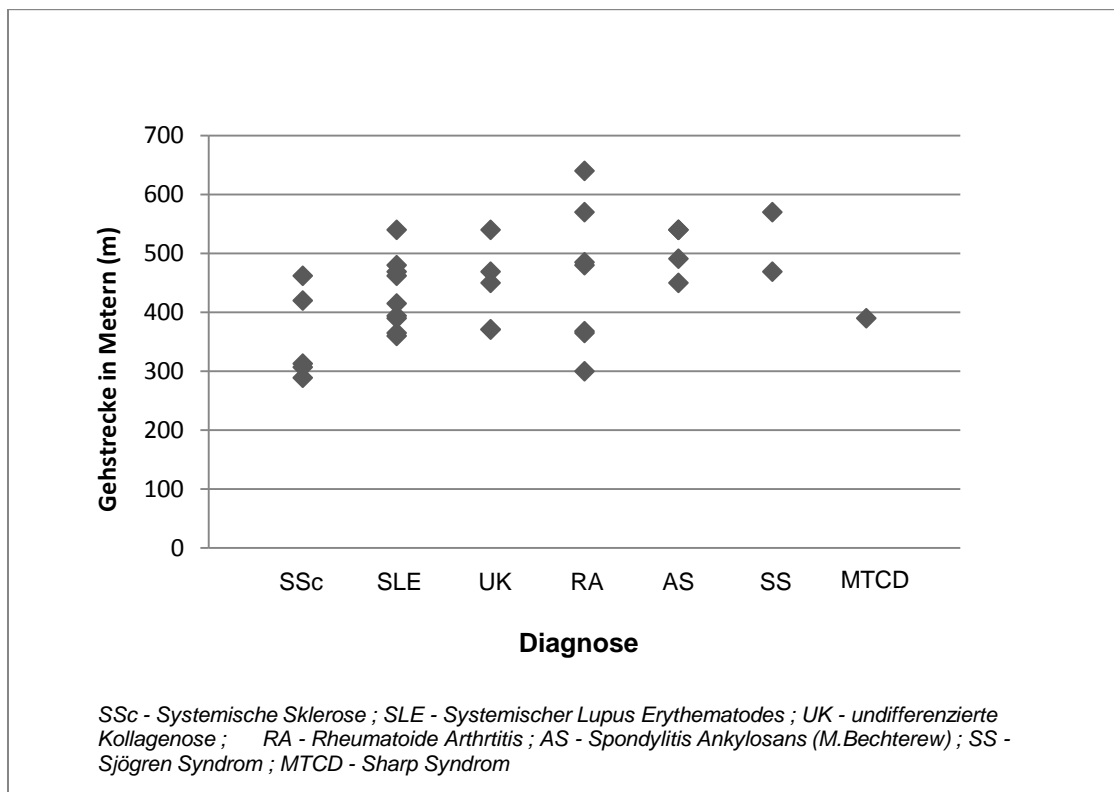
**Abbildung 13:** Verteilung des *Activity Scores* auf die einzelnen Diagnosen (n=39).



## Ergebnisse

Der 6-Minuten-Gehtest konnte bei insgesamt 33 Patienten durchgeführt werden. Die mittlere Gehstrecke ergab für das gesamte Patientenkollektiv  $440,15 \text{ m} \pm 87$  (Range 289 - 640m). Der Median betrug 450m (25%-Perzentile: 369,5m; 75%-Perzentile: 488m). Für Frauen betrug der Median 432,50m (25%-Perzentile: 362m; 75%-Perzentile: 481m) im Unterschied zum Median der Männer bei 480m (25%-Perzentile: 381m; 75%-Perzentile: 555m). Die prozentual erreichte Gehstrecke, ermittelt mit der Referenzgleichung, bezogen auf gesunde Probanden mit Einberechnung von Größe, Gewicht und Geschlecht von Enright et al. [38], lag im gesamten Kollektiv im Mittel bei 79% des Normwertes. In Abbildung 14 ist die Gehstrecke auf die einzelnen Diagnosegruppen dargestellt.

**Abbildung 14:** 6-Minuten-Gehtest, Verteilung auf die einzelnen Diagnosen (n=33).



### 4.4 Weitere Ergebnisse

#### 4.4.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Im EKG war die mittlere Herzfrequenz  $72,92 \pm 13,95$  /min. In 8 (20,5%) Fällen zeigte sich eine Bradykardie mit  $\leq 60$  s/min und in zwei (5,1%) Fällen eine Tachykardie mit  $\geq 100$  s/min. Bei drei (8,3%) Patienten zeigten sich Rechtsherzbelastungszeichen (siehe 3.2.2) im EKG.

#### 4.4.2 Laboruntersuchungen

Das serologisch bestimmte NT-proBNP ergab einen Median von 93 pg/ml (25%- Perzentile: 48,75 pg/ml; 75%-Perzentile: 153,25 pg/ml) und war bei 9 (23,1%) Fällen erhöht ( $\leq 153$  pg/ml). Bis auf zwei Extreme (49353 pg/ml und 23760 pg/ml) lagen alle Werte zwischen 9 und 944 pg/ml. Bei einem der Patienten mit einem Extremwert wurde zusätzlich eine eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels festgestellt.

## 4.5 Explorative Statistik

Es erfolgte eine explorative Statistik mit bivarianter Korrelation nach Spearman (siehe Anhang). Die errechneten Korrelationen werden im Folgenden graphisch dargestellt.

**Abbildung 15:** Korrelation Diffusionskapazität und St. George Activity Score.

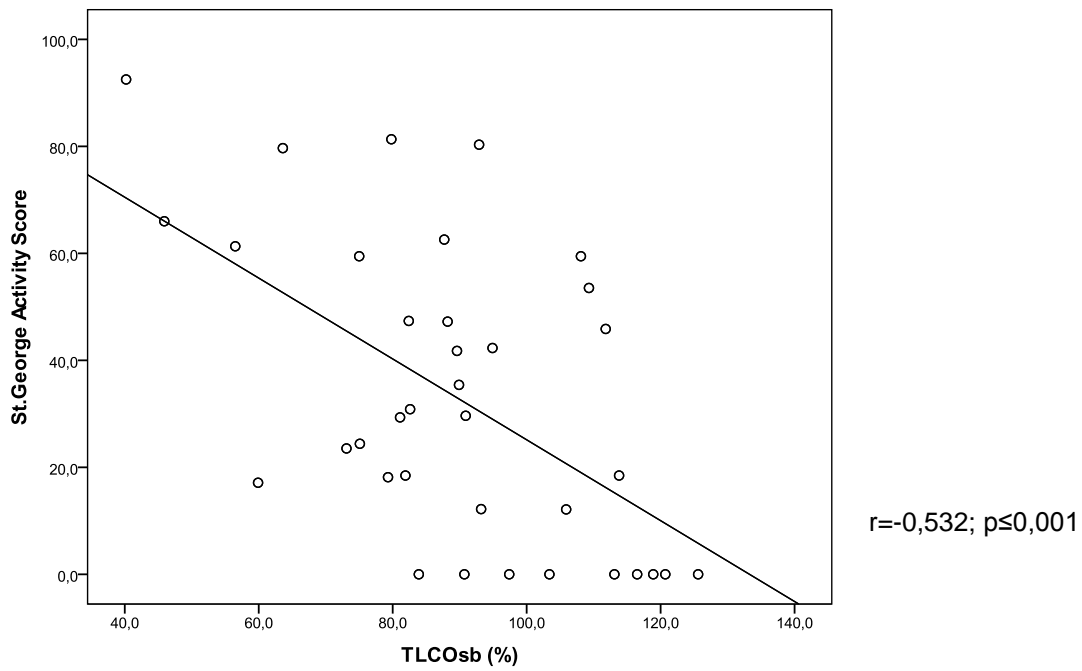


Abbildung 16: Korrelation 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und Diffusionskapazität.

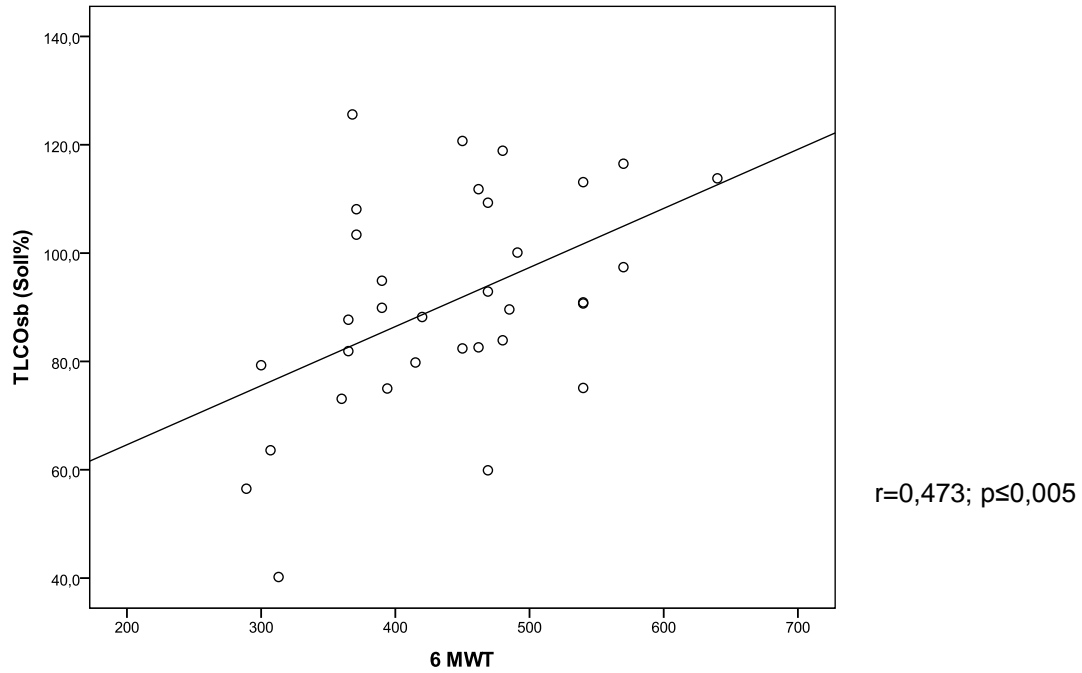


Abbildung 17: Korrelation 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und St. George Activity Score.

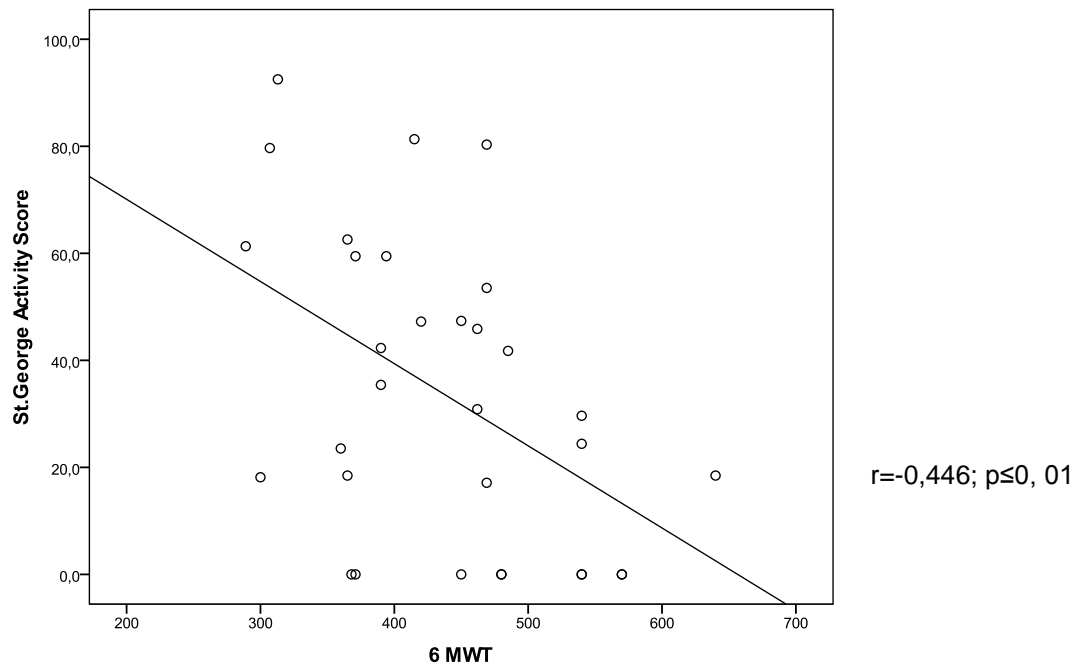
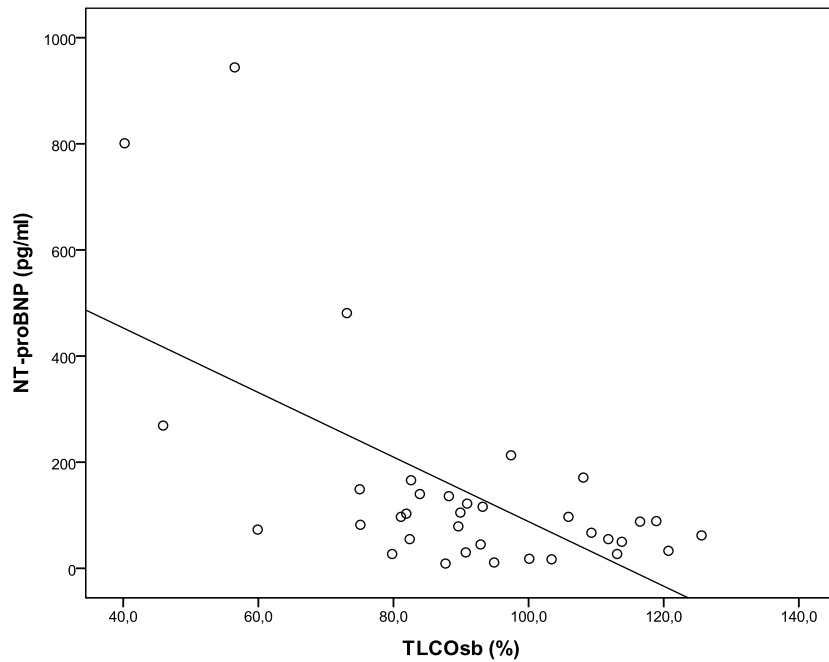


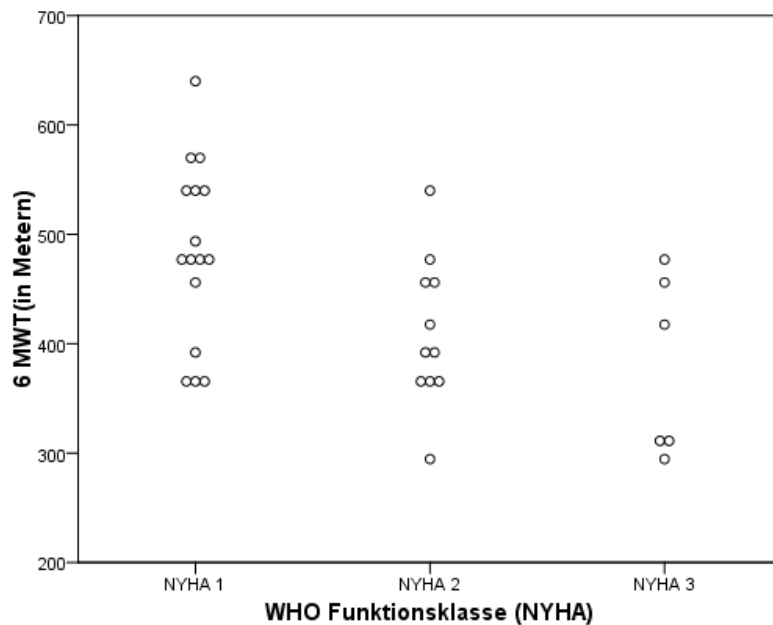
Abbildung 18: Korrelation Diffusionskapazität und NT-proBNP\*.



$r=-0,452$ ;  $p\leq 0,006$

\*2 Extremwerte (49353 und 23760 pg/ml) nicht in der Graphik enthalten

Abbildung 19: Korrelation 6-Minuten-Gehtest (6MWT) und NYHA#.



$p\leq 0,002$ ;  $r=-0,514$

# Ein Patient in der Funktionsklasse NYHA IV konnte aufgrund des klinischen Zustandes den Test nicht durchführen.

## 5 Diskussion

### 5.1 Primäre Zielparameter

#### 5.1.1 Diagnose pulmonale Hypertonie und interstitielle Lungenerkrankung

In dieser Studie wurde festgestellt, dass der Anteil an Patienten mit einer manifesten Diagnose im Rahmen des Screenings auf pulmonale Hypertonie bzw. Lungenfibrose – gemessen anhand von nicht-invasiven Methoden – gering war. Bei einer Vielzahl der Patienten dieses Kollektivs fanden sich jedoch frühe Anzeichen für pulmonal-arterielle Druckerhöhungen sowie für einen fibrotischen Umbau der Lunge. Dies soll im folgenden Abschnitt genauer erläutert werden.

#### 5.1.2 Pulmonal arterielle Hypertonie

Eine manifeste pulmonal arterielle Hypertonie gemäß, den vordefinierten Endpunkten konnte mittels Echokardiographie (Kombination aus PA-Druck (sPAP)  $\geq 35$ mmHg und TAPSE  $\leq 20$ mm) bei keinem Patienten diagnostiziert werden.

Bei der Prävalenz der PAH ergab sich bei den Patienten der Studie ein uneinheitliches Bild. Sanchez-Roman et al. untersuchten verschieden angelegte Studien, die ein Screening mittels Echokardiographie an Patienten mit SSc durchführten und beschrieben eine Prävalenz von 8 – 15% [113]. Zwei weitere Arbeiten zeigen eine noch größere Streuung der Prävalenz von 4,9 – 26,7% [102] und 4,9 – 38,6% [98]. Die Streuungen der Prävalenzen erklären die beiden Autoren durch unterschiedliche Screeningprotokolle und verschiedenartige Durchführung der Studien.

Ein weiterer Faktor, der entscheidend für das Ergebnis der Studie ist, ist der Einsatz der Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHC). Die RHC gilt als Goldstandard zur Bestätigung der Diagnose der pulmonalen Hypertonie. Jedoch birgt sie, aufgrund der invasiven Durchführung Komplikationen [42, 57]. In Studien, bei denen ausschließlich nicht-invasive Methoden angewandt wurden, streute die Prävalenz sehr viel stärker als in Vergleichsarbeiten, die mit Rechtsherzkatheteruntersuchungen durchgeführt wurden [98]. Auch hier werden ursächlich verschiedene Protokolle und Messparameter, die zum Beispiel in der Echokardiographie

verwendet werden, diskutiert. Entsprechend ergeben sich verschiedene Prävalenzen in einzelnen Studien, abhängig von der Durchführung der Studie und der Definition der Endpunkte (z.B. Cut-Off Werte der echokardiographischen Parameter). Dies beschrieben auch Proudman und Kollegen am Beispiel der PAH bei Patienten mit SSc [102]. Diese Tatsache erschwert den Vergleich vieler Studien untereinander.

In den erwähnten und auch in weiteren Untersuchungen, die sich nicht nur auf die SSc beschränken wurde der PA-Druck als singuläres Kriterium für die Diagnose einer PAH verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch eine Kombination aus einem erhöhten PA-Druck und einer verminderten TAPSE als Zielparameter festgelegt [19, 58, 117, 137]. Die vorliegende Studie ist daher mit den zitierten Studien aus methodischen Gründen nicht ohne Einschränkungen übertragbar.

Bei zwei Patienten im gesamten Kollektiv (beide an SSc erkrankt) wurden echokardiographisch erhöhte PA Drücke gemessen, jedoch ohne entsprechende Veränderung der TAPSE. Somit wurden bezüglich der Diagnose der PAH die Endpunkte nicht vollständig erreicht. Jedoch ergaben sich aus den erhöhten Drücken in den Pulmonalarterien trotzdem Hinweise auf eine PAH. Desweiteren wurden bei beiden Patienten enddiastolisch vergrößerte rechte Ventrikel gemessen, was auf eine Rechtsherzbelastung als Folge einer PAH hindeuten kann [51].

Zusätzlich bestehen methodische Probleme bei der Echokardiographie. In einer Studie von Kovacs et al. wiesen die Autoren darauf hin, dass sich abhängig von der Konstitution (Adipositas) der Patienten, der Position des Sternums und einer Überblähung der Lunge kein eindeutiges echokardiographisches Signal ableiten lässt [70]. Desweiteren sind Ergebnisse im Herzultraschall abhängig vom Untersucher, wie Barrier et al. konstatiert [10]. Insgesamt muss festgestellt werden, dass sich leicht erhöhte Drücke im kleinen Kreislauf, also geringe Stadien der PAH nur schwierig anhand der nicht-invasiven Echokardiographie feststellen lassen. Eine Sensitivität von 72% in der Echokardiographie für die Diagnose der PAH, vor allem in milden Stadien, ist auffallend gering. Ebenfalls zeigten Hachulla et al. in einer großen Kohorten-Studie, dass bei Patienten mit SSc, bei denen kein TR-Jet ableitbar ist, eine PAH nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Sie konnten zeigen, dass Patienten, die echokardiographisch zu Beginn der Studie keinen TR-Jet aufwiesen, dennoch 3 Jahre später erhöhte Drücke im kleinen Kreislauf entwickelten [53]. Wie aus einer kanadischen Meta-Analyse von Janda und Kollegen hervorgeht, werden echokardiographisch bestimmte PA-Drücke unterschätzt und oft ungenau gemessen. Außerdem beschreibt Janda, dass bei einer Vielzahl von Patienten ein TR-Jet (Gradient über der Trikuspidalklappe im Sinne einer Insuffizienz als Folge einer Rechtsherzbelastung (siehe Kapitel 3.2.5)) nicht ableitbar war, obwohl eine PAH im RHC nachgewiesen werden konnte [61].



Zusätzlich zum sPAP war die TAPSE für die Diagnose einer PAH von Bedeutung – als Ausdruck rechtsventrikulärer Dysfunktion [110]. Diese war in unserem Patientenkollektiv bei 24% der Patienten vermindert. Bei sieben Patienten war der Wert  $\leq 18$ mm. Dies wurde von Forfia et al. als prognostisch ungünstig sowie als Zeichen besonders schlechter rechtsventrikulärer Funktion bei Patienten mit PAH beschrieben [40]. Hingegen zeigte eine Arbeit von Serra et al. bei Patienten mit SSc trotz eines erhöhten Medians des sPAP von 46 mmHg eine normale TAPSE [117]. In der von uns durchgeführten Studie wurde ein normwertiger Median der TAPSE gemessen. Eine eindeutige, der Definition entsprechende rechtsventrikuläre Dysfunktion ist im gesamten vorliegenden Patientenkollektiv somit nicht festzustellen, trotzdem sind in einzelnen Fällen Rechtsherzbelastungszeichen vorhanden. Diese resultieren möglicherweise aus einer pulmonal-arteriellen Druckerhöhung. Selbstverständlich sind auch andere kardiale Dysfunktionen (z.B. kardiale Fibrose, Hypertrophie) ohne erhöhte PA-Drücke bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen häufig [114]. Dies könnte ebenfalls zu verminderten TAPSE-Werten geführt haben – unabhängig von einer PAH [77].

In Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs sind neben den echokardiographischen Parametern auch noch andere Hinweise für eine PAH gegeben. Einerseits anhand von klinischen Symptomen wie Dyspnoe und einem im Serum erhöhten NT-proBNP-Wert. Andererseits liegen Echokardiographiebefunde und Lungenfunktionsparameter vor, die mit einer PAH vereinbar sind. Diese Befunde können auf pulmonal-arterielle Druckerhöhungen hinweisen, sind aber für sich alleine betrachtet nicht sehr spezifisch. Somit ist eine Zusammenschau der klinischen Befunde zusätzlich zur Echokardiographie zur Diagnosesicherung unverzichtbar. Aus diesem Grund besteht laut Mukerjee et al. und Le Pavec et al. die sicherste Screening Methode zur Diagnose einer PAH in eben dieser Zusammenschau sowohl der echokardiographischen als auch der weiteren klinischen und funktionstechnischen (z.B. Lungenfunktion) Befunde [76, 86].

In der Literatur ist das NT-proBNP in engem Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen und erhöhten pulmonal-arteriellen Drücken beschrieben. Erhöhte Werte des serologisch bestimmten NT-proBNP sind Indikatoren für die Prognose und gelten als frühzeitige Marker eines erhöhten sPAP und somit als Screening Parameter – wie es Allanore et al. zusammenfassend beschreiben [4]. Williams et al. untersuchten Patienten mit SSc und konnten zeigen, dass stark erhöhte NT-proBNP-Werte von über 395pg/ml häufig mit erhöhten sPAP-Werten einhergehen [138]. Beide bereits exemplarisch erwähnten Patienten hatten als Grunderkrankung ebenfalls eine SSc und hatten sowohl einen erhöhten sPAP als auch stark erhöhte NT-proBNP Werte im Serum. Weitere sieben Patienten des Kollektivs hatten ausschließlich erhöhte NT-proBNP-Werte (über dem Normwert). Bei diesen Patienten konnten (noch) keine weiteren Anzeichen für einen erhöhten pulmonal-arteriellen Druck detektiert werden. Das

gesamte Patientenkollektiv war fast ausschließlich auf Patienten beschränkt, die an Kollagenosen erkrankt waren. Eine Arbeit von Karadag et al. zeigte, dass bei Patientinnen mit SLE ohne kardiale Symptome im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, NT-proBNP-Werte signifikant erhöht waren, obschon kein eindeutiges klinisches Korrelat dafür gefunden wurde [65]. Ob diese Ergebnisse in dem vorliegenden Patientenkollektiv auf eine beginnende PAH zurückzuführen sind bleibt ungeklärt, ist aber prinzipiell denkbar.

Bei den Patienten mit SSc lag der Median der Diffusionskapazität bei 63% des Sollwertes. Eine verminderte Diffusionskapazität tritt im Allgemeinen schon auf, bevor sich eine pulmonal arterielle Hypertonie manifestiert [133]. Dies konnten andere Arbeiten ebenfalls zeigen. Es ist beschrieben, dass eine verminderte Diffusionskapazität mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit in Zukunft eine PAH zu entwickeln einhergeht [20, 124, 125]. Allanore und Kollegen schreiben einer Kombination aus pathologisch veränderter Diffusionskapazität und erhöhten NT-proBNP-Werten eine besonders starke Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung einer PAH zu [4]. In der von uns durchgeführten Korrelation war ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diffusionskapazität und NT-proBNP-Werten im Serum ersichtlich (siehe Abbildung 18). Dieser Zusammenhang konnte wie bei Allanore et al. ebenfalls bestätigt werden [4]. Eine Aussage über die mögliche Entwicklung einer PAH kann aufgrund einer fehlenden Langzeitbeobachtung nicht gemacht werden. Es kann allenfalls gemutmaßt werden, dass einzelne Patienten im weiteren Verlauf eine PAH entwickeln werden oder bereits an einer PAH im Anfangsstadium erkrankt sind.

Zusätzlich zu den oben erwähnten Kriterien zur Diagnose einer PAH (erhöhter sPAP und verminderte TAPSE) wird in anderen Arbeiten die Dyspnoe als weiteres Kriterium aufgeführt [53, 91]. Dyspnoe ist ein unspezifisches Symptom vieler kardial und pulmonal bedingter Erkrankungen. Dennoch werden diese Symptome oft verkannt und fälschlicherweise auf andere Ursachen bezogen [25]. Im vorliegenden Patientenkollektiv litten über 50% der Patienten an Belastungsdyspnoe und ein Patient auch an Ruhedyspnoe. Außerdem klagten beide Patienten mit echokardiographisch erhöhten sPAP-Werten über Belastungsdyspnoe beziehungsweise Ruhedyspnoe. Dies unterstreicht die Problematik bei der klinischen Evaluation der PAH mit nicht-invasiven Methoden.

Die Tatsache, dass die manifeste PAH in geringerem Maße auftrat als angenommen, lässt sich – abgesehen von den bereits erwähnten echokardiographischen Einschränkungen und Limitationen im Studiendesign – durch weitere Annahmen erklären. Die Studienpopulation war heterogen. Es wurden Patienten mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen untersucht, während sich andere Studien meist auf Patientenkollektive mit SSc beschränkten [43, 53, 85, 101, 132]. Desweiteren wurden in der vorliegenden Studie Patienten unabhängig von deren Symptomen eingeschlossen und es fand somit keine vorherige Selektion des Patien-

tenkollektivs statt. Die getroffene Auswahl des Patientenkollektivs wurden von Galie et al. als Bias und Einflussfaktor auf die Ergebnisse beschrieben [45]. Die PAH wird in Europa und den USA bei den Krankheitsbildern SLE, Morbus Bechterew und RA in geringerem Ausmaß als Komplikation beschrieben als bei der SSc [119]. Da diese Krankheitsentitäten aber bei einem Großteil der untersuchten Patienten vorlagen, ist ein im Vergleich zu anderen Arbeiten niedrigerer durchschnittlicher PA-Druckes plausibel [61].

### 5.1.3 Lungenfibrose und Interstitielle Lungenerkrankung

Die Diagnose Lungenfibrose wurde anhand folgender Parameter gestellt: Interstitielle Zeichnungsvermehrung im Röntgen-Thorax, Diffusionskapazität  $\leq 80\%$  (des Sollwertes) und klinische Angabe von Dyspnoe (siehe Kapitel 2.2.2). Das High-Resolution-CT wurde zugunsten des Röntgen-Thorax zunächst nicht verwendet, obschon es die höchste Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer Lungenfibrose hat. Da diese Untersuchung die Patienten einer hohen Strahlendosis aussetzt, ist sie als Routine- und Screeningmethode allerdings nicht unkritisch einsetzbar [115]. In der Literatur wird das Auftreten interstitieller Lungenerkrankungen bei rheumatischen Erkrankungen, je nach systemisch rheumatologischer Grunderkrankung und Studiendesign unterschiedlich häufig beschrieben. Hierbei liegt die Prävalenz einer interstitiellen Lungenerkrankung bei der SSc bei 45% – 80%, bei der RA bei 20 – 30%, beim Sjögren Syndroms bei 1-25%, und beim SLE 2-8% [18, 71, 136].

Innerhalb des Patientenkollektivs konnte in nur einem Fall eine Lungenfibrose nach den oben beschriebenen Kriterien diagnostiziert werden.

Insgesamt war nur in einem Fall eine interstitielle Zeichnungsvermehrung in der Röntgenuntersuchung festzustellen. Eine Vielzahl der Patienten litt jedoch trotz unauffälligem Röntgen-Thorax Befund unter Dyspnoe und zeigte eine eingeschränkte Diffusionskapazität im Lungenfunktionstest. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass auch hier pulmonal-parenchymatöse Manifestationen vorlagen, ohne dass dies radiomorphologisch nachgewiesen werden konnte.

Einerseits bleibt festzustellen, dass die Röntgen-Thorax Untersuchung verglichen mit dem HR-CT als weniger sensitiv gilt und nur in 25 – 60% der Fälle bei Patienten mit SSc und in 1 – 20% der Patienten mit RA aussagekräftig ist, wie Demendts und Kollegen zusammenfassend feststellen [31]. Andererseits wurde das Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung selbst bei asymptomatischen Patienten und unspezifischen Befunden im Röntgen-Thorax, später im HR-CT beobachtet und in der Lungenbiopsie als fibrotische Veränderun-

gen befundet [31, 71, 81]. Lamblin und Kollegen zeigten, dass ein Großteil der Patienten mit rheumatoider Arthritis bioptisch-histomorphologische Zeichen einer Lungefibrose aufwiesen. Viele der Patienten waren jedoch asymptomatisch [71]. Eine Arbeit aus Brasilien untersuchte 52 Patienten mit Spondylitis Ankylosans, die keine lungenspezifischen Symptome angaben. Hierbei wurden bei 40% der Patienten Veränderungen im HR-CT und bei nur 8% der untersuchten Patienten Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax beobachtet [112]. In einer Untersuchung von Baser et al., gaben fünf der untersuchten 26 Patienten Symptome an. Alle der im Rahmen selbiger Studie untersuchten Patienten hatten HR-CT Befunde, die für eineILD charakteristisch sind [11].

Eine eingeschränkte Diffusionskapazität wurde in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich bei Patienten mit Systemischer Sklerose beobachtet. Wie bereits erwähnt ließen sich aufgrund der Größe des Patientenkollektives keine statistisch signifikanten Aussagen treffen. Die Systemische Sklerose und der SLE waren die Krankheitsbilder mit der größten Häufigkeit an verminderten Diffusionskapazitätswerten. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in vergleichbaren Studien, bei denen die Systemische Sklerose jenes Krankheitsbild unter den rheumatischen Erkrankungen ist, welches mit der höchsten Prävalenz an interstitiellen Lungenerkrankungen verbunden ist [74].

## **5.2 Diskussion der sekundären Zielparameter**

### **5.2.1 Ausmaß der Rechtsherzbelastung**

Die adäquate Bestimmung und Beurteilung des rechten Ventrikels und dessen Funktion ist aufgrund seines komplexen Aufbaus Schwierigkeiten unterlegen [110]. Jedoch wies die vorliegende Studie eine auf das gesamte Kollektiv bezogene auffallend hohe Anzahl an Patienten (44%) mit rechtsventrikulärer Vergrößerung auf. Desweiteren wurde bei 24,2% der Patienten eine verminderte TAPSE gemessen. Die TAPSE gilt als wertvoller Parameter für die rechtsventrikuläre Funktion und gibt Aufschluss über die Ventrikelfunktion des rechten Herzens [40, 110]. Eine Beeinträchtigung der rechten Ventrikelfunktion ist als Folge einer chronischen rechtsventrikulären Belastung aufgrund einer PAH möglich [51, 89]. Das EKG bietet ebenfalls Möglichkeiten, auf eine Rechtsherzbelastung hinzuweisen, was eine unspezifische, jedoch unterstützende diagnostische Methode darstellt und auch aus differentialdiagnostischen Überlegungen sehr hilfreich ist [89]. Bei drei Patienten im Rahmen dieser Studie konnte eine Rechtsherzbelastung im EKG festgestellt werden.

Die bestehenden Beschreibungen bezüglich einer Rechtsherzbelastung in der Literatur sind uneinheitlich und unterscheiden sich in Abhängigkeit der untersuchten Grunderkrankungen und der Studiendesigns. Wigley et al. zeigten bei 22,5% der untersuchten asymptomatischen Patienten mit Kollagenosen eine rechtsventrikuläre Vergrößerung. Dies ist laut Aussage der Forschergruppe als Zeichen einer möglichen PAH zu werten [137]. In einer Arbeit von Chung et al. zeigten 70% der Patienten mit SLE und einer manifesten PAH Auffälligkeiten im EKG [24]. Mathai et al. fanden bei Patienten mit SSc und fortgeschrittener PAH eine signifikant verminderte TAPSE [80]. Eine andere Arbeitsgruppe verglich Patienten mit SSc mit einer Kontrollgruppe und konnte ohne den Nachweis einer PAH, sowohl links – als auch rechtsventrikuläre Dysfunktionen anhand der Echokardiographie ausmachen [114]. Hingegen ergab eine retrospektive Untersuchung von 85 Patienten mit SLE aus China bei nur 1,2 % der Patienten eine rechtsventrikuläre Dilatation, obschon sich bei 5 Patienten eine PAH nachweisen ließ [141]. In einer türkischen Arbeit aus dem Jahr 2006 untersuchten Seyfeli et al. 45 Patienten mit RA und beobachteten, dass ein großer Anteil der Patienten rechtsventrikuläre diastolische Funktionsstörungen in der Echokardiographie aufwiesen [118].

Eine Studie aus Frankreich untersuchte Patienten mit RA anhand des EKGs. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Rheumatoider Arthritis und EKG-Veränderungen, die für eine Rechtsherzbelastung sprechen, festgestellt werden [47].

Die Häufigkeit von kardialen Pathologien bei Patienten mit Spondylitis Ankylosans ist ebenfalls uneinheitlich in der Literatur. Hierbei scheinen Rechtsherzbelastungszeichen keine wesentliche Rolle einzunehmen [47, 49].

Somit ist festzuhalten, dass Einschränkungen der Rechtsherzfunktion für sich alleine betrachtet ein sehr unspezifisches Zeichen darstellen. Sie können aber vor allem in Kombination mit weiteren Befunden, Indiz für eine pulmonal arterielle Hypertonie sein.

### 5.2.2 Einschränkung der Lungenfunktion

Auf das gesamte Kollektiv bezogen waren restriktive Veränderungen in der Lungenfunktion am häufigsten zu beobachten. Diese restriktiven Muster können Hinweise auf eine interstielle Lungenerkrankung sein [133] und wurden in dieser Arbeit bei folgenden Diagnosen beobachtet: SSc, SLE, undifferenzierte Kollagenosen und M. Bechterew.

Steen und Kollegen beschrieben, dass 40% der Patienten mit SSc ein restriktives Muster aufweisen, während insgesamt 70% der Patienten Auffälligkeiten in der Lungenfunktion hat-

ten. Zusätzlich gaben Patienten, welche eingeschränkte Lungenfunktionswerte hatten, häufiger an unter Luftnot zu leiden [122]. Bei den von uns untersuchten Patienten lag das Auftreten von pathologischen Lungenfunktionen bei einem Drittel. Eine Arbeit aus Polen von Marcisz et al. untersuchte asymptomatische Patienten mit SSc auf Lungenfunktionseinschränkungen. Hierbei war auffallend, dass 50% der Patienten auch ohne Symptome bereits eingeschränkte Lungenfunktionswerte aufwiesen – vornehmlich mit einem restriktiven Muster [78]. Die von uns untersuchten symptomlosen Patienten mit SSc wiesen keine Auffälligkeiten im Lungenfunktionstest auf. Hingegen gaben 80% der Patienten mit SSc Dyspnoe an, wovon wiederum 50% davon Lungenfunktionseinschränkungen hatten. In einer weiteren Arbeit von Wells et al. wird beschrieben, dass bei 25% der Patienten mit SSc signifikant veränderte Lungenfunktionswerte auftreten [135]. Somit konnten, bezogen auf den Lungenfunktionstest, in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit SSc ähnliche Ergebnisse wie in der bestehenden Literatur gezeigt werden.

Die häufigsten Einschränkungen der Lungenfunktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Rahmen rheumatischer Erkrankungen sind in der Literatur als periphere Obstruktion beschrieben [62]. Obstruktive Ventilationsstörungen wurden bei 15% der Patienten beobachtet. Ob die obstruktiven Muster Folge von pulmonal-arteriellen Druckerhöhungen sind, lässt sich aufgrund der Unsicherheit der Diagnosestellung bezüglich einer PH in der vorliegenden Studie nicht sicher bestätigen.

Unter den Patienten mit SLE hatten in der vorliegenden Arbeit 40% eine eingeschränkte Diffusionskapazität. Paran et al. untersuchte 61 Patienten mit SLE wobei er eine signifikant reduzierte Diffusionskapazität (44,9% des Sollwertes) fand [95]. Dies konnten wir nicht in gleichem Ausmaß bestätigen. Wie in einer anderen Studie von Nakano et al. beschrieben, zeigte sich jedoch bei Patienten mit SLE in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv eine eingeschränkte Diffusionskapazität als häufigste Lungenfunktionsstörung [87].

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs, ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Grunderkrankung und der Lungenfunktionsstörung nachweisen. Jedoch ist eine Tendenz hin zu einer funktionellen Störung für die Gruppe der Kollagenosen, im speziellen der SSc, auffallend.

Patienten mit Rheumatoider Arthritis waren bis auf eine Ausnahme asymptomatisch und zeigten keine Auffälligkeiten in der Lungenfunktionsprüfung. Ungleich zu den postulierten Ergebnissen in der Literatur, wie sie Youssef et al. zusammenfassend beschreiben [140], sind Auffälligkeiten in der Lungenfunktion bei unseren Patienten selten, beziehungsweise gering-gradig. In dem von den ägyptischen Autoren untersuchten Patientenkollektiv zeigten 64% der Patienten Auffälligkeiten im Lungenfunktionstest. Auffallend war jedoch, dass ältere

Patienten signifikant häufiger pathologische Lungenfunktionstestungen hatten als jüngere Patienten. Der Median des von uns untersuchten Patientenkollektivs war hingegen 5 Jahre jünger, verglichen mit dem von Youssef et al.. Dies könnte für die im Vergleich unauffälligen Lungenfunktionsergebnisse bei unseren Patienten sprechen. Eine andere Arbeit von Fuld et al. zeigte hingegen, dass nur 8,8% der untersuchten asymptomatischen Patienten Einschränkungen in der Lungenfunktion aufwiesen [41]. Dies entspricht eher den von uns gemessenen Werten. Dennoch kann das Fehlen von klinischen Zeichen – wie bereits erwähnt – eine Lungenfibrose im Anfangsstadium nicht ausschließen [30]. Das Auftreten respiratorischer Symptome, sowie Auffälligkeiten in der Lungenfunktion bleibt ein kontrovers diskutierter Punkt in der Literatur. Die Auswahl des Patientenkollektivs, des Studiendesigns und das Rauchverhalten der Patienten sind für die unterschiedlichen Ergebnisse und Prävalenzen nicht unerheblich mitentscheidend [140].

Eine Arbeit von Sampaio-Barras untersuchte Patienten, die an Spondylitis Ankylosans litten. Dort zeigte sich in der Lungenfunktion bei 52% der untersuchten Patienten ein restriktives Muster, obwohl alle untersuchten Patienten asymptomatisch waren [112]. Bei den von uns untersuchten Patienten mit Spondylitis Ankylosans konnte ein restriktives Muster bei zwei der vier Patienten gemessen werden. In vorausgegangenen Arbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass restriktive Muster häufig auftreten [34] und nicht zwingend mit interstitiellen Veränderungen der Lunge einhergehen müssen, sondern auch durch Skelettdeformitäten und Wirbelsäulenversteifung bedingt sein können [112].

### 5.2.3 Einschränkung der Belastbarkeit

Die Belastbarkeit wurde anhand des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) und der NYHA<sup>6</sup> Klassifikation graduiert. Der 6MWT spiegelt die submaximale alltägliche Belastbarkeit der Patienten wieder [2], während die NYHA Klassifikation die alltägliche Belastbarkeit abbildet [35].

Verglichen mit der Arbeit von Enright et al. an gesunden Probanden lagen die Ergebnisse des 6MWT in der hier durchgeführten Arbeit unterhalb der Normwerte sowohl für Frauen als auch für Männer. Die prozentual erreichte Gehstrecke, ermittelt mit der Referenzgleichung und bezogen auf gesunde Probanden von Enright et al. lag im gesamten Kollektiv im Mittel bei 79% des Normwertes [38]. Daraus ist eine eingeschränkte Belastbarkeit im Alltag in diesem Patientenkollektiv ersichtlich.

Die Aussagekraft des 6MWT, als Korrelat der körperlichen Belastbarkeit bei Kollagenosen wird in einem Kommentar von Impens et al. und in einer Arbeit von Garin et al. angezweifelt. Die verminderte Belastbarkeit und die dadurch eingeschränkte Gehstrecke sei möglicherweise auf Komorbiditäten, Schmerzen, Medikamente und einen verminderten Trainingszustand bei muskuloskelettalen Beschwerden zurückzuführen [46, 60].

Für das Abschneiden der Patienten im 6MWT ist die Auswahl des Kollektivs von entscheidender Bedeutung. So scheint der 6MWT für gewisse Krankheitsbilder besser geeignet zu sein als für andere wie Buch et al. feststellen [15]. In ihrer Arbeit wurden Patienten mit SSc-ILD untersucht. Jedoch bemängeln auch sie die Störfaktoren der extrapulmonalen Einschränkungen und die geringe Korrelation zum Lungenfunktionstest.

In weiteren Studien konnten Korrelationen zwischen Lungenfunktionsparametern, klinischen Symptomen, Lebensqualität und der zurückgelegten Gehstrecke belegt werden [22, 33, 116]. In einer Arbeit über Patienten mit ILD zeigte sich eine signifikant positive Korrelation der Diffusionskapazität mit dem 6MWT [37]. Dieses Ergebnis konnte in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls gezeigt werden (siehe Abbildung 16, Kapitel: 4.5).

Wir konnten auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der zurückgelegten Wegstrecke im 6MWT und der NYHA Klassifikation ermitteln. Wie von Deuschle und Kollegen bereits vorgestellt, bildet somit die NYHA Klassifikation die erlaufene Gehstrecke im 6MWT dieser Patienten ab (siehe Abbildung 19; Kapitel 4.5) [33].

Zusammenfassend ist anzumerken, dass ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse mit Arbeiten in der Literatur aus folgenden Gründen schwierig ist. Vorliegende Arbeiten in der Lite-

---

<sup>6</sup> NYHA: New York Heart Association



ratur haben sich meist der Patientengruppe der SSc gewidmet. Studien, die wie unsere Arbeit verschiedene Kollagenosen eingeschlossen haben, lieferten bisher keine eindeutigen Ergebnisse bzgl. der eingeschränkten Belastbarkeit gemessen anhand des 6MWT. Außerdem wurde unser Kollektiv in Unkenntnis der Diagnose einer ILD oder PAH gewählt. Dies ist in den meisten Vergleichsarbeiten ebenfalls anders.

Für die einzelnen Diagnosegruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede der zurückgelegten Gehstrecke ermitteln. Es lassen sich jedoch, wie in Abbildung 14 (Kapitel 4.3.3) ersichtlich, Tendenzen erkennen und wir konnten zeigen, dass Patienten, die an Kollagenosen erkrankt sind, verglichen mit dem gesamten Kollektiv, weniger Gehstrecke geleistet haben. Dies spricht für eine weniger gute Belastbarkeit im Alltag bei Patienten mit Kollagenosen, verglichen mit dem übrigen Patientenkollektiv.

Anhand der NYHA Klassifikation, in der 46% der Patienten in die Kategorien II-IV eingestuft wurden, ist eine eingeschränkte Belastbarkeit im Alltag aufgrund respiratorischen Einschränkung auffallend, obschon der 6MWT einigen Limitationen unterliegt und die NYHA Stadien in der klinischen Praxis nicht immer einheitlich eingeschätzt werden [127].

### 5.2.4 Subjektive Einschätzung der Lungenfunktionseinschränkung und Lebensqualität

Die vorliegende Arbeit konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen subjektiv wahrgenommener Einschränkung des Alltags - aufgrund respiratorisch bedingter Symptome – und objektivierbaren Parametern der Lungenfunktionsprüfung sowie der erreichten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen nachweisen. Hierbei konnten wir die Ergebnisse einer negativen Korrelation des modifizierten *Activity Score* aus dem SGRQ und dem 6MWT bestätigen (siehe Abbildung 17), welche Beretta et al. bei einer Gruppe von Patienten mit SSc und ILD gefunden hatte [12]. Das in der italienischen Studie untersuchte Patientenkollektiv war wesentlich homogener als das von uns untersuchte Patientenkollektiv, bezogen auf die rheumatologische Grunderkrankung. Die Autoren beschränkten sich auf Patienten mit der Diagnose einer SSc. Desweiteren war eine sichere Diagnose der ILD nicht Einschlusskriterium, sondern wurde als primärer Endpunkt definiert. Es scheint hierbei jedoch schlüssig, die Ergebnisse ebenfalls als valide zu interpretieren, da sich der SGRQ als Instrument bewährt hat, um das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung auf die Belastungstoleranz zu objektivieren - und dies nicht nur bei der ILD [64].

Pappas und Kollegen untersuchten Patienten mit RA und konnten über subjektive Symptome pathologische Lungenfunktionswerte voraussagen [94]. Unser Patientenkollektiv mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen bestätigte diesen Zusammenhang. Es ergab sich eine negative Korrelation aus SGRQ *Activity Score*, Einschränkungen der alltäglichen Belastbarkeit und der gemessenen Diffusionskapazität in der Lungenfunktionsprüfung.

Einschränkend sei noch zu erwähnen, dass der verwendete SGRQ in einer von uns modifizierten und gekürzten Version eingesetzt wurde. Hierbei wurden nicht alle Fragen berücksichtigt, sondern nur Fragen die für die Aktivität im Alltag relevant waren.

### 6 Schlussfolgerung und Zusammenfassung

Die Lunge als häufig betroffenes Organ bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist als Zielorgan mitentscheidend für Morbidität und Mortalität dieser Patienten. In den vergangenen Jahren haben sich neue medikamentöse Behandlungsmethoden aufgetan, welche in das Fortschreiten des Krankheitsprozesses, die Verbesserung der Prognose und Lebensqualität der Patienten eingreifen. Daher ist das frühzeitige Erkennen einer Lungenbeteiligung wichtig, um entsprechende therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Hierbei spielen die interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) und die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), beziehungsweise die Kombination aus beiden eine besondere Rolle. Dies obliegt der Tatsache, dass sie die schwerwiegendsten Begleiterscheinungen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises darstellen und das Vorhandensein einer dieser Komorbiditäten für die Prognose bestimmend sein kann.

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten wir 39 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen auf das Vorliegen einer pulmonal arteriellen Hypertonie oder einer interstitiellen Lungenerkrankung. Als Screening-Modalitäten wurden folgende nicht-invasive Methoden eingesetzt: Echokardiographie mit Abschätzung des pulmonal-arteriellen Drucks, Lungenfunktionstests, 6-Minuten-Gehtest, EKG, Röntgen-Thorax Untersuchung, serologische Bestimmung des NT-proBNP sowie ein Fragebogen zur Lebensqualität.

Damit konnten wir bei einem Patienten die Diagnose einer ILD stellen und somit bei einem Patienten die beiden primären Endpunkte bestätigen. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass in der Zusammenschau der verschiedenen klinischen Parameter bei weiteren Patienten Trends hin zu pulmonal-arteriell erhöhten Drücken sowie Anzeichen einer beginnenden Lungenfibrose zu finden waren. Zudem zeigte sich, dass ausgesprochen viele Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter Symptomen wie zum Beispiel Luftnot leiden. Diese Symptome können für eine Lungenmitbeteiligung im Sinne einer PAH oder einer ILD im Frühstadium sprechen.

Als sekundäre Zielparameter wurden Begleiterscheinungen der PAH und ILD untersucht. Hierbei wurde auf die Lungenfunktion, die Diffusionskapazität, die Rechtsherzbelastung und die alltägliche Belastungsmöglichkeit der Patienten fokussiert. In der Betrachtung der sekundären Zielparameter war die gehäuft auftretende Verminderung der Lungenfunktionswerte, insbesondere der Diffusionskapazität, vor allem bei Patienten mit Systemischer Sklerose, auffallend. Zusätzlich war der Zusammenhang zwischen der Einschränkung der Lungenfunktion und der alltäglichen Belastbarkeit signifikant.

Im gesamten Kollektiv fielen echokardiographisch sowie elektrokardiographisch Rechtsherzbelastungszeichen auf. Am häufigsten wurde eine Dilatation des rechten Ventrikels und eine rechtsventrikuläre Dysfunktion beobachtet.

Beim Vergleich der Untergruppen der einzelnen Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises konnten keine signifikanten Unterschiede (bezogen auf interstitielle Lungenerkrankungen und pulmonale Hypertonie) hinsichtlich des Auftretens von Symptomen, pathologischen Auffälligkeiten im Lungenfunktionstest und von Einschränkung der alltäglichen Belastbarkeit ermittelt werden. Dennoch waren Tendenzen ersichtlich, dass Patienten mit Kollagenosen häufiger und stärker betroffen sind als Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen.

Insgesamt konnten indirekte Anzeichen einer PAH und interstitieller Lungenerkrankungen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen anhand nicht-invasiver Methoden gezeigt werden. Eine frühzeitige Erfassung solcher Veränderungen, zusammen mit einer sorgfältigen Verlaufsbeobachtung kann möglicherweise spezifischen Komplikationen vorbeugen.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277–304
- [2] ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111–117
- [3] Ahmadi-Simab K, Gross WL. Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kollagenosen: Klinik, Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Z Rheumatol* 2006; 65(4): 297–300, 302–5
- [4] Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, Mouthon L, Guillevin L, Meyer O, Ekindjian OG, Weber S, Kahan A. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1): 284–291
- [5] Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33(4): 882–896
- [6] Arnaud L, Agard C, Haroche J, Cacoub P, Piette J, Amoura Z. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rev Med Interne* 2011; 32(11): 689–697
- [7] Artmann F, Hader C, Rühl K, Rasche K. Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis. *Atemw.-Lungenkrkh* 2009; 35(1): 10–17
- [8] Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): S55–66
- [9] Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(7): 434–439
- [10] Barrier M, Meloche J, Jacob MH, Courboulain A, Provencher S, Bonnet S. Today's and tomorrow's imaging and circulating biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69(17): 2805–2831
- [11] Baser S, Cubukcu S, Ozkurt S, Sabir N, Akdag B, Diri E. Pulmonary involvement starts in early stage ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(4): 325–327
- [12] Beretta L, Santaniello A, Lemos A, Masciocchi M, Scorza R. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2007; 46(2): 296–301
- [13] Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 199–203
- [14] Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, Hirani N, Hubbard R, Lake F, Millar AB, Wallace WA, Wells AU, Whyte MK, Wilsher ML. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 Suppl 5: v1–58

- [15] Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells AU, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Emery P, Chadha-Boreham H, Charef P, Roux S, Black CM, Seibold JR. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis* 2006; 66(2): 169–173
- [16] Buck T, Breithardt O, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt J, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009; 4(S1): 3–51
- [17] Casserly B, Klinger JR. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 269–287
- [18] Castelino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(4): 213
- [19] Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, Kamali S, Gul A, Ocal L, Aral O, Konice M. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* 2009; 31(2): 183–189
- [20] Chang B, Schachna L, White B, Wigley F, Wise R. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2006; 33(2): 269–274
- [21] Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003; 30(11): 2398–2405
- [22] Chetta A, Aiello M, Foresi A, Marangio E, D'Ippolito R, Castagnaro A, Olivieri D. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18(2): 170–175
- [23] Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun P, McGoon M, Badesch D, Miller D, Nicolls M, Zamanian R. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; 138(6): 1383–1394
- [24] Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006; 25(6): 866–872
- [25] Claussen M, Riemekasten G, Hoepfer MM. Pulmonal arterielle Hypertonie bei Kollagenosen. *Z Rheumatol* 2009; 68(8): 630-632, 634-638
- [26] Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapı F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(2): 151–157
- [27] Costabel U, Guzman J. Lungenfibrosen. Klassifikation, Diagnostik, Therapie. *Internist* 2003; 44 Suppl 1: S35-43
- [28] Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4): 967–972
- [29] Criée C, Berdel D, Heise D, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rolke M, Sorichter S, Worth W, Wuthe H. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. *Pneumologie* 2006; 60(9): 576–584
- [30] Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56(8): 622–627

- [31] Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, Slabbynck H, Rizzato G, Poletti V, Verbeken EK, Thomeer MJ, Kokkarinen J, Dalphin JC, Taylor AN. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 2s-16s
- [32] Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(2): 335-49
- [33] Deuschle K, Weinert K, Becker M, Backhaus M, Huscher D, Riemekasten G. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(2 Suppl 65): S53-59
- [34] Dincer U, Cakar E, Kiralp M, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H. The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212(4): 423–430
- [35] Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 9th edn. Boston: Little, Brown 1994
- [36] Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11(6): 686–705
- [37] Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10): 1150–1157
- [38] Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1): 1384–1387
- [39] Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: A look back. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12, Supplement 1): S2-S4
- [40] Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9): 1034–1041
- [41] Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA, Stevenson RD. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest* 2003; 124(4): 1224–1231
- [42] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493–2537
- [43] Galie N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L, Romanazzi S, Branzi A. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14(9): 713–717
- [44] Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 394–403
- [45] Galiè N, Manes A, Uguccioni L, Serafini F, Rosa M de, Branzi A, Magnani B. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114(3 Suppl): 184S-194S
- [46] Garin M, Highland K, Silver R, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36(2): 330–336

- [47] Goulenok TM, Meune C, Gossec L, Dougados M, Kahan A, Allanore Y. Usefulness of routine electrocardiography for heart disease screening in patients with spondyloarthritis or rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010; 77(2): 146–150
- [48] Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim Care Respir J* 2011; 20(2): 120–127
- [49] Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Sahin M, Yazmalar L. Effects of ankylosing spondylitis on the heart. *Acta Cardiol* 2009; 64(3): 385–392
- [50] Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunderstellung ; [mit CD-ROM Pulmopret Light 2007], 2nd edn. Wien, New York: Springer 2007
- [51] Habib G, Torbicki A. The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010; 19(118): 288–299
- [52] Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, Groote P de, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(12): 3792–3800
- [53] Hachulla E, Groote P de, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, Mouthon L, Hatron PY, Jegou P, Allanore Y, Tiev KP, Agard C, Cosnes A, Cirstea D, Constans J, Farge D, Viallard JF, Harle JR, Patat F, Imbert B, Kahan A, Cabane J, Clerson P, Guillevin L, Humbert M. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6): 1831–1839
- [54] Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Jones PL, Maitland ML, Michelakis ED, Morrell NW, Newman JH, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel NF, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): S10-19
- [55] Hatano S, Strasser T, World Health Organization. Primary pulmonary hypertension report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. Geneva: World Health Organization 1975
- [56] Hauber H, Kirsten D. Interstitielle Lungenerkrankungen. *Z. Rheumatol.* 2009; 68(8): 621–629
- [57] Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12): 2546–2552
- [58] Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, Wilson JE, Desai A, Seibold JR. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol* 2008; 35(3): 458–465
- [59] Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 13S-24S
- [60] Impens AJ, Wangkaew S, Seibold JR. The 6-minute walk test in scleroderma-how measuring everything measures nothing. *Rheumatology* 2008; 47 Suppl 5(47): v68-69
- [61] Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97(8): 612–622



- [62] Jing ZC, Xu XQ, Badesch DB, Jiang X, Wu Y, Liu JM, Wang Y, Pan L, Li HP, Pu JL, Zhang ZL, Yang YJ. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2009; 103(8): 1136–1142
- [63] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 Suppl B: 25-31; discussion 33-37
- [64] Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(6): 1321–1327
- [65] Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, Atalar E, Akdogan A, Kalyoncu U, Kiraz S, Aksoyek S, Ozmen F, Ertenli A. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin Rheumatol* 2007; 26(10): 1701–1704
- [66] Kasthuri R, Roubey R. Pulmonary Hypertension and the Antiphospholipid Syndrome. *Adv Pulm Hypertens* 2008; 7(2): 286–291
- [67] King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H (2012). Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation. <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation> (Stand: 14 Sep 2012)
- [68] Knoop H, Arinir U, Kreuter A, Walther J, Schultze-Werninghaus G, Rohde G. Lungenbeteiligung bei systemischer Sklerodermie. *Pneumologie* 2009; 63(9): 497–507
- [69] Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, Dixey J, Gough A, Prouse P, Winfield J, Williams P. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology* 2010; 49(8): 1483–1489
- [70] Kovacs G, Reiter G, Reiter U, Rienmüller R, Peacock A, Olschewski H. The emerging role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76(4): 458–470
- [71] Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 69s-80s
- [72] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart WJ. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1440–1463
- [73] Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, Groote P de, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillevin L, Hatron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007; 34(5): 1005–1011
- [74] Lauretis A de, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis* 2011; 8(1): 53–82
- [75] Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, Mathai SC, Launay D, Hummers LK, Zaiman A, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Hassoun PM. Systemic sclerosis related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: Impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum* 2011; 63(8): 2456–2464
- [76] Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(12): 1285–1293

- [77] Lee C, Chang S, Hsiao S, Tseng J, Lin S, Liu C. Right heart function and scleroderma: insights from tricuspid annular plane systolic excursion. *Echocardiography* 2007; 24(2): 118–125
- [78] Marcisz C. Pulmonary functional abnormalities in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *Eur J Intern Med* 2003; 14(3): 162–165
- [79] Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, Girgis RE. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 569–577
- [80] Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, Lechtzin N, Boyce D, Hummers LK, Houston T, Zaiman AL, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2011; 38(11): 2410–2418
- [81] McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33(2): 118–122
- [82] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Moliterno DJ, Mukherjee D, Pohost GM, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. 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(16): 2250–2294
- [83] Mereles D (2011). Echobasis: Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start. <http://www.echobasics.de/deutsch.html> (Stand: 22 Dez 2012)
- [84] Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol* 2011; (2011): 728471
- [85] Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(11): 1088–1093
- [86] Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43(4): 461–466
- [87] Nakano M, Hasegawa H, Takada T, Ito S, Muramatsu Y, Satoh M, Suzuki E, Gejyo F. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology* 2002; 7(1): 45–49
- [88] Olschewski H, Hoeper M, Borst M, Ewert R, Grünig E, Kleber F, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 2006; 60(12): 749–771
- [89] Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5): 301–330
- [90] Olschewski H, Seeger W. Pulmonale Hypertonie: Pathophysiologie, allgemeine Massnahmen und Entwicklung einer pulmonal selektiven Therapie, 1st edn. Bremen; Boston: UNI-MED 2000

- [91] Oravec R, Bredemeier M, Laurino C, Pinotti A, Rohde L, Brenol J, Xavier R. NT-proBNP levels in systemic sclerosis: association with clinical and laboratory abnormalities. *Clin Biochem* 2010; 43(9): 745–749
- [92] Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 411–418
- [93] Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund M, Aaløkken TM, Gran JT. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality-a retrospective study based on registry data. *Rheumatology* 2013; 52(1): 173–179
- [94] Pappas DA, Giles JT, Connors G, Lechtzin N, Bathon JM, Danoff SK. Respiratory symptoms and disease characteristics as predictors of pulmonary function abnormalities in patients with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3): R104
- [95] Paran D, Fireman E, Levartovsky D, Elkayam O, Kaufman I, Litinsky I, Caspi D, Koifman B, Keren G, Schwarz Y. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome patients. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(4): 285–290
- [96] Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, Colby TV. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 705–711
- [97] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948–968
- [98] Phung S, Strange G, Chung LP, Leong J, Dalton B, Roddy J, Deague J, Playford D, Musk M, Gabbay E. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J* 2009; 39(10): 682–691
- [99] Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD, Keller AM, Malenka DJ, Masoudi FA, McCulloch M, Pellikka PA, Peters PJ, Stainback RF, Strachan GM, Zoghbi WA. American Society of Echocardiography Recommendations for Quality Echocardiography Laboratory Operations. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(1): 1–10
- [100] Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus* 2008; 17(4): 274–277
- [101] Prabu A, Patel K, Yee C, Nightingale P, Situnayake RD, Thickett DR, Townend JN, Gordon C. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology* 2009; 48(12): 1506–1511
- [102] Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celermajer D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J* 2007; 37(7): 485–494
- [103] Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, Manni J. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009; 18(12): 1053–1060
- [104] Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jimenez-Alonso J, Mico ML, Beltran J, Belenguer R, Pallares L. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(4): 210–219

- [105] Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. *Chest* 2006; 130(4): 1198–1202
- [106] Rich S, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension. Current update. *JAMA* 1984; 251(17): 2252–2254
- [107] Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreim CE, Williams GW. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 216–22
- [108] Röther J, Röther H, Peter H (2012). Kriterien zur Diagnose und Klassifikation rheumatischer Erkrankungen. [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_\\_\\_Klinik/Therapie-Empfehlugen/61798\\_kriterien\\_zur\\_diagnose\\_und\\_klassifikation\\_rheumatischer\\_erkrankungen.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Therapie-Empfehlugen/61798_kriterien_zur_diagnose_und_klassifikation_rheumatischer_erkrankungen.pdf) (Stand: 10 Jun 2013)
- [109] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336(2): 111–117
- [110] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685-713
- [111] Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, Schwartz DA. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39(10): 1711–1719
- [112] Sampaio-Barros P, Cerqueira E, Rezende S, Maeda L, Conde R, Zanardi V, Bertolo M, de M, Samara A. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2): 225–230
- [113] Sanchez-Roman J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O, Garcia-Hernandez FJ, Castillo-Palma MJ, Pittrow D. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology* 2008; 47(Supplement 5): v33–35
- [114] Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G, Baumann G, Borges AC. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8: 3
- [115] Schnabel A, Reuter M. Interstitielle Lungenkrankheit bei Kollagenosen. Diagnostische und therapeutische Implikationen der "non-specific interstitial pneumonia". *Z Rheumatol* 2009; 68(8): 650-654, 656-657
- [116] Schoindre Y, Meune C, Dinh-Xuan AT, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Lack of specificity of the 6-minute walk test as an outcome measure for patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36(7): 1481–1485
- [117] Serra W, Chetta A, Santilli D, Mozzani F, Dall'aglio PP, Olivieri D, Cattabiani MA, Ardissino D, Gherli T. Echocardiography may help detect pulmonary vasculopathy in the early stages of pulmonary artery hypertension associated with systemic sclerosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8(1): 25
- [118] Seyfeli E, Guler H, Akoglu S, Karazincir S, Akgul F, Saglam H, Seydaliyeva T, Yalcin F. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement. A tissue Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22(6): 745–754
- [119] Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. *Rheumatology* 2012; 51(10): 1846-54

- [120] Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 5S-12S
- [121] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): S43-54
- [122] Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283–1289
- [123] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7): 940–944
- [124] Steen V, Medsger TA, JR. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48(2): 516–522
- [125] Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA, JR. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29(4): 515–524
- [126] Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 1028–1035
- [127] Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI, Gallop R. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(7): 586–592
- [128] Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30(6): 1103–1110
- [129] Trow K. Initial Diagnostic Testing in the Evaluation of Pulmonary Hypertension. *Adv Pulm Hypertens* 2005; 4(3): 11–14
- [130] Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Müller-Ladner U, Distler O, Iannone F, Pellerito R, Pileckyte M, Miniati I, Ananieva L, Gurman AB, Damjanov N, Mueller A, Valentini G, Riemekasten G, Tikly M, Hummers L, Henriques MJS, Caramaschi P, Scheja A, Rozman B, Ton E, Kumánovics G, Coleiro B, Feierl E, Szucs G, Mühlen CA von, Riccieri V, Novak S, Chizzolini C, Kotulska A, Denton C, Coelho PC, Kötter I, Simsek I, La Pena Lefebvre PG de, Hachulla E, Seibold JR, Rednic S, Stork J, Morovic-Vergles J, Walker UA. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(10): 1809–1815
- [131] Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, Lima-Filho EC de, Nogueira EA. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002; 88(3): 244–248
- [132] Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk AP, van Laar JM, Bootsma H, van Hal PT, van den Hoogen FH, van Daele PL. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 961–965
- [133] Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(4): 379–388
- [134] Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2008; 47 Suppl 5: v59-61

- [135] Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48 Suppl 3: iii40-44
- [136] Westhoff G, Zink A. Epidemiologie des primären Sjögren-Syndroms. *Z Rheumatol* 2010; 69(1): 41–49
- [137] Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 2125–2132
- [138] Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27(12): 1485–1494
- [139] Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, Dixey J. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2006; 46(2): 350–357
- [140] Youssef AA, Machaly SA, El-Dosoky ME, El-Maghraby NM. Respiratory symptoms in rheumatoid arthritis: relation to pulmonary abnormalities detected by high-resolution CT and pulmonary functional testing. *Rheumatol Int* 2011; 32(7): 1985–1995
- [141] Yu X, Li Y. Echocardiographic abnormalities in a cohort of Chinese patients with systemic lupus erythematosus-a retrospective analysis of eighty-five cases. *J Clin Ultrasound* 2011; 39(9): 519–526

## 8 Abkürzungsverzeichnis

(I)VC	(inspiratorische) Vitalkapazität
2D	Zweidimensional
6MWT	Six Minute Walk Test, 6-Minuten-Gehtest
ACR	American College of Rheumatology
AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ALK1	Activin receptor-like Kinase 1 gene
APAH	Assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
APL	Antiphospholipidsyndrom
AS	Spondylitis Ankylosans (M.Bechterew)
ATP	Ambient Temperature Pressure
ATS	American Thoracic Society
BMRP2	Bone morphogenetic protein receptor 2
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BTPS	Body Temperature Pressure Saturated
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronic obstructive pulmonary disease
CTEPH	Chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie
CW	Continous wave
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
DL <sub>CO</sub>	Diffusionskapazität für CO
DLPD	Diffuse Lungenparenchymerkrankungen
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	European Respiratory Society
ET-1	Endothelin-1
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde, Einsekundenkapazität
FEV <sub>1</sub> %VC <sub>max</sub>	Tiffeneau Index
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HR-CT	High Resolution Computed Tomography
IIP	Idiopathische Interstitielle Pneumonie
ILD	Intersitielle Lungenerkrankung
IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose
K <sub>CO</sub>	Krogh-Index
kPA	Kilopascal
L	Liter
LAM	Lymphangioleiomyomatose
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie
MEF <sub>75,50,25</sub>	Maximal expiratorischer Fluß bei 75/50/25% der forcierten Vitalkapazität
Min	Minute
mmol	Millimol
mPAP	Mittlerer pulmonal-arterielle Druck
MTCD	Mixed Connective Tissue Disease, Mischkollagenose, Sharp Syndrom

## Abkürzungsverzeichnis

---

NO	Stickoxid
NSIP	Nicht spezifische interstitielle Pneumonie
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
paO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCH	Pulmonal kapilläre Hämangiomatose
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PEF	Expiratorischer Spitzenfluß, "Peak Flow"
PH	Pulmonale Hypertonie
Ppa	Pulmonal arterieller Druck
PVOD	Pulmonale venookklusive Erkrankung
Ra	Rechter Vorhof
RA	Rheumatoide Arthritis
RAP	Rechts atrialer Druck
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
RHC	Rechtsherzkatheteruntersuchung
R <sub>tot</sub> absolut	Atemwegsresistance
RVEDD	Rechtes ventrikulärer enddiastolischer Diameter
Scl-70	Anti Topoisomerase Antikörper
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
sPAP	Systolischer pulmonal arterieller Druck
SS	Sjögren Syndrom
SSc	Systemische Sklerose
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TGF	Transforming Growth Factor
TR-Jet	Tricuspid regurgitation - Jet
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO <sub>sb</sub>	Transferfaktor nach der „Single Breath Methode“
TLCO <sub>va</sub>	Transferkoeffizient
TNF-alpha	Tumor necrosis factor alpha
UIP	Usual interstitial pneumonia
UK	Undifferenzierte Kollagenose
WHO	World Health Organisation
ZVD	Zentraler Venendruck



## 9 Anhang

### 9.1 Patienteninformation

<p><b>Prospektive Studie zum Screening von Patienten mit Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen auf das Vorliegen einer Lungenfibrose sowie einer pulmonal arteriellen Hypertonie</b></p>
--

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie untersuchen wir das Vorkommen von Bluthochdruck im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie) und der Lungenfibrose bei Patienten mit rheumatoiden Vorerkrankungen.

In dieser Studie werden wir einzelne rheumatoide Krankheitsbilder separat betrachten und auf die allgemeine Häufigkeit prüfen.

Der Bluthochdruck im Lungenkreislauf kann eine schwerwiegende Begleiterscheinung ihrer rheumatoiden Krankheit sein, jedoch sind in den letzten Jahren Therapiemöglichkeiten entwickelt worden, welche die Prognosen deutlich verbessert haben. Es ist daher entscheidend, möglichst früh eine Lungenfibrose und einen Lungenhochdruck zu erkennen und entsprechend zu behandeln. Dies kann mit **nichtinvasiven** Methoden erfolgen.

Daher möchten wir Sie bitten, an unserer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Für Sie entstehen dabei keine zusätzlichen Belastungen. Hierbei informieren wir Sie mit einem kurzen Überblick über die Inhalte und den Ablauf.

#### **Ziel der Untersuchung:**

In dieser Studie werden einzelne rheumatoide Krankheitsbilder separat betrachtet und auf die Häufigkeit der Lungenfibrose und des Bluthochdrucks im Lungenkreislauf untersucht. Durch diese Studie können in Zukunft Diagnosemöglichkeiten verbessert und der Lungenhochdruck in einem frühen Stadium erkannt und behandelt werden.

### **Wie ist der Ablauf der Studie?**

Durch die Teilnahme an der Studie entsteht für Sie kein zeitlicher Mehraufwand, d.h. wir führen alle Untersuchungen gemäß der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen hier im Klinikum rechts der Isar durch.

### **Bin ich als Patient versichert?**

Im Rahmen der Studie sind Sie als Patient durch die übliche ärztliche Haftpflichtversicherung geschützt. Eine eigene Versicherung für die Studie ist nicht erforderlich, da keine über die Routine hinausgehenden Maßnahmen durchgeführt werden.

### **Ergeben sich für mich Vorteile, wenn ich die Untersuchung durchführen lasse?**

Durch Ihre Teilnahme an der Untersuchung ergeben sich für Ihre weitere Behandlung keine unmittelbaren Vorteile. Die bei Ihnen erhobenen Daten können jedoch dazu beitragen, dass in Zukunft bei anderen Patienten die Therapie und die Prognose der Krankheit besser abgeschätzt und eingestellt werden können.

### **Wie werden meine persönlichen Daten geschützt?**

Während Ihrer Behandlung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben. Diese Daten werden, wie üblich, in Ihrer Krankenakte festgehalten und **sind Unbefugten nicht zugänglich**. Die für die Untersuchung wichtigen Daten werden zusätzlich pseudonymisiert, das heißt verschlüsselt und in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen. In dieser Verschlüsselung sind keine Elemente enthalten, die die Ermittlung Ihrer Personen erlauben. Den Zugang zum Code für die Entschlüsselung hat nur der verantwortliche Prüfarzt, so dass Ihre persönlichen Daten gegen den unbefugten Zugriff Dritter absolut geschützt sind.

Wenn Sie mit einer Verwendung der Röntgenbilder und der Krankheitsdaten nicht einverstanden sind, werden wir Sie selbstverständlich aus der Studie herausnehmen und die Daten vernichten. Sie können Ihre Einwilligung auch in Zukunft jederzeit frei und ohne daraus entstehende Nachteile widerrufen.

*Für Fragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung.*

Prof. Dr. H. Hautmann  
Leiter der Pneumologie

Dr. K. Thürmel  
Oberarzt der Nephrologie

**Prospektive Studie zum Screening von Patienten mit Kollagenosen  
und rheumatischen Erkrankungen auf das Vorliegen einer  
Lungenfibrose sowie einer pulmonal arteriellen Hypertonie.**

**Patienteneinverständniserklärung**

Patientenetikett

Datum des Aufklärungsgespräches

---

Ich bin über die Art, Bedeutung und Ziel dieser klinischen Studie aufgeklärt worden, habe die Patienteninformation vollständig gelesen und verstanden und hatte genügend Zeit für meine Entscheidung.

**Ich wurde darüber informiert, dass im Rahmen der Studie, an der ich teilnehme, die Dokumentation des Krankheitsverlaufes in meiner vom Arzt geführten Krankenakte festgehalten wird und dass diese Akte als Grundlage für die Erhebung von wissenschaftlichen Daten in der Studiendokumentation dient. Weiter wurde ich darüber informiert, dass alle Daten ausschließlich pseudonymisiert gespeichert werden.**

**Ich bin damit einverstanden, dass meine Krankheits- und Behandlungsdaten in pseudonymisierter Form aufgezeichnet und zur wissenschaftlichen Auswertung verwendet werden. Veröffentlichungen, die auf den Daten dieser Untersuchung basieren, werden keine Informationen enthalten, die eine Identifizierung des einzelnen Patienten ermöglicht.**

**Ich bin darauf hingewiesen worden, dass alle Daten der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.**

Hiermit gebe ich mein Einverständnis für die Teilnahme an dieser Untersuchung, unter dem Vorbehalt, jederzeit – auch ohne Angabe von Gründen – zurücktreten zu können. Eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung ist mir ausgehändigt worden.

---

Ort, Datum, Unterschrift und Stempel Ort, Datum,  
des aufklärenden Arztes

---

Unterschrift des Patienten

## 9.2 Fragebogen

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geb. Datum: \_\_\_\_\_

Studiennummer:

Mit diesem Fragebogen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie diese sich auf Ihr Leben auswirken. Wir möchten dadurch herausfinden, was Ihnen an Ihrer Erkrankung aus Ihrer Sicht die meisten Probleme bereitet, und nicht, was die Ärzte und das Pflegepersonal dazu meinen. Lesen Sie bitte die Anleitung sorgfältig durch und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen. Denken Sie nicht zu lange über Ihre Antworten nach.

Bitte kreuzen Sie die Beschreibung an, die nach Ihrer Beurteilung Ihrem jetzigen Gesundheitszustand entspricht:

Sehr gut  Gut  Einigermaßen  Schlecht  Sehr schlecht

**Diese Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie derzeit für gewöhnlich in Atemnot geraten.**

Bitte kreuzen Sie jeweils **die Antwort** an, die **zur Zeit** auf Sie zutrifft:

	Ja	Nein
Still sitzen oder ruhig liegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich waschen oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Haus herumgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Draußen auf ebenen Wegen gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ein Stockwerk hoch Treppen steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bergauf gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Bei diesen Fragen geht es darum, wie sich Ihre Atembeschwerden möglicherweise auf Ihre Aktivitäten auswirken.**

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage **die Antwort** an, die **wegen Ihrer Atembeschwerden** auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Stimmt nicht
Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann kein Bad bzw. keine Dusche nehmen, oder ich brauche lange dazu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gehe langsamer als andere, oder ich halte an, um mich auszuruhen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aufgaben wie Hausarbeit dauern sehr lange, oder ich muss mich zwischendurch ausruhen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich ein Stockwerk hoch Treppen steige, muss ich langsam gehen oder zwischendurch anhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muss ich danach anhalten oder langsamer gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mir schwer, bergauf zu gehen, etwas die Treppen hochzutragen, leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten, zu tanzen, Bowling zu spielen oder zu wandern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mir schwer, schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell zu gehen (8 km/Stunde), Tennis zu spielen oder zu schwimmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mir schwer, sehr schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen, Rad zu fahren, schnell zu schwimmen oder anstrengenden Sport zu treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 9.3 Explorative Statistik

		St.George Activity Score	TLCOb (%)	TLC Ov (%)	TLC (%soll)	VC max (%soll)	FEV1 (%soll)
St.George Activity Score	Korrelationskoeffizient	1,000	,532**	,380	,158	,191	,307
	Sig. (2-seitig)		,001	,022	,366	,256	,064
	N	38	36	36	35	37	37
TLCOb (%)	Korrelationskoeffizient	,532**	1,000	,790**	,167	,360	,555**
	Sig. (2-seitig)	,001		,000	,329	,029	,000
	N	36	37	37	36	37	37
TLC Ov (%)	Korrelationskoeffizient	,380	,790**	1,000	,143	,088	,111
	Sig. (2-seitig)	,022	,000		,405	,606	,514
	N	36	37	37	36	37	37
TLC (%soll)	Korrelationskoeffizient	,158	,167	,143	1,000	,511**	,390
	Sig. (2-seitig)	,366	,329	,405		,001	,019
	N	35	36	36	36	36	36
VC max (%soll)	Korrelationskoeffizient	,191	,360	,088	,511**	1,000	,894*
	Sig. (2-seitig)	,256	,029	,606	,001		,000
	N	37	37	37	36	38	38
FEV1 (%soll)	Korrelationskoeffizient	,307	,555**	,111	,390	,894*	1,000
	Sig. (2-seitig)	,064	,000	,514	,019	,000	
	N	37	37	37	36	38	38
FEV1 % VC max (%soll)	Korrelationskoeffizient	,087	,314	,184	,030	,408	,585**
	Sig. (2-seitig)	,609	,059	,275	,861	,011	,000
	N	37	37	37	36	38	38
Rtot absolut	Korrelationskoeffizient	,375	,247	,078	,328	,411*	,430*
	Sig. (2-seitig)	,022	,146	,649	,051	,012	,008
	N	37	36	36	36	37	37
proBNP (334 pg/ml) ohne Extreme)	Korrelationskoeffizient	,188	,452**	,598**	,114	,156	,076
	Sig. (2-seitig)	,280	,006	,000	,522	,370	,666
	N	35	35	35	34	35	35
proBNP (334 pg/ml)	Korrelationskoeffizient	,298	,489**	,610**	,036	,024	,050
	Sig. (2-seitig)	,074	,002	,000	,836	,889	,769
	N	37	36	36	35	37	37
ProBNPerhöht	Korrelationskoeffizient	,365	,424**	,392*	,004	,171	,271
	Sig. (2-seitig)	,026	,010	,018	,984	,311	,104
	N	37	36	36	35	37	37
6 MWT	Korrelationskoeffizient	,446*	,473**	,242	,025	,001	,217
	Sig. (2-seitig)	,010	,005	,175	,892	,995	,226
	N	32	33	33	33	33	33
Rechter Ventrikel (enddias.) (mm)	Korrelationskoeffizient	,099	,017	,032	,214	,294	,094
	Sig. (2-seitig)	,646	,937	,885	,338	,163	,663
	N	24	23	23	22	24	24
TAPSE (mm)	Korrelationskoeffizient	,299	,038	,177	,149	,018	,100
	Sig. (2-seitig)	,086	,835	,325	,414	,918	,574
	N	34	33	33	32	34	34
PA- Druck (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,385	,355*	,278	,231	,200	,323
	Sig. (2-seitig)	,022	,036	,105	,188	,250	,058
	N	35	35	35	34	35	35
rechter Vorhof(mm)	Korrelationskoeffizient	,169	,199	,119	,009	,494*	,389
	Sig. (2-seitig)	,453	,374	,598	,969	,019	,074
	N	22	22	22	21	22	22
EKG HF	Korrelationskoeffizient	,411*	,175	,143	,061	,056	,182
	Sig. (2-seitig)	,014	,324	,421	,738	,748	,294
	N	35	34	34	33	35	35
EKG Rhythmus	Korrelationskoeffizient	,224	,278	,278		,260	,279
	Sig. (2-seitig)	,209	,117	,117		,144	,117
	N	33	33	33	32	33	33
Lagetyp	Korrelationskoeffizient	,447**	,408*	,161	,268	,283	,332
	Sig. (2-seitig)	,008	,017	,363	,132	,105	,055
	N	34	34	34	33	34	34
Röntgen Thorax	Korrelationskoeffizient	,369	,452**	,480**	,047	,206	,260
	Sig. (2-seitig)	,027	,006	,003	,793	,229	,126
	N	36	35	35	34	36	36

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

## Anhang

		FEV1 % VC max (%soll)	Rtot absolut	proBNP gekürzt (334 pg/ml)	proBNP (334 pg/ml)	ProBNP erhöht	6 MWT
St.George Activity Score	Korrelationskoeffizient	-,087	,375	,188	,298	,365	-,446
	Sig. (2-seitig)	,609	,022	,280	,074	,026	,010
	N	37	37	35	37	37	32
TLCOb (%)	Korrelationskoeffizient	,314	-,247	-,452**	-,489**	-,424**	,473**
	Sig. (2-seitig)	,059	,146	,006	,002	,010	,005
	N	37	36	35	36	36	33
TLCOba (%)	Korrelationskoeffizient	,184	-,078	-,598**	-,610**	-,392**	,242
	Sig. (2-seitig)	,275	,649	,000	,000	,018	,175
	N	37	36	35	36	36	33
TLC (%soll)	Korrelationskoeffizient	,030	-,328	,114	,036	,004	-,025
	Sig. (2-seitig)	,861	,051	,522	,836	,984	,892
	N	36	36	34	35	35	33
VC max (%soll)	Korrelationskoeffizient	,408	-,411	,156	,024	-,171	-,001
	Sig. (2-seitig)	,011	,012	,370	,889	,311	,995
	N	38	37	35	37	37	33
FEV1 (%soll)	Korrelationskoeffizient	,585**	-,430**	,076	-,050	-,271	,217
	Sig. (2-seitig)	,000	,008	,666	,769	,104	,226
	N	38	37	35	37	37	33
FEV1 % VC max (%soll)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,019	,062	,044	-,074	,137
	Sig. (2-seitig)		,911	,726	,798	,664	,447
	N	38	37	35	37	37	33
Rtot absolut	Korrelationskoeffizient	-,019	1,000	,085	,171	,274	-,107
	Sig. (2-seitig)	,911		,629	,311	,100	,555
	N	37	38	35	37	37	33
proBNP (334 pg/ml) ohne Extreme	Korrelationskoeffizient	,062	,085	1,000	1,000**	,686**	-,185
	Sig. (2-seitig)	,726	,629			,000	,319
	N	35	35	36	36	36	31
proBNP (334 pg/ml)	Korrelationskoeffizient	,044	,171	1,000**	1,000	,737**	-,259
	Sig. (2-seitig)	,798	,311			,000	,152
	N	37	37	36	38	38	32
ProBNP erhöht	Korrelationskoeffizient	-,074	,274	,686**	,737**	1,000	-,402
	Sig. (2-seitig)	,664	,100	,000	,000		,023
	N	37	37	36	38	38	32
6 MWT	Korrelationskoeffizient	,137	-,107	-,185	-,259	-,402	1,000
	Sig. (2-seitig)	,447	,555	,319	,152	,023	
	N	33	33	31	32	32	33
Rechter Ventrikel (enddias.) (mm)	Korrelationskoeffizient	-,040	-,232	,199	,264	,174	,043
	Sig. (2-seitig)	,854	,275	,362	,203	,407	,858
	N	24	24	23	25	25	20
TAPSE (mm)	Korrelationskoeffizient	-,010	-,149	,007	-,134	,032	,272
	Sig. (2-seitig)	,957	,402	,971	,449	,858	,154
	N	34	34	32	34	34	29
PA- Druck (mmHg)	Korrelationskoeffizient	-,263	,093	,013	,076	,080	-,216
	Sig. (2-seitig)	,126	,595	,944	,664	,649	,244
	N	35	35	34	35	35	31
rechter Vorhof(mm)	Korrelationskoeffizient	-,233	,188	,173	,213	,404	-,306
	Sig. (2-seitig)	,296	,401	,453	,340	,062	,203
	N	22	22	21	22	22	19
EKG HF	Korrelationskoeffizient	-,089	,082	,024	,181	,347	-,389
	Sig. (2-seitig)	,611	,638	,894	,299	,041	,034
	N	35	35	33	35	35	30
EKG Rhythmus	Korrelationskoeffizient	-,260		,241	,241	,375	
	Sig. (2-seitig)	,144		,176	,176	,032	
	N	33	33	33	33	33	29
Lagetyp	Korrelationskoeffizient	,261	-,189	-,092	-,084	-,289	,435
	Sig. (2-seitig)	,136	,284	,610	,635	,097	,016
	N	34	34	33	34	34	30
Röntgen Thorax	Korrelationskoeffizient	-,174	-,003	,144	,321	,199	-,062
	Sig. (2-seitig)	,311	,984	,415	,057	,244	,741
	N	36	36	34	36	36	31

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

## Anhang

		Rechter Ventrikel (enddias.) (mm)	TAPSE (mm)	PA- Druck (mmHg)	rechter Vorhof(mm)	EKG HF	EKG Rhythmus
St.George Activity Score	Korrelationskoeffizient	-,099	-,299	,385	-,169	,411	,224
	Sig. (2-seitig)	,646	,086	,022	,453	,014	,209
	N	24	34	35	22	35	33
TLCOb (%)	Korrelationskoeffizient	-,017	,038	-,355	-,199	-,175	-,278
	Sig. (2-seitig)	,937	,835	,036	,374	,324	,117
	N	23	33	35	22	34	33
TLCOva (%)	Korrelationskoeffizient	-,032	,177	-,278	,119	-,143	-,278
	Sig. (2-seitig)	,885	,325	,105	,598	,421	,117
	N	23	33	35	22	34	33
TLC (%soll)	Korrelationskoeffizient	-,214	-,149	,231	-,009	,061	
	Sig. (2-seitig)	,338	,414	,188	,969	,738	
	N	22	32	34	21	33	32
VC max (%soll)	Korrelationskoeffizient	-,294	,018	-,200	-,494	-,056	-,260
	Sig. (2-seitig)	,163	,918	,250	,019	,748	,144
	N	24	34	35	22	35	33
FEV1 (%soll)	Korrelationskoeffizient	-,094	,100	-,323	-,389	-,182	-,279
	Sig. (2-seitig)	,663	,574	,058	,074	,294	,117
	N	24	34	35	22	35	33
FEV1 % VC max (%soll)	Korrelationskoeffizient	-,040	-,010	-,263	-,233	-,089	-,260
	Sig. (2-seitig)	,854	,957	,126	,296	,611	,144
	N	24	34	35	22	35	33
Rtot absolut	Korrelationskoeffizient	-,232	-,149	,093	,188	,082	
	Sig. (2-seitig)	,275	,402	,595	,401	,638	
	N	24	34	35	22	35	33
proBNP (334 pg/ml) ohne Extreme	Korrelationskoeffizient	,199	,007	,013	,173	,024	,241
	Sig. (2-seitig)	,362	,971	,944	,453	,894	,176
	N	23	32	34	21	33	33
proBNP (334 pg/ml)	Korrelationskoeffizient	,264	-,134	,076	,213	,181	,241
	Sig. (2-seitig)	,203	,449	,664	,340	,299	,176
	N	25	34	35	22	35	33
ProBNP erhöht	Korrelationskoeffizient	,174	,032	,080	,404	,347	,375
	Sig. (2-seitig)	,407	,858	,649	,062	,041	,032
	N	25	34	35	22	35	33
6 MWT	Korrelationskoeffizient	,043	,272	-,216	-,306	-,389	
	Sig. (2-seitig)	,858	,154	,244	,203	,034	
	N	20	29	31	19	30	29
Rechter Ventrikel (enddias.) (mm)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,196	,088	,661	-,066	,346
	Sig. (2-seitig)		,348	,690	,014	,761	,115
	N	25	25	23	13	24	22
TAPSE (mm)	Korrelationskoeffizient	-,196	1,000	-,240	,492	-,251	,062
	Sig. (2-seitig)	,348		,179	,023	,158	,742
	N	25	35	33	21	33	31
PA- Druck (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,088	-,240	1,000	,149	,372	,306
	Sig. (2-seitig)	,690	,179		,499	,033	,089
	N	23	33	36	23	33	32
rechter Vorhof(mm)	Korrelationskoeffizient	,661	,492	,149	1,000	-,183	,111
	Sig. (2-seitig)	,014	,023	,499		,416	,630
	N	13	21	23	23	22	21
EKG HF	Korrelationskoeffizient	-,066	-,251	,372	-,183	1,000	,293
	Sig. (2-seitig)	,761	,158	,033	,416		,093
	N	24	33	33	22	36	34
EKG Rhythmus	Korrelationskoeffizient	,346	,062	,306	,111	,293	1,000
	Sig. (2-seitig)	,115	,742	,089	,630	,093	
	N	22	31	32	21	34	34
Lagetyt	Korrelationskoeffizient	,023	-,036	-,223	,039	-,025	-,347
	Sig. (2-seitig)	,918	,845	,212	,864	,888	,044
	N	23	32	33	22	35	34
Röntgen Thorax	Korrelationskoeffizient	,235	-,322	,342	-,306	,365	,300
	Sig. (2-seitig)	,269	,063	,045	,156	,034	,095
	N	24	34	35	23	34	32

\*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

## Anhang

		Lagetyp	Röntgen Thorax
St.George Activity Score	Korrelationskoeffizient	-,447**	,369
	Sig. (2-seitig)	,008	,027
	N	34	36
TLCOb (%)	Korrelationskoeffizient	,408*	-,452**
	Sig. (2-seitig)	,017	,006
	N	34	35
TLCOva (%)	Korrelationskoeffizient	,161	-,480**
	Sig. (2-seitig)	,363	,003
	N	34	35
TLC (%soll)	Korrelationskoeffizient	,268	,047
	Sig. (2-seitig)	,132	,793
	N	33	34
VC max (%soll)	Korrelationskoeffizient	,283	-,206
	Sig. (2-seitig)	,105	,229
	N	34	36
FEV1 (%soll)	Korrelationskoeffizient	,332	-,260
	Sig. (2-seitig)	,055	,126
	N	34	36
FEV1 % VC max (%soll)	Korrelationskoeffizient	,261	-,174
	Sig. (2-seitig)	,136	,311
	N	34	36
Rtot absolut	Korrelationskoeffizient	-,189	-,003
	Sig. (2-seitig)	,284	,984
	N	34	36
proBNP (334 pg/ml) ohne Extreme	Korrelationskoeffizient	-,092	,144
	Sig. (2-seitig)	,610	,415
	N	33	34
proBNP (334 pg/ml)	Korrelationskoeffizient	-,084	,321
	Sig. (2-seitig)	,635	,057
	N	34	36
ProBNP erhöht	Korrelationskoeffizient	-,289	,199
	Sig. (2-seitig)	,097	,244
	N	34	36
6 MWT	Korrelationskoeffizient	,435	-,062
	Sig. (2-seitig)	,016	,741
	N	30	31
Rechter Ventrikel (enddias.) (mm)	Korrelationskoeffizient	,023	,235
	Sig. (2-seitig)	,918	,269
	N	23	24
TAPSE (mm)	Korrelationskoeffizient	-,036	-,322
	Sig. (2-seitig)	,845	,063
	N	32	34
PA- Druck (mmHg)	Korrelationskoeffizient	-,223	,342
	Sig. (2-seitig)	,212	,045
	N	33	35
rechter Vorhof(mm)	Korrelationskoeffizient	,039	-,306
	Sig. (2-seitig)	,864	,156
	N	22	23
EKG HF	Korrelationskoeffizient	-,025	,365
	Sig. (2-seitig)	,888	,034
	N	35	34
EKG Rhythmus	Korrelationskoeffizient	-,347	,300
	Sig. (2-seitig)	,044	,095
	N	34	32
Lagetyp	Korrelationskoeffizient	1,000	-,054
	Sig. (2-seitig)	.	,764
	N	35	33
Röntgen Thorax	Korrelationskoeffizient	-,054	1,000
	Sig. (2-seitig)	,764	.
	N	33	37

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).



### **10 Danksagung**

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Hubert Hautmann für die Bereitstellung des Themas bedanken. Die zuverlässige und tolle Betreuung, hilfreichen Anmerkungen zur Fertigstellung des Manuskriptes sowie Unterstützung in allen Phasen der Ausarbeitung der Studie und Arbeit waren besonders motivierend und wertvoll.

Danken möchte ich gleichermaßen den Kollegen der rheumatologischen Ambulanz, unter der Leitung von Dr. Klaus Thürmel, für das Mitwirken bei der Ausarbeitung des Themas, für die konstruktive Kritik und Anregungen zur Planung und Fertigstellung der Arbeit. Hierbei sei ebenfalls Dr. Philipp Moog, Dr. Tobias Lahmer sowie Dr. Claudius Küchle und Dr. Konrad Stock für die Unterstützung bei Patientenrekrutierung und Organisation der Studie gedankt.

Für die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen danke ich Dr. Konrad Stock.

Desweiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der pneumologischen Ambulanz, des Lungenfunktionslabors, der rheumatologischen Ambulanz und der Bronchoskopie.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung der Ausbildung und des Studiums.