

Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit terminaler und präterminaler Niereninsuffizienz: eine prospektive, monozentrische Studie mit Rechtsherzkatheteruntersuchungen

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Felix Matthias Hundt
aus Olpe**

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dirk Skowasch
2. Gutachter: Professor Dr. med. Tilmann Sauerbruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.06.2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Professor Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern in Dankbarkeit und Anerkennung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung.....	9
1.1 Chronische Niereninsuffizienz.....	9
1.2 Pulmonale Hypertonie.....	14
1.3 PH bei Dialysepatienten: Eine Übersicht.....	27
1.4 Ziel der Studie.....	31
2 Methoden.....	32
2.1 Einschlusskriterien	32
2.2 Ausschlusskriterien	33
2.3 Basisdiagnostik und Anamnese	34
2.4 Transthorakale Herzultraschalluntersuchung.....	34
2.5 Rechtsherzkatheter	34
2.6 Statistische Verfahren	35
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Ausgangscharakteristika der Studienpopulation	36
3.2 Herzultraschall-Untersuchung.....	38
3.3 Rechtsherzkatheter-Untersuchung	40
3.4 Prävalenz der präkapillären PH	43
4 Diskussion	45
4.1 Ausblick und weiterführende Überlegungen.....	54
5 Zusammenfassung	57
6 Tabellenverzeichnis.....	59
7 Abbildungsverzeichnis.....	60
8 Literaturverzeichnis	61
9 Danksagung	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
(e)GFR	(estimated=geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
⁵¹ Cr-EDTA	⁵¹ Cr-Ethylendiamintetraessigsäure
^{99m} Tc-MDP	^{99m} Tc-Methyldiphosphonat
ACE	Angiotensin converting enzyme
ADMA	Asymetrisches Dimethylarginin
ADPKD	Adult polycystic kidney disease = adulte Form der Polyzytischen Nierenerkrankung
ALK1	activin receptor-like Kinase 1 gene
AT-1	Angiotensin 1
AV-Fistel	Arterio-venöse Fistel
BMI	Body-Mass-Index = Körpergewicht in kg /Körpergröße in m ²
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor-2
CI	Cardiac index =Herzindex in ml/min/ Körperoberfläche in m ²
CKD	Chronic kidney disease = Chronische Niereninsuffizienz
cMRT	cardio-Magnetresonanztomogramm
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTD	Connective tissue disease = Bindegewebserkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
dLVF	Diastolic left ventricular failure = diastolische linksventrikuläre Dysfunktion
EKG	Elektrokardiografie
ET-1	Endothelin-1

Abkürzung	Erklärung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease = globale Initiative für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPAH	Hereditäre PAH
hrCT	Hochauflösende Computertomografie
IPAH	Idiopathische PAH
K/DOQI	Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative TM
KDIGO	Kidney disease, improving global outcome = Initiative zur Verbesserung der Prognose bei Nierenerkrankungen
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MDRD4	“Modification of Diet in Renal Disease” in der Version 4
M-Mode	Motion-mode = Bewegungsmodus im Ultraschall
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NT-pro-BNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association = Kardiologische Gesellschaft New Yorks
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PD	Peritonealdialyse
PDGF	Platelet derived growth factor
PH	pulmonale Hypertonie

Abkürzung	Erklärung
PVOD	Pulmonary veno-occlusive disease = pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	Pulmonary vessel resistance = Lungengefäßwiderstand
RHK	Rechtsherzkatheter
RVP	right ventricular pressure = rechtsventrikulärer systolischer und diastolischer Druck
SCr	Serum Creatinine = Serum-Kreatinin
sPAP	systolic pulmonary arterial pressure = systolischer pulmonalarterieller Druck
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion = systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene
TEE	transesophageal echocardiography = transösophagealer Herzultraschall
TPG	Transpulmonaler Druckgradient
TRG	Trikuspidalklappen-Reflux-Geschwindigkeit
TTE	Transthoracic echocardiography = transthorakaler Herzultraschall
V/P-Scan	ventilation/perfusion-scan = Ventilations-Perfusions-Szintigrafie
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten nehmen in der westlichen Welt chronische Erkrankungen zu, die unmittelbar mit den veränderten Lebensgewohnheiten in diesen Ländern zusammenhängen. Andere Erkrankungen haben indes durch umfassende Impfprogramme, neue Antiinfektiva, hohe Hygienestandards und eine für die meisten Menschen gesicherte medizinische Versorgung sowie ausreichende Ernährung an Bedeutung verloren.

Eine entsprechende Entwicklung ist auch für die chronische Niereninsuffizienz beschrieben worden: Weltweit schätzt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Anzahl der chronisch nierenkranken Patienten auf etwa 500 Millionen Menschen (World Health Organization, 2005). Als Hauptursachen der Niereninsuffizienz gelten Infektionen und angeborene oder erworbene Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Betrachtet man nur die Industrienationen, treten andere Grunderkrankungen in den Vordergrund: Aufgrund hoher medizinischer Standards werden Infektionen und andere Erkrankungen der ableitenden Harnwege früh erkannt und behandelt, Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 und die arterielle Hypertonie, die vor allem durch hyperkalorische Ernährung und Bewegungsmangel bedingt sind, gewinnen an Bedeutung.

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Definiert ist die chronische Niereninsuffizienz seit 2002 als länger als drei Monate bestehende Nierenschädigung mit oder ohne Beeinträchtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) aber strukturellen oder funktionellen Beeinträchtigungen (K/DOQI, 2002). Relevant sind dabei sowohl pathologische Veränderungen der Urinzusammensetzung als auch pathologische Veränderungen der Nieren in einem bildgebenden Verfahren. Außerdem gilt eine glomeruläre Filtrationsrate von unter 60 ml/min über mindestens drei Monate mit oder ohne nachweisbare Nierenschädigung als chronische Niereninsuffizienz.

Klassifikation

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wird dazu nach der MDRD4-Formel (Modification of Diet in Renal Disease 4) in der Version unter Berücksichtigung der vier Variablen Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Serum-Kreatinin (SCr) geschätzt (Levey et al., 1993; Levey et al., 1999).

MDRD4-Formel:

$$\begin{aligned}
 eGFR(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) &= \\
 &= 186 \times (SCr)^{-1,154} \times (Alter)^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe}) \\
 &= \exp(5,228 - 1,154 \times \ln(SCr) - 0,203 \times \ln(Alter) - (0,299 \text{ falls weiblich}) + (0,192 \text{ falls schwarze Hautfarbe}))
 \end{aligned}$$

Zusätzlich wird das Auftreten einer Proteinurie berücksichtigt. Die aktuell allgemein anerkannte und gültige Klassifikation der K/DOQI (Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative) aus dem Jahr 2002 teilt die Erkrankung in fünf Schweregrade ein, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1: Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz

Stadium	GFR	Proteinurie nachweisbar	keine Proteinurie nachweisbar
1	> 89	Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion*	Normalbefund
2	60 - 89	Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung*	milde Nierenfunktionseinschränkung, aber keine Nierenkrankheit**
3	30 - 59	Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung***	
4	15 - 29	Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung***	
5	< 15	Chronisches Nierenversagen***	

*) In den Stadien 1 und 2 ist zur Diagnose einer Nierenkrankheit immer der Nachweis von Eiweiß im Urin oder ein krankhafter Befund in einem bildgebenden Verfahren erforderlich.

**) Menschen mit einer milden Nierenfunktionseinschränkung (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), bei denen keine Proteinurie oder andere krankhafte Veränderungen an den Nieren festgestellt werden, sind nicht nierenkrank.

***) In den Stadien 3 bis 5 gründet sich die Diagnose ausschließlich auf eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1,73 m².

Grundsätzlich gelten für diese Einteilung einige Einschränkungen. Ältere Menschen mit physiologischer Weise reduzierter GFR durch Organfibrose und Atherosklerose fallen unter die per definitionem chronisch nierenkranken Patienten. Eine Unterscheidung von abnehmender Nierenfunktion des älteren Menschen und Nierenschädigung beim jüngeren Patienten geht aus der Klassifikation nicht hervor. Zudem gilt für die Abschätzung der GFR unter Zuhilfenahme des Kreatininwertes, dass im Bereich einer GFR von 80-40 ml/min schon eine deutliche Funktionseinschränkung vorliegen kann, ohne dass das Serumkreatinin erhöht wäre (Myers et al., 2006).

Das systematische Problem bei der Einschätzung der GFR mittels einer wenn auch vielfach modifizierten Formel ist seit langem Gegenstand der Diskussionen. Die Genauigkeit der Methode im Vergleich zur nuklearmedizinischen oder radiologischen Messung (+/- 30 %) der GFR mittels ¹²⁵Iothalamate, ⁵¹Cr-EDTA oder Iohexol wird in der Literatur mit 84-91 % angegeben (Froissart et al., 2005; Hallaus et al., 2004; Poggio et al., 2005; Rule et al., 2004).

Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Im Jahr 2006 lebten in Deutschland 808 Dialysepatienten und 306 nierentransplantierte Patienten pro Million Einwohner. Das entspricht insgesamt 66508 Dialysepatienten und 25210 Nierentransplantierten. Seit 1995, als das Nierenregister erstmals Zahlen für Deutschland erfasste, nahm die Zahl der Dialysepatienten um 53 % und die der Transplantierten um 78 % zu. Interessanterweise blieb die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten stabil, der große Anstieg geht fast ausschließlich auf die über 65-jährigen Erkrankten zurück. Damit steht Deutschland exemplarisch für eine weit verbreitete Entwicklung.

Für die Industrienationen wird die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz mit 13 % angegeben und scheint über die vergangenen zehn Jahre zuzunehmen. Daten aus den Vereinigten Staaten von Amerika zeigen unter Berücksichtigung der demografischen Entwicklungen mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung, dass es vor allem die zunehmende Prävalenz sogenannter Wohlstandserkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Fettleibigkeit, Fettstoffwechselstörungen und arterielle Hypertonie ist, die als Ursache zunehmender chronischer Nierenerkrankungen angesehen werden muss (Coresh et al., 2007). Die weltweite Prävalenz wird auf 5-

10 % geschätzt und als großes Problem öffentlicher Gesundheitsversorgung angegeben (Eknoyan et al., 2004). In Deutschland entstanden im Jahr 2005 Kosten von 50 bis 60.000 Euro pro Dialysepatient, zusammen etwa 3 Milliarden Euro. Kosten für Transplantation und Transplantationsnachsorge sind dabei noch nicht erfasst (Frei und Schober-Halstenberg, 2005).

Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz

Für Deutschland gibt das Nierenregister „Quasi Niere“ in seinem Jahresbericht für das Jahr 2006 die diabetische Nephropathie (Diabetes mellitus Typ 2) als Ursache von 32 % der dialysepflichtigen Nierenerkrankungen an. Es folgt mit 24 % die maligne Nephrosklerose bei arterieller Hypertonie. Blickt man zehn Jahre zurück, in den Jahresbericht von 1995, waren Diabetes mellitus Typ 2 mit 24 % und arterielle Hypertonie mit 14 % noch deutlich seltener Gründe für Aufnahme einer Dialysetherapie (Frei und Schober-Halstenberg, 2007 und 1995). Andere Grunderkrankungen wie die polyzystische Nierenerkrankungen, die interstitiellen Nephritiden bei Schmerzmittelabusus oder chronischen Infektionen und die immunologisch bedingten Glomerulonephritiden sind im Vergleich über die Jahre in absoluten Zahlen stabil vertreten (Frei und Schober-Halstenberg, 2007 und 1995).

Chronische Niereninsuffizienz: Der multimorbide Patient mit schlechter Prognose

Mit einer abnehmenden Nierenfunktion ist neben dem erhöhten Risiko eines dialysepflichtigen Nierenversagens auch ein erhöhtes Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, verbunden (Lilitkarntakul et al., 2011). Der Bedarf an spezialisierten medizinischen Einrichtungen, wie z.B. Dialyseeinheiten, Herzkatheterlaboratorien und intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten ist erhöht (Go et al., 2004; Sarnak et al., 2003).

Von den 2006 in Deutschland verstorbenen Dialysepatienten verstarben 52 % an kardialen und vaskulären Erkrankungen (Frei und Schober-Halstenberg, 2006). Alarmierend in diesem Zusammenhang ist das geringe öffentliche Bewusstsein und besonders auch die Feststellung, dass die Betroffenen sich ihrer Erkrankung kaum bewusst zu sein scheinen: Umfragen unter US-amerikanischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 nach K/DOQI ergaben, dass lediglich 12 % der Männer und 6 % der Frauen von ihrer Erkrankung wussten. Im Stadium 4 war ihre

Erkrankung trotz zu erwartender klinischer Beschwerden immer noch nur 42 % der Patienten bewusst (Collins et al., 2009). Wie US-amerikanische Registerdaten in Übereinstimmung mit deutschen Daten zeigen, liegt die Prävalenz einer Nierenerkrankung in der Gruppe der 20- bis 59-Jährigen mit 8,2 % relativ konstant niedrig. Treten jedoch weitere Risikofaktoren auf, zeigte sich in Subgruppenanalysen ein anderes Bild. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie liegt die Prävalenz bei 15,2 %, bei Diabetikern bei 33,8 %. Lagen beide Risikofaktoren vor, liegt bei 43 % der Patienten bereits eine Minderung der GFR und/oder eine Proteinurie vor (Collins et al., 2009). Fatale Auswirkungen hat diese Entwicklung auf die Prognose hinsichtlich der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und die Sterblichkeit. US-amerikanische Registerdaten zeigen, dass eine Niereninsuffizienz im Stadium 2 binnen fünf Jahren bei 1,1 % der Patienten eine Dialysetherapie nötig macht; 19,5 % der Patienten versterben vor allem an den Folgen oben genannter kardiovaskulärer Komorbiditäten. Im Stadium 4 wurden im untersuchten Zeitraum 20 % der Patienten dialysiert und 46 % waren nach fünf Jahren verstorben (Keith et al., 2004).

Die Beherrschung der zugrunde liegenden Erkrankungen stellt also neben der Therapie der Niereninsuffizienz eine ganz besondere Herausforderung dar, und die Notwendigkeit systematischer und konsequenter Primär- und Sekundärprophylaxe sowie die von Früherkennungsprogrammen sind erkannt worden und schlagen sich in den fachgesellschaftlichen Empfehlungen bereits vielfach nieder.

1.2 Pulmonale Hypertonie

Ein Risikofaktor für erhöhte Mortalität unter Dialysepatienten und Nierentransplantierten, dessen Einfluss erst in den vergangenen zehn Jahren herausgearbeitet werden konnte, ist die pulmonale Hypertonie (PH) (Issa et al., 2008; Yigla et al., 2009). Weltweit wird die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung mit 10,8 % angegeben. Damit zählt die PH zu den häufigen Erkrankungen, die in den meisten Fällen auf eine Linksherzinsuffizienz zurückzuführen ist (Gabbay et al., 2007). Entsprechend vielfältig sind die Ursachen und Behandlungskonzepte.

Häufige Beschwerden der Erkrankten sind abnehmende körperliche Leistungsfähigkeit und Müdigkeit aber auch Luftnot unter Belastung, Thoraxschmerzen, Synkopen und Ödeme oder eine Zunahme des Bauchumfangs (Rich et al., 1987). Das Auftreten und die Zunahme der Symptomatik bei PH gelten als negative Prädiktoren für das Überleben dieser Patienten (McLaughlin und McGoon, 2006).

Die bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz oft zusätzlich vorliegenden kardialen oder pulmonalen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen verzögern im klinischen Alltag die Diagnose der pulmonalen Hypertonie erheblich, dennoch konnte eine pulmonale Hypertonie bei bis zu 60 % der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit gezeigt werden (Domenici et al., 2010). Bei Vorliegen einer PH vor einer Nierentransplantation von größer als 50 mmHg (sPAP) liegt eine erhöhte Mortalität post transplantationem vor (Issa et al., 2008), obwohl die Nierentransplantation zu einer signifikanten Verminderung systolischer und diastolischer Dysfunktionen und Normalisierung des systolischen Blutdrucks zu führen scheint (Casas-Aparicio et al., 2010). Eine systematische Herangehensweise und enge Patientenführung ist daher bei diesem Patientenkollektiv unerlässlich.

Definition und Klassifikation

Als pulmonale Hypertonie wird das Vorliegen eines mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) von größer oder gleich 25 mmHg, gemessen während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK), bezeichnet. Die Erscheinungsformen der PH werden nach der Dana Point Klassifikation von 2008 in fünf klinische Gruppen unterschieden wie in Tabelle 2 dargestellt (Galiè et al., 2009; Simonneau et al., 2009).

Tab. 2: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach „4th World-Symposium on Pulmonary Hypertension“ in Dana Point 2008

1	<p>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</p> <p>1.1 Idiopathische PAH (IPAH)</p> <p>1.2 Hereditäre PAH (HPAH)</p> <p>1.2.1 BMPR2-Mutationen</p> <p>1.2.2 ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne Morbus Osler)</p> <p>1.2.3 Unbekannte Mutationen</p> <p>1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht</p> <p>1.4 Assoziiert mit:</p> <p>1.4.1 Bindegewebserkrankungen</p> <p>1.4.2 HIV-Infektion</p> <p>1.4.3 Portaler Hypertension</p> <p>1.4.4 Angeborenen Herzfehlern</p> <p>1.4.5 Schistosomiasis</p> <p>1.4.6 Chronisch hämolytischer Anämie</p> <p>1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen, pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOID) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)</p>
2	<p>Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Linksherzerkrankung</p> <p>2.1 Systolische Dysfunktion</p> <p>2.2 Diastolische Dysfunktion</p> <p>2.3 Valvuläre Erkrankungen</p>
3	<p>Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</p> <p>3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen</p> <p>3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten</p> <p>3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster</p> <p>3.4 Schlafbezogene Atemstörungen</p> <p>3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome</p> <p>3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe</p> <p>3.7 Fehlentwicklungen</p>
4	<p>Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</p>
5	<p>Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus</p> <p>5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie</p> <p>5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden</p> <p>5.3 Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen</p> <p>5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse</p>

Gruppe 1 erfasst die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) (idiopathisch, hereditär, assoziiert mit anderen Erkrankungen), vorausgesetzt wird der Ausschluss aller anderen möglichen Ursachen einer PH und der Nachweis bestimmter pulmonalarterieller Verschlussdrücke (PCWP <15 mmHg).

Gruppe 2 erfasst die PH als Folge einer Linksherzinsuffizienz und Gruppe 3 die PH als Folge einer Lungenerkrankung und/oder Sauerstoffmangel.

In Gruppe 4 werden thromboembolische Ursachen einer PH zusammengefasst, Gruppe 5 schließt alle unklaren oder multifaktoriellen Entstehungsmechanismen einer PH ein. Hier findet sich unter Punkt 5.4 auch die PH bei Patienten, die unter einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium der Dialysepflichtigkeit leiden.

Definition der PAH

Die PAH betrifft die Gefäße proximal des pulmonalen Kapillarbets, es liegt eine präkapilläre pulmonale Hypertonie mit einem mPAP >25 mmHg und zusätzlich einem pulmonal-kapillären Verschlussdruck (PCWP) <15 mmHg vor.

Die Diagnose einer PAH setzt den Ausschluss anderer zugrundeliegender Erkrankungen voraus, die eine prä- oder postkapilläre PH verursachen können. Der PCWP entspricht in der Regel dem enddiastolischen linksventrikulären Füllungsdruck und ist bei Linksherzerkrankungen erhöht (dann postkapilläre pulmonale Hypertonie) (vergleiche dazu Tabellen 3 und 4).

Epidemiologie der pulmonalarteriellen Hypertonie

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1 nach Dana Point Klassifikation von 2008) ist eine Gefäßerkrankung der Lunge mit systemischen Komplikationen wie z.B. einer chronischen Rechtsherzbelastung. Die Prävalenz der PAH wird mit 15-50 pro 1.000.000 Einwohner angegeben und zählt damit zu den seltenen Erkrankungen (Humbert et al., 2006). Prognostisch ist die PAH hinsichtlich der Mortalität und Morbidität als chronische und progressive Herz-, Lungen- und letztlich Systemerkrankung unbehandelt mit starken Einschränkungen und einem medianen Überleben von 2,8 Jahren verbunden (d'Alonso et al., 1991; Martin et al., 2006; Ruiz-Cano et al., 2009).

Die Beschwerdesymptomatik der PAH ist unspezifisch, was auch hier eine Diagnose oft erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zulässt (Pabst et al., 2010). Nach der aktuellen Dana Point Klassifikation (siehe Tabelle 2) wird die pulmonalarterielle

Hypertonie von den genannten, sekundären Formen der PH unterschieden, die meist Folge von Linksherzerkrankungen, strukturellen oder veno-okklusiven Lungenerkrankungen oder anderen, selteneren Ursachen sind.

Pathogenese der PAH

Eine Störung der Endothelfunktion ist hinsichtlich der Pathogenese der PAH der entscheidende und auslösende Faktor.

Die Pathophysiologie der PAH (Gruppe 1 nach der Dana-Point-Klassifikation) wird als chronisch proliferativer Prozess beschrieben, bei dem es zu Umbauprozessen der Gefäßwände der Kapillaren und Arteriolen im Gefäßbett der Lunge kommt (Perros et al., 2008, Schermuly et al., 2005). In Abbildung 1 sind die verschiedenen Mechanismen in der Pathogenese der PAH dargestellt. Durch die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen in der Tunica media der Gefäßwand muskularisiert die Gefäßwand und es kommt zu einer Einengung des Gefäßradius mit einer Zunahme des Widerstandes in der vierten Potenz (eingeschränkte Gültigkeit des Gesetzes von Hagen-Poiseuille für Blut als inhomogene Suspension aus Blutzellen und Plasma). Auf zellulärer Ebene ist das Folge einer vermehrten Expression einer membranständigen Rezeptor-Tyrosinkinase, dem Platelet derived growth factor (PDGF), und des korrespondierenden Rezeptors (Perros et al., 2008; Rosenkranz und Kazlauskas, 1999; Schermuly et al., 2005). Das Resultat ist die vermehrte Proliferation der glatten Muskelzellen der Tunica media und die Migration glatter Muskelzellen oder deren Vorläufer in diese Wandschicht sowie eine Reduktion der Apoptose dieser Zellen. Begünstigt werden diese Prozesse durch die chronische Hypoxämie im Lungenkreislauf bei PAH, die die Wirksamkeit des PDGF noch erhöht (Rosenkranz und Kazlauskas, 1999). Im Tiermodell ist der beschriebene Prozess untersucht worden und war durch den Einsatz eines Tyrosinkinase-Hemmers unter bestimmten Bedingungen umkehrbar (Ghofrani et al., 2005; Schermuly et al., 2005).

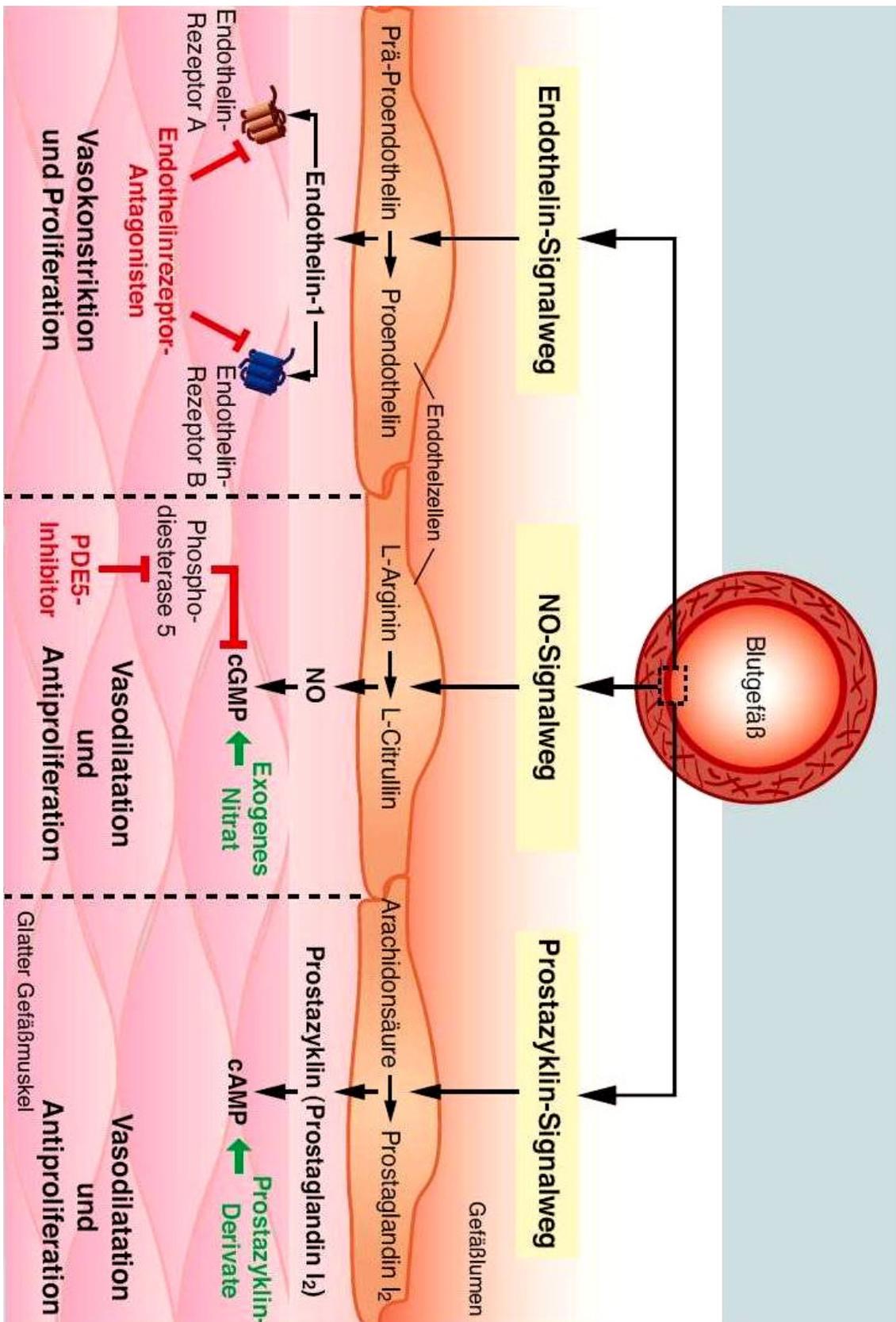


Abb. 1: Pathophysiologie der PAH (aus Pabst et al., 2010)

Diagnostik der PH und PAH

Eine geeignete Methode zur Abschätzung der Druckverhältnisse in der Lungenstrombahn ist die Echokardiografie (Grünig et al., 2010). Vorteile sind die fehlende Invasivität und die gute Verfügbarkeit der Methode. Als nachteilig erwies sich eine geringe Übereinstimmung zwischen der Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes im Herzultraschall und der invasiven Messung mittels Rechtsherzkatheter. Außerdem unterliegen bisher veröffentlichte echokardiografische Untersuchungen auf eine pulmonale Hypertonie unter chronisch Nierenkranken und/oder Dialysepatienten großen Schwankungen und zeigen Prävalenzen von 17 bis 56 % an (Abdelwhab et al., 2008; Bozbass et al., 2009; Havlucu et al., 2007; Ramasubbu et al., 2010; Yigla et al., 2003; Yigla et al., 2009).

Die Diagnose der PH setzt die invasive Messung mittels Rechtsherzkatheters voraus, die auch eine Unterscheidung der prä- und postkapillären PH zulässt; denn im Falle der sehr selten beobachteten pulmonalarteriellen Hypertonie sind Gefäße proximal des kapillären Gefäßbettes betroffen (=präkapilläre PH). Neben dem mPAP kann nur invasiv der für die Differentialdiagnose PH/PAH erforderliche pulmonalarterielle Verschlussdruck gemessen werden (Galiè et al., 2009).

Eine einheitliche Definition von echokardiografischen Diagnosekriterien für die PH nach einem Muster wie der Messung eines deterministischen Parameters liegt nicht vor. Eine Zusammenfassung der verschiedenen Kriterien die eine PH unwahrscheinlich, möglich oder wahrscheinlich machen, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Echokardiografische Kriterien für eine pulmonale Hypertonie basierend auf dem dopplergestützten Druckgradienten über der Trikuspidalklappe unter der Annahme eines normalen atrialen Druckes von 5 mmHg (nach Grüning et al. 2010)

Echokardiografische Diagnose: PH unwahrscheinlich
Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit $\leq 2,8$ m/s Systolischer pulmonalarterieller Druck < 36 mmHg und keine sonstigen echokardiografischen Hinweise auf eine PH
Echokardiografische Diagnose: PH möglich
Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit $\leq 2,8$ m/s Systolischer pulmonalarterieller Druck < 36 mmHg aber anderweitige echokardiografische Hinweise auf eine PH oder Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit 2,9-3,4 m/s Systolischer pulmonalarterieller Druck 37-50 mmHg mit oder ohne sonstige echokardiografische Hinweise auf eine PH
Echokardiografische Diagnose: PH wahrscheinlich
Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit $> 3,4$ m/s Systolischer pulmonalarterieller Druck > 50 mmHg mit oder ohne sonstige echokardiografische Hinweise auf eine PH

Technisch erfolgt die Schätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks über die duplexsonografische Messung der Maximalgeschwindigkeit des Trikuspidalklappen-Reflexes und die Umrechnung mithilfe der modifizierten Bernoulli-Gleichung. Die rechtsatriale und -ventrikuläre Hypertrophie, paradoxe Septumbewegungen, ein dilatierter rechter Vorhof und ein Perikarderguss geben darüber hinaus wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer PH. Liegt im M-Mode des Herzultraschalls die Exkursion des Trikuspidalanulus von der Enddiastole bis zur Endsystole unter 2 cm, kann dies Ausdruck eines erhöhten pulmonalarteriellen Drucks sein (TAPSE=tricuspid annular plane systolic excursion) (Forfia et al., 2006).

Die Herzultraschalluntersuchung ist, wenngleich eine Vielzahl von Messgrößen und Ableitungen technisch möglich ist, wenig standardisiert und untersucherabhängig. Im Vergleich der Ergebnisse von Herzultraschall und Rechtsherzkatheteruntersuchung wird in der Literatur von einer Übereinstimmung von 50 % (+/- 10 mmHg systolischer PAP)

berichtet (Criner et al., 2007). So verursachte eine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz in diesem Zusammenhang eine Überschätzung des sPAP um 10 mmHg. Außerdem ist in Untersuchungen bei der Ableitung des sPAP aus der maximalen Trikuspidalklappen-Reflux-Geschwindigkeit (TRG) im Bereich zwischen 2,5 und 2,8 m/s in 45-72 % ein falsch-positiver Befund vorbeschrieben (Criner et al., 2007). An anderer Stelle wird berichtet, dass erst ab einer TRG von größer als 3,4 m/s in der Herzultraschalluntersuchung im späteren Herzkatheter sicher ein sPAP von größer als 50 mmHg nachgewiesen werden kann (Tongers et al., 2007). Abbildung 2 zeigt exemplarisch eine Messung des sPAP im Herzultraschall.

Die Spezifität und Sensitivität des Herzultraschalls können unter Zuhilfenahme von elektrokardiografischen Befunden oder der Bestimmung des NT-pro-BNP-Spiegels (N-terminal pro brain natriuretic peptide) im Serum gesteigert werden (Bondermann et al., 2010; Tongers et al., 2007). Für die Interpretation von NT-pro-BNP-Spiegeln im Serum wird beschrieben, dass Anstiege unter Therapie prognostisch ungünstiger waren als hohe Absolutwerte (Williams et al., 2006). NT-pro-BNP-Serum-Spiegel sind in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz als abhängig vom Stadium der Niereninsuffizienz erhöht beschrieben worden und korrelieren somit als Absolutwerte nicht mit dem Grad der Herzinsuffizienz bei chronischer Niereninsuffizienz (Fabbian et al., 2011).

Als typische EKG-Veränderungen bei der PH sind Rechtsherzhypertrophiezeichen (87 %) und ein Rechtslagetyp (79 %) beschrieben worden (Tongers et al., 2007). Zusammengefasst steht mit der Herzultraschalluntersuchung eine Methode zur Diagnostik der PH/PAH zur Verfügung, die auch unter der Zuhilfenahme klinischer, apparativer und laborchemischer Parameter keine exakte Aussage über Vorliegen und Ausprägung der Erkrankung zulässt. Einen Stellenwert hat die Echokardiografie vor allem beim Screening auf eine PH.

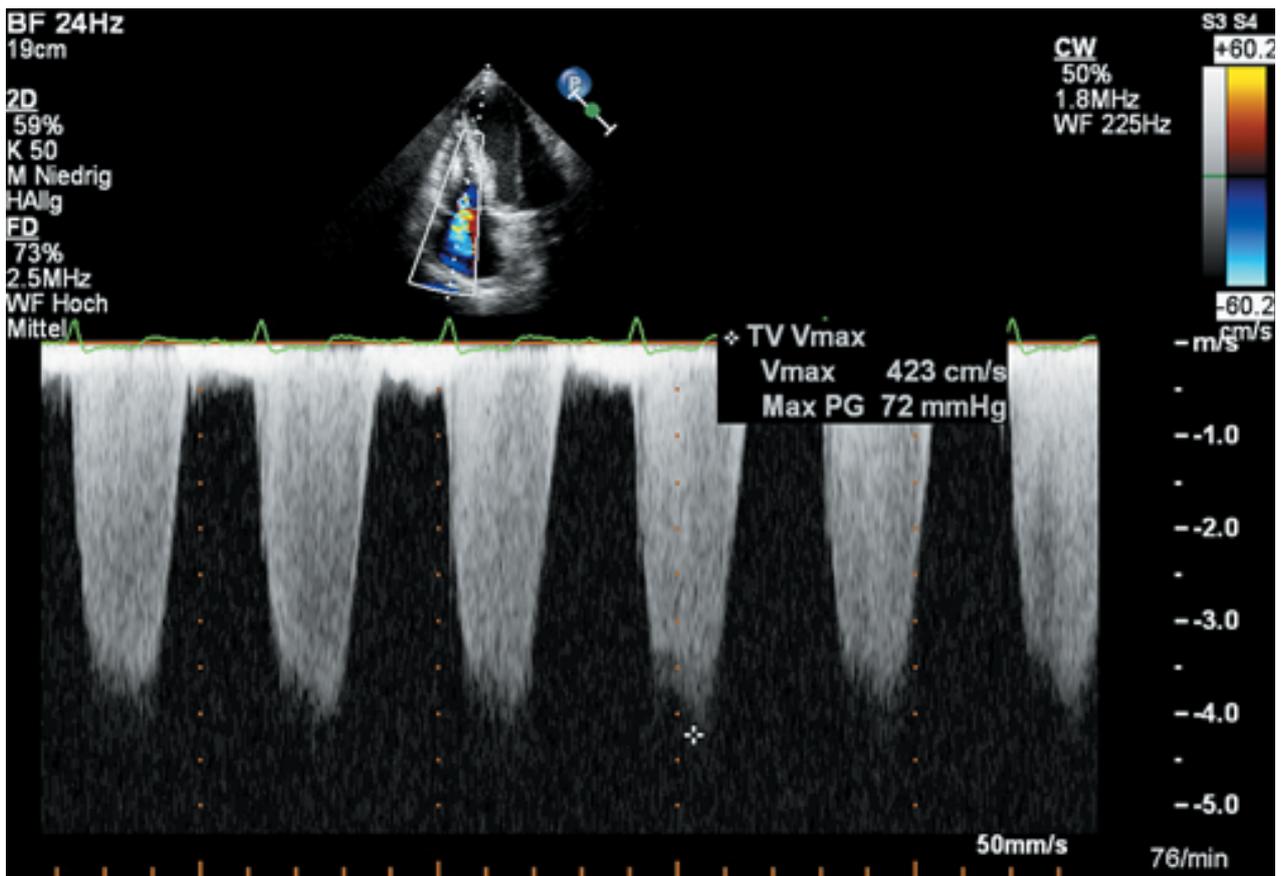


Abb. 2: Transthorakale Echokardiografie mit Ableitung des sPAP über der Trikuspidalklappe (sPAP 72 mmHg) bei einem 75-jährigen Patienten mit präkapillärer PH

Rechtsherzkatheter

Die Durchführung des Rechtsherzkatheters stellt den Goldstandard in der Diagnostik der PH dar und wird von den Leitlinien als Bedingung für die Diagnosestellung der PAH und für die Aufnahme einer spezifischen Therapie gefordert (Galiè et al., 2009). Eine Definition anhand der hämodynamischen Parameter und entsprechende Einteilung in prä- oder postkapilläre PH ist in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt.

Tab. 4: Hämodynamische Definition der PH (nach Opitz et al., 2010)

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppe
pulmonale Hypertonie	mPAP ≥ 25 mmHg	Alle Gruppen
prä-kapilläre PH	mPAP ≥ 25 mmHg	1 PAH
	PCWP ≤ 15 mmHg	3 PH bei Lungenerkrankungen
	CI normal oder reduziert	4 CTEPH
post-kapilläre PH	mPAP ≥ 25 mmHg	5 unklar oder multifaktoriell
	PCWP > 15 mmHg	2 PH bei Linksherzerkrankungen
	CI normal oder reduziert	

Mit einer Komplikationsrate von 1,1 % Morbidität und 0,05 % Mortalität ist das Risiko dieser Untersuchung bei entsprechender Indikationsstellung vertretbar (Hoepfer et al., 2006). Grundlage der invasiven Messung ist das Platzieren eines Einschwemmkatheters über das venöse System (jugulär, brachial oder femoral) durch die Vena cava und das rechte Herz in die Pulmonalarterie. Ein Ballon an der Katheterspitze leitet die Druckverhältnisse über eine Wassersäule zur Messung an den Untersucher weiter. Die hämodynamischen Parameter werden im rechten Vorhof, im rechten Ventrikel, und in den Pulmonalarterien erfasst.

Gemessen werden der pulmonale kapilläre Verschlussdruck (PVWP), der rechtsventrikuläre systolische und der diastolische Druck (RVP) (vergleiche dazu Abbildung 3). Die Sauerstoffsättigung sollte in allen untersuchten Abschnitten gemessen werden, um mögliche Störeinflüsse arterio-venöser Shunts zu evaluieren. Das Herzzeitvolumen wird über die sogenannte Thermodilutionsmethode nach Fick bestimmt.

Errechnet werden außerdem der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), der Herzindex (CI) sowie der Lungengefäßwiderstand (PVR) und der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP).

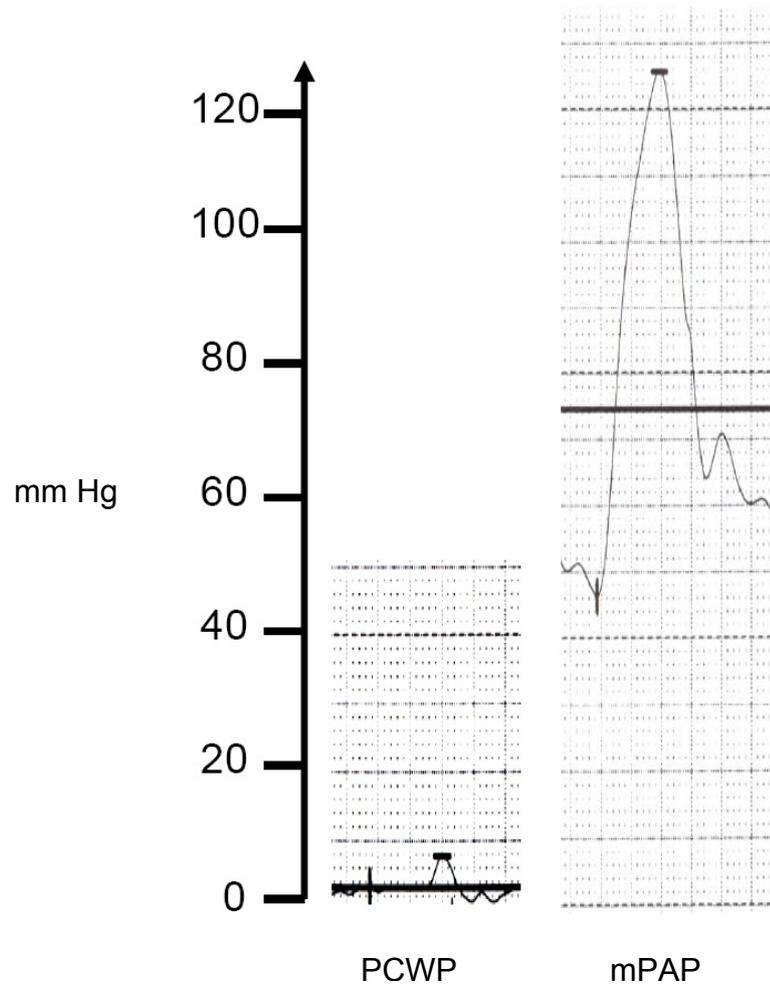


Abb. 3: Beispielmessung während eines Rechtsherzkatheters bei einer 20-jährigen PAH-Patientin

Bei PAH erfolgt eine Prüfung auf Vasoreaktivität mittels Inhalation von 5 µg Iloprost, einem synthetischen Prostazyklin-Analogon. Die pharmakologische Testung wird im Rahmen der RHK-Untersuchung bei Patienten mit PAH durchgeführt und ist vor dem Start einer gezielten medikamentösen Therapie zu empfehlen. Sie hilft, die Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie mit hochdosierten Calciumantagonisten profitieren.

Als Responderkriterien wurde die akute Abnahme des mPAP > 10 mmHg mit Erreichen eines mPAP < 40 mmHg ohne Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV = Schlagvolumen * Herzfrequenz / Körperoberfläche) definiert (Galiè et al., 2009; Rich et al., 1992). Das Vorliegen eines mittleren pulmonalarteriellen Drucks von mindestens 25 mmHg, unabhängig vom gemessenen PCWP, wird als PH bezeichnet. Ab einem mPAP von 25 mmHg kombiniert mit dem Vorliegen eines PCWP von unter 15 mmHg kann die Diagnose präkapilläre PH gestellt werden (Humbert et al., 2006; Peacock et al., 2007). In diesen Fällen werden als Ausschlussdiagnostik der PAH eine computertomografische Untersuchung der Lunge, eine Ventilations-Perfusions-Szintigrafie, eine Schlaf-Apnoe-Untersuchung, eine Ultraschalluntersuchung der Leber und weitere Laboruntersuchungen durchgeführt.

Die Diagnose PAH wird über den Ausschluss der bekannterweise zu einer PH führenden Grunderkrankungen gestellt und kann nur über die geschilderte Stufendiagnostik (vergl. dazu Abbildung 4) und vor allem die Rechtsherzkatheter-Untersuchung erfolgen.

Therapie der PAH

Das für die PAH beschriebene Ungleichgewicht in der Konzentration vasokonstriktiver (z.B. Endothelin) und vasodilatativer Botenstoffe (z.B. Stickstoffmonoxid und Prostazyklin) bzw. die vermehrte Expression der korrespondierenden Rezeptoren im Gefäßbett der Lunge, ist fester Bestandteil der gegenwärtigen Therapiekonzepte bei PAH (Humbert et al., 2004). Demnach kann durch den Einsatz von Prostazyklin-Derivaten und Phosphodiesterase-Hemmern eine Vasodilatation und antiproliferative Wirkung erzielt werden, während der vasokonstriktive und proliferative Effekt des Endothelin-1 durch Blockade der Endothelin A- und B-Rezeptoren vermindert werden kann. Therapiekonzepte, die den Einsatz von frühen angiogenetischen Vorläuferzellen vorsehen, waren bisher im Tierversuch nicht erfolgreich (Mirsky et al., 2011).

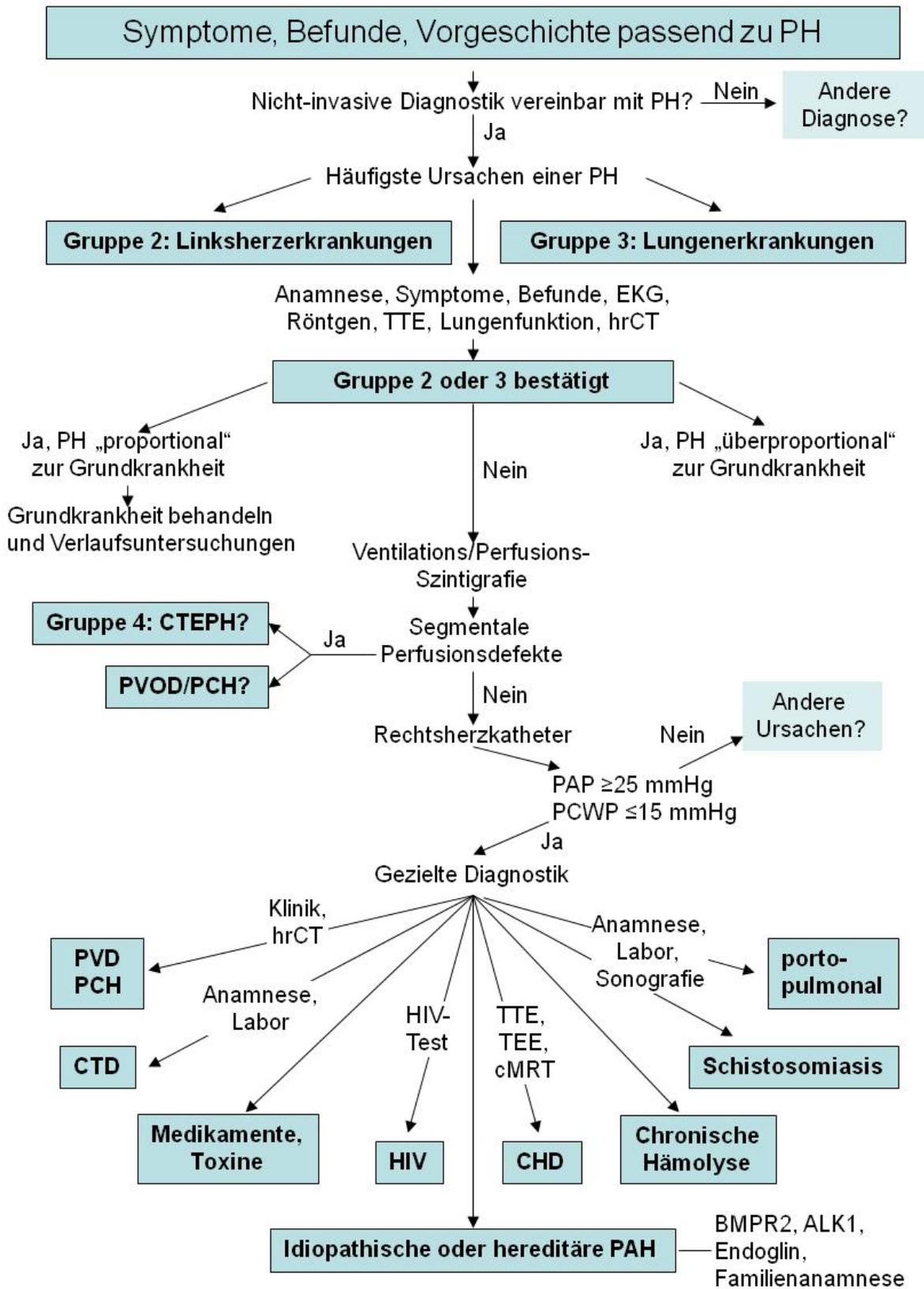


Abb. 4: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine PAH (modifiziert nach Grüning et al., 2010)

1.3 PH bei Dialysepatienten: Eine Übersicht

In der Erforschung der pulmonalen Hypertonie bei chronischer Nierenerkrankung lässt sich nur auf einen relativ kurzen Zeitraum von zehn Jahren zurückblicken. Zwar wurde eine Koinzidenz bzw. Assoziation von dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und pulmonaler Hypertonie bereits vermutet, die wesentlichen Beiträge zur systematischen Aufarbeitung leistete aber zuerst die interdisziplinäre Arbeitsgruppe um den israelischen Pulmonologen Mordechai Yigla.

Nachdem in einer 671 Patienten umfassenden epidemiologischen Studie im Jahr 2000 ein vermehrtes Auftreten von PH bei Dialysepatienten beschrieben wurde (mit echokardiografisch abgeschätzten PA-Drücken von größer oder gleich 35 mmHg) (Yigla et al., 2000), folgte 2003 eine klinische Studie mit der Frage nach der Häufigkeit des Auftretens einer PH bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Vorliegen einer pulmonalen oder kardialen Grunderkrankung. Diese Untersuchung war in mehrfacher Hinsicht richtungsweisend und hat eine Reihe von Untersuchungen nach sich gezogen, die maßgeblich zum Verständnis der Pathophysiologie und Neubewertung der PH als Risikofaktor für das Überleben von Hämodialysepatienten beigetragen hat.

Insgesamt 75 Patienten wurden mittels Herzultraschall und Abschätzung des PA-Drucks nach der Bernoulli-Formel untersucht. Es wurden Hämodialysepatienten (n=58), Peritonealdialysepatienten (n=5) sowie Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz im Stadium 4 bis 5 (n=12) eingeschlossen.

40 % der Hämodialysepatienten, keiner der Peritonealdialysepatienten und einer der Prä-Dialyse-Patienten zeigten PA-Drücke von größer oder gleich 35 mmHg. Die PH-Kohorte zeigte im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit normwertigen PA-Drücken mehrere interessante Unterschiede: Das Herzzeitvolumen war signifikant höher, der Hämoglobinwert signifikant niedriger und die Mortalität in der PH-Gruppe war mehr als dreifach erhöht (Yigla et al., 2003).

Um den Zusammenhang von Nierenerkrankung und PH bzw. den von Hämodialyse (HD) und PH näher zu beleuchten und auf die zugrunde liegende Pathophysiologie zu schließen, erfolgten Subgruppenanalysen bei Patienten vor und nach Hämodialysebeginn (n=5), vor und nach AV-Fistel-Kompression (arterio-venöse-Fistel) (n=4) sowie vor und nach einer Nierentransplantation (n=5).

Es zeigten sich ein signifikanter Anstieg des PAP nach Aufnahme der Hämodialysetherapie, ein Abfall des PAP und des Herzzeitvolumens nach Shuntkompression sowie eine Normalisierung der PA-Drücke aller nierentransplantierten Patienten, bei denen vor der Transplantation eine PH bestand.

Es wurde diskutiert, ob die Niereninsuffizienz mit Anämie, Volumenüberladung, möglichen Veränderungen der Gefäßelastizität bei sekundärem Hyperparathyreoidismus und erhöhten Endothelin-1-Spiegeln oder die Auswirkungen des Dialysezugangs (Linksrechts-Shunts) mit Erhöhung des Herzzeitvolumens Hintergrund der erhobenen Daten sein könnten. Die abschließend formulierte Hypothese lautete, dass abseits von Volumeneffekten durch den Dialysezugang die pathophysiologischen Veränderungen bei Auftreten der Dialysepflichtigkeit und nach einer Transplantation eine entscheidende Rolle spielen (Yigla et al., 2003).

In den Folgejahren wurde diese Hypothese mit unterschiedlichen Fragestellungen überprüft. Zunächst konnte im Jahr 2004 gezeigt werden, dass eine Verkalkung des pulmonalarteriellen Gefäßbettes bei Hämodialysepatienten nicht mit einer erhöhten Inzidenz einer PH assoziiert war. Szintigrafische Messungen ergaben keine Unterschiede bei Patienten mit und ohne PH hinsichtlich der Aufnahme von $^{99m}\text{Tc-MDP}$ (Yigla et al., 2004).

Untersuchungen der mit Hämodialyse und/oder Niereninsuffizienz einhergehenden Störungen des Stoffwechsels von Endothelin-1 und Stickoxid zeigten erhöhte Endothelin-1- und erniedrigte Stickoxid-Serumspiegel bei Hämodialysepatienten mit PH (echokardiografisch geschätzt). Vom Ungleichgewicht vasokonstriktiver und -dilatativer Substanzen wurde auf einen möglicherweise erhöhten pulmonalarteriellen Gefäßtonus als Ursache der PH geschlossen. Außerdem konnten in größeren Patientenkollektiven erneut eine zeitweise Normalisierung des Herzzeitvolumens und der PA-Drücke nach Shuntkompression bzw. eine Normalisierung der PA-Drücke nach Nierentransplantation gezeigt werden (Nakhoul et al., 2005).

In einer monozentrischen epidemiologischen Studie zur Inzidenz der PH zeigte diese Arbeitsgruppe, dass die terminale Niereninsuffizienz mit Hämodialysetherapie nach den Lungenerkrankungen selbst (31 %) und den Kollagenosen (19 %) mit 13 % die dritthäufigste Erkrankung ist, die mit PH assoziiert ist. Untersucht wurden 191 Patienten mit nicht invasiven Messungen bei erhöhten PA-Drücken (Fruchtler et al., 2008).

Subklinisch erhöhte PA-Drücke bei chronisch niereninsuffizienten Patienten waren in einer Gruppe von 12 Patienten zu 42 % mit der Entwicklung einer PH nach Aufnahme der Hämodialysetherapie assoziiert. Die Autoren empfahlen deshalb dopplerechokardiografische Voruntersuchungen und ggf. eine Entscheidung zugunsten der Peritonealdialysetherapie (PD) bei diesen Patienten (Yigla et al., 2008). Diese Empfehlung gewann durch eine später veröffentlichte Untersuchung zur Sterblichkeit unter Hämodialysepatienten mit PH an Gewicht. Es konnte gezeigt werden, dass das Bestehen einer PH vor Beginn einer Hämodialysetherapie und das Auftreten danach eine Voraussage hinsichtlich der Sterblichkeit möglich macht und als unabhängiger Faktor einen vergleichbar großen Einfluss wie schwere kardiale Gefäßerkrankungen hat. Überlebensanalysen von Hämodialysepatienten mit PH zeigten 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten von 79, 42 und 25 %, Hämodialysepatienten ohne PH zeigten im entsprechenden Zeitraum ein Überleben von 97, 79 und 66 %. In dieser Studie wurden Daten von 127 Hämodialysepatienten ausgewertet (vergleiche Abbildung 5; Yigla et al., 2009).

Seither wurden die Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz der PH bei Hämodialysepatienten durch mehrere Autoren bestätigt (Acarturket et al., 2008; Mousavi et al., 2008; Ramasubbu et al. 2010). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, daran zu erkranken, signifikant pro Lebensjahr (Harp et al., 2005) und mit der Dauer der Abhängigkeit von einem Nierenersatzverfahren (Bozbas et al., 2009) zunahm. Somit gelang es den Autoren, die Bedeutung hinsichtlich der Prognose, die hohe Prävalenz der PH bei Hämodialysepatienten und die Risikofaktoren für das Auftreten einer PH zu klären. Ebenso wurden erstmals pathophysiologische Ansätze, wie z.B. das Ungleichgewicht vasokonstriktiver und vasodilatatorischer Substanzen oder die Auswirkungen eines renalen Hyperparathyreoidismus auf das pulmonalarterielle Gefäßbett, formuliert. Daraus konnten Therapieansätze, wie z.B. der Einsatz von Endothelin-1-Antagonisten oder die kritische Auswahl eines passenden Nierenersatzverfahrens abgeleitet werden.

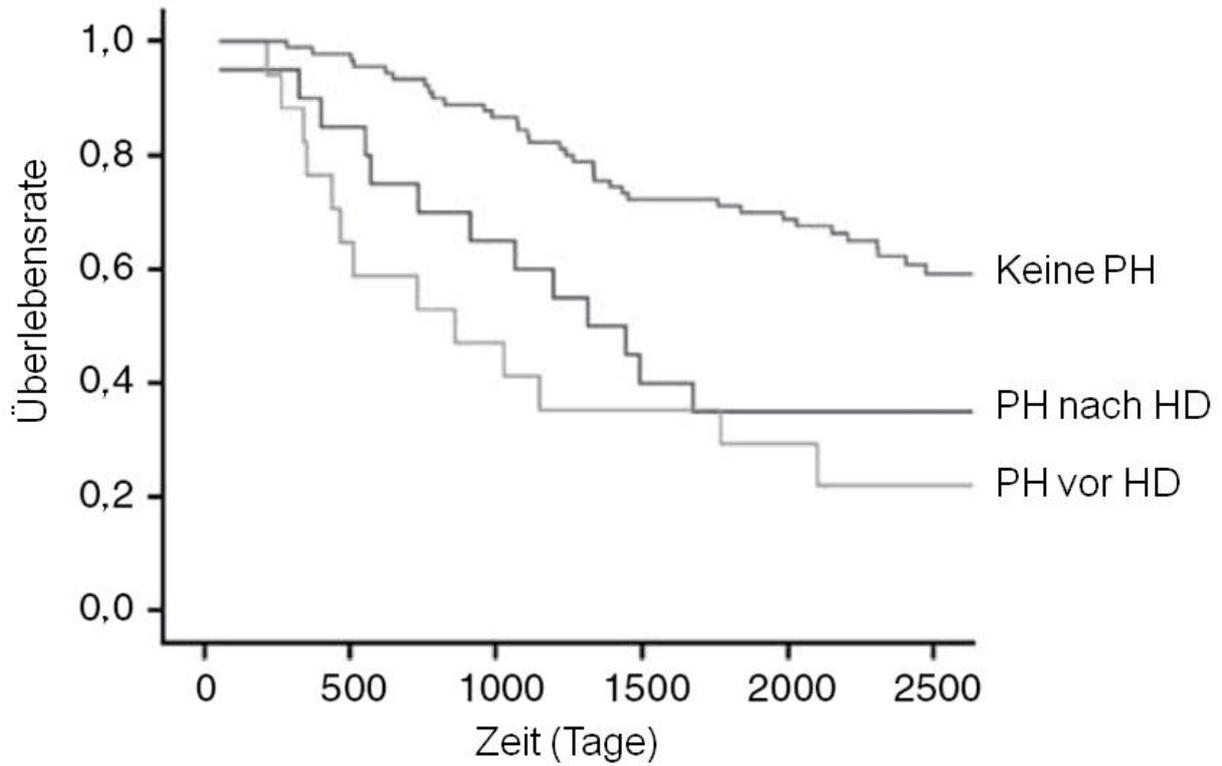


Abb. 5: Überlebensrate unter Hämodialysepatienten mit und ohne PH (modifiziert nach Yigla et al., 2009)

1.4 Ziel der Studie

Auf der Grundlage nicht invasiver Messungen gilt die PH bei chronischer Niereninsuffizienz trotz sehr stark variierender Prävalenzen in den beschriebenen Publikationen bereits als unabhängiger Prädiktor der Mortalität (Abdelwhab et al., 2008; Yigla et al., 2009).

Eine dem Goldstandard entsprechend, invasiv ermittelte Prävalenz der PH bei dem beschriebenen Patientenkollektiv wurde bislang nicht publiziert und soll in dieser Studie erstmals ermittelt werden. Ein weiteres Ziel ist die Charakterisierung der PH als prä- oder postkapilläre PH.

Die Sensitivität und Spezifität der nicht invasiven Messungen bei Nierenkranken sind bislang nicht gegen den Goldstandard, die Rechtsherzkatheteruntersuchung, validiert worden. Daher ist es auch Ziel der vorliegenden Studie, die Wertigkeit der nicht-invasiven Diagnostik der PH und PAH festzustellen.

Die Klärung der genannten Fragestellungen könnte eine Grundlage für zukünftige Diagnosestandards, Risikobewertungen und Therapieempfehlungen darstellen.

2 Methoden

Diese monozentrische, prospektive Studie wurde an der Universitätsklinik Bonn in Zusammenarbeit der Medizinischen Kliniken und Polikliniken I und II durchgeführt. Es wurden fortlaufend Patienten, die sich zur Behandlung in den Kliniken vorstellten, im Stadium 4 und 5 der chronischen Niereninsuffizienz erfasst und hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Der Einschluss von Patienten in diese Untersuchung erfolgte nach einem positiven Votum durch die zuständige Ethikkommission (Ethikkommission der Universität Bonn, Antrag 061/2009) und nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung seitens der Patienten. Die Studie wurde nach den Maßgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Stadium 4 oder 5 mit einem Serum-Kreatinin-Wert von $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ (entsprechend 2,26 mg/dl) bzw. einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von kleiner oder gleich $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ errechnet nach der MDRD4-Formel.

Die Erstdiagnose der Nierenerkrankung lag mindestens ein Jahr zurück. Eingeschlossen wurden solche Patienten, die keine Nierenersatztherapie benötigen und solche, die bereits mittels Hämodialyse behandelt wurden.

Weiterhin erfolgte der Einschluss in die Untersuchung ab einem Mindestalter von 18 Jahren und bei Vorliegen von Dyspnoe \geq WHO-Grad II (siehe Tabelle 5), die nicht durch andere Erkrankungen erklärbar war (siehe auch Ausschlusskriterien).

Tab. 5: WHO-Klassifikation der klinischen Einteilung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie. In Anlehnung an die NYHA-Klassifikation der Dyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz

WHO-Grad I	Keine körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
WHO-Grad II	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei alltäglicher körperlicher Belastung.
WHO-Grad III	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung.
WHO-Grad IV	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

2.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden eine schwer einstellbare arterielle Hypertonie (mit mittleren arteriellen Blutdrücken von ≥ 160 zu 100 mmHg), aktuell bestehende maligne Erkrankungen, Schwangerschaft oder eine linksventrikuläre Auswurfraction < 50 % der Norm festgelegt. Weiterhin führten eine Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz $>$ Grad II oder eine Mitral- oder Aortenklappenöffnungsfläche $< 1,5$ m² zum Ausschluss von einer Studienteilnahme. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten, die unter einer Myo-, Endo- oder Perikarditis, einer Anämie (Hämoglobinwert < 10 g/dl), einer schweren, chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (forcierte expiratorische Vitalkapazität/Sekunde < 60 % des Normwertes), einer Lungenfibrose, oder bekanntermaßen unter einer PAH litten.

Eine Behandlung mit Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war nicht zulässig.

2.3 Basisdiagnostik und Anamnese

Es wurde eine vollständige Anamnese, einschließlich der Erfassung der (immunsuppressiven) Medikation, der Dauer der Nierenerkrankung vor dem Beginn der Hämodialysebehandlung und des Zeitraums seit Beginn der Hämodialysebehandlung erstellt. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Anamnese hinsichtlich klinischer Beschwerden gewidmet.

Eine körperliche Untersuchung, einschließlich der Körpergröße, des Körpergewichts sowie des Zielgewichts nach der Hämodialyse und der Blutdruck zum Untersuchungszeitpunkt wurden dokumentiert.

Wir führten ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm, eine transthorakale Echokardiografie und eine Ganzkörperplethysmografie durch.

An Laboruntersuchungen wurden Analysen des Blutbildes, des Serumkalium- und -Natrium-Spiegels, der Serumkonzentration an Aspartat- und Alanin-Aminotransferase sowie des Serumkreatinin-Spiegels und Harnstoffgehaltes durchgeführt.

2.4 Transthorakale Herzultraschalluntersuchung

Alle Patienten wurden durch denselben, erfahrenen Facharzt (Dr. C. Hammerstingl) mit demselben Ultraschallgerät (iE33 Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) am Tag des Rechtsherzkatheters untersucht. Kriterium für die Diagnose einer PH war das Vorliegen eines systolischen PAP von mindestens 30 mmHg.

2.5 Rechtsherzkatheter

Alle eingeschlossenen Patienten wurden mittels Rechtsherzkatheter untersucht. Hämodialysepatienten wurden vor und nach der Therapie am selben Tag untersucht, sofern in der ersten Untersuchung eine PH festgestellt wurde.

Gemessen wurden der pulmonalkapilläre Verschlussdruck, der rechtsventrikuläre systolische und diastolische Druck, sowie die Sauerstoffsättigung in allen untersuchten Abschnitten. Errechnet wurden außerdem der linksventrikuläre enddiastolische Druck, der Herzindex sowie der Lungengefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen nach dem Fick'schen Prinzip.

Als PH wurde ein mittlerer pulmonalarterieller Druck von mindestens 25 mmHg unabhängig vom gemessenen PCWP bezeichnet. Ab einem mPAP von 25 mmHg kombiniert mit dem Vorliegen eines PCWP von unter 15 mmHg wurde die Diagnose präkapilläre PH gestellt. Dann folgten ggf. als Ausschlussdiagnostik der PAH eine computertomografische Untersuchung und eine Ventilations-Perfusions-Szintigrafie der Lungen, eine Schlaf-Apnoe-Untersuchung, eine Ultraschalluntersuchung der Leber und weitere Laboruntersuchungen.

Ein Vasoreaktivitätstest zur Prüfung auf Empfindlichkeit der PH gegenüber Prostanoiden erfolgte durch eine Inhalation von 5 µg Iloprost, einem synthetischen Prostazyklin-Analogen. Ein positives Ergebnis war ein mPAP-Abfall von mindestens 10 mmHg auf absolut unter 40 mmHg bei stabilem Herzindex.

2.6 Statistische Verfahren

Die Datenbanken und die statistischen Analysen wurden mithilfe der deutschen Version 17.0 von SPSS (IMB, München) erstellt. Die Angaben für kategoriale Werte erfolgen als Prozentangaben sowie als Mittelwerte mit entsprechenden Standardabweichungen. Die Gruppenvergleiche wurden unter Einsatz des Student's-t-Tests und des Mann-Witney-U-Tests durchgeführt. Zur Ermittlung der Häufigkeiten der kategorialen Parameter wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt. Zweiseitige bivariate Korrelationen erfolgten mittels des Pearson-Koeffizienten. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0.05$ angesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangscharakteristika der Studienpopulation

Zwischen November 2009 und Oktober 2010 wurden 127 aufeinanderfolgende Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in den Stadien 4, 5 und 5d mit Dyspnoe-Ausprägung vom WHO-Grad II oder mehr, die nicht durch andere Erkrankungen erklärbar war, im Herzultraschall auf Hinweise für eine PH untersucht. 73 davon waren Dialysepatienten, 54 Patienten bedurften keiner Hämodialysetherapie.

Von den 127 Patienten erfüllten 65 mindestens ein Ausschlusskriterium, davon lehnten 42 Patienten eine Studienteilnahme ab, bei sieben Patienten zeigte sich in der initialen Echokardiografie eine linksventrikuläre Auswurffraktion von unter 50 %. In zwei weiteren Fällen lag eine maligne Erkrankung vor und acht Patienten wiesen eine schwere arterielle Hypertonie auf. Sechs Patienten verstarben, bevor eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt werden konnte.

Eingeschlossen werden konnten 62 Patienten, die die entsprechenden Kriterien erfüllten und einer Teilnahme zustimmten. In Tabelle 6 sind die medizinischen und demografischen Eigenschaften der Gruppen zusammengefasst. Enthalten sind die Daten von 31 Hämodialyse-abhängigen Patienten (Gruppe 1) und 31 nicht Dialyse-abhängigen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (Gruppe 2).

Gruppenunterschiede

Die beiden Gruppen unterschieden sich in mehreren Punkten hinsichtlich Ihrer Zusammensetzung signifikant. Die Patienten in Gruppe 1 waren im Mittel 8 Jahre jünger als die der Gruppe 2, der Body-Mass-Index (BMI=Gewicht/Körpergröße in Metern²) in Gruppe 1 war signifikant erniedrigt, der mediane Abstand zwischen Studieneinschluss und erstmaliger Diagnose einer Niereninsuffizienz lag in Gruppe 1 bei 4,9 und in Gruppe 2 bei 1,5 Jahren. In Gruppe 1 wurden signifikant mehr Patienten mit Kalzium-Kanal-Blockern behandelt (vergleiche Tabelle 6).

Tab. 6: Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer

Eigenschaften	Gruppe 1 (HD)	Gruppe 2 CKD 4-5	p-Wert
Anzahl	31	31	
Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt	65,3 ± 7,4	73,6 ± 9,5	<0,001
Geschlecht (% weiblich)	35	48	0,303
BMI (kg/m ²)	24,0 ± 3,5 (nach HD)	26,8 ± 5,17	0,015
GFR (angegeben nach MDRD4 in ml/min)	n.a.	21,94 ± 4,37	n.a.

CKD Grunderkrankung (%)	Gruppe 1 (HD)	Gruppe 2 CKD 4-5	p-Wert
Diabetes mellitus	10 (32 %)	13 (42 %)	0,430
Arterielle Hypertonie	4 (13 %)	7 (23 %)	0,319
Glomerulonephritis	3 (10 %)	5 (16 %)	0,449
ADPKD (autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung)	4 (13 %)	0 (0 %)	0,039
andere (auch unklare)	10 (32 %)	6 (19 %)	2,246
Zeitlicher Verlauf in Jahren			
seit der Erstdiagnose CKD	4,9 ± 3,8	1,5 ± 12,2	<0,001
seit der ersten Hämodialysetherapie	3,8 ± 3,5	n.a.	n.a.

Komorbiditäten	Gruppe 1 (HD)	Gruppe 2 CKD 4-5	p-Wert
Zerebrale Gefäßerkrankungen	4 (13 %)	8 (26 %)	0,199
Myokardinfarkt	4 (13 %)	6 (19 %)	0,490
Koronare Herzerkrankung	10 (32 %)	13 (42 %)	0,430
Perkutane angioplastische Intervention	8 (26 %)	10 (32 %)	0,258
Aortokoronare Bypässe	2 (7 %)	3 (10 %)	0,416
Tumorerkrankung	2 (7 %)	0 (0 %)	0,151
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	4 (13 %)	4 (13 %)	1,0
Vorhofflimmern	13 (42 %)	19 (61 %)	0,127
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD I-II°)	9 (29 %)	9 (29 %)	1,0
Diabetes mellitus	12 (39 %)	12 (39 %)	1,0
davon unter Insulintherapie	8 (26 %)	8 (26 %)	1,0
Arterielle Hypertonie	17 (55 %)	19 (61 %)	0,203
Raucher (jetzt und vormals)	19 (61 %)	19 (61 %)	1,0

Bestehende Medikation in %	Gruppe 1 (HD)	Gruppe 2 CKD 4-5	p-Wert
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten	21 (68 %)	19 (61 %)	0,596
Kalzium-Kanalblocker	11 (35 %)	3 (10 %)	0,015
ACE-Hemmer	13 (42 %)	13 (42 %)	1,0
AT-1 Antagonisten	4 (16 %)	4 (13 %)	1,0
Statine	23 (75 %)	24 (77 %)	0,767

3.2 Herzultraschall-Untersuchung

Bei allen 62 Patienten wurde direkt vor der Herzkatheteruntersuchung eine Herzultraschalluntersuchung durchgeführt. In Tabelle 7 sind die erhobenen Daten dargestellt. Dabei zeigte sich in der Gruppe 1 vor der Hämodialyse bei 71 % (22 von 31) der Patienten ein systolischer PAP von mindestens 30 mmHg. In der späteren RHK-Untersuchung konnte im Vergleich bei 81 % der Patienten (25 von 31) eine PH (PAP > 25 mmHg) nachgewiesen werden.

Bei 72 % (18 von 25) der später im RHK PH-positiven Patienten mit einem mPAP >25 mmHg zeigte sich im Herzultraschall ein sPAP >30 mmHg.

In der Gruppe 1 nach der Hämodialyse wiesen 60 % (15 von 25) der Patienten einen sPAP >30 mmHg im Herzultraschall auf. Im Herzkatheter wurde hingegen bei 96 % (24 von 25) der Patienten eine PH mit einem mPAP >25 mmHg festgestellt.

Damit lag die Übereinstimmung zwischen Herzultraschall und RHK vor der HD bei 88 % und nach der HD bei 72 % (vergleiche Abbildung 6).

Bei 77 % der Patienten aus Gruppe 2 (24 von 31) wurde im Herzultraschall ein sPAP \geq 30 mmHg festgestellt, das entsprach den im Rechtsherzkatheter beschriebenen Fällen mit einem mPAP \geq 25 mmHg (Übereinstimmung 100 %, vergleiche Abbildung 8).

Tab. 7: Messergebnisse transthorakaler Herzultraschall

	Gruppe 1	Gruppe 1 mPAP ≥ 25mmHg		p-Wert	Gruppe 2	p-Wert	p-Wert	p-Wert
	Vor HD	Vor HD	Nach HD	vor HD vs. nach HD		vor HD vs. keine HD	mPAP ≥30 mmHG: vor HD vs. keine HD	mPAP ≥30 mmHg nach HD vs. keine HD
	n=31	n=25	n=25		n=31			
Herzultraschall (TTE)								
PAP syst. (mmHg)	43 ± 16	44 ± 16	37 ± 13	<0,001	43 ± 13	0,908	0,679	0,122
Anzahl mit PAPsyst ≥30 mmHg	22/31 (71 %)	18/25 (72 %)	15/25 (60 %)	0,370	24/31 (77 %)	0,562	0,642	0,159
LVEF (%)	59 ± 12	61 ± 12	60 ± 11	0,870	56 ± 6	0,170	0,057	0,121
Perikarderguss	0	0	0	1,0	0	1,0	1,0	1,0

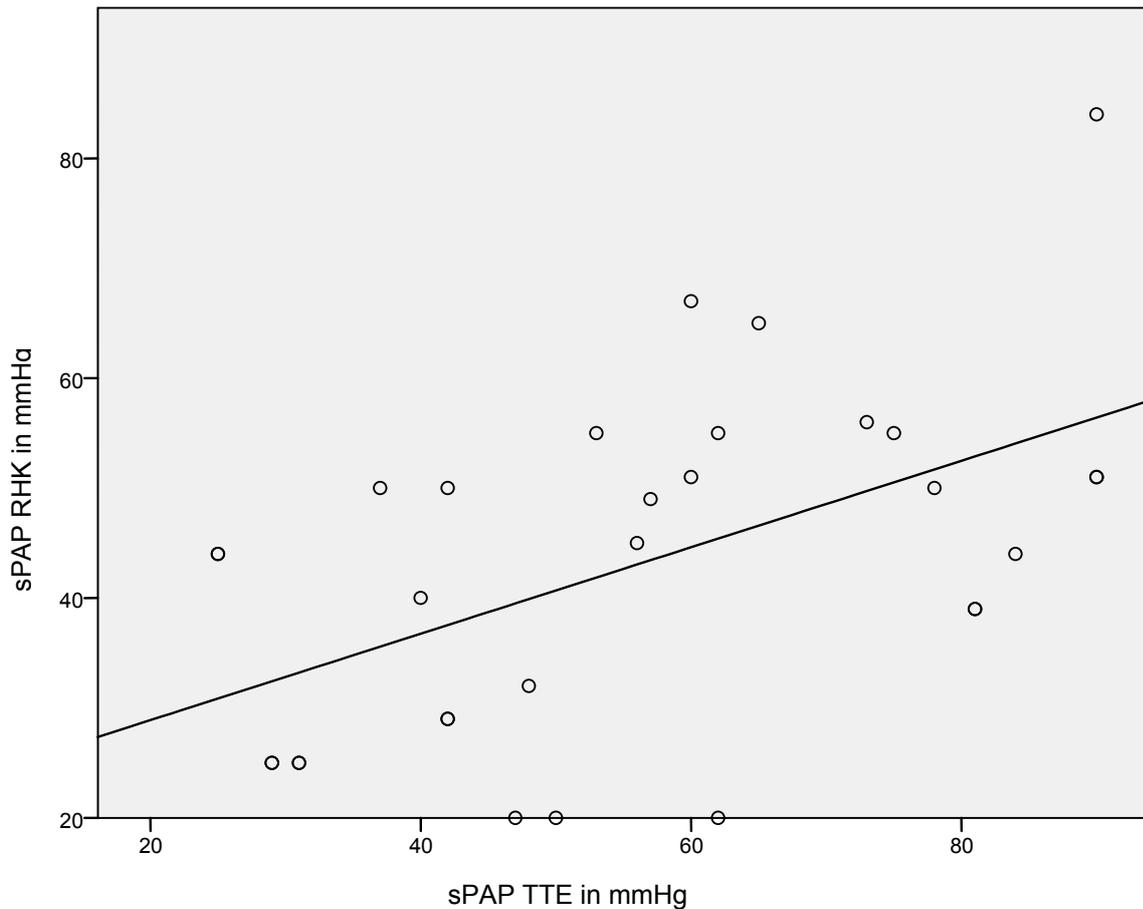


Abb. 6: Korrelation der gemessenen systolischen pulmonal arteriellen Drücke von Herzultraschall und Herzkatheter ($r=0,527$)

3.3 Rechtsherzkatheter-Untersuchung

Bei allen 62 Patienten wurde ein Rechtsherzkatheter durchgeführt, die erhobenen Daten sind in Tabelle 8 dargestellt.

In Gruppe 1 wurde vor und nach der Hämodialysebehandlung ein Rechtsherzkatheter durchgeführt, sofern in der ersten Untersuchung ein mPAP ≥ 25 mmHg gemessen wurde. Das war bei 25 Patienten der Fall, bei sechs Studienteilnehmern konnte eine PH/PAH initial ausgeschlossen werden und es erfolgte keine zweite Untersuchung.

In Gruppe 1 lag vor der Hämodialysebehandlung in 81 % der Fälle (25 von 31 Patienten) eine PH vor. In Gruppe 2 zeigte sich im Rechtsherzkatheter in 77 % der Fälle eine PH (24 von 31 Patienten).

In der Rechtsherzkatheter-Untersuchung nach der HD in Gruppe 1 lag die Prävalenz einer PH bei 96 % (24 von 25 Patienten). Es lagen 20 Fälle einer postkapillären PH und vier Fälle einer präkapillären PH vor.

Wir konnten einen signifikanten Abfall ($p < 0.001$) des systolischen PAP nach der Hämodialysebehandlung von 62 ± 18 auf 55 ± 17 mmHg und eine Verminderung des PCWP von 25 ± 8 auf 20 ± 6 mmHg ($p < 0.001$) beobachten. Auch der mPAP sank nach der Durchführung der Hämodialyse von 42 ± 13 mmHg auf 36 ± 12 mmHg ($p < 0.001$).

Die beschriebenen vier Fälle einer präkapillären PH konnten erst nach der Hämodialysetherapie identifiziert werden und keiner dieser Patienten zeigte einen positiven Vasoreaktivitätstest.

In Gruppe 2 konnte in 71 % der Fälle (22 von 31 Patienten) eine postkapilläre PH diagnostiziert werden, eine präkapilläre PH bei negativem Vasoreagibilitätstest stellten wir bei 6 % (2 von 31) der Patienten fest.

Die hämodynamischen Charakteristika beider Gruppen sind in Tabelle 8 dargestellt, zusätzlich war nur der erhöhte Herzindex in Gruppe 1 signifikant unterschiedlich zu Gruppe 2 ($p = 0.005$).

Messergebnisse Rechtsherzkatheter

	Gruppe 1	Gruppe 1 mPAP ≥ 25 mmHg		p-Wert	Gruppe 2	p-Wert	p-Wert	p-Wert
	Vor HD	Vor HD	Nach HD	vor HD vs. nach HD		vor HD vs. keine HD	mPAP ≥25 mmHG: vor HD vs. keine HD	mPAP ≥25 mmHg nach HD vs. keine HD
Rechtsherzkatheter								
PAP syst. (mmHg)	56 ± 21	62 ± 18	55 ± 17	<0,001	52 ± 15	0,324	0,019	0,456
PAP diast. (mmHg)	27 ± 13	30 ± 11	26 ± 10	<0,001	25 ± 9	0,543	0,053	0,559
mPAP (mmHg)	38 ± 15	42 ± 13	36 ± 12	<0,001	35 ± 11	0,315	0,025	0,573
PCWP (mmHg)	23 ± 9	25 ± 8	20 ± 6	<0,001	22 ± 8	0,917	0,263	0,255
PH	25/31 (81 %)	25/25 (100 %)	24/25 (96 %)	0,327	24/31 (77 %)	0,755	0,011	0,048
präkapilläre PH	0 (0 %)	0 (0 %)	4/25 (16 %)	0,043	2/31 (6 %)	0,151	0,196	0,251
postkapilläre PH	25/31 (81 %)	25/25 (100 %)	20/25 (80 %)	0,012	22/31 (71 %)	0,374	0,003	0,438
RAP (mmHg)	14 ± 8	13 ± 9	13 ± 9	1,0	13 ± 6	0,788	0,167	0,167
PVR (dyn · sec · cm ⁻⁵)	345 ± 360	403 ± 378	400 ± 398	0,716	325 ± 340	0,828	0,422	0,451
CI (l/min/m ²)	2,43 ± 0,79	2,28 ± 0,65	2,28 ± 0,76	0,700	1,94 ± 0,53	0,005	0,033	0,028
TPG (mmHg)	15 ± 10	18 ± 10	17 ± 11	0,142	12 ± 9	0,227	0,057	0,079

Tab. 8:

3.4 Prävalenz der präkapillären PH

In beiden Gruppen zusammen lagen sechs Fälle einer präkapillären PH vor. Nach Erweiterung um die notwendige Ausschlussdiagnostik konnte in drei Fällen keine Ursache für eine PH gefunden werden und die Verdachtsdiagnose PAH (Dana Point Klassifikation Gruppe 1) bzw. einer pulmonalen Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus (Dana Point Klassifikation Gruppe 5.4) gestellt werden. Alle stammten aus Gruppe 1. Das entspricht einer Prävalenz von 12 % (3/24 PH Patienten) in Gruppe 1 nach HD. Diese Patienten zeigten im Herzultraschall alle eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion (dLVF) Grad I oder II entsprechend der gemeinsamen Klassifikation der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaften für Echokardiografie vor (Nagueh et al., 2009).

Die klinischen Charakteristika und Resultate der Rechtsherzkatheter-Untersuchungen der Patienten, bei denen eine präkapilläre PH diagnostiziert werden konnten, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Die im Studienprotokoll und in Anlehnung an die geltenden fachgesellschaftlichen Empfehlungen vorgesehene weitere Ausschlussdiagnostik bestehend aus einer Computertomografie und einer Ventilations-Perfusions-Szintigrafie der Lunge, einer Schlaf-Apnoe-Diagnostik, einer Ultraschalluntersuchung der Leber und oben genannten Laboruntersuchungen bestätigte die Diagnose PAH bzw. PH (Dana Point Gruppe 1 bzw. 5.4) bei drei Patienten und schloss eine PAH wegen zugrunde liegender Lungenerkrankung und/oder Hypoxie in drei weiteren Fällen aus (Dana Point Gruppe 3, zwei Patienten mit einer milden Form der PH und einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, ein Patient mit einer milden Form der PH und einer manifesten Schlafapnoe).

Tab. 9: Charakteristika der Patienten mit präkapillärer PH

Patient	HD / keine HD	Geschlecht	Alter	mPAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	TPG (mmHg)	CI (l/min/m ²)	PVR (dyn · sec · cm ⁻⁵)	RAP (mmHg)	dLVF Grad	Mögliche Ursache der präkapillären PH
1	HD	M	75	40	12	28	1,3	861	6	I	PAH
2	HD	M	79	32	14	18	2,8	282	11	II	Schwere Schlafapnoe
3	HD	W	70	30	12	18	1,9	497	11	II	PAH
4	HD	M	58	56	13	33	0,9	1911	20	I	PAH
5	Keine HD	W	58	29	12	17	1,8	400	6	I	COPD GOLD II
6	Keine HD	M	74	41	13	28	2,8	373	7	I	COPD GOLD II

4 Diskussion

Prävalenzen der post- und präkapillären PH

In den Herzultraschall- und Rechtsherzkatheteruntersuchungen zeigten sich übereinstimmend sehr hohe Prävalenzen einer pulmonalen Hypertonie sowohl in der Gruppe der Hämodialysepatienten als auch in der Gruppe der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (vergleiche Abbildung 7).

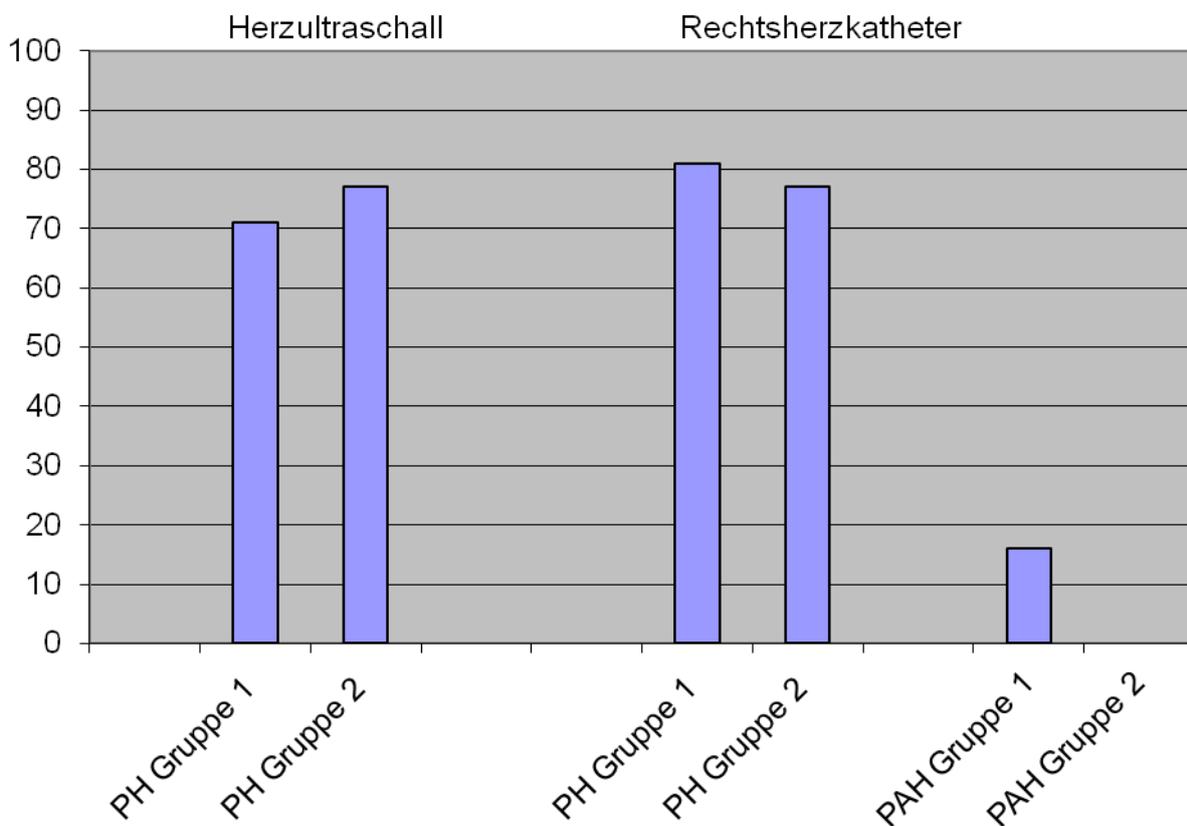


Abb. 7: Prävalenzen der PH und PAH (in %)

Im Herzultraschall zeigte sich ein möglicher Effekt der Hämodialyse auf die pulmonale Hämodynamik, der systolische PAP war nach der Behandlung signifikant niedriger als zuvor ($p=0,001$). Dieser Unterschied war in den Rechtsherzkatheteruntersuchungen nicht signifikant, der Unterschied im mittleren pulmonalarteriellen Druck zwischen den beiden Gruppen war jedoch ($p=0,025$) vor der Hämodialysetherapie signifikant (vergleiche dazu Abbildung 8). Dabei kam es zu keinem Anstieg des transpulmonalen

Druckgradienten, mPAP und PCPW waren vor und nach der Hämodialyse proportional erhöht. Insgesamt zeigte sich in der Abschätzung der PH eine sehr gute Übereinstimmung in Gruppe 2 (100 %) und eine deutlich bessere als in der Literatur beschriebene Übereinstimmung (50 vs. 88 bzw. 72 %) zwischen Herzultraschall und Rechtsherzkatheter. Möglicherweise ist das ein Hinweis auf die hohe Expertise des untersuchenden Facharztes.

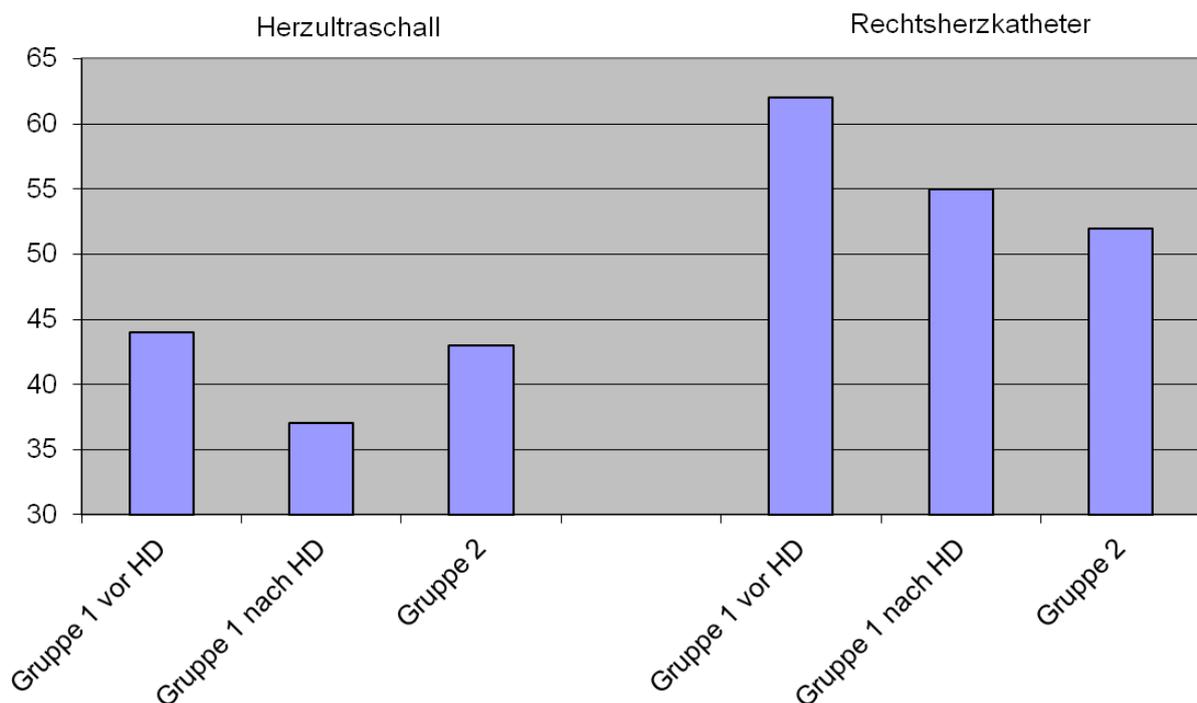


Abb. 8: Mittlere systolische pulmonal arterielle Drücke für Gruppe 1 vor nach HD und für Gruppe 2 jeweils in Echo und RHK.

Die Prävalenz der präkapillären PH war in der Gruppe der Dialysepatienten mit 16 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe (6 %). Nach Ausschluss anderer Ursachen, könnte es sich in den verbliebenen 12 % der Fälle in Gruppe 1 um eine idiopathische PAH, Gruppe 1 nach Dana Point Klassifikation handeln (formal entsprechend der Gruppe 5.4).

Die Ursachen für die gefundenen, deutlich erhöhten Prävalenzen der prä- und postkapillären PH liegen möglicherweise auch in den hart formulierten Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden keine asymptomatischen Patienten und keine Patienten mit

einer Ejektionsfraktion unter 50 % eingeschlossen. In der Vergangenheit wurden in anderen Studien teilweise asymptomatische Patienten eingeschlossen, was niedrigere Prävalenzen zwischen 17 und 56 % zur Folge gehabt haben könnte (Abdelwhab et al., 2008; Bozbass et al., 2009; Havlucu et al., 2007; Ramasubbu et al., 2010; Yigla et al., 2003; Yigla et al., 2009). Erstmals konnten wir in einer Studie zur PH alle Patienten einer invasiven Messung unterziehen und damit den Goldstandard der Diagnostik in der pulmonalen Hämodynamik umsetzen: Die höhere diagnostische Genauigkeit dieser Methode war ein weiterer Grund für die deutlich erhöhten Prävalenzen der PH in dieser Untersuchung.

In den Herzultraschalluntersuchungen der Studienteilnehmer in der Gruppe der nicht durch andere Ursachen erklärbaren präkapillären PH lag bei allen Patienten eine diastolische Dysfunktion I. oder II. Grades entsprechend der gemeinsamen Klassifikation der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaften für Echokardiografie vor (Nagueh et al., 2009) (vergleiche dazu Tabelle 9).

Die Prävalenz der präkapillären, bzw. „out of proportion“ PH war hoch und in 12 % der Fälle (3 von 25) konnte in der Gruppe der Hämodialysepatienten keine andere Ursache herausgearbeitet werden. Daten zur Prävalenz der PAH bei Hämodialysepatienten sind von anderen Autoren bislang nicht publiziert. Die in der vorliegenden Studie nach invasiver Messung festgestellte Prävalenz einer möglichen PAH von 12 % überschreitet die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, die mit zwischen 15 und 50 Fällen pro 1 Million Erwachsene angegeben wird, bei weitem (Galiè et al., 2009; Humbert et al., 2006; Simonneau et al., 2009).

Ein Zusammenhang mit dem Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 bis 5 oder der Hämodialysebehandlung an sich, bzw. dem Vorliegen einer entsprechenden gemeinsamen Prädisposition, erscheint daher wahrscheinlich. In der Literatur finden sich viele zur Pathogenese der PAH beim nierengesunden Patienten analoge Hinweise auf eine reaktive Komponente in der Entstehung einer präkapillären PH bei Niereninsuffizienz. Außerdem zeigt sich, dass viele prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer klassischen PH bei Linksherzbelastung vorliegen.

Pathogenese der pulmonalen Hypertonie bei terminaler Niereninsuffizienz

Die Klärung der Pathogenese einer pulmonalen Hypertonie ist hinsichtlich der therapeutischen Ansätze von besonderer Bedeutung (vergleiche dazu Abbildung 9) und stellt den behandelnden Arzt wie beschrieben vor große Herausforderungen. Die erheblichen kardiovaskulären Komorbiditäten bei terminaler Niereninsuffizienz lassen prinzipiell an eine Vielzahl von Genesen einer PH denken (vergleiche dazu Tabelle 10) und erfordern gleichzeitig eine zügige und präzise Diagnosefindung, um einen optimalen und frühen Therapiezeitpunkt nicht zu verpassen.

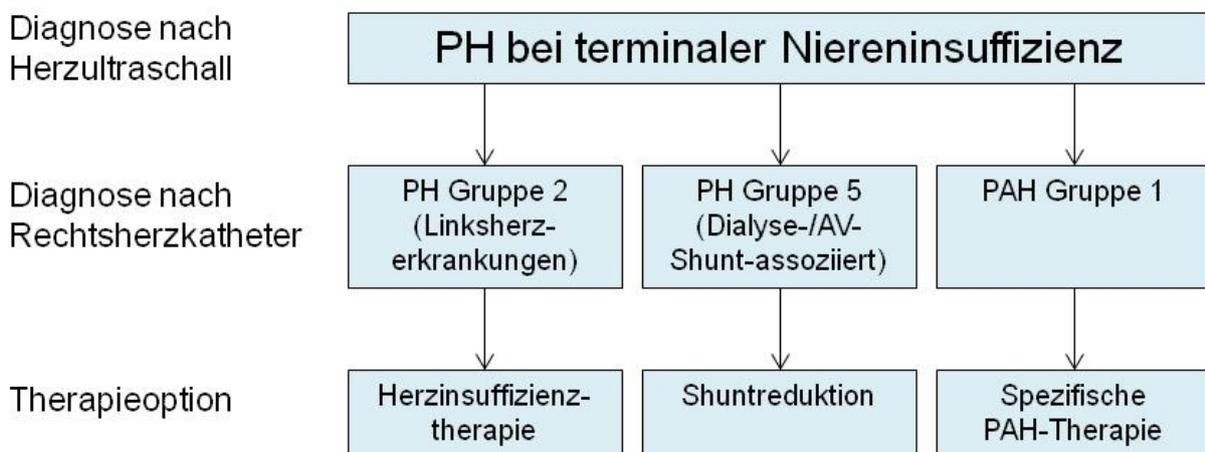


Abb. 9: Therapeutischer Algorithmus bei PH und terminaler Niereninsuffizienz nach Ätiologie (nach Pabst et al., 2011)

Aus verschiedenen Publikationen ist bekannt, dass etwa 50 % der linksventrikulären Dysfunktionen nicht mit einer verminderten Auswurfleistung verbunden sind und etwa die Hälfte dieser Patienten im Herzultraschall keine Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie zeigt (Hogg K et al., 2004; Owan T und Redfield M, 2005). Bei der PAH wurde eine deutlich erhöhte Relaxationszeit beobachtet, die einhergehend mit einer Septumdeviation und -hypertrophie (aufgrund des chronisch erhöhten rechtsventrikulären Drucks) die diastolische Dysfunktion bedingt (Dautermann et al., 1995; Kessler et al., 1993; Willens et al., 1993). In der Gruppe der Patienten mit anderweitig nicht erklärbarer präkapillärer PH lag bei allen Patienten eine diastolische Dysfunktion von Grad I-II vor. Die Unterscheidung zwischen einer PAH und einer PH in Folge einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion kann technisch ein Problem darstellen.

Aus histopathologischen Untersuchungen ist bekannt, dass bei langjähriger PH auf dem Boden einer Herzinsuffizienz und PAH die gleichen Veränderungen vorliegen (Delgado et al., 2005; Pietra et al., 2004). Im Einzelnen konnten jeweils eine Tunica media Hypertrophie und eine Tunica intima Fibrose in Form komplexer obstruktiv-arterieller Läsionen sowie „in situ Thrombosen“ dargestellt werden. Die Vermutung, dass bei gleichen histopathologischen Veränderungen ähnliche hämodynamische Veränderungen vorliegen könnten, liegt daher nahe.

Während für die postkapilläre PH bei einem rein passiven Rückstau in die Lungenstrombahn der TPG (=mPAP-PCWP) mit 12 mmHg normal ist, kann es bei reaktiven Veränderungen als Folge pulmonaler Stauung zu einem überproportionalen Anstieg des mPAP und konsekutiv zu einer Erhöhung des TPG auf über 12 mmHg kommen („out of proportion PH“) (Opitz et al., 2010). Die in dieser Studie identifizierten Fälle einer präkapillären PH zeigten vor der HD einen PCWP von über 15 mmHg bei deutlich erhöhten mPAP-Werten und wären somit Gruppe 2 der PH nach Dana Point Klassifikation zuzuordnen. Nach erfolgter HD mit entsprechender individueller Ultrafiltration war der PCWP ≤ 12 mmHg bei weiterhin deutlich erhöhtem, aber gefallenem mPAP. Der TPG blieb unverändert. Damit ist eine Zuordnung in die Gruppe 2 formal nicht korrekt, die hämodynamischen Kriterien für die Zuordnung der Gruppe 1, PAH sind erfüllt. Die gegenwärtige Nomenklatur lässt eine solche Zuordnung nicht zu. Sie ermöglicht aber, in den beschriebenen Fällen zumindest von einer „out of proportion PH“ (postkapilläre PH, Gruppe 2 Dana Point Klassifikation) zu sprechen, bei der eine präkapilläre (reaktive) Komponente in der Genese der PH vorliegt.

In diesem Zusammenhang kann von einer Demaskierung einer PAH durch die Ultrafiltration gesprochen werden. Prinzipiell ähnliche Empfehlungen, in Zweifelsfällen während des Rechtsherzkatheters eine Volumen- oder physische Belastung durchzuführen, um eine Linksherzbelastung auszuschließen (= ausbleibender Anstieg des PCWP), werden diskutiert, sind aber bislang nicht ausreichend standardisiert worden (Rosenkranz et al., 2010). Zu bemerken ist weiterhin, dass man umgekehrt auch diskutieren könnte, ob Störungen des Flüssigkeitshaushalts bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz mit entsprechend reduzierter Eigendiurese eine postkapilläre PH maskieren. Klappenvitien als Ausdruck oder Folge erhöhter PA-Drücke waren bei HD Patienten häufiger als bei PD-Patienten zu beobachten (Fabbian et al., 2011; Yigla et al., 2009).

Dennoch wird auch bei im Mittel deutlich jüngeren Peritonealdialysepatienten mit einer kürzer bestehenden chronischen Niereninsuffizienz eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einer PH zu erkranken, beschrieben (Kumbar et al., 2007; Nakhoul et al., 2005).

Neben der diastolischen Herzinsuffizienz, die wie beschrieben im untersuchten multimorbiden Patientenkollektiv häufig ist und Herzklappenvitien, sind Dialyse- oder Niereninsuffizienz-spezifische Pathogenesen wichtige Ansatzpunkte.

Das Vorliegen einer renalen Anämie sowie eine Flüssigkeitsüberladung mit kompensatorisch erhöhtem Herzminutenvolumen sind als Einflussgrößen auf die Entwicklung einer PH beschrieben worden (Abassi et al., 2006; Simonneau et al., 2009; Unal et al., 2010). Allgemein wird als ein Vorteil der Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse die fehlenden Volumenexzesse bezeichnet, dennoch konnten unabhängig davon bei Peritonealdialysepatienten pathologisch erhöhte PA-Drücke gemessen werden (Bozbas et al., 2009; Fruchter und Yigla, 2008; Kumbar et al., 2007).

Eine Gefäßwandveränderung auf dem Boden eines renalen Hyperparathyreoidismus, einer typischen Begleiterkrankung der terminalen Niereninsuffizienz (KDIGO-Guidelines, 2009) ist in mehreren Studien untersucht worden. Während im Tiermodell eine Zunahme des PA-Druckes bei Hyperparathyreoidismus gezeigt werden konnte und eine Studie eine Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus und pathologischen PA-Drücken beschrieb, zeigten andere Untersuchungen diesen Zusammenhang nicht (Amin et al., 2003; Akmal et al., 1995; Havlucu et al., 2007). Ebenso scheint eine Kalzifizierung des pulmonalen Gefäßbettes bei Dialysepatienten mit und ohne PH nicht unterschiedlich häufig zu sein (Yigla et al., 2004).

Ein erhöhtes Herzminutenvolumen als Folge von arterio-venösen Dialysehuntfisteln wurde in der Literatur viel beschrieben und diskutiert. Auch in dieser Untersuchung war der Cardiac-Index (CI) in l/min/m² in der Gruppe der Hämodialysepatienten mit Shuntfistel im Vergleich zu nicht HD-Patienten signifikant erhöht (p=0.005). Korrespondierend wird die Prävalenz der PH bei Hämodialysepatienten deutlich höher als bei Peritonealdialysepatienten angegeben und die Assoziation zwischen einem erhöhten PAP und einem erhöhten Herzzeitvolumen beschrieben (Nakhoul et al., 2005; Yigla et al., 2003). Es wird vermutet, dass die Anpassung an das arterio-venöse Dialyse-

shuntfisteln assoziierte erhöhte Herzzeitvolumen in Form einer Vasodilatation erschwert sein könnte (Abassi et al., 2006; Nakhoul et al., 2005; Yigla et al., 2006).

Die beschriebene Häufung erhöhter, nicht invasiv gemessener PA-Drücke bei Dialysepatienten zeigt also zwar eine Assoziation mit Linksherzbelastung durch Klappenvitien, Volumenüberladung, Anämie und arterio-venösen Shuntfisteln. Es fehlte jedoch jeweils die eindeutige Beziehung. Eine zusätzliche pathophysiologische Einflussgröße muss daher vermutet werden.

Mögliche Pathophysiologie einer PAH bei Hämodialysepatienten

Eine Übersicht zur Pathophysiologie bei Hämodialysepatienten enthält Tabelle 10. Analog zur Pathogenese der PAH bei Nierengesunden sind eine gestörte Endothelfunktion und pathologisch veränderte NO - oder Endothelin (ET)-1-Spiegel im Kontext systemischer und pulmonaler Veränderungen der Hämodynamik bei Hämodialysepatienten bekannte Phänomene (Arese et al., 1995, Aznar-Salatti et al., 1995, Thambyrajah et al., 2000). Es konnte bei Hämodialysepatienten und in Kontrollpopulationen ohne PH gezeigt werden, dass die basalen NO-Serum-Spiegel und die NO-Serum-Spiegel unter Hämodialyse signifikant erhöht waren gegenüber an PH erkrankten Dialysepatienten, deren basale und auch die NO-Ausschüttung unter Stimulation erniedrigt war.

Auch inflammatorische Prozesse und oxidativer Stress können bei chronischer Niereninsuffizienz unterstellt werden und werden in Zusammenhang gebracht mit erniedrigten NO-Serumspiegel und erhöhten Endothelin-1-Serumspiegeln. Ursache könnte das vermehrte Aufkommen an proinflammatorischen Substanzen sein, bedingt durch die mehr-stündige und wiederkehrende Exposition gegenüber einer großen Fremdoberfläche und die damit verbundenen Aktivierungen von Immunsystem und Gerinnungsvorgängen während der Behandlung. Die Einschwemmung von Toxinen über die Filtermembranen und Schlauchsysteme, aber auch aus dem Gastrointestinaltrakt bei Abfall des Perfusionsdruckes während der Hämodialysetherapie, werden in diesem Zusammenhang diskutiert (Gusbeth-Tatomir und Covic, 2007; Schiffrin et al., 2007; Stenvinkel und Lindholm, 2005; Lilitkartakul et al., 2011; Zoccali, 2006).

NO-Synthetase-Hemmer wie z.B. asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), unterliegen der renalen Elimination und sind deshalb bei chronischer Niereninsuffizienz in hohen Konzentrationen im Blut enthalten (Kielstein et al., 1999a, Kielstein et al., 1999b, Vallance et al., 1992). Assoziationen zwischen erhöhten ADMA-Spiegeln bei Niereninsuffizienz und erhöhtem Blutdruck bei verringertem Herzminutenvolumen, linksventrikulärer Dysfunktion und einer erhöhten Gesamtmortalität sind bekannt (Achan et al., 2003; Miyazaki et al., 1999; Zoccali et al., 2001; Zoccali et al., 2002a; Zoccali et al., 2002b).

Während der HD-Therapie kommt es über mechanische und fremdoberflächenassoziierte Prozesse zu einer latenten Hämolyse und der Zunahme des zirkulierenden freien Hämoglobins. Dadurch scheint die NO-Synthese und entsprechend die Vasodilatation gehemmt zu werden (Meyer et al., 2010). Die erhöhte ADMA-Konzentration bei terminaler Niereninsuffizienz senkt, wie eingangs beschrieben, zusätzlich die systemische NO-Konzentration (Kielstein et al., 1999a; Kielstein et al., 1999b; Vallance et al., 1992).

Andererseits wurden eine verbesserte venöse Endothelfunktion und eine erhöhte NO-Produktion zum Therapiezeitpunkt nachgewiesen (Kielstein et al., 2002). Korrigiert um die Elimination von NO bzw. NO-Synthase-Hemmer, lagen während der HD steigende NO-Konzentrationen vor (Errakonda et al., 2011; Raj et al., 2002).

Für die Pathogenese der PAH beim nierengesunden Patienten ist die Rolle des NO-Defizits gesichert. Wie geschildert ist auch bei Hämodialysepatienten ein NO-Mangel beschrieben, ein einheitlicher Effekt oder eine klare Ursache, bzw. Dosis-Wirkungs-Beziehung des Auftretens einer PH oder PAH hinsichtlich der NO-Konzentrationen bei Hämodialysepatienten, konnte aber bislang nicht gezeigt werden.

Als relevant für die Entstehung einer PAH bei Nierengesunden dürfen der relative Überschuss an Endothelin-1 bzw. die vermehrte Expression der spezifischen Rezeptoren im Lungenkreislauf betrachtet werden. Auch dieses Phänomen ist für Hämodialysepatienten beschrieben worden. Die Fragen, ob dies einheitlich zu unterstellen ist und die Folge einer chronischen Niereninsuffizienz oder der notwendigen Dialysetherapie ist, kann gegenwärtig nicht beantwortet werden. Es bleibt für das untersuchte Patientenkollektiv außerdem die Frage, ob es sich bei der PH und der PAH um Stadien derselben

Erkrankung mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung der Niereninsuffizienz oder Hämodialysetherapie handeln könnte.

Besondere Beachtung verdient in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass in dieser Studie eine systolische linksventrikuläre Herzinsuffizienz und Herzklappenvitien aber auch die Beschwerdefreiheit Ausschlusskriterien darstellten und somit das Entstehen einer PAH als Folge dieser Erkrankungen als eher unwahrscheinlich einzuordnen ist. Eine Ursache für die hohe Prävalenz vor allem der PAH/präkapillären PH könnten die chronische Nierenerkrankung im Stadium der Dialysepflichtigkeit an sich oder die bereits beschriebenen Effekte dieser Therapie auf die pulmonale Hämodynamik sein.

Tab. 10: Mögliche Ursachen einer PH und PAH bei terminaler Niereninsuffizienz

Auslöser	Mechanismus	PH-Form
Diastolische linksventrikuläre Dysfunktion	→keine ausreichende Füllung des Ventrikels in der Diastole/ erhöhte Füllungsdrücke	Prä-/ postkapilläre PH
Renale Anämie	→Erhöhtes Herzzeitvolumen	Postkapilläre PH
Volumenüberladung	→Erhöhtes Herzzeitvolumen	Postkapilläre PH
Hyperparathyreoidismus	Vasosklerose →abnehmende Gefäßelastizität	Prä-/ postkapilläre PH
Arterio-venöser-Shunt	→Erhöhtes Herzzeitvolumen	Postkapilläre PH
Erniedrigte NO-Spiegel	→Verminderte Vasodilatation	Präkapilläre PH
Erhöhte ADMA-Spiegel	→Verminderte Vasodilatation	Präkapilläre PH
Chronische Unterhaltung inflammatorischer Prozesse	Verminderte NO-Spiegel →verminderte Vasodilatation, erhöhte Endothelin-Spiegel →erhöhte Vasokonstriktion	Präkapilläre PH
Hämolyse	Zunahme des frei zirkulierenden Hämoglobins →Hemmung der NO-Synthese →Hemmung der Vasodilatation	Präkapilläre PH
Erhöhte Endothelin-1-Spiegel	→Vermehrte Vasokonstriktion	Präkapilläre PH

4.1 Ausblick und weiterführende Überlegungen

Aus anderen Risikogruppen ist bekannt, dass auf der Grundlage möglicherweise ähnlicher Pathomechanismen von einer erhöhten Prävalenz einer PAH ausgegangen werden muss. Als Beispiele seien hier nur Bindegewebserkrankungen (Sklerodermie bis zu 10 %), eine HIV-Infektion (bis zu 0,5 %) oder die portale Hypertonie genannt (Takatsuki et al., 2011; Concliffe et al., 2008; Cicalini et al., 2011; Almodovar et al., 2010; Mukhtar und Fix, 2011; Porres-Aguilar et al., 2008; Krowka et al., 2006; Minai et al., 2009; Sajkov und McEvroy, 2009).

Die Klärung der Ätiologie der hier gezeigten Häufung der PAH unter Hämodialysepatienten ist aufgrund der deutlich erhöhten Mortalität, reduzierten Lebensqualität und schon verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten bei idiopathischer PAH von großer Bedeutung (Galiè et al., 2009; Matura und Carroll, 2010). Ob eine spezifische Therapie bei dem Teil der Patienten eingesetzt werden kann, deren Befund auf eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion zurückzuführen ist, bleibt offen. Ihr Anteil an der Gesamtheit der möglicherweise an einer PAH erkrankten Hämodialysepatienten muss zukünftig erfasst werden. Darüber hinaus muss die Gruppe derjenigen, die eine normale linksventrikuläre Funktion und eine PAH aufweisen, besser charakterisiert werden. Hierzu könnten die folgenden unterschiedlichen Ansätze zukünftig einen relevanten Beitrag leisten:

Die Bestimmung der Endothelin-1-Spiegel und histologische Untersuchungen aus dem pulmonalarteriellen Strombett könnten maßgeblich sein, um die Frage der Pathogenese der PAH zu klären. Die Endothelin-Rezeptor-Expression, Endothelschäden oder Umbauprozesse der Gefäßwände wären hier nützliche Hinweise.

Die Aussagen hinsichtlich des Einflusses der arterio-venösen Dialysehuntfistel auf das Entstehen einer PH oder PAH sind uneinheitlich, eine positive Korrelation von zunehmendem Shuntvolumen und Entstehung einer PH wird jedoch angenommen. Die Messung des Shuntvolumens und die Korrelation mit den Rechtsherzkatheter-Daten könnten zukünftig die Frage nach der Bedeutung der Shuntfisteln für den PA-Druck und das Herzzeitvolumen beantworten.

Die Ergänzung der in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen um eine Pulswellenanalyse und Korrelation mit Rechtsherzkatheter und Echokardiografie-Daten

sowie Bestimmungen der NO bzw. Endothelin-Konzentrationen und Rezeptordichte in der Lungenstrombahn könnten mögliche Einflüsse der chronischen Niereninsuffizienz auf die PH und PAH aufdecken. Die Gefäßsteifigkeit wird als Ausdruck der Gefäßelastizität und letztlich des kardiovaskulären Risikos betrachtet und mittels Pulswellenanalyse bestimmt (Guerin et al., 2008a). Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Endothelin-1-Spiegel und erhöhter Gefäßsteifigkeit beobachtet (Endemann und Schiffrin, 2004; Guerin et al., 2008b; van Guldener et al., 1997; van Guldener et al., 1998). In den Untersuchungen lagen jedoch erhebliche Begleiterkrankungen vor, die eigene kardiovaskuläre Risiken mitbringen (Blacher et al., 1999; Guerin et al., 1999; van Guldener et al., 1997; van Guldener et al., 1998). In einer aktuellen Untersuchung der Gefäßsteifigkeit in Abhängigkeit vom Grad der Niereninsuffizienz konnte jedoch durch Stratifizierung nach dem Stadium der Niereninsuffizienz ein Kollektiv mit minimalem Risikoprofil untersucht werden. Hier zeigte sich ein signifikanter reziproker Zusammenhang zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und der Gefäßsteifigkeit ohne Vorliegen eines relevanten Risikoprofils: Mit abnehmender Nierenfunktion verringerte sich die Gefäßelastizität, ebenso kam es zu einem Anstieg der Endothelin-1-Serumspiegel und einem Abfall der NO-Konzentration, der auch schon früher bei abnehmender Nierenfunktion beobachtet wurde (Boger, 2003; Dhaun et al., 2006; Lilitkartakul et al., 2011). Auf den Verlauf der PAH hat bei einem nierengesunden Patientenkollektiv eine Anämie einen deutlichen negativen Effekt (Krasuski et al., 2010). Da die renale Anämie zu den klassischen Komorbiditäten einer chronischen Niereninsuffizienz gehört, könnte deren Behandlung zukünftig im Sinne eines ganzheitlichen Ansatzes insofern also auch eine Behandlung der PAH darstellen.

Eine mehrjährige multizentrische Untersuchung einer deutlich größeren Patientengruppe mit kontrolliert-randomisiertem und prospektivem Design wäre erforderlich, um Informationen über spezifische Therapieansätze und Daten über langfristige Behandlungserfolge mit harten klinischen Endpunkten in Zukunft zu erhalten.

Die Frage, ob eine PAH nach Nierentransplantation persistiert oder nach einem Wechsel von einer Peritonealdialysetherapie auf die Hämodialysetherapie auftritt, könnte in einer solchen Untersuchung Hinweise darauf geben, ob Hämodialyse oder Nierenerkrankung Ursache von PH oder PAH ist. Dazu sollten die Einschlusskriterien

ähnlich wie in dieser Untersuchung gewählt werden. Ein Nutzen der herkömmlichen medikamentösen PAH-Therapie mit z.B. Prostaglandin-Derivaten, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren für chronisch Nierenkranke ist bislang nicht untersucht worden und es liegen nur wenige Einzelfallberichte vom Einsatz entsprechender Medikamente in dieser Patientengruppe vor (Liefeldt et al., 2004).

Angesichts der in einer Metaanalyse von 23 kontrollierten und randomisierten Untersuchungen ermittelten Behandlungserfolge der verschiedenen zugelassenen spezifischen medikamentösen PAH-Therapien von insgesamt um 43 % verringerter Mortalität und 61 % verringerter Hospitalisation (Galiè et al., 2009) besteht gerade in einem multimorbiden Patientenkollektiv wie HD- oder chronisch niereninsuffizienten Patienten Handlungsbedarf. Die hohe Prävalenz der PAH in der vorgestellten Studie ist alarmierend, denn möglicherweise wird bislang den Betroffenen eine spezifische Therapie vorenthalten. Im Alltag der PAH-Patienten leidet die Lebensqualität erheblich, Angststörungen und Depressionen werden ebenso beobachtet wie eine eingeschränkte Merkfähigkeit und Auffassungsgabe (Matura und Carroll, 2010). Bedenklich ist besonders, dass bislang trotz vorhandener Therapieansätze möglicherweise eine erhöhte Mortalität toleriert wurde, die angesichts der vielen Komorbiditäten dieser Patienten gar nicht differenziert wahrgenommen werden konnte.

5 Zusammenfassung

Die chronische Niereinsuffizienz ist eine zunehmend häufige Erkrankung und geht mit einer Vielzahl vor allem kardiovaskulärer Begleiterkrankungen einher. In diesem Zusammenhang ist die pulmonale Hypertonie ein unabhängiger Faktor in der Vorhersage der Sterblichkeit bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Trotzdem sind die Pathophysiologie der veränderten pulmonalen Hämodynamik, der Einfluss der Hämodialysetherapie und die Prävalenz der pulmonalen und pulmonalarteriellen Hypertonie bislang nicht invasiv an Patientenkollektiven mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepatienten untersucht worden.

Wir führten bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Gruppe 1) und mit präterminaler Niereninsuffizienz (Gruppe 2), die unter klinischen Symptomen im Sinne von Atemnot \geq WHO-Grad II litten, eine Herzultraschall- und ggf. eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durch, sofern deren Beschwerden nicht durch andere Erkrankungen erklärbar waren. Gruppe 1 wurde dabei sowohl vor als auch nach einer nach den üblichen individuellen Maßgaben durchgeführten Hämodialysetherapie (HD) untersucht. Eine pulmonale Hypertonie (PH) lag vor, wenn im Rechtsherzkatheter der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) >25 mmHg war, eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) bzw. „out-of proportion“ pulmonale Hypertonie lag dann vor, wenn nach der HD der mPAP ≥ 25 mmHg und der pulmonale kapilläre Verschluss-Druck (PCWP) im Bereich ≤ 15 mmHg lagen und wenn andere Ursachen für eine PH ausgeschlossen werden konnten.

In Gruppe 1 lag die Prävalenz der PH bei 77 % (24 von 31 Patienten, davon 20 Patienten mit einer postkapillären PH und 4 mit einer präkapillären PH), die Prävalenz der PAH bzw. „out-of proportion“ pulmonale Hypertonie (Dana-Point-Klassifikation 1 bzw. Gruppe 2) betrug 10 % (3 von 31 Patienten). Der mPAP und der PCWP nach HD fielen signifikant ab. Während der mPAP von 62 ± 18 auf 55 ± 17 mmHg sank, fiel der PCWP von 25 ± 8 auf 20 ± 6 mmHg ab. Alle drei Fälle einer PAH wurden erst nach der Hämodialysetherapie erfassbar.

In Gruppe 2 konnte bei 71 % (22 Fällen) eine postkapilläre PH aber kein Fall einer PAH bzw. „out-of proportion“ pulmonale Hypertonie diagnostiziert werden.

Die Übereinstimmung zwischen nicht invasiver und invasiver PH-Diagnostik lag in Gruppe 1 vor der HD bei 88 % und nach der HD bei 72 %. In Gruppe 2 lag die Übereinstimmung bei 100 %.

Die Prävalenz der PH lag höher als aus nicht invasiven Messungen vergleichbarer Kollektive bisher bekannt (77 bzw. 71 % vs. 50-60 % in der Literatur).

Die Echokardiografie zeigte in der Gruppe symptomatischer Patienten eine vergleichsweise gute Übereinstimmung mit den Rechtsherzkatheter-Daten. Für Verlaufsbeurteilungen und als erster Schritt in der Diagnostik der PH oder PAH scheint demnach der Herzultraschall geeignet. Die Tatsache, dass in Gruppe 2 keine Fälle von PAH bzw. präkapillärer PH ohne Nachweis anderweitiger Ursache festgestellt werden konnten, könnte ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Hämodialysetherapie und der Entwicklung einer PAH/PH sein. Obwohl Untersuchungen hinsichtlich der Pathophysiologie der PH und PAH in dieser Studie nicht durchgeführt wurden, zeigt sich im Vergleich dialysepflichtiger Patienten mit fortgeschritten Nierenkranken, dass erst das Endstadium der Niereninsuffizienz und/oder die Dialysetherapie der wesentliche Risikofaktor für die Entwicklung einer präkapillären PH oder PAH zu sein scheinen, und eine PH im Stadium der Dialysepflichtigkeit signifikant häufiger auftritt, während die präkapilläre PH oder PAH ohne Nachweis einer anderweitigen Ursache nur im Stadium der Dialysepflichtigkeit auftritt. Problematisch stellt sich die Zuordnung der diagnostizierten pulmonalen Hypertonieformen dar: Die gegenwärtige Einteilung in PAH (Dana Point Klassifikation Gruppe 1), „out-of proportion“ pulmonale Hypertonie (Gruppe 2) und pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus (Gruppe 5) lässt eine eindeutige Einordnung der erhobenen Befunde nicht zu.

Die Prävalenz einer präkapillären PH ohne eruierbare zugrunde liegende Erkrankung unter den untersuchten Dialysepatienten lag bei 10 %, die einer PH lag in beiden Gruppen zwischen 70 und 80 %. Daher ist bei chronisch Nierenkranken und Dialysepatienten, die unter anderweitig nicht erklärbarer Atemnot leiden, die Durchführung einer Herzultraschalluntersuchung und ggf. eines Rechtsherzkatheters vor und nach der HD zu erwägen, um eine spezifische Therapie zum frühest möglichen Zeitpunkt zu beginnen und so die Prognose der Patienten zu verbessern.

6 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz	10
Tab. 2:	Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach „4th World-Symposium on Pulmonary Hypertension“ in Dana Point 2008	15
Tab. 3:	Echokardiografische Kriterien für eine pulmonale Hypertonie basierend auf dem dopplergestützten Druckgradienten über der Trikuspidalklappe unter der Annahme eines normalen atrialen Druckes von 5 mmHg (nach Grüning et al. 2010).....	20
Tab. 4:	Hämodynamische Definition der PH (nach Opitz et al., 2010).....	23
Tab. 5:	WHO-Klassifikation der klinischen Einteilung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie. In Anlehnung an die NYHA-Klassifikation der Dyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz	33
Tab. 6:	Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer.....	37
Tab. 7:	Messergebnisse transthorakaler Herzultraschall	39
Tab. 8:	Messergebnisse Rechtsherzkatheter.....	42
Tab. 9:	Charakteristika der Patienten mit präkapillärer PH	44
Tab. 10:	Mögliche Ursachen einer PH und PAH bei terminaler Niereninsuffizienz	53

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Pathophysiologie der PAH (aus Pabst et al., 2010)	18
Abb. 2:	Transthorakale Echokardiografie mit Ableitung des sPAP über der Trikuspidalklappe (sPAP 72 mmHg) bei einem 75-jährigen Patienten mit präkapillärer PH	22
Abb. 3:	Beispielmessung während eines Rechtsherzkatheters bei einer 20-jährigen PAH-Patientin	24
Abb. 4:	Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine PAH (modifiziert nach Grüning et al., 2010)	26
Abb. 5:	Überlebensrate unter Hämodialysepatienten mit und ohne PH (modifiziert nach Yigla et al., 2009)	30
Abb. 6:	Korrelation der gemessenen systolischen pulmonal arteriellen Drücke von Herzultraschall und Herzkatheter ($r=0,527$)	40
Abb. 7:	Prävalenzen der PH und PAH (in %)	45
Abb. 8:	Mittlere systolische pulmonal arterielle Drücke für Gruppe 1 vor nach HD und für Gruppe 2 jeweils in Echo und RHK.	46
Abb. 9:	Therapeutischer Algorithmus bei PH und terminaler Niereninsuffizienz nach Ätiologie (nach Pabst et al., 2011)	48

8 Literaturverzeichnis

Abassi Z, Nakhoul F, Khankin E, Reisner SA, Yigla M. Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 353-360

Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 2008; 28: 990-997

Acarturk G, Albayrak R, Melek M, Yuksel S, Uslan I, Atli H, Colbay M, Unlu M, Fidan F, Asci Z, Cander S, Karaman O, Acar M. The relationship between arteriovenous fistula blood flow rate and pulmonary artery pressure in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 509-513

Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1455-1459

Akmal M, Barndt RR, Ansari AN, Mohler JG, Massry SG. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney International* 1995; 47: 158-163

Almodovar S, Cicalini S, Petrosillo N, Flores SC. Pulmonary hypertension associated with HIV infection: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137: 6-12

Amin M, Fawzy A, Hamid MA, Elhendy A. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest* 2003; 124: 2093-2097

Arese M, Strasly M, Ruva C, Costamagna C, Ghigo D, MacAllister R, Verzetti G, Tetta C, Bosia A, Bussolino F. Regulation of nitric oxide synthesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1386-1397

Aznar-Salatti J, Escolar G, Cases A, Gómez-Ortiz G, Anton P, Castillo R, Revert L, Ordinas A. Uraemic medium causes endothelial cell dysfunction characterized by an alteration of the properties of its subendothelial matrix. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2199-2204

Beigi AA, Sadeghi AMM, Khosravi AR, Karami M, Masoudpour H. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *Journal of Vascular Access* 2009; 10: 160-166

Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439

Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824-833

Bonderman D, Wexberg P, Martischnig A. A non-invasive algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37: 1096-1103

Bozbas SS, Akcay S, Altin C, Bozbas H, Karacaglar E, Kanyilmaz S, Sayin B, Muderrisoglu H, Haberal M. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 2753-2756

Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, Hakim RM, Ikizler TA. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1408-1416

Casas-Aparicio G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Abasta-Jiménez M, Keirns-Davies C, Rebollar-González V. The effect of successful kidney transplantation on

ventricular dysfunction and pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 2010; 42: 3524-3528

Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 25-33

Clarkson MR, Giblin L, Brown A, Little D, Donohoe J. Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 8

Coladonato JA, Ritz E. Secondary hyperparathyroidism and its therapy as a cardiovascular risk factor among end-stage renal disease patients. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 193-199

Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Foley RN, Chen SC, Arneson TJ. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 71-77

Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapic 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: 151-157

Coresh J, Selvin E, Stevens LA. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047

Criner MR, Fishman AP. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914-921

d'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349

Dauterman K, Pak PH, Maughan WL, Mussbacher M, Arie S, Liu CP, Kass DA. Contribution of external forces to left ventricular diastolic pressure. *Ann Intern Med* 1995; 122: 737-742

Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1011-1016

Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 943-955

Domenici A, Luciani R, Principe F. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Perit Dial Int* 2010; 30: 251-252

Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, Locatelli F, MacLeod A, Vanholder R, Walker R, Wang H. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310-1314

El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim MF, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is there a role for endothelin-1 in the hemodynamic changes during hemodialysis? *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 370-375

Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992

Errakonda PR, Paladugu R, Bitla AR, Musturu SM, Lakshman J, Pemmaraju SR, Vishnubhotla S. Effect of a single hemodialysis session on endothelial dysfunction. *J Nephrol* 2011; 24: 83-90

Fabbian F, Cantelli S, Molino C, Pala M, Longhini C, Portaluppi F. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional italian study. *Int J Nephrol* 2010; 2011: 275-279

Fabbian F, De Giorgi A, Pala M, Tiseo R, Portauppi F. Elevated NT-proBNP levels should be interpreted in elderly patients presenting with dyspnea. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 108-111

Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-119

Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-1041

Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006|2007, QUASI Niere. 2007: 14-37

Froissart M, Rossert J, Jacquot C. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773

Fruchter O, Yigla M. Underlying aetiology of pulmonary hypertension in 191 patients: a single centre experience. *Respirology* 2008; 13: 825-831

Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary Hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: A713

Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, 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. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263

Galiè N, Manes A, Negro L. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403

Gesualdo L, Pertosa G, Grandaliano G, Schena FP. Cytokines and bioincompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1622-1626

Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1412-1413

Go AS, Glenn MD, Chertow M, Dongjje F, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305

Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Gorenflo M, Holt S, Kovacs G, Ley S, Meyer JF, Pabst S, Riemekasten G, Saur J, Schwaiblmair M, Seck C, Sinn L, Sorichter S, Winkler J, Leuchte HH. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 67-77

Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-992

Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 635-641

Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 97-107

Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84-93

Harp RJ, Stavropoulos SW, Wasserstein AG, Clark TWI. Pulmonary hypertension among end-stage renal failure patients following hemodialysis access thrombectomy. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2005; 28: 17-22

Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, Celik P, Serter S, Bayturan O, Dinc G. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration* 2007; 74: 503-510

Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-2552

Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinie 2009. *Pneumologie* 2010; 64: 401-414

Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317-327

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030

Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436

Issa N, Krowka MJ, Griffin MD, Hickson LJ, Stegall MD, Cosio FG. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 1384-1388

Janda S, Quon BS, Swiston J. HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *HIV Med* 2010; 11: 620-634

Jing ZC, Jiang X, Han ZY. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 1354-1360

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39: 1-266

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney International* 2009; 76: 3-8

Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663

Kessler KM, Willens HJ, Mallon SM. Diastolic left ventricular dysfunction leading to severe reversible pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1993; 126: 234-235

Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 170-176

Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schaffer J, Barbey M, Koch KM, Frolich JC. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600

Krasuski RA, Hart SA, Smith B, Wang A, Harrison JK, Bashore TM. Association of anemia and long-term survival in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 150: 291-295

Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502-1510

Kumbar L, Fein PA, Rafiq MA, Borawski C, Chattopadhyay J, Avram MM. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2007; 23: 127-131

Levey AS, Greene T, Schluchter MD, Cleary PA, Teschan PE, Lorenz RA, Molitch ME, Mitch WE, Siebert C, Hall PM. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1159-1171

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470

Liefeldt L, van Giersbergen PLM, Dingemans J, Rudolph B, Walde T, Budde K, Neumayer HH, Hoher B. Treatment of secondary pulmonary hypertension with

Bosentan and its pharmacokinetic monitoring in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 923-926

Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, Blackwell S, Talwar DK, Liebman B, Asai T, Pollock J, Goddard J, Webb DJ. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity. *Atherosclerosis* 2011; 216: 217-225

Mahdavi-Mazdeh M, Alijavad-Mousavi S, Yahyazadeh H, Azadi M, Yoosefnejad H, Ataiipour Y. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 189-193

Martin KB, Klinger JR, Rounds SIS. Pulmonary arterial hypertension: new insights and new hope. *Respirology* 2006; 11: 6-17

Matura LA, Carroll DL. Human responses to pulmonary arterial hypertension: review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2010; 25: 420-427

McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-1431

Meyer C, Heiss C, Drexhage C, Kehmeier ES, Balzer J, Mühlfeld A, Merx MW, Lauer T, Kühl H, Floege J, Kelm M, Rassaf T. Hemodialysis-induced release of hemoglobin limits nitric oxide bioavailability and impairs vascular function. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 454-459

Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, Golish JA, Stoller JK. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *AmJ Cardiol* 2009; 104: 1300-1306

Mirsky R, Jahn S, Koskenvuo JW, Sievers RE, Yim SM, Ritner C, Bernstein HS, Angeli FS, Boyle AJ, De Marco T, Yeghiazarians Y. Treatment of Pulmonary Arterial

Hypertension with Circulating Angiogenic Cells.. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011; 301: 12-19

Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation 1999; 99: 1141-1146

Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. Circulation 2000; 101: 1002-1006

Mousavi SA, Mahdavi-Mazdeh M, Yahyazadeh H, Azadi M, Rahimzadeh N, Yoosefnejad H, Ataiipoor Y. Pulmonary hypertension and predisposing factors in patients receiving hemodialysis. Iran J Kidney Dis 2008; 2: 29-33

Mukhtar NA, Fix OK. Portopulmonary Hypertension. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 703-710

Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Clin Chem 2006; 52: 5-18

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 165-193

Nakhoul F, Yigla M, Gilman R, Reisner SA, Abassi Z. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1686-1692

National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-266

Odetti P, Monacelli F, Storace D, Robaudo C, Rossi S, Deferrari G, Barreca T. Correlation between pentosidine and endothelin-1 in subjects undergoing chronic hemodialysis. *Horm Metab Res* 2006; 38: 817-820

Opitz CF, Rubin LJ. Acute vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension: must we take NO for the answer? *Eur Respir J* 2009; 33: 1247-1249

Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte H, Nagel C, Peters K, Rosenkranz S, Schranz D, Skowasch D, Lichtblau M, Tiede H, Weil J, Ewert R; German Society of Cardiology (DGK), the German Society of Respiratory Medicine (DGP) and the German Society of Paediatric Cardiology (DGPK). Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 78-86

Owan T, Redfield M. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 320-332

Pabst S, Hammerstingl C, Nickenig G, Skowasch D. Therapy according to current guidelines. Practical management of pulmonary arterial hypertension. *Pharm Unserer Zeit* 2010; 39: 448-452

Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Nickenig G, Woitas R, Skowasch D. Pulmonary hypertension in end-stage renal disease: three case reports. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 944-947

Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109

Perros F, Souza R, Dorfmüller P, Simonneau G, Humbert M. PDGF expression and function in human idiopathic pulmonary arterial hypertension (Abstract). 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Dana Point, CA: February 11-14, 2008

Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 2000; 76: 104-111

Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25-32

Poggio ED, Wang X, Greene T. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 459-466

Porres-Aguilar M, Zuckerman MJ, Figueroa-Casas JB, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: state of the art. *Ann Hepatol* 2008; 7: 321-330

Raj DS, Vincent B, Simpson K, Sato E, Jones KL, Welbourne TC, Levi M, Shah V, Bandon P, Zager P, Robbins RA. Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin. *Kidney Int* 2002; 61: 697-704

Ramasubbu K, Deswal A, Herdejürgen C, Aguilar D, Frost AE. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int J Gen Med* 2010; 3: 279-286

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223

Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81

Rosenkranz S, Kazlauskas A. Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor α and β subtypes. *Growth Factors* 1999; 16: 201-216

Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M, Felgendreher R, ten Freyhaus H, Grünig E, de Haan F, Hammerstingl C, Harreuter A, Hohenforst-Schmidt W, Kindermann I, Kindermann M, Kleber FX, Kuckeland M, Kübler WM, Mertens D, Mitrovic V, Opitz C, Schmeisser A, Schulz U, Speich R, Zeh W, Weil J; German Society of Cardiology (DGK), the German Society of Respiratory Medicine (DGP) and the German Society of Pediatric Cardiology (DGPK). Pulmonary hypertension due to left heart disease: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 102-114

Ruiz-Cano MJ, Escribano P, Alonso R, Delgado J, Carreira P, Velazquez T, Sanchez MA, Sáenz de la Calzada C. Comparison of baseline characteristics and survival between patients with idiopathic and connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 621-627

Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-937

Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 363-370

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease,

High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169

Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, Sydykov A, Lai YJ, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005; 115: 2811-2821

Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85-97

Shapiro BP, Nishimura RA, McGoon MD, Redfield MM. Diagnostic Dilemmas: Diastolic Heart Failure Causing Pulmonary Hypertension and Pulmonary Hypertension Causing Diastolic Dysfunction. *Adv Pulm Hypertens* 2006; 5: 13-20

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: 43-54

Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-3111

Stefanidis I, Wurth P, Mertens PR, Ikonomov V, Philippidis G, Golphinopoulos S, Makropoulos V, Liakopoulos V, Mann H, Heintz B. Plasma endothelin-1 in hemodialysis treatment - the influence of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 43-48.

Stenvinkel P, Lindholm B. C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it? *Blood Purif* 2005; 23: 72-78

Takatsuki S, Soep JB, Calderbank M, Ivy DD. Connective Tissue Disease Presenting With Signs and Symptoms of Pulmonary Hypertension in Children. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 828-833

Tarrass F, Benjelloun M, Medkouri G, Hachim K, Benghanem MG, Ramdani B. Doppler echocardiograph evaluation of pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis. *Hemodialysis International* 2006; 10: 356-359

Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with pre-dialysis renal failure. *Heart* 2000; 83: 205-209

Tomić M, Galesić K, Markota I. Endothelin-1 and nitric oxide in patients on chronic hemodialysis. *Ren Fail* 2008; 30: 836-842

Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 127-132

Unal A, Sipahioglu M, Oguz F, Kaya M, Kucuk H, Tokgoz B, Buyukoglan H, Oymak O, Utas C. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Perit Dial Int* 2009; 29: 191-198

Unal A, Tasdemir K, Oymak S, Duran M, Kocyigit I, Oguz F, Tokgoz B, Sipahioglu MH, Utas C, Oymak O. The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 398-402

Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575

van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1997; 12: 14-18

van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 1782-1786

Walter R, Mischak H, Haller H. Haemodialysis, atherosclerosis and inflammation-identifying molecular mechanisms of chronic vascular disease in ESDR patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 24-29

Willens HJ, Kessler KM. Severe pulmonary hypertension associated with diastolic left ventricular dysfunction. *Chest* 1993; 103: 1877-1883

Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-1494

World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report. 2005

Yigla M, Dabbah S, Azzam ZS, Rubin AH, Reisner SA. Background diseases in 671 patients with moderate to severe pulmonary hypertension. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 684-689

Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, Reisner SA. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; 123: 1577-1582.

Yigla M, Keidar Z, Safadi I, Tov N, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary calcification in hemodialysis patients: correlation with pulmonary artery pressure values. *Kidney Int* 2004; 66: 806-810

Yigla M, Abassi Z, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat. *Seminars in Dialysis* 2006; 19: 353-357

Yigla M, Banderski R, Azzam ZS, Reisner SA, Nakhoul F. Arterio-venous access in end-stage renal disease patients and pulmonary hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 49-53

Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, Yanay N, Reisner SA, Lewin M, Nakhoul F. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 75: 969-975

Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-2117

Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Boger R. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490-496

Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, Cataliotti A, Bellanuova I, Boger R: Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339-345

Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int* 2006; 70: 26-33

9 Danksagung

Besonders danken möchte ich der „PEPPER“-Studien Arbeitsgruppe:

Vielen Dank an Privatdozent Dr. Stefan Pabst für sein Engagement bei der Planung und Durchführung der Studie und Herrn Privatdozent Dr. Dirk Skowasch, meinem Doktorvater, für seine fachliche Hilfestellung und die Korrektur und Begutachtung der Arbeit. Herrn Dr. Christoph Hammerstingl danke ich für die Durchführung der Herzultraschalluntersuchungen.

Dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Herrn Prof. Dr. Nickenig, danke ich für die Gelegenheit, in seiner Klinik die Grundlagen dieser Promotion zu erarbeiten.

Mein Dank gilt auch den Kollegen der Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse der Medizinischen Klinik und Poliklinik I für die gute Zusammenarbeit und Herrn Prof. Dr. Woitas für seine Unterstützung.

Ich danke meiner Frau Bettina.