

Philipp Christian Henn

Dr. med.

Früherkennung der pulmonal-arteriellen Hypertonie bei Patienten mit systemischer Sklerose

Promotionsfach: Humanmedizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig

Patienten mit Sklerodermie (SSc) haben ein erhöhtes Risiko, zu einem beliebigen Zeitpunkt im Verlauf ihrer Erkrankung eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) zu entwickeln. Die invasive Rechtsherzkatheterisierung (RHK) ist der derzeitige Goldstandard zur Diagnosestellung einer PAH, während die Echokardiographie eine wichtige Methode für Screening- und Verlaufskontrollen darstellt. Die Bedeutung überschießender pulmonal-arterieller Druckanstiege unter Belastung ist derzeit unklar.

Die Evaluierung der Echokardiographie (in Ruhe und unter Belastung) und weiterer Verfahren (Einteilung nach WHO-Funktionsklasse, Elektrokardiographie, NTproBNP-Wert, 6-Minuten-Gehtest) für Screening und Diagnosesicherung bei Patienten mit vorbestehender SSc und ohne bekannte PAH war das Ziel dieser Arbeit.

Außerdem sollte die Rolle einer Vergrößerung der klinisch relevanten, da einfach bestimmbar Fläche des rechten Atriums (RA) bei der diagnostischen Abklärung untersucht werden.

Patienten mit SSc und ohne vorbekannte PAH wurden konsekutiv in diese Studie eingeschlossen. Im Rahmen eines standardisierten diagnostischen Prozesses wurden sie auch echokardiographisch und mittels RHK untersucht. Zielgrößen waren hierbei in erster Linie die systolischen pulmonal-arteriellen Drucke (PAP) in Ruhe und unter Belastung sowie in der Echokardiographie die Fläche des RA im apikalen Vierkammerblick.

Weiterhin wurde eine umfassende Analyse der Vermessung der Fläche des RA gesunder Probanden (n=880) durchgeführt und um eine Metaanalyse ergänzt. Diese Metaanalyse umfasst alle in der Literaturdatenbank Medline aufgeführten Daten zur RA-Fläche in zweidimensionaler Echokardiographie. Als oberer Grenzwert für die Fläche des RA wurde das 95%-Quantil berechnet.

Zweiundzwanzig (29%) der von Oktober 2008 bis Oktober 2011 eingeschlossenen 76 Patienten mit SSc wiesen eine erstmals diagnostizierte pulmonale Hypertonie in einem frühen Stadium auf (79,6% in WHO-FC I und II). Neben der RHK war die Echokardiographie das genaueste Diagnoseverfahren zur Bestimmung des systolischen PAP und damit für die Feststellung einer PAH ( $r=0,859$ ,  $p<0,001$ ; Spezifität: 82%, Sensitivität: 70%). Bei Verwendung der systolischen PAP bei einer Belastung von nur 25 Watt erhöhte sich die Sensitivität bei geringfügigem Abfall der Spezifität ( $r=0,814$ ,  $p<0,001$ ; Sensitivität: 90%, Spezifität: 69%). Patienten mit überschießenden belastungsinduzierten PAP-Anstiegen unterschieden sich deutlich von Patienten ohne diese: So fanden sich beispielsweise bereits vergrößerte RA und höhere mittlere PAP auch in Ruhe. Patienten mit überschießenden belastungsabhängigen PAP-Anstiegen könnten ein hohes Risiko zur schnellen Progression zu einer manifesten PAH aufweisen.

Die Fläche des RA im Vierkammerblick wurde in einem Kollektiv von mehr als 1500 Probanden geschlechterspezifisch bestimmt. Als obere Grenzwerte wurden  $15 \text{ cm}^2$  für Frauen und  $16 \text{ cm}^2$  für Männer erkannt (95%-Quantil). Eine Vergrößerung der RA-Fläche korrelierte mit dem Vorliegen einer PAH ( $r=0,507$ ,  $p<0,001$ ).

Zum ersten Mal konnte ein Algorithmus zur frühzeitigen Detektion von PAH bei SSc-Patienten angewandt werden. Die Echokardiographie stellte sich als ein zuverlässiges Verfahren zur Identifikation einer PAH heraus. Die Belastungsuntersuchungen verbesserten dabei die Sensitivität. Patienten mit überschießenden belastungs-induzierten PAP-Anstiegen zeigten weitere Auffälligkeiten und Anzeichen einer „prä-PAH“ und sollten engmaschig auf die Entwicklung einer manifesten PAH hin kontrolliert werden. Die bestimmten Grenzwerte für die Größe des RA sollten immer geschlechtsspezifisch verwendet werden, um eine Unterschätzung einer RA-Vergrößerung bei Frauen zu verhindern.