

Aus der Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg

(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. Felix J. Herth)

Sektion Zentrum für Pulmonale Hypertonie

(Leiter: Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig)

Standardisiertes körperliches Training bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist praktikabel, sicher und effektiv – eine europäische prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des
Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Nicola Benjamin (Geburtsname Ehlken)

aus
Cuxhaven

2021

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1. Pulmonale Hypertonie	12
1.1.1. Definition.....	12
1.1.2. Klassifikation und Ätiologie.....	13
1.1.3. Epidemiologie	15
1.1.4. Pathogenese und Genetik.....	16
1.1.5. Auswirkungen der PH.....	17
1.2. Diagnostik und Verlaufparameter	19
1.2.1. Klinische Symptome	20
1.2.2. Anamnese und körperliche Untersuchung	20
1.2.3. Lungenfunktion, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse	20
1.2.4. Hämodynamik: Rechtsherzkatheter und transthorakale Echokardiographie	21
1.2.5. Körperliche Belastbarkeit: 6-Minuten-Gehtest und Spiroergometrie	25
1.2.6. Laboruntersuchungen	27
1.2.7. Symptome: WHO Funktionsklasse	27
1.2.8. Lebensqualität.....	28
1.3. Therapie	30
1.3.1. Allgemeine Maßnahmen und supportive Therapien	31
1.3.2. Spezifische medikamentöse Therapie	33
1.3.3. Therapie der chronisch thromboembolischen PH	36
1.4. Trainingsprogramm für Patienten mit PH.....	38
1.4.1. Trainingsmethoden und Setting	38
1.4.2. Effektivität von Training bei PH.....	40
1.4.3. Sicherheit von Training bei PH	44
1.5. Studienziele.....	45
2. Material und Methoden.....	46
2.1. Studiendesign.....	46
2.1.1. Patientenpopulation und Einschlusskriterien	47
2.1.2. Primärer Zielparameter – 6-Minuten Gehstrecke	48

2.1.3.	Klinische, sekundäre Zielparameter.....	49
2.1.4.	Charakteristika des Trainingsprogramms	50
2.1.5.	Umsetzung des Trainings in den teilnehmenden Zentren	53
2.2.	Datenmanagement und Qualitätskontrolle.....	54
2.3.	Statistische Analyse.....	55
2.4.	Ethische Aspekte der Studie	58
3.	Ergebnisse	59
3.1.	Ablauf der Studie	59
3.2.	Patientencharakteristika zu Beginn	61
3.3.	Herausforderungen der Implementierung des Trainings in unterschiedlichen Ländern	63
3.4.	Veränderung der körperlichen Belastbarkeit	65
3.5.	Veränderung der Hämodynamik.....	69
3.6.	Veränderung der Lungenfunktion.....	69
3.7.	Veränderung der Lebensqualität	69
3.8.	Veränderung der Symptome.....	72
3.9.	Klinisches Ansprechen auf das Training.....	73
3.10.	Unerwünschte Wirkungen und mögliche Risiken des Trainings.....	74
3.11.	Beeinflussende Faktoren und Zusammenhänge mit klinischen Parametern	75
4.	Diskussion	78
4.1.	Klinische Verbesserungen	78
4.2.	Implementierung des Trainings und Trainingskomponenten.....	82
4.3.	Sicherheitsprofil und Risiken des Trainings	83
4.4.	Einschränkungen der Studie	85
4.5.	Zukünftige Forschungsziele.....	87
5.	Zusammenfassung	89
6.	Referenzen	90
7.	Eigenanteil an Datenerhebung und -Auswertung und eigene Veröffentlichungen	107
	Lebenslauf	122
	Danksagung	124
	Eidesstattliche Versicherung	125

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-minute walking distance	6-Minuten Gehstrecke
APAH	associated pulmonary arterial hypertension	assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
ATS	American Thoracic Society	-
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review	
CHD	congenital heart disease	angeborene Herzfehler
CHFQ	Chronic Heart Failure Questionnaire	-
CI	Cardiac index	Herzzeitvolumen Index
CO	Cardiac output	Herzzeitvolumen
DPG	diastolic pressure gradient	diastolischer Druckgradient
emPHasis-10	10-question survey proposed by the Pulmonary Hypertension Association UK	-
EQ-5D	EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire	-
ERS	European Respiratory Society	-
ESC	European Society of Cardiology	-
EUDSGVO	-	europäische Datenschutzgrundverordnung
FEV1	forced expiratory volume in 1 sec	expiratorische Einsekundenkapazität
FVC	forced vital capacity	forcierte Vitalkapazität
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	-
HF	heart frequency	Herzfrequenz
HIV	human immunodeficiency virus	humanes Immundefizienzvirus
HPAH	heritable pulmonary arterial hypertension	hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
HZV	-	Herzzeitvolumen
LPH	Living with Pulmonary Hypertension questionnaire	
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	mittlerer pulmonal arterieller Druck
NHP	Nottingham Health Profile	-
NT-proBNP	n-terminal pro brain natriuretic peptide	N-terminales Ende des pro brain natriuretischen Peptids
PAH	pulmonary arterial hypertension	pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	pulmonary arterial wedge pressure	pulmonal arterieller Verschlussdruck
PCH	pulmonary capillary hemangiomatosis	pulmonal kapillärer Hämangiomatose
Peak VO ₂	peak oxygen consumption	maximale Sauerstoffaufnahme
PH	pulmonary hypertension	pulmonale Hypertonie
PHQ-D	Patient Health Questionnaire	-

PVOD	pulmonary veno-occlusive disease	pulmonal venookklusive Erkrankung
PVR	pulmonary vascular resistance	pulmonaler Gefäßwiderstand
QoL	quality of life	Lebensqualität
RA	right atrial	rechtsatrial / rechter Vorhof
RAP	right atrial pressure	rechtsatrialer Druck
RV	right ventricular	rechtsventrikulär
SF-36	Short form Health survey 36	-
sPAP	systolic pulmonary arterial pressure	systolisch pulmonal arterieller Druck
SV	stroke volume	Schlagvolumen
SvO ₂	mixed-venous oxygen saturation	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
TRV	tricuspid regurgitation velocity	trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit
VE/VCO ₂	ventilation/carbon dioxide production	Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
WHO	World Health Organization	Weltgesundheitsorganisation
WU	Wood Units	Wood Einheiten

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Auswirkungen der Erkrankung, in Anlehnung an (McGoon et al., 2019)	18
Abbildung 2 Diagnostischer Algorithmus der PAH, in Anlehnung an (Kovacs et al., 2016)	19
Abbildung 3 Stadien der Rechtsherzinsuffizienz, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020)	23
Abbildung 4 Multimodale Therapie der PH, in Anlehnung an (McGoon et al., 2019)	30
Abbildung 5 Allgemeine und supportive Therapien der PH, in Anlehnung an (Grünig et al., 2016)	32
Abbildung 6 Therapiealgorithmus der PH, in Anlehnung an (Galiè et al., 2019)	34
Abbildung 7 Dehnlage zur Atemvertiefung und Förderung der Thoraxflexibilität	51
Abbildung 8 Ablauf des Datenmanagements	55
Abbildung 9 Patientenrekrutierung und -ausschluss	59
Abbildung 10 Studienkollektiv, Ablauf und Patientenfluss der Trainingsstudie, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)	60
Abbildung 11 Veränderung des primären Endpunkts, der 6-Minuten Gehstrecke, in der Trainings- und Kontrollgruppe, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)	66
Abbildung 12 Veränderung der Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)	67
Abbildung 13 Veränderung der Lebensqualität in der Trainingsgruppe (SF-36 Fragebogen)	70
Abbildung 14 Veränderung der Lebensqualität in der Kontrollgruppe (SF-36 Fragebogen)	71
Abbildung 15 Veränderung der Lebensqualität (SF-36 Fragebogen) beider Gruppen im Vergleich, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Hämodynamische Definition der PH, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)	13
Tabelle 2 Haupt- und Subklassen der PH nach Nizza 2018, in Anlehnung an (Simonneau et al., 2019)	14
Tabelle 3 Definition der WHO Funktionsklasse	28
Tabelle 4 Zugelassene Medikamente und Indikationen bei PAH, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)	35
Tabelle 5 Risikostratifizierung gemäß ESC/ERS Leitlinie für PH, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)	36
Tabelle 6 Evidenz randomisierter kontrollierter Studien	41
Tabelle 7 Evidenz Meta-Analysen	43
Tabelle 8 Parameter zur Bestimmung der Trainingsintensität und Trainingssteuerung	54
Tabelle 9 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)	62
Tabelle 10 Aufgaben für die Implementierung einer spezifischen Rehabilitation	64
Tabelle 11 Veränderungen der klinischen Parameter (Beginn bis 15 Wochen), in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)	68
Tabelle 12 Einteilung in Risikostatus nach ESC/ERS Leitlinie	73
Tabelle 13 Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 2 Patienten und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	75

1. Einleitung

Pulmonale Hypertonie (PH, Lungenhochdruck) ist eine schwere, chronisch progrediente Erkrankung der Lungenstrombahn und des rechten Herzens. Sie ist definiert durch einen invasiv gemessenen mittleren pulmonal arteriellen Druck ≥ 25 mmHg und einen erhöhten pulmonal vaskulären Widerstand und kann in Assoziation mit unterschiedlichen Erkrankungen wie Kollagenosen, Lungen- und Linksherzerkrankungen, sowie idiopathisch auftreten (Galiè et al., 2016a). Bei der PH kommt es durch einen progredienten Umbau der pulmonalen Gefäße (pulmonal vaskuläres Remodeling) zu einer Druck- und Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf mit folgender Rechtsherzinsuffizienz, die bis hin zum Tode führt.

Durch intensive Forschung, weltweite Kooperationen und Forschungsnetzwerke konnten Innerhalb der letzten Jahre große Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) erzielt werden (Galiè et al., 2016a). Trotz einer optimierten medikamentösen Therapie der PAH leiden die Patienten weiterhin an Symptomen wie einer eingeschränkten Belastbarkeit, Atemnot unter Belastung, einer verminderten Lebensqualität und den Zeichen der voranschreitenden Rechtsherzinsuffizienz (Hoepfer et al., 2013). Die Erkrankung kann bisher lediglich symptomatisch durch gefäßerweiternde Medikamente therapiert werden, so dass es bisher in der Regel nicht möglich ist das Voranschreiten der rechtsventrikulären Dysfunktion oder den Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstands vollständig aufzuhalten oder sogar zu normalisieren. Zudem sind die gezielten medikamentösen Therapien bisher nur für die PAH und die chronisch thromboembolische PH (CTEPH) zugelassen. Folglich gibt es einen stetig wachsenden Bedarf an nicht-medikamentösen, qualitativ hochwertigen Behandlungsoptionen für die Patienten.

In der ersten prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie zu körperlichem Training bei Patienten mit PAH konnte 2006 erstmals gezeigt werden, dass ein niedrig dosiertes, körperliches Trainingsprogramm für Patienten mit PH die primären Endpunkte die 6-Minuten Gehstrecke und die Lebensqualität (gemessen mittels SF-36 Fragebogen) signifikant verbessert (Mereles et al., 2006). Auch die sekundären Endpunkte wie die Sauerstoffaufnahme (peak VO_2), das Befinden und die körperliche Belastbarkeit wurden signifikant verbessert.

Bis 2019 wurden in 24 Studien und 4 Meta-Analysen zum Training bei Patienten mit Lungenhochdruck (zumeist mit PAH bzw. chronisch thromboembolischer PH) publiziert (Grünig

et al., 2019). Bisher wurden sechs randomisierte, kontrollierte Studien zum Training bei PH publiziert (Chan et al., 2013; de Man et al., 2009; González-Saiz et al., 2017; Ley et al., 2013; Mereles et al., 2006; Weinstein et al., 2013), sowie drei weitere kontrollierte Studien und 11 unkontrollierte Kohortenstudien (Grünig et al., 2019; La Rovere et al., 2019). Bei einer der prospektiven, randomisierten Studien wurde erstmal mittels Rechtsherzkatheter eine Verbesserung des Herzzeitvolumens in Ruhe und unter Belastung sowie des pulmonal vaskulären Widerstands um bis zu 20% nachgewiesen (Ehlken et al., 2016).

Demnach gibt es zunehmend Evidenz für die Effektivität des Trainings als wertvolle Ergänzung der medikamentösen Therapie. Ein spezialisiertes niedrig-dosiertes körperliches Trainingsprogramm als Zusatz zur medikamentösen Therapie wurde daher in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology/ European Respiratory Society (ESC/ERS) zur Diagnostik und Therapie der PH mit Klasse IIa, Evidenzniveau B empfohlen (Galiè et al., 2019; Galiè et al., 2016a; Grünig et al., 2016). Zu diesem Zeitpunkt lagen einige der prospektiven, randomisierten Studien noch nicht vor, so dass der Empfehlungsgrad IIa, Evidenzniveau B einer erneuten Evaluation bedarf. Bislang gibt es auch nur unkontrollierte Studien, die eine sehr gute 1-2 Jahre Überlebensrate bei Patienten zeigte, die an dem in Heidelberg entwickelten spezialisierten Trainingsprogramm teilgenommen haben und dieses Programm zu Hause fortführten (Becker-Grünig et al., 2013; Grünig et al., 2011; Grünig et al., 2012a; Grünig et al., 2012b; Nagel et al., 2012).

Bis zur Veröffentlichung der ESC/ERS Leitlinien waren zudem die Fallzahlen der vier randomisierten, kontrollierten Studien, die zu dieser Bewertung beitrugen, nur relativ klein (von 23 bis 30 Patienten) Nach Veröffentlichung der Leitlinien erschienen zwei weitere randomisierte, kontrollierte Studien (Ehlken et al., 2016; González-Saiz et al., 2017), drei Meta-Analysen sowie ein Cochrane Review (Buys et al., 2015; Morris et al., 2017; Pandey et al., 2015; Yuan P, 2015), die die hohe Effektivität der Intervention bei präkapillärer pulmonaler Hypertonie bestätigten.

Basierend auf den bestehenden Vorarbeiten wurde inzwischen ein niedrig dosiertes, individuell adjustiertes und von Experten für PH überwachtes körperliches Training bei Patienten mit chronischer PH, die unter Medikation stabil eingestellt sind (gemäß dem Heidelberger Modell) auch in einer aktuellen S3-Leitlinie zur kardiologischen Rehabilitation empfohlen (Schwaab et

al., 2020). Auch für Patienten mit nicht-operabler oder persistierender chronisch thromboembolischer PH bzw. mit Zustand nach pulmonaler Endarteriektomie oder Ballonangioplastie wurde ein solches Training in dem aktuellen „ERS Task-Force Statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ empfohlen und als „standard of care“ (Therapiestandard) bewertet (Delcroix et al., 2020).

Bei den meisten Studien wurde das Training initial eng von Experten für die Erkrankung überwacht und in einem stationären Rahmen begonnen (Galiè et al., 2016a; Grünig et al., 2019). Daher wird auch in den Leitlinien empfohlen, dass das Training sowohl durch Experten für die Erkrankung als auch für die Rehabilitation stark eingeschränkter Patienten umgesetzt wird. Zudem sollen die Patienten vor Beginn einer überwachten Rehabilitation optimal medikamentös eingestellt sein und sich in einem stabilen klinischen Zustand befinden (Grünig et al., 2019).

Der Zugang zu einem spezialisierten Trainingsprogramm ist aufgrund des logistischen und organisatorischen Aufwands jedoch stark eingeschränkt. Darüber hinaus fehlen multizentrische Studien, die die Effektivität und Sicherheit des Trainings in verschiedenen Ländern und Gesundheitssystemen untersuchen. Vor Beginn dieser Studie konnte in den meisten europäischen Ländern kein entsprechendes Training für Patienten mit PH angeboten werden.

Daher war das Ziel dieser randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie ein spezifisches Trainingsprogramm für Patienten mit PH in europäischen Ländern aufzubauen und zu etablieren, die bisher noch kein entsprechendes Training anbieten konnten und dessen Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität zu evaluieren. Darüber hinaus sollten standardisierte Rahmenbedingungen des Trainingsprogramms, der Patientenbetreuung und Begleitung und der Anpassungsmodalitäten des Trainings weiterentwickelt und untersucht werden. Die Standardisierung sollte dabei die Implementierung und wissenschaftliche Validierung des Programms unterstützen.

1.1. Pulmonale Hypertonie

In den letzten Jahren wurden durch intensive Forschung neue Erkenntnisse in den Bereichen Genetik, Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie der PH gewonnen (Galiè et al., 2019; Grünig et al., 2020a; Machado et al., 2015; Soubrier et al., 2013). Dies dokumentiert sich unter anderem in den Ergebnissen der letzten Weltkonferenz zur PH 2018 in Nizza (Frost et al., 2019; Galiè et al., 2019; Humbert et al., 2019a; Simonneau et al., 2019). In Arbeitsgruppen zur Diagnostik und Therapie der unterschiedlichen Formen der PH wurden in den Weltkonferenzen regelmäßig Neuerungen diskutiert und im Rahmen von Leitlinien und Stellungnahmen der Arbeitsgruppen veröffentlicht (Galiè et al., 2019; Galiè et al., 2016a).

1.1.1. Definition

Die PH ist definiert durch einen invasiv bestimmten mittleren pulmonal arteriellen Druck von ≥ 25 mmHg und einem pulmonal vaskulären Widerstand ≥ 3 Wood Units (WU) (Galiè et al., 2016a). Anhand der Hämodynamik kann die PH in drei Gruppen eingeteilt werden (Tabelle 1, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)). Bei der präkapillären PH, zu der auch die PAH und die CTEPH gehören, wird ein Rückstau über das linke Herz und die Pulmonalarterien ausgeschlossen. Als messbares Kriterium muss hierbei der pulmonal arterielle Verschlussdruck ≤ 15 mmHg betragen. Liegt der pulmonal arterielle Verschlussdruck >15 mmHg, so sollte eine PH bei Linksherzerkrankung abgeklärt werden.

Die PH wird in der Regel erst diagnostiziert, wenn die Erkrankung bereits deutlich vorangeschritten ist (WHO Funktionsklasse III-IV) und ein massiv erhöhter pulmonal arterieller Mitteldruck besteht (Hoepfer et al., 2013; McGoon et al., 2013). Um die Erkrankung frühzeitig erkennen und diagnostizieren zu können wurde in der letzten Weltkonferenz in Nizza eine Änderung der hämodynamischen Definition diskutiert, bei der bereits mittlere pulmonal arterielle Drucke ≥ 21 mmHg eine PH definieren (Simonneau et al., 2019).

Tabelle 1 Hämodynamische Definition der PH, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)

Definition	Charakteristik	Klinische Gruppe
Pulmonale Hypertonie (PH)	mPAP \geq 25 mmHg	Alle
Präkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie 4. PH bei Lungenarterienobstruktion 5. PH mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen
Postkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH bei Erkrankungen des linken Herzens
Isoliert postkapilläre PH	DPG $<$ 7 mmHg und/oder PVR \leq 3 Wood Units	
Kombiniert post-kapilläre und präkapilläre PH	DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR $>$ 3 Wood Units	

mPAP = mittlerer pulmonal arterieller Druck, PAWP = pulmonal arterieller Verschlussdruck, DPG = diastolischer Druckgradient, PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand

Ein gleichzeitiger Grenzwert des pulmonal vaskulären Widerstands von \geq 3 WU für die PAH ist aktueller Bestandteil der hämodynamischen Definition, obwohl Gesunde (Kovacs et al., 2009) einen pulmonal vaskulären Widerstand zwischen 0,8-1,2 WU aufwiesen. Zudem konnte bei Patienten mit systemischer Sklerose, bei denen im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung ein Rechtsherzkatheter durchgeführt worden war, gezeigt werden, dass Patienten mit einem pulmonal vaskulären Widerstand von $>$ 2 WU eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen. Daher wurde ein Grenzwert $>$ 2 WU für die neue hämodynamische Definition der PH vorgeschlagen (Xanthouli et al., 2020).

1.1.2. Klassifikation und Ätiologie

Die PH wird gemäß ihrer Ätiologie in fünf Hauptgruppen unterteilt: 1. PAH, 2. PH bei Erkrankungen des linken Herzens, 3. PH bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie, 4. PH bei Lungenarterienobstruktion, 5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen. Eine genauere Darstellung der Haupt- und Subklassen wird in Tabelle 2 dargelegt (Simonneau et al., 2019).

Tabelle 2 Haupt- und Subklassen der PH nach Nizza 2018, in Anlehnung an (Simonneau et al., 2019)

1. Pulmonal arterielle Hypertonie

- 1.1 Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH)
- 1.2. Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie (HPAH)
 - BMPR2*
 - ACVRL1*, Endoglin (mit oder ohne hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie)
 - Unbekannt
- 1.3. Arzneimittel- und Toxin induziert
- 1.4. Assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie (APAH); bei:
 - 1.4.1. Kollagenosen
 - 1.4.2. HIV-Infektion
 - 1.4.3. portaler Hypertonie
 - 1.4.4. angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (u. a. Herzfehler)
 - 1.4.5. Bilharziose
- 1.5. PAH Langzeit-Therapieansprecher auf Kalziumkanalblocker
- 1.6. PAH mit venöser/kapillärer Komponente (pulmonal venookklusive Erkrankung, pulmonal kapilläre Hämangiomatose)
- 1.7. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens

- 2.1. PH aufgrund Linksherzerkrankung mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
- 2.2. PH aufgrund Linksherzerkrankung mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
- 2.3. Herzklappenerkrankungen
- 2.4. Angeborene oder erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu einer postkapillären PH führen

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie

- 3.1. Obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2. Restriktive Lungenerkrankung
- 3.3. Andere restriktiv und obstruktiv gemischte pulmonale Erkrankungen
- 3.4. Hypoxie ohne Lungenerkrankung
- 3.5. Anlagebedingte Fehlbildungen

4. Pulmonale Hypertonie bei Lungenarterienobstruktion

- 4.1. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
- 4.2. Andere pulmonale Obstruktion

5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen

- 5.1. Hämatologische Erkrankungen: Chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Zustand nach einer Splenektomie
- 5.2. Systemische und metabolische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszellenhistiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.3. Andere Erkrankungen: Obstruktion durch Tumore, fibrosierende Mediastinitis, chronischer Nierenausfall mit Dialyse
- 5.4. Komplexe angeborene Herzfehler

1.1.3. Epidemiologie

Die PAH gehört mit einer Inzidenz von 15-60 Patienten pro eine Million Einwohner (Peacock et al., 2007) zu den seltenen Erkrankungen. Die häufigste Form laut Registerdaten stellt dabei die assoziierte PAH bei Kollagenose dar (Humbert et al., 2006). Die Inzidenz der idiopathischen Form, ohne erkennbare Grunderkrankung, ist mit 1-3 pro eine Million Einwohner deutlich geringer (Awdish und Cajigas, 2016). Frauen zeigen eine höhere Erkrankungshäufigkeit mit einem Verhältnis von 1,8 : 1 (Galiè et al., 2016a). Als Risikofaktoren gelten gemäß Klassifikation der PAH die Einnahme von Appetitzüglern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme Hemmern, oder auch möglicherweise Amphetaminen und Metamphetaminen (Galiè et al., 2016a). Bei den nun schon 34 Jahre zurückliegenden amerikanischen Registerdaten betrug die mittlere Überlebensrate der unbehandelten PH 2,8 Jahre nach Diagnosestellung (Rich et al., 1987). Innerhalb der letzten Jahren veränderte sich der klinische Phänotyp gemäß Registerdaten, so dass mehr ältere Patienten mit Komorbiditäten in der Gruppe der PAH diagnostiziert wurden (Hoeper et al., 2013).

Weitaus häufiger treten die Formen der PH bei Linksherz- oder Lungenerkrankung auf. Bis zu 60% der Patienten mit schwergradiger Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion und bis zu 70% der Patienten mit erhaltener Pumpfunktion leiden an einer PH. Bei Herzklappenerkrankungen steigt die Inzidenz mit der Schwere der Erkrankung. Bei nahezu allen Patienten mit symptomatischer Mitralklappenerkrankung und bei bis zu 65% der Patienten mit symptomatischer Aortenstenose ist die PH eine begleitende Komplikation (Badesch et al., 2009; Oudiz, 2007; Vahanian et al., 2012).

Während eine leichtgradige PH bei Lungenerkrankungen häufiger besteht, ist eine ggf. behandlungsbedürftige schwere pulmonale Druckerhöhung nur in 1-5% der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung zu beobachten (Nathan et al., 2019). Eine PH kommt zudem bei 8-15% der Patienten mit restriktiver Lungenerkrankung, bei 30-50% der Patienten mit kombinierter pulmonaler Obstruktion und Fibrose sowie bei 5,7 bis 74% der Patienten mit Sarkoidose vor. Bei Patienten mit chronischer Lungenerkrankung ist die PH eine prognostisch bedeutsame Begleiterkrankung (Seeger et al., 2013) und sollte daher bezüglich einer möglichen Behandlung abgeklärt werden.

Die PH bei Lungengefäßobstruktion beinhaltet die CTEPH, die in 3,2 Fällen pro Million Einwohner bzw. inzident bei 0,9 Fällen pro Million Einwohner auftritt (Escribano-Subias et al., 2012). Die Inzidenz der PH nach akuter Lungenembolie liegt bei 0,5-2% (Pengo et al., 2004). Bei 78% der Patienten mit chronisch thromboembolischer PH konnte anamnestisch eine Lungenarterienembolie festgestellt werden (Pepke-Zaba et al., 2011). Patienten mit Gerinnungsstörungen haben ein erhöhtes Risiko eine CTEPH zu entwickeln.

1.1.4. Pathogenese und Genetik

Trotz unterschiedlicher Klassen und Erkrankungsbilder der PH beinhaltet der pathophysiologische Prozess in den Lungengefäßen gemeinsame Charakteristika, in denen ein obstruktiver Gefäßumbau (Remodeling) der Pulmonalgefäße verantwortlich für die pulmonal arterielle Druck- und pulmonal vaskuläre Widerstandserhöhung ist (Humbert et al., 2019). Der Gefäßumbau ist durch eine Anhäufung unterschiedlicher Zellen in der Gefäßwand charakterisiert, wie pulmonal arterielle glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Fibroblasten, Myofibroblasten und Perizyten. Die Anzahl der präkapillären Arterien vermindert sich und durch eine Entzündungsreaktion kommt es zur perivaskulären Infiltration inflammatorischer Zellen wie B- und T-Lymphozyten, Mastzellen, dendritischen Zellen, Makrophagen etc. (Humbert et al., 2019).

In der Histologie zeigt sich dadurch das typische Bild einer medialen Hypertrophie/Hyperplasie mit Fibrose der intima und adventitia, (*in situ*) thrombotischen Läsionen und plexiformen Läsionen. Die Beteiligung post-kapillärer Veränderungen des pulmonalen Gefäßbetts variiert zwischen den unterschiedlichen Formen der PH (Humbert et al., 2019). Bei Patienten mit PH bei Linksherz- oder Lungenerkrankung wird die postkapilläre Gefäßbeteiligung wahrscheinlich durch eine parenchymale Destruktion und Inflammation sowie den Anstieg der postkapillären Drucke hervorgerufen. Eine zunehmende Versteifung der Gefäße führt schließlich zum pathologischen Druck- und Widerstandsanstieg.

Neben Erkrankungen, die eine gehäufte Assoziation mit der PH zeigen wie Linksherz- und Lungenerkrankungen, Lungenembolien oder Kollagenosen, spielt insbesondere bei der idiopathischen Form eine genetische Komponente eine bedeutende Rolle in der Entwicklung

der Erkrankung. Die häufigste genetische Ursache der familiär gehäuften und idiopathischen PAH ist die Mutation des Bone Morphogenetic Protein Receptors 2 (*BMPR2*), die bei 75% der familiären und bis zu 25% der sporadischen Fälle nachgewiesen werden kann (Soubrier et al., 2013). Weitere genetische Mutationen betreffen die Gene der Activin Receptor-Like Kinase 1, Endoglin, Caveolin 1, den Kaliumkanal der Subfamilie K Mitglied 3 (*KCNK3*) sowie *SMAD9* (Mothers against decapentaplegic homolog) (Machado et al., 2015; Morrell et al., 2019). Mutationen im eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 (*EIF2AK4*) finden sich bei der pulmonal venookklusiven Form der PH (Eyries et al., 2014). Auch bei anderen Formen der PH wie der chronisch thromboembolischen PH wurden kürzlich weitere Gene identifiziert (Eichstaedt et al., 2020). Da die Mutationen eine unterschiedliche Penetranz zur Entwicklung einer manifesten Erkrankung präsentieren, wird eine zusätzliche epigenetische Komponente diskutiert. Auch die Kombination mehrerer genetischer Defekte (second hits) hat sich als Krankheits-verursachend präsentiert (Machado et al., 2005; Rodriguez Viales et al., 2015).

Die Identifizierung genetischer Ursachen und pathophysiologischer Regulationsmechanismen kann neben einem vertieften Einblick in die Pathogenese die Entwicklung neuer Therapien und Behandlungsmöglichkeiten der PH ermöglichen (Humbert et al., 2019).

1.1.5. Auswirkungen der PH

Neben den körperlichen Auswirkungen der Erkrankung werden Patienten mit PH mit unterschiedlichen emotionalen und psychosozialen Aspekten konfrontiert, die ihre Person und ihr soziales Umfeld beinhalten (Abbildung 1, in Anlehnung an (McGoon et al., 2019)). Die Diagnosestellung wird häufig erst nach einer längeren Krankheitsgeschichte erreicht, die durch Arztwechsel auf der Suche nach einer Ursache für die Beschwerden, durch Ängste und Selbstzweifel geprägt ist.

Die verminderte körperliche Belastbarkeit führt meist im Verlauf zu einem eingeschränkten Aktionsradius und kann häufig eine Erwerbsminderung oder Arbeitsunfähigkeit nach sich ziehen. Auch die Belastung einer chronischen Erkrankung mit eingeschränkter Prognose auf die Angehörigen und das Umfeld beeinträchtigen Patienten mit PH. Neben psychosozialen Aspekten wie der sozialen Isolation und einem gesteigerten Risiko für Depressionen, führt auch

der finanzielle Aspekt bei verminderter Erwerbsfähigkeit und erhöhten Gesundheitskosten zu einer besonderen Beanspruchung der Patienten und ihrer Angehörigen.

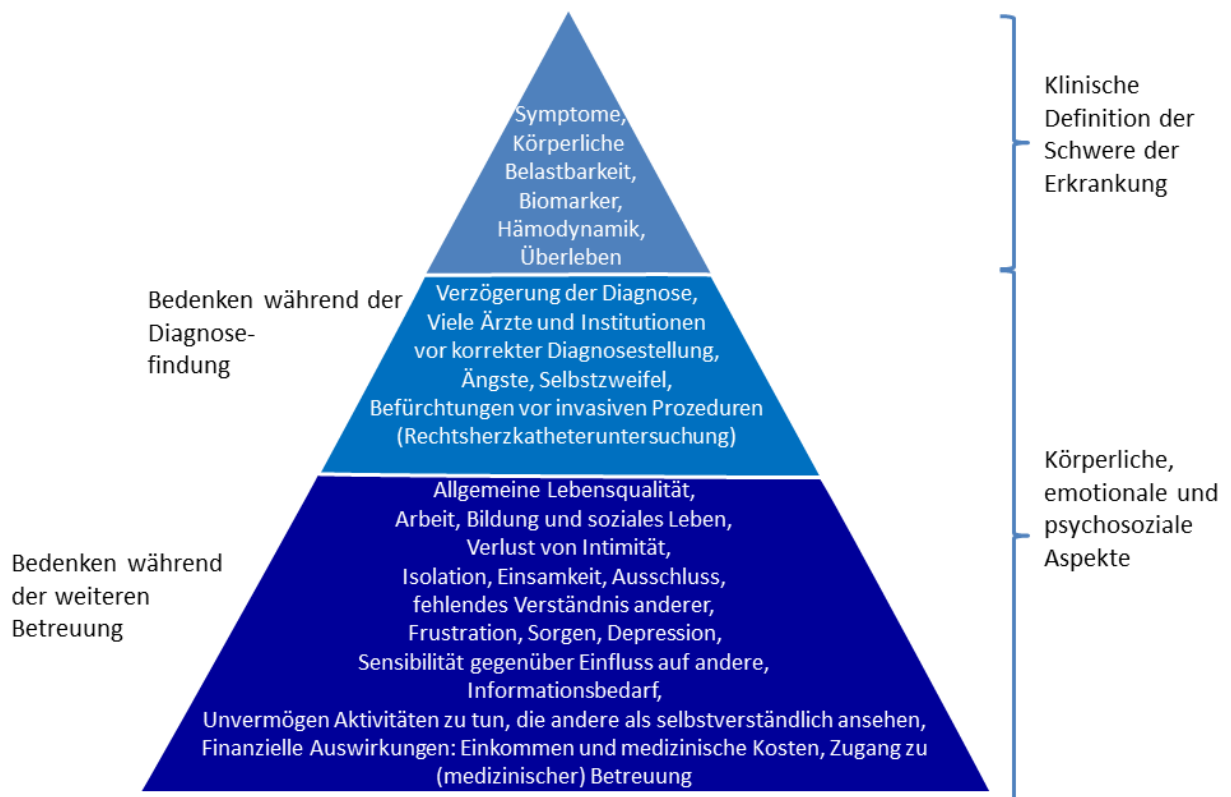


Abbildung 1 Auswirkungen der Erkrankung, in Anlehnung an (McGoon et al., 2019)

Eine Erkrankung an PH führt neben den körperlichen Symptomen zu emotionalen und psychosozialen Auswirkungen, die das tägliche Leben und Umfeld der Patienten betreffen.

1.2. Diagnostik und Verlaufsparemeter

Für die Erst- und Differentialdiagnose sowie die routinemäßige Betreuung der Patienten wird ein diagnostischer Algorithmus (Abbildung 2, in Anlehnung an (Kovacs et al., 2016)) angewandt. In diesem bilden unterschiedliche Untersuchungen die Differentialdiagnostik der PH ab, um eine bestmögliche Betreuung und Therapie zu gewährleisten.

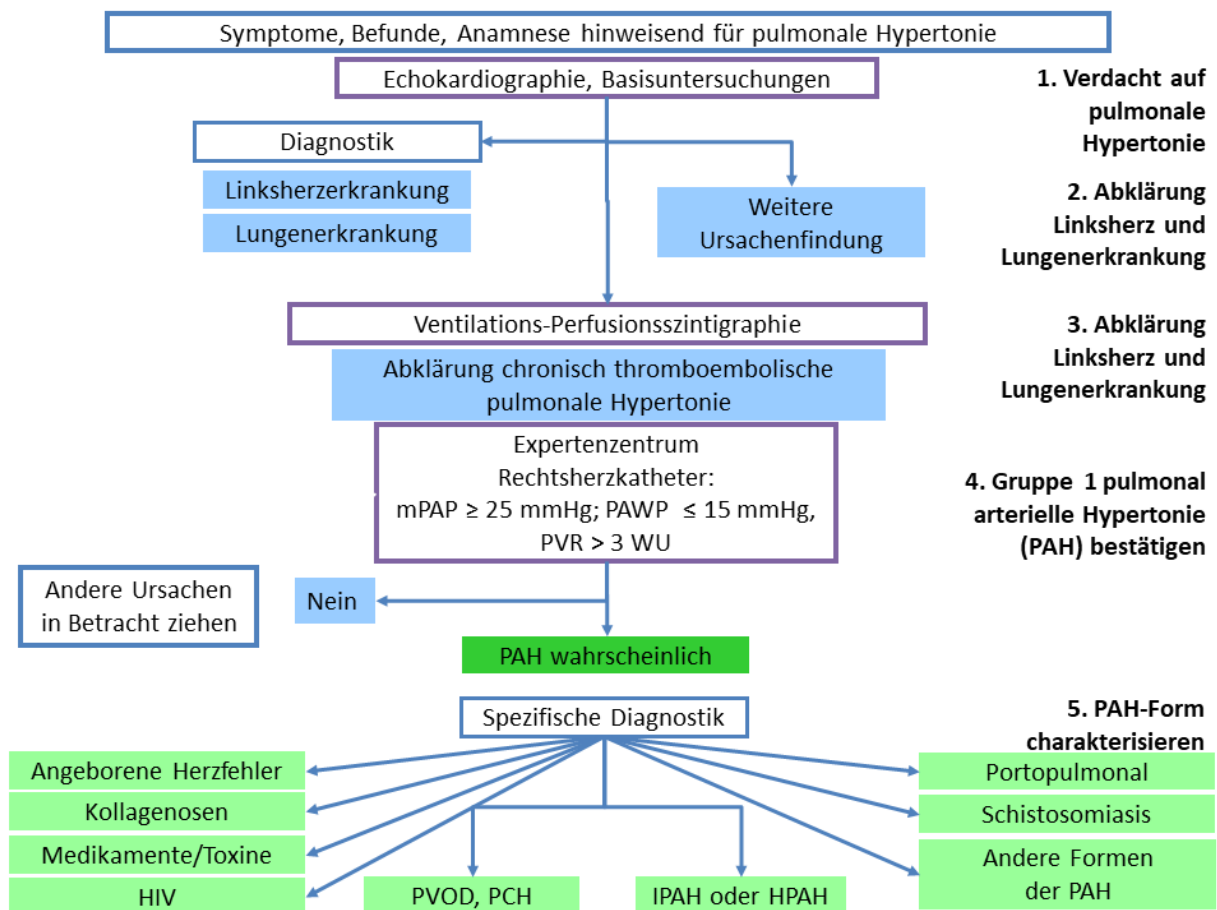


Abbildung 2 Diagnostischer Algorithmus der PAH, in Anlehnung an (Kovacs et al., 2016)

Die diagnostische Abklärung einer PAH beinhaltet die Abklärung und Differentialdiagnose sekundärer Ursachen wie Lungen- und Linksherzerkrankung sowie die Differenzierung der Form der PAH.

(HIV = humanes Immundefizienzvirus, HPAH = heritable pulmonal arterielle Hypertonie, IPAH = idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, mPAP = mean pulmonary arterial pressure / mittlerer pulmonal arterieller Druck, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PCH = pulmonary capillary hemangiomatosis / pulmonal kapilläre Hämangiomatose, PVOD = pulmonary veno-occlusive disease / pulmonal venookklusive Erkrankung.), PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand.

1.2.1. Klinische Symptome

Das Hauptsymptom der PH ist eine Belastungsdyspnoe, die bei zunehmender Rechtsherzschwäche bereits in Ruhe auftreten kann. Zudem berichten die Patienten über einen Leistungsabfall, Müdigkeit und Schwindel unter Belastung. Bei vorangeschrittener Erkrankung kommen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, (Lippen-)Zyanose, gestauten Halsvenen, Herzstolpern/Arrhythmien, Präsynkopen und Synkopen hinzu (Frost et al., 2019). Als schwerwiegende Komplikation kann es bei massiv dilatierter Pulmonalarterie zu Hämoptysen kommen, die als Notfallindikation schnellstmöglich behandelt werden müssen.

1.2.2. Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese der Patienten dient der Erfassung der Krankengeschichte sowie Vorerkrankungen, der Begleitmedikation und der körperlichen Belastbarkeit. Zudem wird das Auftreten von Synkopen oder Präsynkopen, Schwindel und Herzstolpern/Herzrhythmusstörungen erfragt.

Die körperliche Routineuntersuchung beinhaltet die Messung der Vitalparameter mit Blutdruck und Herzfrequenz, Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter, eine orientierend neurologische Untersuchung, Überprüfung des Vorkommens von peripheren Ödemen, (Lippen-)Zyanose sowie die Auskultation von Herz und Lunge. Zudem wird ein Elektrokardiogramm in Ruhe geschrieben, welches Aufschluss über Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen geben kann. Dies ist von besonderer Bedeutung, da sich Herzrhythmusstörungen prognostisch ungünstig auf die PH auswirken und behandlungsbedürftig sind (Grünig et al., 2014; Olsson et al., 2013).

1.2.3. Lungenfunktion, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse

Die Messung der Lungenfunktionsparameter dient insbesondere der Abklärung von begleitenden Lungenerkrankungen oder einer Lungenerkrankung als Ursache der PH. Die Messungen schließen dabei das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen (FEV1), FEV1%,

die maximale expiratorische Flussrate, die totale Lungenkapazität, das Alveolarvolumen, die forcierte Vitalkapazität, und das Reservevolumen ein.

Während es bei der PH in der Regel nicht zu einer Einschränkung der Lungenfunktion kommt, kann die Diffusionskapazität sowohl bei begleitender oder für die PH ursächlicher Lungenerkrankung, als auch durch den pathologischen Gefäßumbau im Rahmen der PH auftreten. Die Diffusionskapazität (diffusion-limited carbon monoxide = DLCO) erlaubt dabei Rückschlüsse über die Fähigkeit der Lunge Sauerstoff aufzunehmen.

Eine kapilläre Blutgasanalyse wird zur Messung der Sauerstoffsättigung im Blut, des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks, des Säure-Basen-Haushalts und PH-Werts durchgeführt. Auch die Behandlung des Patienten mit Sauerstofflangzeittherapie sowie die aktuelle Flussrate werden bei dieser Untersuchung dokumentiert.

1.2.4. Hämodynamik: Rechtsherzkatheter und transthorakale Echokardiographie

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wird als Goldstandard zur initialen Diagnostik und Verlaufskontrolle der pulmonalen Hämodynamik durchgeführt (Galiè et al., 2016a; Kubiak et al., 2019). Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung kann für die Identifikation eines hypertensiven pulmonalen Druckanstiegs in Relation zum Herzzeitvolumen unter Belastung genutzt werden (Kovacs et al., 2017).

Zur Raumausstattung gehören ein Defibrillator und eine medizinische Notfallausrüstung. Zu Beginn der Untersuchung wird ein Ruhe-Elektrokardiogramm aufgezeichnet, der systemische Blutdruck am Arm gemessen und die Sauerstoffsättigung dokumentiert. Anschließend wird die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einem 7F-Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter über eine 8F-Schleuse in der rechten Vena jugularis interna durchgeführt. Es erfolgt zunächst die Messung des zentralen Venendrucks, der rechtsventrikulären Drucke, des systolischen, diastolischen und mittleren pulmonal arteriellen Drucks, des pulmonal arteriellen Verschlussdrucks, der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung aus der Pulmonalarterie sowie des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution. Die Thermodilutions-Messung wird so lange wiederholt, bis die letzten drei gemessenen Werte sich um weniger als 10% unterscheiden.

Aus den bestimmten Parametern wird der pulmonal vaskuläre Widerstand in WU berechnet:

$$PVR = \frac{mPAP - PAWP}{CO}.$$

(PVR = pulmonary vascular resistance / pulmonal vaskulärer Widerstand, mPAP = mean pulmonary arterial pressure / mittlerer pulmonal arterieller Druck, PAWP = pulmonary arterial wedge pressure / pulmonal arterieller Verschlussdruck, CO = Cardiac output / Herzzeitvolumen)

Falls der pulmonal arterielle Verschlussdruck >15 mmHg liegt oder im Echokardiogramm deutliche Hinweise einer Linksherzerkrankung bestehen, sollte eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden, um eine linksventrikuläre enddiastolische Druckerhöhung zu bestätigen und deren Ursache abzuklären.

Während der Rechtsherzkatheterdiagnostik kann eine Vasoreagibilitätstestung mit inhalativem Stickstoff oder inhalativem Prostazyklin durchgeführt werden, die bei positivem Test die Möglichkeit der Behandlung mit Calciumantagonisten bietet. Kriterien hierfür sind die Abnahme des mittleren pulmonal arteriellen Drucks um >10 mmHg auf einen Wert <40 mmHg bei stabilem oder ansteigendem Herzzeitvolumen (Galiè et al., 2016a). Patienten mit diesem Befund zeigen in der Regel ein deutlich stärkeres Therapieansprechen und können in vielen Fällen eine normalisierte Hämodynamik und verbesserte Prognose erlangen (Leuchte et al., 2015).

Gemäß Leitlinie wird die Echokardiographie zur initialen Einschätzung des Risikos für eine PH sowie für die regelmäßige Kontrolluntersuchung der Patienten als nichtinvasive Messung der Hämodynamik empfohlen (Bossone et al., 2005; Bossone et al., 2013; Galiè et al., 2015). Die Stadien der Rechtsherzinsuffizienz (Abbildung 3, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020)) lassen sich in der Echokardiographie qualitativ beurteilen und mittels standardisierter Messgrößen dokumentieren.

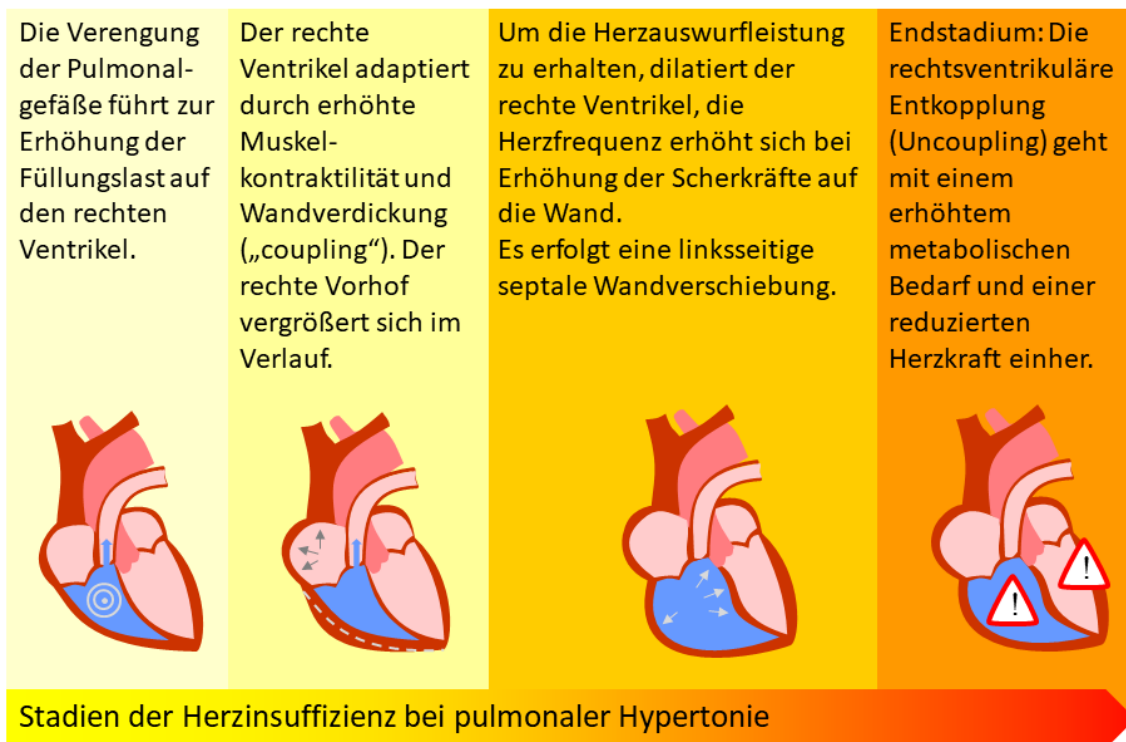


Abbildung 3 Stadien der Rechtsherzinsuffizienz, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020)

Mit zunehmender Rechtsherzinsuffizienz zeigt sich eine Dilatation sowie Hypertrophie des rechten Herzens und der Muskulatur. Im Endstadium ist das rechte Herz nicht mehr in der Lage den benötigten Druck aufrecht zu erhalten.

Bei der Echokardiographie in Ruhe werden routinemäßig die zweidimensionale Echokardiographie sowie die Doppler-Echokardiographie durchgeführt. Die Untersuchung enthält dabei die Ansicht der parasternalen langen Achse, der parasternalen kurzen Achse, des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, die apikale Ansicht, den Vierkammerblick, den Zweikammerblick, den Dreikammerblick und die subkostale Ansicht. Für die Einschätzung des systolischen pulmonal arteriellen Drucks sind insbesondere die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion, Klappenerkrankungen und der Füllungszustand der vena cava inferior bedeutend. Der systolische pulmonal arterielle Druck wird anhand der Geschwindigkeit über der Trikuspidalklappe anhand der Bernoulli-Formel geschätzt: $sPAP = 4 \times TRV^2 + RAP$

(sPAP = systolic pulmonary arterial pressure / systolisch pulmonal arterieller Druck, TRV = tricuspid regurgitation velocity / trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit, RAP = right atrial pressure / rechtsatrialer Druck).

Die trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit wird in Meter/Sekunde gemessen. Der rechtsatriale Druck wird unter Berücksichtigung des Füllungszustands der Vena Cava inferior abgeschätzt: 5 mmHg bei einer Breite der Vena Cava inferior <20 mm und Kollaps während der Inspiration, 10 mmHg bei einer Breite der Vena Cava inferior >20 mm und Kollaps während der Inspiration, 15 mmHg bei einer Breite der Vena Cava inferior >20 mm und ausbleibendem Kollaps während der Inspiration.

Zur Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion werden der Tei-Index, die Exkursion des Trikuspidalklappenrings, Gewebedoppler, Strain/Strain Rate des rechten Ventrikels gemessen. Im apikalen Vierkammerblick erfolgt die Messung der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Fläche. Diese können Aufschluss über das Stadium der Rechtsherzinsuffizienz und den Füllungszustands des rechten Herzens geben.

Das linksventrikuläre Volumen und das Herzzeitvolumen werden anhand der modifizierten Simpson-Methode bestimmt: $HZV = SV \times HF$

(HZV = Herzzeitvolumen, SV = Schlagvolumen, HF = Herzfrequenz)

Die rechtsventrikuläre Pumpfunktion wird qualitativ in eine normale, sowie eine leicht, mittelgradig oder hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion unterteilt.

Bei der Stress-Doppler-Echokardiographie werden die Patienten in halbliegender Position mit einer Neigung von 45° (wenn möglich unter zusätzlicher Rotation von 20-30° zur linken Seite) untersucht.

Ein Defibrillator sowie eine medizinische Notfallausrüstung sollten in erreichbarer Nähe bereitstehen. Vor Beginn der Untersuchung werden ein Ruhe-Elektrokardiogramm, Blutdruck und Sauerstoffsättigung gemessen und dokumentiert. Die Echokardiographie unter Belastung wird mit 25 Watt begonnen und alle 2 Minuten um 25 Watt-Schritte erhöht. Dies ermöglicht die Erfassung der echokardiographischen Parameter auf jeder Belastungsstufe. Mittels 12-Kanal Elektrokardiogramm wird das Ansteigen der Herzfrequenz und das Auftreten möglicher Herzrhythmusstörungen dokumentiert. Zudem wird der Verlauf der Sauerstoffsättigung und des Blutdrucks während der Untersuchung am Ende jeder Belastungsstufe gemessen und dokumentiert. Auf jeder Belastungsstufe werden mindestens drei Messungen der trikuspidalen

Regurgitationsgeschwindigkeit, des Gewebedopplers und der Exkursion des Trikuspidalklappenrings durchgeführt und gemittelt.

Die Untersuchung wird bei subjektiver Ausbelastung des Patienten, hypertensiven Blutdruckwerten, oder im Fall von Komplikationen beendet. Komplikationen können dabei das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, starke Abnahme der Sauerstoffsättigung oder Synkopen/Präsynkopen sein.

1.2.5. Körperliche Belastbarkeit: 6-Minuten-Gehtest und Spiroergometrie

Der 6-Minuten Gehtest ist ein Belastungstest (ATS Committee, 2002), der bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit klinischen Parametern der Rechtsherzinsuffizienz assoziiert ist, eine prognostische Bedeutung aufweist und als primärer Endpunkt in den meisten Therapiestudien benutzt wurde, die zur Zulassung gezielter Therapien zur Behandlung der PAH führten (McLaughlin et al., 2009). Der Test erfasst die submaximale Belastbarkeit der Patienten.

Die Patienten werden aufgefordert innerhalb von sechs Minuten eine möglichst weite Strecke zurück zu legen, die durch zwei Pylonen im Abstand von 30 Metern abgesteckt ist. Die Anzahl der einzeln absolvierten Streckenabschnitte mit je 30 Metern wird während des Tests durch einen Untersucher dokumentiert. Der Ablauf des Tests ist klar definiert und beinhaltet an den Patienten gerichtete Basaltexte, die in einminütigen Abständen die Zeit wiedergeben (ATS Committee, 2002). Aktive Aufforderungen zur Erhöhung des Schrittempos werden dabei explizit nicht vorgenommen.

Vor und nach dem Test werden Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung des Patienten gemessen. Sollte der Patient zwischendurch eine Pause benötigen, wird diese notiert. Am Ende des Tests werden die erreichte Meterzahl, die Vitalparameter sowie das subjektive Belastungsempfinden anhand der Borg-Skala notiert. Die Borg-Skala ist ein Hilfsmittel, bei dem das Ausmaß der Belastung von 6 (sehr, sehr leicht), bis 20 (sehr, sehr schwer) ausgedrückt werden kann (Borg, 1982). Die Werte der Borg Skala korrelieren dabei mit der Herzfrequenz (multipliziert mit dem Faktor 10).

Sollte der Patient eine Sauerstofflangzeittherapie erhalten, wird diese ebenfalls unter Angabe der Flussrate notiert. Die Flussrate sollte, wenn möglich, bei zukünftigen Tests gleichbleiben, um den Verlauf dokumentieren und einschätzen zu können.

Die Spiroergometrie ist wie der 6-Minuten Gehstest ein Belastungstest des Patienten. Bei der Spiroergometrie kann jedoch zusätzlich zur Belastbarkeit des Patienten die Herz-Kreislauffunktion sowie die Lungenfunktion aufgezeichnet und differenziert werden (Sun et al., 2001). Über ein Mundstück oder eine Maske werden während der Untersuchung die Gaskonzentrationen unter Belastung ermittelt. Erhält der Patient eine Sauerstofflangzeittherapie, so ist diese während der Untersuchung zu pausieren und der Sauerstoff in unmittelbarer Nähe zu platzieren, um die sofortige Sauerstoffversorgung nach dem Test gewährleisten zu können.

Die Steigerung der Belastung kann über unterschiedliche Protokolle unter Einbeziehung spezifischer Atemmanöver vorgenommen werden. Bei Patienten mit PH hat sich ein Stufenprotokoll mit zweiminütiger Steigerung in 25-Watt Schritten als sinnvoll herausgestellt, insbesondere, wenn die Untersuchung gleichzeitig mit der Stress-Doppler-Echokardiographie durchgeführt wird (Mereles et al., 2006).

Bei der Untersuchung werden die Sauerstoffaufnahme (absolut und /kg Körpergewicht), die Belastungsstufe, Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Ventilation, Atemäquivalente für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid bestimmt. Diese Parameter sind insbesondere in Ruhe, an der anaeroben Schwelle sowie unter maximaler Belastung für die Interpretation der Untersuchung bedeutend. Die anaerobe Schwelle wird anhand der V-Slope Methode bestimmt, bei der das zunehmende Abatmen von Kohlenstoffdioxid, welches durch die zunehmende Übersäuerung des Körpers hervorgerufen wird, in einem steileren Anstieg der Ventilation erkennbar wird (Sun et al., 2001).

Bei Patienten mit PH sind durch die Minderperfusion ventilierter Areale und eine erhöhte Totraumventilation die Atemäquivalente für Kohlenstoffdioxid erhöht, die maximale Belastbarkeit (in Watt), die Sauerstoffaufnahme und der Sauerstoffpuls vermindert (Sun et al., 2001; Kovacs et al., 2016). Nach dem Test wird das subjektive Belastungsempfinden anhand der Borg-Skala notiert.

1.2.6. Laboruntersuchungen

Zur initialen Differentialdiagnostik einer PH gehören die Abklärung einer rheumatischen Erkrankung, einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz Virus sowie weiterer sekundärer Ursachen (Galiè et al., 2016a; Kovacs et al., 2016). Diese werden anhand klinischer Laboruntersuchungen komplettiert.

Auch für die klinischen Routinekontrollen sind Laboruntersuchungen bei den Patienten zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs notwendig. So tritt bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie häufig ein Eisenmangel auf, der sich als prognostisch relevant gezeigt hat (Rhodes et al., 2011; Ruiter et al., 2011). Auch Leber- und Nierenstoffwechsel, Blutgerinnung und Entzündungswerte sollten regelmäßig kontrolliert werden. Als Verlaufsparemeter mit prognostischer Relevanz hat sich das N-terminale Ende des pro brain natriuretischen Peptids (NT-proBNP) gezeigt, welches einen Marker für die Belastung des rechten Herzens darstellt (Galiè et al., 2019; Galiè et al., 2016a).

1.2.7. Symptome: WHO Funktionsklasse

Die Symptome der Patienten werden mit Hilfe der World Health-Organization (WHO) Funktionsklasse dokumentiert. Die WHO Funktionsklasse wurde analog der New York Health Association Klassifikation für Patienten mit PH entwickelt und teilt die körperliche Belastbarkeit und belastungsabhängige Luftnot des Patienten in vier Gruppen auf (Tabelle 3). Während die WHO Funktionsklasse I eine sehr gute körperliche Belastbarkeit dokumentiert, tritt die Funktionsklasse IV mit Beschwerden bereits in Ruhe in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bei schwerer Rechtsherzinsuffizienz auf. Die WHO Funktionsklasse hat sich als prognostisch bedeutender Parameter der PH und als wichtiger Verlaufsparemeter zur Überwachung und Dokumentation der Erkrankung erwiesen (Galiè et al., 2019a; Hoeper et al., 2017).

Table 3 Definition der WHO Funktionsklasse

Klasse	Definition
Klasse I	Keine Beschwerden bei körperlicher Aktivität
Klasse II	Auftreten von Beschwerden bei starker körperlicher Anstrengung wie Kurzatmigkeit und Erschöpfung. Brustschmerzen und Ohnmachtsanfälle. Im Ruhezustand Beschwerdefreiheit.
Klasse III	Auftreten von Beschwerden bei leichter körperlicher Anstrengung wie Kurzatmigkeit und Erschöpfung. Brustschmerzen und Ohnmachtsanfälle können auftreten. Im Ruhezustand Beschwerdefreiheit.
Klasse IV	Beschwerden bereits im Ruhezustand wie Atemnot und Schwächegefühl. Verstärkung der Beschwerden bei Belastung. Betroffene können keinerlei körperliche Tätigkeiten ohne Beschwerden verrichten. Die rechte Herzhälfte ist stark vergrößert und ihre Pumpleistung eingeschränkt.

1.2.8. Lebensqualität

Patienten mit PH weisen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität auf, die mit zunehmender Symptomatik mit Angststörungen und Depressionen einher gehen kann (Löwe et al., 2004). Das Ausmaß der körperlichen Einschränkung korreliert dabei mit der Lebensqualität (Halank et al., 2013). Unterschiedliche Messinstrumente stehen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit PH zur Verfügung. Diese können in allgemeine, globale Messinstrumente und in Krankheits-spezifische Messinstrumente unterteilt werden. Als globale Messinstrumente der Lebensqualität bei Patienten mit PH haben sich der Short-Form Health Survey 36 (SF-36) (Ware und Sherbourne, 1992), der EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D) (The EuroQol Group, 1990), das Nottingham Health Profile (NHP)(Hunt et al., 1981) und der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)(Zigmond und Snaith, 1983) etabliert (McGoon et al., 2019). Spezifische Fragebögen, die für Patienten mit pulmonaler Hypertonie entwickelt wurden, sind der Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) (McKenna et al., 2006), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (Rector et al., 1987), Living with Pulmonary Hypertension questionnaire (LPH) (Bonner et al., 2013), Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ) (Guyatt et al., 1993), und der 10-question survey proposed by the Pulmonary Hypertension Association UK (emPHasis-10) (McGoon et al., 2019; Yorke et al., 2014). Aufgrund der unterschiedlichen

Schwerpunkte der Fragebögen, können diese nach Inhalt, erfassendem Zeitraum und Bearbeitungszeit für die gewünschte Fragestellung ausgewählt werden.

Für die Messung der Lebensqualität im Rahmen von Trainingsstudien für PH wurde meist der SF-36 Fragebogen verwendet. Der Fragebogen SF-36 ist ein weltweit anerkannter, standardisierter Fragebogen, der in vielen Sprachen validiert wurde und für die Bestimmung der Lebensqualität bei unterschiedlichen Erkrankungen zur Verfügung steht (Bullinger, 1995; Ware und Sherbourne, 1992). Der SF-36 umfasst zwei Hauptskalen (körperliche und psychische Summationsskala), die wiederum durch acht Subskalen gebildet werden (Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden). Die Subskalen fließen nach Kodierung, Summation und Umrechnung zu unterschiedlichen Anteilen in die beiden Hauptskalen ein. Die Lebensqualität des SF-36 Fragebogens wird durch einen Skalenwert von 0-100 ausgedrückt, wobei ein höherer Skalenwert für eine höhere Lebensqualität der Patienten steht.

Der EQ-5D ist mit 51 Fragen der längste der generellen Fragebögen zur Lebensqualität. Der NHP und HADS umfassen im Gegensatz zum SF-36 lediglich die Symptome und Lebensqualität des aktuellen Zeitraums, der EQ-5D des aktuellen Tags, wohingegen der SF-36 die Lebensqualität der vorangegangenen vier Wochen fokussiert. Als spezifische Fragebögen zur Messung der Lebensqualität bei PH haben sich in der klinischen Routine insbesondere der CAMPHOR Fragebogen, PAH-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT) und emPHAsis-10 etabliert.

Neben der Lebensqualität können Fragebögen zur Einschätzung von Angststörungen und Depressionen, wie der HADS und der Patient Health Questionnaire (PHQ-D), eingesetzt werden, bei dem insbesondere die Module PHQ-9 (depressive Erkrankungen) und GAD-7 (generalisierte Angst) für die Untersuchung von Patienten mit PH von Bedeutung sind. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Lebensqualität von Patienten mit PH mit dem Auftreten und Ausmaß von Depressionen und Angststörungen assoziiert ist und diese meist unzureichend diagnostiziert und behandelt sind (Harzheim et al., 2013). Daher wird in den Leitlinien eine psychologische Beratung und Begleitung für Patienten mit PH empfohlen (Galiè et al., 2016a).

1.3. Therapie

Die Therapie der PH lässt sich in allgemeine und supportive Maßnahmen (Grünig et al., 2016; Grünig et al., 2014) sowie eine gezielte Therapie (Galiè et al., 2019) einteilen. Eine gezielte medikamentöse Therapie steht bisher nur für die Behandlung der PAH und der chronisch thromboembolischen PH zur Verfügung. Gemäß Weltkonferenz in Nizza in 2018 ist ein multidimensionaler Ansatz zur Betreuung und Therapie der Patienten mit PH angezeigt, um sich mit den unterschiedlichen Facetten der Erkrankung und deren Auswirkungen auf den Patienten zu befassen (Abbildung 4, in Anlehnung an (McGoan et al., 2019)).

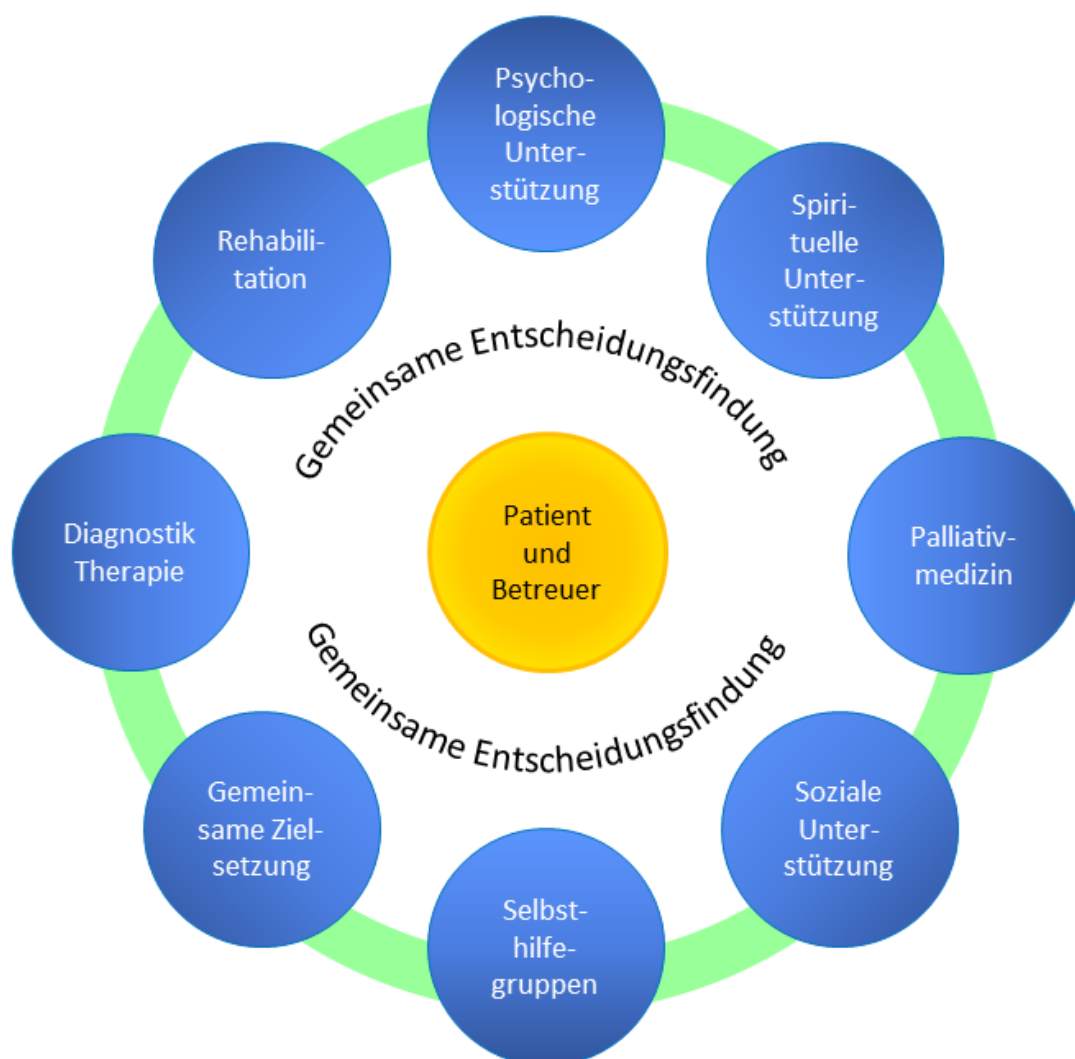


Abbildung 4 Multimodale Therapie der PH, in Anlehnung an (McGoan et al., 2019)

Eine multimodale Therapie ist essentiell um die multiplen Facetten der Erkrankung erfassen, betreuen und behandeln zu können.

1.3.1. Allgemeine Maßnahmen und supportive Therapien

Die begleitende Therapie der PH umfasst allgemeine Maßnahmen und supportive Behandlungen (Abbildung 5, in Anlehnung an (Grünig et al., 2016)). Neben weiteren allgemeinen Empfehlungen für den Umgang mit der Erkrankung wird ein überwachtes körperliches Training als allgemeine Maßnahme bei PH empfohlen.

Aufgrund eines erhöhten Risikos für die Erkrankte und das Kind sowohl während der Schwangerschaft, als auch während der Geburt, wird Frauen mit PH empfohlen, eine Schwangerschaft zu vermeiden (Grünig et al., 2016; Olsson und Jais, 2013). Unter enger Betreuung und Überwachung war in Einzelfällen eine Schwangerschaft möglich, jedoch insbesondere bei Patientinnen mit gutem Therapieansprechen (in der Regel bei Patientinnen unter Behandlung mit Calciumantagonisten) und unter vorzeitiger Beendigung der Schwangerschaft durch Kaiserschnitt (Olsson und Channick, 2016).

Da Patienten mit PH häufig unter Angststörungen und Depressionen leiden (Lowe et al., 2004), ist eine psychologische Beratung und Betreuung angezeigt. Auch die Betreuung von Angehörigen hat sich als sinnvoll erwiesen (Guillevin et al., 2013; McGoon et al., 2019). Zudem ist eine Anbindung an einen Selbsthilfverein für die Patienten häufig hilfreich, durch die neben dem Austausch der Betroffenen auch Tipps und Kontakte zur Sozialhilfe, Antrag auf Schwerbehinderung und Sauerstoffversorgung gegeben werden können.

Bei Flügen und Höheng Aufenthalten >1500 Meter wird die Gabe einer Sauerstofftherapie empfohlen, um einer Verschlechterung der Hypoxämie durch eine pathophysiologische Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße bei reduzierter Sauerstoffsättigung der Umgebung entgegen zu wirken. Aktuell werden Studien zur Auswirkung von Flugreisen auf die Symptome und die Sauerstoffsättigung der Patienten durchgeführt (PEGASUS-Studie, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03051763).

Als chronisch Erkrankte wird Patienten mit PH gemäß Angaben der ständigen Impfkommision eine regelmäßige Pneumokokken- und Influenzaimpfung empfohlen. Wenn möglich ist eine Regionalanästhesie einer Vollnarkose vorzuziehen.

Allgemeine Maßnahmen zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie



Schwangerschaft vermeiden
I C



Influenza- und Pneumokokken-Immunisierung
Gemäß STIKO
I C



Psychologische Betreuung
Häufig
Angststörungen und Depressionen
I C



Überwachtes körperliches Training
IIa B bis I A



Sauerstoffgabe (bei Flügen und Höhengaufenthalten >1500 Meter über NN)
IIa C



Regionalanaesthesie
sollte gegenüber Vollnarkose vorgezogen werden
IIa C

Supportive Therapien



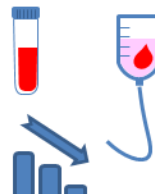
Diuretikagabe
Schleifendiuretika, Aldosteronantagonisten
IIa B



Langzeitsauerstofftherapie
Sättigung <90%; PaO₂ <8 kPa (60 mmHg)
I C



Antikoagulation INR 2-3
CTEPH
Ggf. IPAH/HPAH/DPAH
Nicht bei APAH
IIb C



Eisenmangelkorrektur
IIb C



Gabe von ACE-Hemmern, Angiotensin-2 Antagonisten, Beta-Blockern, Ivabradin nur bei klarer Indikation
III C



Behandlung von Arrhythmien
Elektrische Kardioversion /Ablation von Vorhofflimmern
IIa C

Abbildung 5 Allgemeine und supportive Therapien der PH, in Anlehnung an (Grünig et al., 2016)

Neben den allgemeinen Ratschlägen zum Umgang mit der Erkrankung wird die PH und deren Auswirkungen und Begleiterscheinungen mit supportiven Therapien/Medikamenten behandelt.

(ACE = Angiotensin Converting Enzyme, APAH = assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, DPAH = drug induced pulmonary arterial hypertension / Medikamenten assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie, HPAH = heritable pulmonal arterielle Hypertonie, INR = international normalized ratio, IPAH = idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, NN = Normalnull, PaO₂ = Sauerstoffpartialdruck, STIKO = ständige Impfkommision.)

Supportive Therapien der PH dienen auch der Behandlung von Begleiterscheinungen und prognostisch ungünstigen Faktoren. Die Volumenbelastung des rechten Herzens sollte durch eine Einstellung des Wasserhaushalts mittels Diuretika vermindert werden. Die Patienten können ihren Wasserhaushalt selbst durch regelmäßige Gewichtskontrolle überwachen.

Auch eine selbständige Kontrolle und Einstellung der Gerinnung kann durch den Patienten vorgenommen werden, wenn die Indikation zur Gerinnungshemmung besteht. Insbesondere

bei der chronisch thromboembolischen PH sind die Patienten einer lebenslangen Antikoagulation zu unterziehen (Kim et al., 2019; Wilkens et al., 2018).

Ein Eisenmangel (Rhodes et al., 2011) und ein bestehendes Vorhofflimmern (Luesebrink et al., 2012; Olsson et al., 2013) wirken sich prognostisch ungünstig auf die Erkrankung aus, so dass diese mittels Eisengabe bzw. Ablation behandelt werden sollten. Die Indikation einer Langzeitsauerstofftherapie ist individuell zu stellen und bedarf einer Titrationsmessung in der Blutgasanalyse. Die Gabe von Angiotensin converting enzyme (ACE)-Hemmern, Angiotensin-2 Antagonisten, Betablockern und Ivabradin ist ausschließlich bei klarer Indikation angezeigt, da diese einen negativen Effekt auf die Rechtsherzinsuffizienz bewirken könnten.

1.3.2. Spezifische medikamentöse Therapie

Innerhalb der letzten Jahre wurden für die gezielte Behandlung der PAH spezifische Medikamente entwickelt und in Deutschland zur Therapie zugelassen. Gemäß aktuellem Therapiealgorithmus wird die Schwere der Erkrankung entsprechend der Risikostratifikation der ESC/ERS Leitlinie in die Wahl der Therapie einbezogen (Abbildung 6, in Anlehnung an (Galiè et al., 2019)).

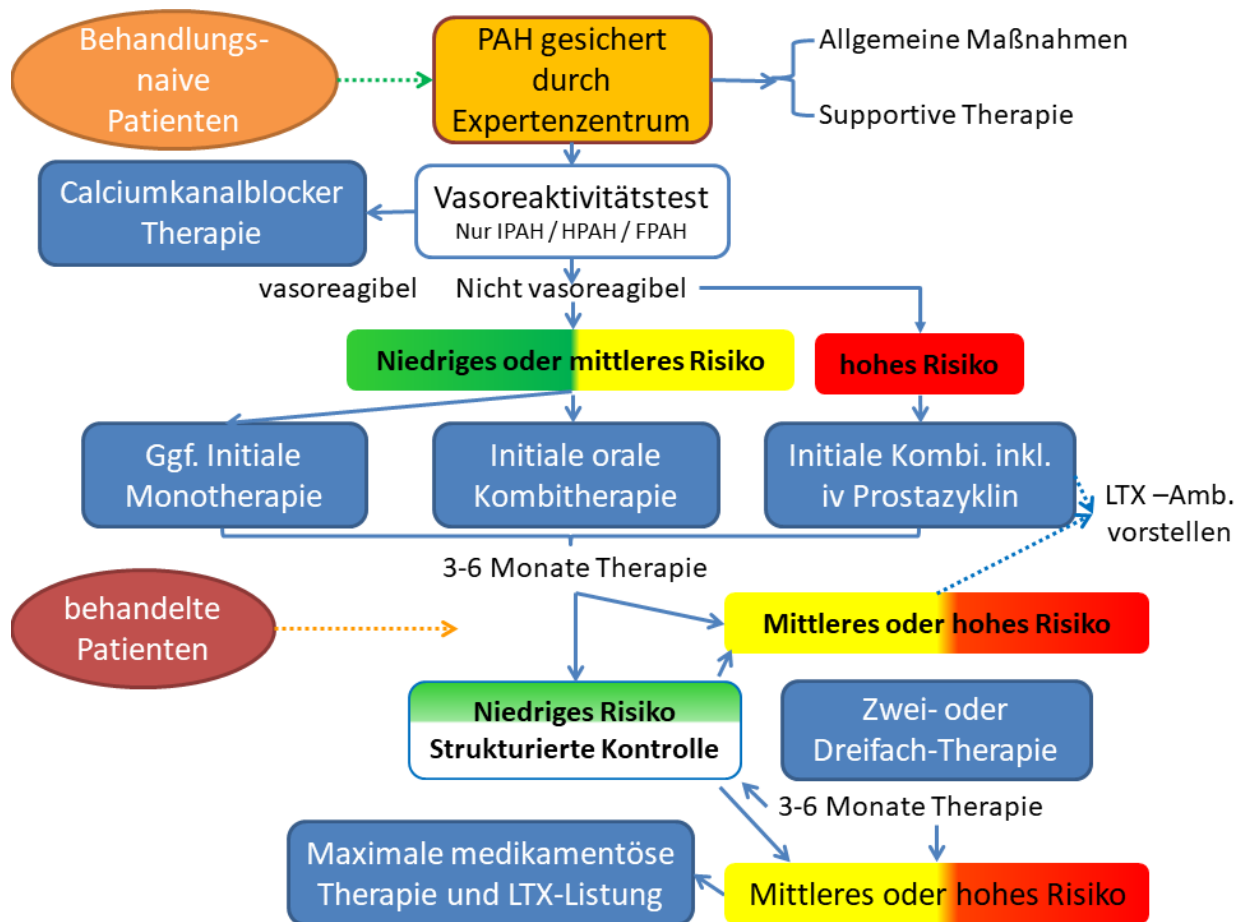


Abbildung 6 Therapiealgorithmus der PH, in Anlehnung an (Galiè et al., 2019)

Die Therapie der PH hat sich in den letzten Jahren bei erhöhtem Risiko von einer sequentiellen Erweiterung und Therapieeskalation zu einer frühen Kombinationstherapie entwickelt. Bereits bei Diagnosestellung werden gemäß des Mortalitätsrisikos Wirkstoffklassen kombiniert, um eine bessere Prognose der Patienten zu erreichen. (FPAH = familiäre pulmonal arterielle Hypertonie, HPAH = heritable pulmonal arterielle Hypertonie, IPAH = idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, iv = intravenös, LTX = Lungentransplantation, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie)

Die Wirkstoffklassen zur gezielten Therapie der PAH beinhalten Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan, Sitaxentan, Ambrisentan und Macitentan), Prostazyklinanaloga (Prostazyklin inhalativ, Ilomedin und Epoprostenol intravenös, Treprostinil subkutan), Phosphodiesteraseinhibitoren (Sildenafil und Tadalafil) sowie einen löslichen Guanylatzyklasehemmer (Riociguat) (Badesch et al. 2007; Badesch et al. 2009; Ghofrani et al. 2013a; Ghofrani et al. 2013b; McGoon et al. 2004; Olschewski et al. 2006; Pulido et al. 2013).

Derzeit sind in Deutschland 11 Medikamente aus 6 Wirkstoffklassen für die Behandlung der PAH zugelassen (Tabelle 4, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)).

Tabelle 4 Zugelassene Medikamente und Indikationen bei PAH, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)

Behandlung	Wirkstoff	Behandlung in WHO Funktionsklasse (FC)						
		WHO-FC II		WHO-FC-III		WHO-FC IV		
Calciumkanalblocker		I	C	I	C	-	-	
Endothelinrezeptor Antagonisten	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	
	Macitentan	I	B	I	B	IIb	C	
Phosphodiesterase-5 Inhibitoren	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	
	Vardenafil*	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
lösliche Guanylatzyklase Stimulatoren	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	
Prostazyklin Analoge	Epoprostenol	intravenös	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	inhalativ	-	-	I	B	IIb	C
		intravenös	-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	subcutan	-	-	I	B	IIb	C
		inhalativ	-	-	I	B	IIb	C
		intravenös	-	-	IIa	C	IIb	C
	oral	-	-	IIb	B	-	-	
Beraprost*	-	-	IIb	B	-	-		
Prostazyklinrezeptor Agonisten	Selexipag (oral)	I	B	I	B	-	-	

*Vardenafil und Beraprost sind nicht in Deutschland zugelassen.

Sitaxentan ist in der Tabelle nicht enthalten, da es nicht mehr für die Behandlung der PAH zugelassen ist.

Riociguat ist zudem für die Behandlung der chronisch thromboembolischen PH zugelassen. Die Behandlung weiterer Formen der PH mit gezielter medikamentöser Therapie wird nach genauer Prüfung der Indikation im Rahmen klinischer Studien empfohlen (Nathan et al., 2019; Vachery et al., 2019b). Neuere Daten sprechen für eine frühe Kombination der Wirkstoffe, um die Erkrankung stabil zu halten (Galiè et al., 2016a; Vachery et al., 2019a; van de Veerdonk et al., 2017). Anhand von Parametern zur Risikostratifizierung (Tabelle 5, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)) kann das Mortalitätsrisiko der Patienten gemäß ihren Untersuchungsergebnissen bei Erstdiagnose sowie bei Kontrolluntersuchungen eingeschätzt werden. Ziel ist es, eine niedrige Risikokategorie der einzelnen Parameter zu erreichen und somit das Mortalitätsrisiko zu senken (Galiè et al., 2019; Galiè et al., 2016a).

Tabelle 5 Risikostratifizierung gemäß ESC/ERS Leitlinie für PH, in Anlehnung an (Galiè et al., 2016a)

	nicht vorhanden	nicht vorhanden	vorhanden
Klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz	Nein	Langsam	Schnell
Progression der Symptome	Nein	Gelegentliche Synkope	Wiederholte Synkopen
Synkope	I, II	III	IV
WHO-Funktionsklasse	>440 Meter	165-440 Meter	<165 Meter
6-Minuten Gehstrecke	peak VO ₂ >15 ml/min/kg	peak VO ₂ 11-15 ml/min/kg	peak VO ₂ <11 ml/min/kg
Spiroergometrie	VE/VCO ₂ Anstieg <36	VE/VCO ₂ Anstieg 36-44,9	VE/VCO ₂ Anstieg ≥45
NT-proBNP Plasmaspiegel	<300 ng/l	300-1400 ng/l	>1400 ng/l
Bildgebung (Echokardiographie, MRT)	RA Fläche <18 cm ² kein Perikarderguss	RA Fläche 18-26 cm ² kein oder minimaler Perikarderguss	RA Fläche >26 cm ² Perikarderguss
Hämodynamik	RAP <8 mmHg CI ≥2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8-14 mmHg CI 2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RAP >14 mmHg CI <2,0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

CI = Cardiac Index (Herzzeitvolumen-Index), NT-proBNP = N-terminales Prohormon des brain natriuretic peptide, peak VO₂ = maximale Sauerstoffaufnahme, RA = rechter Vorhof, RAP = rechtsatrialer Druck, RV = rechter Ventrikel, SvO₂ = gemischt-venöse Sättigung, VE/VCO₂ = Atemäquivalent für Kohlendioxid, WHO = World Health Organization.

Trotz der therapeutischen Erfolge kann die PH derzeit nicht kausal behandelt oder gar geheilt werden. In den meisten Fällen kann man das Voranschreiten der Erkrankung aber deutlich verlangsamen. Mit den heute zur Verfügung stehenden PH spezifischen Medikamenten und optimaler Begleitmedikation wie Diuretika und Antikoagulation wird zwar die klinische Symptomatik sowie die Überlebensrate verbessert, die Prognose bleibt jedoch weiterhin eingeschränkt (Ehlken et al., 2014; Grünig et al., 2011; Grünig et al., 2012b; Hoeper et al., 2005; McLaughlin et al., 2002; Nagel et al., 2012; Sitbon et al., 2005).

1.3.3. Therapie der chronisch thromboembolischen PH

Die CTEPH ist die einzige Form der PH, die durch eine operative Maßnahme geheilt werden kann. Bei der pulmonalen Endarteriektomie wird dem Patienten unter Hypothermie und Herz-Kreislaufstillstand das thrombotische Material aus den Lungengefäßen entfernt (Kim et al., 2019). Durch die Operation können der Lungengefäßwiderstand und der Lungendruck gesenkt und somit das rechte Herz entlastet werden. Die Operation sollte nur in erfahrenen Zentren mit entsprechend hoher Fallzahl durchgeführt werden, da die Erfolgsquote und Komplikationsrate

in direktem Zusammenhang mit der Erfahrung des Operateurs und des Zentrums in Verbindung stehen (Mayer et al., 2011). Drei Monate vor Operation sowie nach erfolgter Operation sind die Patienten einer Antikoagulation zu unterziehen.

In den letzten Jahren wurde die pulmonale Ballonangioplastie als weiteres Verfahren zur Behandlung der chronisch thromboembolischen PH etabliert. Bei diesem Verfahren wird durch einen Führungsdraht ein Katheter in die Lungenstrombahn eingeführt und nach Sondierung der verengten Areale mittels eines aufblasbaren Ballons das thrombotische Material an die Gefäßwände gedrückt (Kim et al., 2019). Insbesondere bei nicht operablen Patienten mit zu weit distal gelegenen Läsionen kann die pulmonale Ballonangioplastie eine wirkungsvolle Therapiemethode darstellen. Zudem ist diese Behandlung im Gegensatz zur operativen Entfernung des Materials mehrfach durchführbar und kann am wachen Patienten vorgenommen werden.

1.4. Trainingsprogramm für Patienten mit PH

Aufgrund der positiven Ergebnisse mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien erhielt das spezifische Training als Zusatz zur medikamentösen Therapie eine IIa (sehr gut bewiesen), B („sollte angewandt werden“) Empfehlung in den aktuellen Therapieleitlinien (Galiè et al., 2016a). Die Empfehlung der Leitlinie ist jedoch eingeschränkt durch das fehlende Wissen zur optimalen Trainingsmethodik und Therapieüberwachung, Auswirkungen auf die Hämodynamik und den klinischen Verlauf sowie Wirkmechanismen des Trainings. Zudem wurde das Training bisher nur durch wenige Arbeitsgruppen erforscht, so dass eine externe Validierung durch multizentrische Studien zwingend notwendig ist (Galiè et al., 2016b).

1.4.1. Trainingsmethoden und Setting

Körperliches Training für Patienten mit PH wurde bereits mit Hilfe unterschiedlicher Trainingsmodalitäten und Herangehensweisen in verschiedenen Programmen untersucht. Das Training wurde dabei entweder stationär begonnen und zu Hause fortgeführt, oder als ambulantes Training durchgeführt. Eine sorgfältige Betreuung und Überwachung der Patienten gehören zu den Hauptcharakteristika des Trainings.

Das meistuntersuchte „Heidelberger Programm“ zeichnet sich durch einen stationären Beginn des Trainingsprogramms über drei Wochen mit anschließender Fortführung zu Hause aus (Becker-Grünig et al., 2013; Ehlken et al., 2014; Ehlken et al., 2016; Grünig et al., 2011; Grünig et al., 2012a; Grünig et al., 2012b; Kabitz et al., 2014; Mereles et al., 2006; Nagel et al., 2012). Das initial stationäre Training erlaubt eine enge Supervision der Übungen durch Therapeuten und Ärzte unter Einbeziehung messbarer Belastungsparameter wie Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung (Grünig and Benjamin 2016). Die Anpassung der Trainingsintensität und zusätzliche Sauerstoffgabe während des Trainings wird anhand definierter Kenngrößen wie Absinken der Sauerstoffsättigung <90% und dem Zielbereich der Herzfrequenz vorgenommen.

Da in vielen Ländern stationäre Programme für die reguläre Patientenversorgung nicht zur Verfügung stehen, wurden zudem mehrere ambulante Programme untersucht (Bussotti et al., 2017; Chan et al., 2013; de Man et al., 2009; Fox et al., 2011; González-Saiz et al., 2017; Mainguy

et al., 2010; Martínez-Quintana et al., 2010; Shoemaker et al., 2009; Talwar et al., 2017; Weinstein et al., 2013).

Für die Durchführung eines spezifischen Trainingsprogramms für Patienten mit PH ist ein multimodales Team essentiell, um die unterschiedlichen Aspekte der Patientenversorgung abzudecken und eine umfassende Therapie anbieten zu können (Grünig et al., 2019). Ein multidisziplinärer (Rehabilitationsmediziner, Kardiologe, Pneumologe) und multiprofessioneller (Sporttherapeut, Bewegungstherapeut, Physiotherapeut, Krankenschwester, Psychologe, Diätberater) Ansatz bietet ein vielfältiges Programm, welches Strategien für die Bewältigung krankheitsspezifischer Anforderungen in vielfacher Weise begegnen kann.

In fast allen Trainingsstudien wurden Physio- oder Bewegungstherapeuten zur Durchführung und Überwachung des Trainings eingesetzt. Insbesondere für das Erlernen der Übungen, aber auch für die Schulung von Techniken, praktische Tipps zu Aktivitäten des täglichen Lebens, psychologische Unterstützung und Entspannungsübungen werden die Therapeuten als bedeutender Baustein angesehen (Mereles et al., 2006). Die Einbindung des medizinischen Teams mit Expertise in der Erkrankung ist eine ebenso wichtige Voraussetzung. In den Leitlinien wird das Training daher unter Voraussetzung der Einbindung von Experten sowohl für die Erkrankung als auch für die Rehabilitation stark eingeschränkter Patienten empfohlen.

Die Überwachung, Anpassung des Trainings und Betreuung der Trainingsintensität kann anhand der Sauerstoffsättigung (>85-90%), Herzfrequenz (<120-130 /min) und subjektiv empfundenen Belastung anhand der Borg-Skala vorgenommen werden. Eine Sauerstoffsättigung <85-90% oder eine Herzfrequenz >120 /min wurden meist als limitierendes Kriterium zur Anpassung der Trainingsintensität verwendet (Grünig et al., 2019). Ein Überschreiten dieser Werte führt zur kurzen Unterbrechung des Trainings, oder, bei bestehender Überschreitung, zur Reduzierung der Trainingsintensität. Insbesondere bei auftretenden Infekten ist die Trainingsintensität zeitweilig zu reduzieren oder das Training auszusetzen.

Eine tägliche Anpassung des Trainings unter Berücksichtigung des aktuellen Befindens des Patienten und der messbaren Belastungsparameter hat sich als besonders geeignet erwiesen.

1.4.2. Effektivität von Training bei PH

Die Effekte von Training bei Patienten mit PH wurden bisher in zehn randomisierten, kontrollierten Studien, sowie zwei randomisierten kontrollierten Pilotstudien untersucht (Tran et al., 2021; Rakhmawati et al., 2021). Primäre Endpunkte randomisierter, kontrollierter Studien (Tabelle 6) umfassten dabei die 6-Minuten Gehstrecke (Chan et al., 2013; Mereles et al., 2006; Weinstein et al., 2013), maximale Sauerstoffaufnahme (Ehlken et al., 2016), Lebensqualität (Mereles et al., 2006), den mittleren Blutfluss in den Pulmonalarterien gemessen mittels Magnetresonanztomographie (Ley et al., 2013), maximale inspiratorische und expiratorische Kraft (Aslan et al., 2020) und die Muskelkraft der unteren Extremität (González-Saiz et al., 2017).

Die meisten Studien zeigten positive Effekte durch das Training. Training, welches zu Hause (Babu et al., 2019), oder rein inspiratorisch (Aslan et al., 2020) durchgeführt wurde, war häufiger mit Endpunkten ohne signifikante Verbesserung verbunden. In einigen Studien wurde kein Effekt auf die 6-Minuten Gehstrecke nachgewiesen. In diesen Studien wurden jedoch Verbesserungen in anderen klinischen Parametern wie der Muskelkraft, Ausdauerleistung (de Man et al., 2009), inspiratorischen und expiratorischen Drucke (Aslan et al., 2020) oder der Lebensqualität gezeigt (Ihle et al., 2014).

Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich auf andere Formen der PH als die PAH fokussiert haben. In einer aktuellen Studie zur Untersuchung des Effekts eines Trainingsprogramms nach pulmonaler Endarteriektomie führte das Training zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Hämodynamik, unabhängig von der hämodynamischen Entwicklung (ausgeprägtes hämodynamisches Ansprechen auf die Operation, oder geringes bzw. kein Ansprechen auf die Operation) direkt nach Operation (La Rovere et al., 2019).

Tabelle 6 Evidenz randomisierter kontrollierter Studien

Autor (Jahr)	Fallzahl	Diagnosen	Schweregrad	Ergebnisse Signifikante Verbesserungen Belastbarkeit	Lebensqualität	Sonstige	keine Veränderung
Mereles et al. (2006)	30	IPAH (80%) CTEPH (20%)	WHO-FK II-IV	6MWD maximale Sauerstoffaufnahme Sauerstoffaufnahme an AT Wattleistung	SF-36	WHO-FK	Borg Skala, Herzfrequenz in Ruhe Rechtsherzgröße und Funktion
Weinstein et al. (2013)	24	A/IPAH (75/25%)	WHO-FK I-IV	6MWD Belastungsdauer Laufband Wattleistung		Fatigue körperliche Aktivität	
Chan et al. (2013)	23	A/IPAH (74/22%)	WHO-FK I-IV	6MWD Zeit bis zum Ende der Belastung Wattleistung maximale PETCO ₂ , Zeit bis AT	SF-36		maximale Sauerstoffaufnahme Hämodynamik (Bioimpedanz Kardiographie: Herzzeitvolumen Index, Herzzeitvolumen, Schlagvolumen)
Ley et al. (2013)	20	A/IPAH (20%/55%) CTEPH (20%)	WHO-FK II-III	6MWD		mittlerer Blutfluss maximale Geschwindigkeit im kardialen MRT Lungenperfusion	
EhIken et al. (2016)	87	PAH (70%) CTEPH (30%)	WHO-FK II-IV	maximale Sauerstoffaufnahme 6MWD	SF-36	Hämodynamik (Herzauswurfleistung Index in Ruhe und unter Belastung)	NT-proBNP, Herzfrequenz in Ruhe, maximaler mPAP, maximaler PVR
González-Saiz et al. (2017)	40	A/IPAH (35%/25%) CTEPH (10%)	NYHA Klasse I-III	maximale Muskelkraft Beinpresse 6MWD maximale Sauerstoffaufnahme 5 Wiederholungen Sitz-zum-Stand moderate-starke körperliche Aktivität			QoL (SF-12) maximale Sauerstoffaufnahme NT-proBNP
Babu et al. (2019)	67	A/IPAH (40,5%) Linksherz-PH (14,3%) CTEPH (23,8%) Sonstige (21,4%)	WHO-FK I-IV	6MWD	SF-36	WHO-FK	sPAP TAPSE
Aslan et al. (2020)	30	A/IPAH (81,5%) CTEPH (18,5%)	WHO-FK I-III -			maximal inspiratorischer Druck maximal expiratorischer Druck	6MWD, WHO-FK IPAQ-SF, MLHFQ
Yilmaz et al. (2020)	22	A/IPAH	WHO-FK I-III	maximale Sauerstoffaufnahme Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid an der anaeroben Schwelle	-	Modified Medical Research Council	NT-proBNP, Troponin T SF-36, 6MWD Ventilation, Sauerstoffpuls, Herzfrequenzreserve
Kagioglou et al. (2021)	22	A/IPAH (77,3%) CTEPH (22,7%)	WHO-FK I-III	6MWD Step climbing test 10 Wiederholungen und 20 Wiederholungen Kraft der unteren Extremität Belastungszeit	SF-36 Angststörung	-	maximale Sauerstoffaufnahme Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid

Primäre Endpunkte sind fett gedruckt.

6MWD: 6-Minuten Gehstrecke, AT: anaerobe Schwelle, IPAQ-SF: International Physical Activity Questionnaire-Short Form, MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck, NT-proBNP: N-terminales Ende des pro brain natriuretischen Peptids, SF-36: Short Form Health Survey 36 zur Lebensqualität, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, SPAP: systolisch pulmonal arterieller Druck, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion (Bewegung des Trikuspidalklappenannulus), WHO-FK: World Health Organization Funktionelle Klasse.

In zwei Meta-Analysen zu Patienten mit chronisch thromboembolischer PH (An et al., 2021; Zhao et al., 2021) sowie sechs Meta-Analysen bei Patienten mit PH (Albanaqi et al., 2021; Buys et al., 2015; Morris et al., 2017; Pandey et al., 2015; Yan et al., 2021; Yuan P, 2015; Zeng et al., 2020) wurden die positiven Effekte eines körperlichen Trainings bei PH auf die körperliche Belastbarkeit, Sauerstoffaufnahme und Lebensqualität, bestätigt (Tabelle 7).

Als Grundlage für die Meta-Analysen dienten unterschiedliche Einschlusskriterien für die Studien (ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien bis hin zu Berücksichtigung unkontrollierter Studien), so dass die Fallzahlen für die Analysen von 106 bis 651 Patienten reichten.

Der ermittelte gepoolte Effekt für die Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke lag meist um 60 Meter, die Sauerstoffaufnahme verbesserte sich um 1,7-3,2 ml/min/kg. In den meisten Studien wurde der SF-36 Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität verwendet, der in der gepoolten Analyse ebenfalls eine signifikante Verbesserung zeigte. Die Subskalen der signifikanten Verbesserungen variieren jedoch zwischen den Studien.

Die Informationen zu den Trainingsstudien im Rahmen der Publikation sind gemäß dem Consensus on Exercise Reporting Outcomes häufig unvollständig und sollten gemäß der vermehrt bei der Erstellung von Veröffentlichungen berücksichtigt werden (McGregor et al., 2018). Weiterhin fehlen jedoch Daten großer randomisierter Studien, um den Effekt des Trainings zu bestätigen und mögliche Wirkungen auf die Hämodynamik und Erkrankungsprogression zu untersuchen. Die Überlebensraten unkontrollierter Studien zum Training bei angeborenen Herzfehlern (1-Jahr 100%, 2-Jahre 93%) (Becker-Grünig et al., 2013), Kollagenosen (1- und 2-Jahre 100%, 3-Jahre 73%) (Grünig et al., 2012b) und chronisch thromboembolischer PH (1-Jahr 97%, 2-Jahre 94%, 3-Jahre 86%) (Nagel et al., 2012) waren sehr gut. Bisher gibt es jedoch keine kontrollierten Studien, die den Einfluss von körperlichem Training auf die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Zeit bis zur klinischen Verbesserung sowie das Überleben untersucht haben.

Tabelle 7 Evidenz Meta-Analysen

Autor (Jahr)	Studien	Fallzahl	Diagnosen	Ergebnisse 6-Minuten Gehstrecke	Spiroergometrie	Lebensqualität
Yuan et al. (2015)	12	449	PH	62,2 Meter, 95% KI 45,6-78,8	peak VO ₂ /kg: 1,7 ml/min/kg, 95% KI 1,1-2,3 Belastung 17,0 Watt, 95% KI 12,3-21,7	SF-36: körperliche Funktionsfähigkeit 10,4, 95% KI 5,0-15,9 körperliche Rollenfunktion 12,1, 95% KI 1,3-23,0 allgemeine Gesundheitswahrnehmung 4,0, 95% KI 0,04-7,9 soziale Funktionsfähigkeit 11,6, 95% KI 5,2-17,9 emotionale Rollenfunktion 14,3, 95% CI 6,2-11,4 -
Buys et al. (2015)	5 CT	106	PH	72,5 Meter, 95% KI 46,0-99,1	peak VO ₂ /kg: 2,2 ml/kg/min, 95% KI 2,2-3,9	
Pandey et al. (2015)	16	469	PH	53,3 Meter, 95% KI 39,5-67,2	peak VO ₂ /kg: 1,8 ml/min/kg, 95% KI 1,4-2,3	SF-36: körperliche Funktionsfähigkeit 0,45, 95% KI 0,2-0,7 körperliche Rollenfunktion 0,32, 95% KI 0,05-0,6 allgemeines Gesundheitsempfinden 0,26, 95% KI 0,02-0,5 Vitalität 0,44, 95% KI 0,2-0,7 soziale Funktionsfähigkeit 0,3, 95% KI 0,1-0,6 emotionales Rollenempfinden 0,3, 95% KI 0,1-0,6 mentale Gesundheit 0,3, 95% KI 0,02-0,5
Morris et al. (2017)	6 RCT	206	PH	60,1 Meter, 95% KI 30,2-90,1	peak VO ₂ /kg: 2,4 ml/min/kg, 95% KI 1,4-3,4 VO ₂ AT: 1,1 ml/min, 95% KI 0,5-1,6 Belastung: 16,4, 95% KI 10,9-22,0	SF-36: körperliche Rollenfunktion 21.8, 95% KI 14,4- 29,2 Vitalität 13,5, 95% KI 7,6-19,4 soziale Funktionsfähigkeit 14,0, 95% KI 9,8-18,2 CAMPHOR QoL: -5,4, 95% KI -8,0 - -2,8
Zeng et al. (2020)	17	651	PH	64,8 Meter, 95% KI 53,2-76,3	peak VO ₂ /kg: 1,8 ml/min/kg, 95% KI 1,3-2,3 peak HF: 11,2 /min 95% KI 8,0-14,1 Belastung: 16,3 Watts 95% KI 12,3-20,2	SF-36: körperliche Funktionsfähigkeit 10,5, 95% KI 5,3-15,8 körperliche Rollenfunktion 12,06, 95% KI 2,9-21,3 allgemeines Gesundheitsempfinden 4,25, 95% KI 0,4-8,2 Vitalität 7,6, 95% KI 3,3-12,0
Albanaqi et al. (2021)	9 RCTs	302		46,7 Meter, 95% KI 32,4-61,0	peak VO ₂ /kg: 2,8 ml/kg/min, 95% KI 2,0-3,6 VO ₂ AT: 107,8 ml/min 95% KI 39,6-176,0	SF-36: körperliche Summationsskala 3.57, 95% KI 2,04-5,10 psychische Summationsskala 3.92, 95% KI 1,92-5,91
An et al. (2021)	6	234	CTEPH	106,2 Meter, 95% KI 65,9-146,6	peak VO ₂ /kg: 1,8 ml/min/kg, 95% KI 0,7-3,0	SF-36: körperliche Funktionsfähigkeit 10,0, 95% KI 8,9-11,0 allgemeines Gesundheitsempfinden 9,9, 95% KI 8,7-11,1 mentale Gesundheit 9,9, 95% KI 8,8-11,0
Yan et al. (2021)	8 CT 4 CT	261 (6MWD) 179 (peak VO ₂)	PH	51,9 Meter, 95% KI 27,7-76,2	peak VO ₂ /kg: 3,0 ml/kg/min 95% KI 2,5-3,4	
Zhao et al. (2021)	4	208	CTEPH nach PEA	58,9 Meter, 95% KI: 46,3-71,5	peak VO ₂ /kg: 3.2 ml/min/kg, 95% KI 0,8-5,5	SF-36: körperliche Funktionsfähigkeit 29,8, 95% KI 15,3-44,3 körperliche Rollenfunktion 29,8, 95% KI 13,7-45,8 soziale Funktionsfähigkeit 13,1, 95% KI 2,3-24,0

6MWD: 6-Minuten gehstrecke, APAH: assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie, CHD: angeborene Herzfehler, CT: kontrollierte Studien, CTD: Kollagenose, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, HF: Herzfrequenz, IPAH: idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, LD-PH: pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung, NTproBNP: N-terminales Ende des pro brain natriuretischen Peptids, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, PEA: pulmonale Endarterektomie, peak VO₂/kg: Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung, QoL: Quality of life, RCTs: randomisierte kontrollierte Studien, RVEF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, sPAP: systolisch pulmonal arterieller Druck, VO₂ AT: Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, WHO-FK: WHO Funktionsklasse.

1.4.3. Sicherheit von Training bei PH

Körperliches Training bei Patienten mit PH weist nur eine geringe therapeutische Breite auf. Während ein zu gering dosiertes Training ineffektiv ist, könnte eine Überlastung der Patienten zur Erkrankungsprogression führen. In einem Mausmodell konnte bereits anschaulich demonstriert werden, dass bei chronisch progredienter, instabiler Erkrankung ein körperliches Training zu einer schlechteren Prognose führt, während bei stabiler Erkrankung ein regelmäßiges Training mit einer Verbesserung der Überlebensrate assoziiert war (Handoko et al., 2009). Dieser Effekt war insbesondere durch eine Zunahme des pulmonal vaskulären Gefäßumbaus und einen Anstieg der rechtsventrikulären Fibrose geprägt, wobei diese Progredienz der pulmonalen Pathologie nicht bei den Tieren mit stabiler Erkrankung beobachtet werden konnte (Handoko et al., 2009).

Extensive körperliche Aktivität kann akut den pulmonal arteriellen Druck erhöhen, zu einem Kreislaufzusammenbruch mit Synkopen und Präsynkopen führen und die Symptome des Patienten sowie die Rechtsherzinsuffizienz verschlechtern (Grünig et al., 2019). Auch wenn es hierzu bisher keine Publikationen gibt, die diesen Zusammenhang bei PH Patienten beschreiben und solche Komplikationen bei den bislang über 1500 in Heidelberg trainierten Patienten nicht aufgetreten sind, besteht grundsätzlich die Gefahr einer belastungsinduzierten Hypoxämie, Ruptur der bei einigen Patienten deutlich erweiterten zentralen Pulmonalarterie, dem Auftreten von malignen Arrhythmien, der Kompression der linken Herzkranzarterie bis hin zum Auftreten eines plötzlichen Herztodes.

Daher erscheint es essentiell eine umfassende Untersuchung vor Beginn des körperlichen Trainings bei Patienten mit PH vorzunehmen und Sicherheitsvorkehrungen zu treffen, um eine Überlastung und das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu vermeiden (Morris et al., 2015). Als Voraussetzung für die Durchführung des Trainings sollten die Patienten unter optimierter spezifischer Therapie stabil eingestellt sein. Eine medizinische Notfallausrüstung, eine sorgfältige Patientenselektion, ein ausgewähltes Setting, ein qualifiziertes, multidisziplinäres Behandlungsteam aus Spezialisten für PH und Rehabilitationsmedizin, individualisierte und flexible Trainingsprogramme und eine enge Betreuung und Überwachung des Trainings sind Grundvoraussetzungen für ein Programm mit hohem Sicherheitsprofil. Zu

anstrengendes körperliches Training wird bei PH weiterhin als kontraindiziert angesehen (Galiè et al., 2016a; Grünig et al., 2019).

1.5. Studienziele

Ziel dieser Studie war es ein standardisiertes Trainingsprogramm bei PH in verschiedenen europäischen Ländern zu etablieren und wissenschaftlich zu evaluieren. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die 6-Minuten Gehstrecke als patientenrelevantes Maß der körperlichen Belastbarkeit mit prognostischer Bedeutung gewählt. Zudem sollten die Effektivität und Sicherheit des Trainingsprogramms durch Erfassung weiterer klinischer Parameter zur unterstützenden Interpretation des primären Endpunkts und die Beschreibung unerwünschter Ereignisse untersucht werden.

Das Training wurde im Rahmen der Studie an die Gegebenheiten der teilnehmenden Zentren und die jeweiligen Gesundheitssysteme der Länder angepasst und basierte auf dem Heidelberger Trainingsprogramm für Patienten mit PH (Becker-Grünig et al., 2013; Ehlken et al., 2016; Grünig et al., 2011; Grünig et al., 2012a; Mereles et al., 2006; Nagel et al., 2012). Die entsprechende Anpassung und Übertragung der Methode auf andere Standorte sollte in dieser Studie wissenschaftlich erfasst und untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Diese Studie wurde als erste randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie über 15 Wochen spezifischen Trainings für Patienten mit PH konzipiert (Grünig et al., 2020b). Das Training wurde in elf Expertenzentren aus zehn europäischen Ländern durchgeführt (Belgien, Deutschland, Italien, Litauen, Niederlande, Österreich, Portugal, Schottland, Schweiz, Spanien). Bei allen Zentren handelt es sich um etablierte Expertenzentren für Patienten mit PH, die bereits an der European Respiratory Society Task Force zum Training bei PH mitgearbeitet hatten (Grünig et al., 2019). Wenn möglich gingen die Zentren Kooperationen mit nahe liegenden Rehabilitationseinrichtungen für die Durchführung des Trainings ein.

Die Trainingsintervention wurde den teilnehmenden Zentren im Rahmen von „Train-the-Trainer“-Seminaren vermittelt. Durch die mehrtägigen Schulungen wurden den Studienleitern und Therapeuten die Eingangsuntersuchung der Patienten zu Beginn der Studie, die Trainingsadjustierung sowie Bestandteile des Trainings illustriert. Dadurch konnte das Training an den unterschiedlichen Standorten mit einer einheitlichen Methodik durchgeführt, adjustiert und monitoriert werden. Einige teilnehmende Zentren kamen mehrfach nach Heidelberg um die Einzelheiten des Trainings im Detail nachzuvollziehen und entsprechend umsetzen zu können.

Das bereits mehrfach evaluierte Heidelberger Programm sollte in unterschiedlichen Settings untersucht werden, um die Übertragbarkeit der Methoden zu erforschen. Nach Teilnahme an den Schulungen wurde das Trainingsprogramm auf die Übertragbarkeit auf den neuen Standort überprüft und Einzelheiten angepasst. So wurden insbesondere optionale Therapiebestandteile wie diätetische Beratungen, Vorträge, psychologische Betreuung nicht an alle Standorte übertragen. In allen Zentren sollten jedoch das Ergometertraining, Atmungstherapie, Muskeltraining sowie mentales Gehtraining angeboten werden. Die Trainingsintensität sollte an allen Zentren anhand der gleichen Parameter von geschultem Personal überwacht und adjustiert werden. Eine enge Kooperation von PH Experten, Therapeuten und Rehabilitationsmedizinern mit einem stationären Beginn des Trainings waren ebenfalls Kerncharakteristika der Intervention.

Die Randomisierung der Patienten wurde anhand versiegelter Umschläge durchgeführt. Die Gruppenzugehörigkeit zu einer Trainings- und einer Kontrollgruppe wurde anhand permutierender Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum, eingeteilt.

Das Training wurde im stationären Rahmen begonnen und anschließend zu Hause fortgeführt. Hierfür erhielten die Patienten einen Trainingsplan sowie ein Handbuch mit Beschreibungen der Übungen am Ende der stationären Phase ausgehändigt. Die Kontrollgruppe erhielt keine Empfehlungen zur körperlichen Aktivität oder spezifischen Übungen und erhielt die Standardtherapie. Die gezielte medikamentöse Behandlung der PH sollte während des Studienzeitraums nicht geändert werden. Ebenso führten Patienten, die bereits eine Sauerstofflangzeittherapie vor Studienteilnahme erhielten, ihre Therapie mit Sauerstoff auch während des Trainings weiter fort.

Klinische Untersuchungen sowie die Erfassung zur Lebensqualität wurden zu Beginn der Studie, bei der Trainingsgruppe optional am Ende der stationären Phase, sowie am Studienende durchgeführt. Die Untersuchung zu Beginn der Studie diente gleichzeitig der Überprüfung der Einschlusskriterien und der initialen Festlegung der Trainingsintensität der Interventionsgruppe. Die Untersucher waren gegenüber den klinischen Daten der Patienten verblindet. Eine Verblindung der Gruppenzugehörigkeit konnte aus organisatorischen Gründen nicht erzielt werden.

2.1.1. Patientenpopulation und Einschlusskriterien

Die Patientenselektion war bei dieser Studie besonders wichtig, um das Training so sicher wie möglich anbieten zu können. Eingeschlossen wurden Patienten mit präkapillärer PH in WHO Funktionsklasse II-IV. Demnach konnten einwilligungsfähige, volljährige Patienten mit PAH und CTEPH (nicht operabel oder persistierend nach pulmonaler Endarterektomie) eingeschlossen werden, nicht jedoch Patienten mit PH mit Herz- oder Lungenerkrankung sowie sonstige Formen der PH. Eine invasive Abklärung der Erkrankung mittels Rechtsherzkatheter gemäß der ESC/ERS Leitlinien (Galiè, Humbert et al. 2016), sowie eine medikamentös optimierte und stabile Einstellung der Patienten für mindestens zwei Monate vor Studienbeginn war zwingend notwendig. Die gezielte Medikation zur Behandlung der PH sollte während der Studie nicht

verändert werden. Ein negativer Schwangerschaftstest zu Beginn der Studie sowie eine angemessene Verhütung waren für Frauen im gebärfähigen Alter Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

Patienten mit Erkrankungen, die eine Teilnahme am Training erschweren können, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Hierzu gehörten orthopädische Erkrankungen, die die Gehfähigkeit beeinflussen sowie Hinweise darauf, dass der Patient eine inadäquate Kooperation haben könnte. Zudem wurden Patienten mit Zuständen, die die Patientensicherheit gefährden, von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit Fieber, akutem Infekt mit Zeichen der Rechtsherzdekompensation oder einer Schwangerschaft waren daher für die Studie nicht geeignet. Auch bestehende Begleiterkrankungen, die zu einem Training mit erhöhtem Risiko führen könnten, waren Kontraindikationen für die Durchführung des Trainings. Hierzu gehörten schwere Lungenerkrankungen entsprechend einer totalen Lungenkapazität <70% des Normalwerts und einer Einsekundenkapazität / forciertes expiratorisches Volumen <0,5, eine Linksherzerkrankung wie aktive Myokarditis, instabile Angina pectoris, belastungsinduzierte ventrikuläre Arrhythmien, dekompensierte Herzinsuffizienz, aktive Lebererkrankung, Erhöhung der Serumtransaminasen >3 x Normalwert oder Bilirubin >1,5 x Normalwert sowie eine systemische Hypotonie <85 mmHg.

2.1.2. Primärer Zielparameter – 6-Minuten Gehstrecke

Als primärer Zielparameter wurde die Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke im Verlauf der Studie im Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe definiert. Die 6-Minuten Gehstrecke wurde zu Studienbeginn und am Studienende erfasst. Die Durchführung der Untersuchung wurde von geschultem Personal nach standardisierten Bedingungen vorgenommen (ATS Committee, 2002; Guyatt et al., 1984). Bei Patienten mit Sauerstofflangzeittherapie sollte die Sauerstoffgabe während beider Tests mit der gleichen Flussrate vorgenommen werden.

2.1.3. Klinische, sekundäre Zielparameter

Die klinischen Effektivitätsparameter wurden zu Studienbeginn und am Studienende erfasst. Zusätzlich konnte bei den Patienten der Trainingsgruppe eine Untersuchung am Ende der stationären Phase vorgenommen werden. Diese sollte der Anpassung des Trainings und den Trainingsempfehlungen für die Fortführung zu Hause dienen.

Alle Patienten erhielten eine umfassende Anamnese, Erfassung der medikamentösen Therapien, der Symptome und Dokumentation unerwünschter Ereignisse im Verlauf der Studie. Klinische Untersuchungen beinhalteten eine körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm, Blutgasanalyse, 6-Minuten Gehstrecke, Lungenfunktion in Ruhe und unter Belastung (Spiroergometrie), Echokardiographie in Ruhe und unter Belastung, WHO Funktionsklasse und die Dokumentation zur Lebensqualität.

Effektivitätsparameter waren die Veränderung der WHO Funktionsklasse, der Sauerstoffaufnahme, der Lebensqualität, NT-proBNP und der Hämodynamik. Weitere Parameter dienten der Patientensicherheit und der Trainingsadjustierung.

Die Belastungsuntersuchungen (Stress-Doppler-Echokardiographie und Spiroergometrie) wurden, wenn möglich, als kombinierte Untersuchungen durchgeführt. Aus organisatorischen Gründen konnte nicht in allen Zentren eine Stress-Doppler-Echokardiographie durchgeführt werden.

Die Erfassung der Lebensqualität wurde über einen von den Patienten selbst auszufüllenden Fragebogen (SF-36) vorgenommen. Die klinischen Untersuchungen wurden gemäß Zentrumsstandard durchgeführt. Besonderheiten zu den Untersuchungen (wie die gleichzeitige Belastungsuntersuchung) wurden in den Zentrumschulungen vermittelt.

Das Sicherheitsprofil des Trainings wurde durch die Dokumentation unerwünschter Ereignisse und Nebenwirkungen erfasst, die gemäß der International Conference of Harmonization Good Clinical Practice definiert und während der Studiendauer protokolliert wurden.

2.1.4. Charakteristika des Trainingsprogramms

Das spezifisch für Patienten mit PH in Heidelberg in Zusammenarbeit von der Rehaklinik Königstuhl und der Sektion Zentrum für PH entwickelte und in dieser Studie eingesetzte Programm beinhaltete konventionelle Therapieelemente wie regelmäßige Visiten, Massage, Entspannungsübungen, Inhalationen, Hitze- und Kälteanwendungen, Fachvorträge, Diätberatung und Patientenschulungen.

Zusätzlich erhielten die Patienten des Trainingsprogramms psychologische Beratungen 1-2 x / Woche (auf Wunsch auch in Begleitung der Angehörigen), bei denen die Bedeutung und die Auswirkungen der Erkrankung auf die Familie, die Partnerschaft, das soziale Umfeld und den Beruf thematisiert wurden. Gemeinsam mit dem Patienten wurden Strategien zum Umgang mit der Erkrankung diskutiert. Zudem wurden Entspannungsübungen wie die progressive Muskelentspannung nach Jacobson angeboten.

Ein wichtiges Therapieelement stellte die Atmungstherapie dar, die bei Patienten mit PH insbesondere auf eine Verbesserung der Ventilation, der Thoraxflexibilität und der Muskelkraft fokussiert ist (Abbildung 7). Übungen aus dem Yoga und Feldenkrais, Atmungsgymnastik und Dehnübungen standen dabei im Mittelpunkt. Die Patienten erlernten Atmungstechniken wie das tiefe, diaphragmale Atmen, Atmungs-erleichternde Positionen und die Lippenbremse. Bei dieser kommt es zu einer Verlangsamung des Ausatemstroms durch „geschürzte“ Lippen (ähnlich dem Ausblasen einer Kerze), wodurch die Abatmung von Kohlenstoffdioxid, insbesondere in Belastungssituationen, gefördert wird.

Atemtrainer wie der „Tri-flo“ oder der „Medi-flo“ konnten zum zusätzlichen Training der Ein- und Ausatmung genutzt werden. Bei diesen Atemtrainern atmet der Patient durch ein Mundstück gegen einen einstellbaren Atemwiderstand. Dadurch können die Atemmuskeln gestärkt und die Atemtechnik verbessert werden.



Abbildung 7 Dehnlage zur Atemvertiefung und Förderung der Thoraxflexibilität

In der Atmungstherapie werden unterschiedliche Techniken aus dem Yoga, Feldenkrais, Dreh- und Dehnlagen sowie Atmungstechniken erlernt.

Die Atmungstechniken konnten mit weiteren Therapieelementen wie dem Ergometertraining, Muskeltraining oder Gehtraining kombiniert werden. Es wurde dabei angestrebt, dass die Patienten die Übungen und Techniken im weiteren Verlauf in den Alltag integrieren.

Ein tägliches Ergometertraining auf einem Fahrradergometer diente dem Muskelaufbau, der Verbesserung der Sauerstoffaufnahme (peak VO_2) und der Förderung der Ausdauer der Patienten. Besonders wichtig war es, dass dieses Training mit niedriger Intensität durchgeführt wurde, um Belastungsspitzen und eine Überanstrengung zu vermeiden. Zusätzlich wurde das Training als Intervalltraining durchgeführt, bei dem eine einminütige Phase mit niedriger Wattzahl mit $\frac{1}{2}$ Minute gesteigerter Wattzahl abgewechselt wird. Die Wattleistung wurde individuell an die Patienten angepasst und variierte von 0/5 Watt bis 35/70 Watt. Eine tägliche Anpassung erfolgte im Verlauf in 5-Watt-Schritten. Durch das Intervalltraining wurde ein Stimulus auf die Muskulatur ermöglicht, die Belastung auf das Herz-Kreislaufsystem jedoch im Gegensatz zur Dauerethode reduziert.

Die Trainingsintensität wurde anhand einer Voruntersuchung (Spiroergometrie) festgelegt und basierte auf der maximal erreichten Herzfrequenz, Wattleistung, Herzkraft, Sauerstoffaufnahme, Ventilation, Auswurfreserve des rechten Herzens und der Sauerstoffsättigung. Zudem wurde die subjektive Belastungsempfindung des Patienten mit in

die Festlegung der Trainingsintensität einbezogen. Die Ziel-Herzfrequenz lag dabei in der Regel zwischen 60 und 80% der maximalen Herzfrequenz der Spiroergometrie. Bei einer Entsättigung <90% wurde die Trainingsintensität reduziert und ggf. Sauerstoff appliziert. Bei Patienten mit Eisenmangel-Syndrom ist eine zusätzliche Sauerstoffgabe meist nicht zielführend und muss individuell evaluiert werden. Daher wurden diese Patienten mit besonderer Vorsicht überwacht und die Wattstufen nur unter engmaschiger Kontrolle gesteigert.

Ein Muskeltraining mit geringen Gewichten (z.B. 500-1.000 g) einzelner Muskelgruppen (z.B. ein Arm bzw. ein Bein) wurde den Patienten zur Stärkung der Muskulatur der oberen und unteren Extremität angeboten. Es wurde jeweils immer nur ein Arm oder ein Bein trainiert, danach erfolgte der Wechsel auf die andere Seite bzw. auf weitere Muskelgruppen. Dabei wurde besonderer Wert auf die richtige Atmungstechnik (keine Pressatmung), wie das Einsetzen der Lippenbremse, gelegt. Pro Trainingseinheit wurde jeweils die obere oder untere Extremität fokussiert. Eine regelmäßige Messung der Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz diente der Kontrolle der Belastungsintensität.

Die Patienten führten zusammen mit Bewegungstherapeuten begleitete Spaziergänge durch. Die Gehgeschwindigkeit wurde an das subjektive Belastungsempfinden des Patienten, die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung angepasst. In diesem Therapieelement wurden Techniken aus der Atmungstherapie und dem mentalen Gehtraining kombiniert.

Das mentale Gehtraining diente der Automatisierung von Bewegungsabläufen, der Optimierung von Gangtempo und Atemfrequenz sowie der Bewältigung von anspruchsvollen Situationen durch eine gesteigerte Kompetenz und Selbstüberzeugung. Für die Entwicklung eines individuellen optimierten Gangablaufs in Kombination mit einer adäquaten Atmungstechnik wurden mit dem Patienten unterschiedliche Gang- und Atemmuster praktisch erprobt. Sobald eine optimale Gangpraxis für eine bestimmte Situation (u.a. ausdauerndes Gehen in der Ebene, unterschiedliche Steigungswinkel bewältigen, Treppen steigen, schnelles Gehen) ermittelt wurde, wurde der Bewegungsablauf gedanklich durchgeführt. Dies dient der Automatisierung des Ablaufs. Neben der Optimierung des Gangablaufs sollten die Patienten eine verbesserte Einschätzung ihrer Belastbarkeit erlangen um somit Belastungsspitzen und Überlastungen zu vermeiden. Insbesondere anspruchsvolle Situationen mit gesteigertem Stressniveau, Ablenkung und erhöhter Anstrengung wurden mit den Patienten geübt. Durch

die daraus gesteigerte Selbstüberzeugung konnten Stresssituationen und Überlastungen vermieden werden.

2.1.5. Umsetzung des Trainings in den teilnehmenden Zentren

Grundlage für die Trainingsintervention war das Heidelberger Trainingsprogramm. Dieses wurde in den teilnehmenden Zentren an die lokalen Gegebenheiten angepasst, wobei die Kernmerkmale des Trainings erhalten bleiben sollten. Insbesondere wurde Wert auf die Patientensicherheit gelegt, so dass ein stationärer Beginn des Trainings obsolet war. Zudem wurde die Trainingsintensität auf einer Vielzahl klinischer Parameter basiert, die in einer vorangehenden Untersuchung bei den Patienten bestimmt wurde. Die Länge der stationären Trainingsphase durfte von den Zentren bestimmt werden, sollte jedoch mindestens eine Woche und höchstens einen Monat betragen.

Auch die niedrige Trainingsintensität, sowie die einzelnen Therapieelemente mit Atmungstherapie, mentalem Gehtraining, Ergometer oder Laufbandtraining und Muskeltraining sollten in den teilnehmenden Zentren durchgeführt werden.

Diese Kerncharakteristika wurden den Mitarbeitern der teilnehmenden Zentren in Schulungen im Zentrum für PH der Thoraxklinik Heidelberg gGmbH und in der Rehabilitationsklinik Königstuhl in Heidelberg vermittelt. Hierfür nahmen die Experten für PH sowie die Therapeuten an Eingangsuntersuchungen des Trainings, sowie der Trainingstherapie über mehrere Tage teil.

Die Schulung vermittelte den Teilnehmern praktische Erfahrungen und Grundsätze der klinischen Untersuchung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten zur initialen Festlegung der Trainingsintensität und Trainingsadjustierung, des Trainingsprogramms für PH, Kriterien zur Trainingsadjustierung, Überwachung und Betreuung der Patienten und Durchführung der einzelnen Trainingskomponenten (Tabelle 8). Die Überwachung und Betreuung des Trainings wurde durch Physio- oder Bewegungstherapeuten, Experten für PH und für Rehabilitationsmedizin vorgenommen.

Tabelle 8 Parameter zur Bestimmung der Trainingsintensität und Trainingssteuerung

	Erfassung bei Untersuchung	Zielbereich Monitoring und Adjustierung
Sauerstoffsättigung in Ruhe und unter Belastung	Sättigungsabfall	>90% Zielbereich
Belastungsstufe (Ergometer)	maximal	40-60%
Herzfrequenz	Ruhe, Maximum, Anstieg	Zielbereich ~ 100 /Min
Subjektives Belastungsempfinden	am Belastungsende	leichte bis moderate Belastung
Sauerstoffaufnahme	anaerobe Schwelle und maximal	<i>(initiale Belastung bei 40-60%)</i>
Rechtsventrikuläre Pumpfunktion	Bestimmung der rechtsventrikulären Pumpfunktion und Auswurfreserve	<i>(unterhalb der rechtsventrikulären Auswurfreserve)</i>

Parameter des Zielbereichs, die sich während des Trainings nicht überprüfen lassen, sind in Klammern und kursiv dargestellt.

Nachfolgend wurden das Trainingsprogramm an die lokalen Gegebenheiten der Zentren angepasst, wobei die Hauptcharakteristika des Heidelberger Programms erhalten blieben (niedrige Intensität, individuell angepasst, zielorientiert mit Erfassung von klinischen Parametern, sorgfältig überwacht, stationärer Beginn) (Ehlken et al., 2016; Mereles et al., 2006).

Die Trainingshäufigkeit war bei der stationären Phase 5-7 x / Woche und wurde im weiteren Verlauf bei der Durchführung des Trainings im häuslichen Rahmen auf 2-3 x / Woche reduziert. Weitere Angaben zu den einzelnen Trainingskomponenten sind dem Abschnitt 1.4 und 2.1.4 zu entnehmen.

Am Ende der stationären Trainingsphase erhielten die Patienten ein Handbuch der Übungen zur Atmungstherapie und dem Muskeltraining. Um eine Übersicht über die Durchführung der einzelnen Trainingskomponenten und der Trainingsintensität auf dem Fahrradergometer zu behalten wurde ein Trainingsplan ausgehändigt, in dem die Patienten die Therapieelemente vermerken konnten. Den meisten Patienten konnte ein Fahrradergometer für das Trainings zu Hause organisiert werden, ein paar Patienten nahmen für die Fortführung des Ergometertrainings ein lokales Fitnessstudio oder eine Physiotherapieabteilung in Anspruch.

2.2. Datenmanagement und Qualitätskontrolle

Die Daten wurden in den jeweiligen Zentren erhoben und in eine elektronische Datenbank übertragen (Abbildung 8). Bei der Übertragung der Daten durch das Heidelberger Zentrum wurde die Plausibilität der Daten überprüft und unplausible Daten entsprechend gekennzeichnet. Durch eine weitere Person wurden die Daten erneut bezüglich der

Vollständigkeit und Plausibilität überprüft und bei Bedarf markiert. Insbesondere die primären und sekundären Endpunkte, unerwünschte Ereignisse und demographische Daten wurden bei der Datenüberprüfung fokussiert. Nachfragen zu inkonsistenten oder unplausiblen Daten wurden an das jeweilige Zentrum gestellt und bei Übertragungsfehlern gemäß der Korrektur des Zentrums geändert.



Abbildung 8 Ablauf des Datenmanagements

Für die Erhöhung der Datenqualität wurden die Meilensteine des Datenmanagements kritisch geprüft und durch eine zweite Person frei gegeben.

2.3. Statistische Analyse

Die Datenauswertung wurde anhand zweier Datensätze durchgeführt. Für die Analyse der Effektivität des Trainingsprogramms wurden alle Patienten ausgewertet, die eine Erhebung des primären Endpunkts zu Beginn und nach 15 Wochen vorweisen konnten. Für die Untersuchung

der Sicherheit des Trainingsprogramms waren alle Patienten geeignet, die in die Studie eingeschlossen wurden.

Metrische Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, soweit nicht anders angegeben. Häufigkeitsdaten wurden als absolute Anzahl (n) und Prozent dargestellt. Die klinischen Parameter zu Beginn und am Ende der Studie wurden als Differenzen analysiert, um die Veränderungen im Verlauf darzustellen. Die Effektivitätsparameter wurden dabei als Differenzen der Veränderungen im Vergleich beider Gruppen (Kontroll-Gruppen korrigierte Differenz) gezeigt.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke im Vergleich beider Gruppen gewählt. Anhand bereits publizierter Daten, der geschätzten Effektivität und der klinischen Relevanz einer Gehstreckenveränderung wurde die Fallzahl für die Studie kalkuliert. Wenn der wahre Unterschied der 6-Minuten Gehstreckenveränderung zwischen Trainings- und Kontrollgruppe bei 30 Metern oder mehr mit einer gleichen Standardabweichung von 53 Metern je Gruppe lag, würde eine Fallzahl von 50 Patienten je Gruppe eine 80% statistische Power des zweiseitigen Student's T-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% haben, den Unterschied zu detektieren. Die Anzahl von Studienabbrüchen wurde auf ca. 20% geschätzt, so dass sich die Fallzahl auf 63 Patienten je Gruppe (insgesamt 126 Patienten) erhöhte. Neben der statistischen Relevanz lag der gewählte angenommene Effekt auch oberhalb einer klinisch relevanten Gehstreckenveränderung, die von 25,1 bis 38,5 Metern bei Patienten mit PH reicht (Mathai et al., 2012).

Die Analyse des primären und der sekundären Endpunkte wurde anhand des t-tests mit ungleichen Varianzen (Welch Test) der Differenzen zwischen den Gruppen analysiert. Die ursprünglich geplante Kovarianzanalyse für die Untersuchung des primären Endpunkts konnte nicht durchgeführt werden, da die Voraussetzung der Homoskedastizität nicht erfüllt war. Eine Gehstreckenverbesserung $>10\%$ wurde als klinisches Ansprechen auf die Intervention definiert und zusätzlich zur absoluten Differenz der Gehstreckenveränderung als Responderrate analysiert. Die mit einem positiven Verlauf assoziierte 6-Minuten Gehstreckenlänge von >440 Meter (niedrige Risikokategorie gemäß ESC/ERS Risikostratifikation) (Galiè et al., 2016a) wurde zusätzlich zur Interpretation des primären Endpunkts analysiert.

Die Veränderung der klinischen Parameter innerhalb der Gruppen wurde anhand des zweiseitigen verbundenen T-Tests untersucht. Für die Analyse kategorialer Daten wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Ausreißern oberhalb des 1,5-fachen des Interquartilsabstands wurde für die Veränderungen der 6-Minuten Gehstrecke sowie für die maximale Sauerstoffaufnahme durchgeführt. Bei fehlenden Werten wurden keine Imputationen durchgeführt.

Beeinflussende Faktoren eines Ansprechens auf das Training, gemessen an der 6-Minuten Gehstrecke (Differenz Beginn zum Studienende) oder der Sauerstoffaufnahme/kg Körpergewicht (Differenz Beginn zum Studienende) der Trainingsgruppe, wurden anhand von Pearson Korrelationsanalysen untersucht. Als mögliche beeinflussende Faktoren wurden Alter, Geschlecht, WHO Funktionsklasse, Pumpfunktion des rechten Herzens und die Anzahl der PH spezifischen Medikamente analysiert.

Zusammenhänge mit weiteren klinischen Parametern wurden gleichermaßen mit Pearson Korrelationsanalysen untersucht.

Für die Ansprechrate der Patienten auf die Intervention wurde der „Responderstatus“ anhand der 6-Minuten Gehstrecke, der Sauerstoffaufnahme und der WHO Funktionsklasse untersucht. Als klinische „Responder“ wurden die Patienten definiert, die bei der 6-Minuten Gehstrecke und/oder in der Sauerstoffaufnahme eine Verbesserung $\geq 10\%$ zeigten. Zudem wurde die Verbesserung über den Wert der geringsten klinischen Differenz (minimally important difference) der 6-Minuten Gehstrecke untersucht. Eine dritte Möglichkeit der Ermittlung des Responderstatus ergab sich durch die mögliche Auswirkung auf die Prognose des Patienten. Die Einteilung in ein niedriges, mittleres und hohes Mortalitätsrisiko erfolgte anhand der Kriterien der ESC/ERS-Leitlinie.

Die Sicherheit des Trainings wurde anhand der gemeldeten unerwünschten Ereignisse deskriptiv analysiert. Als unerwünschte Ereignisse wurden Zustände und Nebenwirkungen beschrieben, die im Verlauf der Studie neu auftraten, oder deren Intensität, Häufigkeit oder Charakter sich im Wesentlichen während der Studie veränderten. Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 2 Patienten wurden tabellarisch für beide Gruppen aufgelistet. Aus organisatorischen Gründen wurden in einem Zentrum lediglich unerwünschte Ereignisse der

Patienten der Trainingsgruppe protokolliert, so dass bei fehlender Dokumentation der Daten der Kontrollgruppe Patienten dieses Zentrums aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Alle Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau $<0,05$, soweit nicht anders angegeben, durchgeführt. Alle Analysen wurden mit IBM SPSS V25 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) durchgeführt.

2.4. Ethische Aspekte der Studie

Die Maßnahmen, Untersuchungen und Dokumentation der Studie wurden unter Berücksichtigung und gemäß der International Conference on Harmonization Good Clinical Practice und gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki in seiner aktuellen Version sowie unter Einhaltung der lokalen Regularien und Gesetze durchgeführt. Alle teilnehmenden Zentren reichten die Studie bei der jeweils zuständigen Ethikkommission ein. Für die Thoraxklinik Heidelberg gGmbH wurde die Studie bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg zur berufsrechtlichen Beratung vorgestellt. Die Ethikkommission hatte keine Einwände gegen die Durchführung der Studie (S-473/2015).

Die Studie wurde jedem Patienten bezüglich ihrer Charakteristika, Konsequenzen bei Teilnahme, potentiellen Auswirkungen auf gesundheitsrelevante Aspekte und ihrem Nutzen-Risiko-Verhältnis präsentiert. Die Patienten erhielten ausreichend Zeit zur Entscheidungsfindung und zur Stellung von Fragen. Die Patienten wurden über ihr Recht informiert, die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen ohne negative Auswirkungen auf ihre weitere Betreuung abbrechen zu können. Alle Patienten gaben vor Einschluss in die Studie ihre Einwilligung zur Teilnahme.

Die Patientendaten waren vertraulich und unterlagen dem lokalen Bundesdatenschutzgesetz und der medizinischen Schweigepflicht. Obwohl die europäische Datenschutzgrundverordnung (EUDSGVO) zum Zeitpunkt der Studie noch nicht in Kraft war, wurden die Daten gemäß den Vorgaben der EUDSGVO verarbeitet. Patienten-identifizierende Daten wurden vertraulich behandelt. Klinische Patientendaten wurden zur Auswertung der Studie pseudonymisiert an die Thoraxklinik Heidelberg gGmbH weitergeleitet. Die Studie wurde auf clinicaltrials.gov unter der Identifizierungsnummer NCT03345212 registriert.

3. Ergebnisse

3.1. Ablauf der Studie

Die Patientenrekrutierung von wurde von Oktober 2015 bis November 2019 durchgeführt. Von 183 ausgewählten Patienten wurden 129 in die Studie eingeschlossen (Trainingsgruppe n=68, Kontrollgruppe n=61), von denen 119 die gesamte Studie durchliefen und bei denen von 116 der primäre Endpunkt zu Beginn und am Ende der Studie gemessen wurde (Abbildung 9).

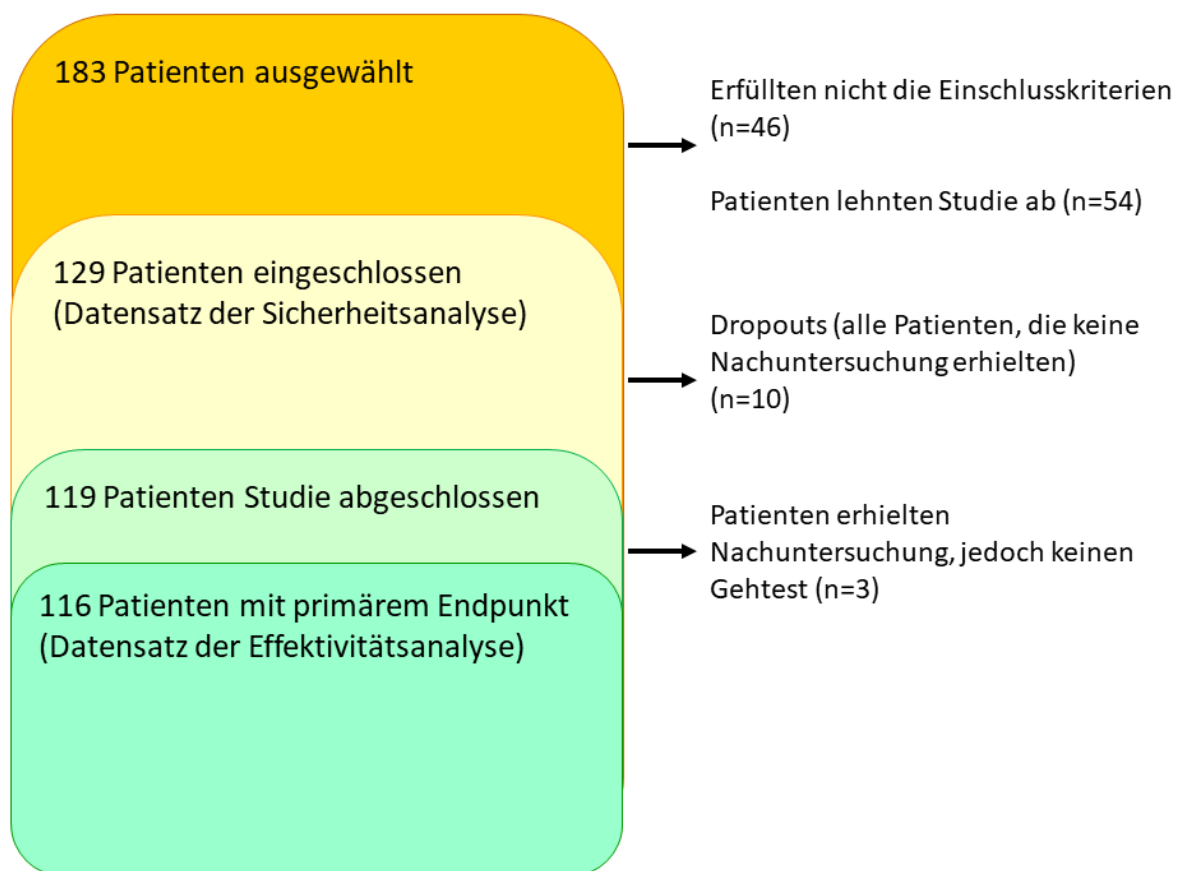


Abbildung 9 Patientenrekrutierung und -ausschluss

In der Abbildung ist der Patienteneinschluss und die Anzahl verwertbarer Datensätze für die Analyse zu sehen. Die Studie wurde anhand der zwei Datensätze zur Sicherheitsanalyse und zur Effektivitätsanalyse ausgewertet.

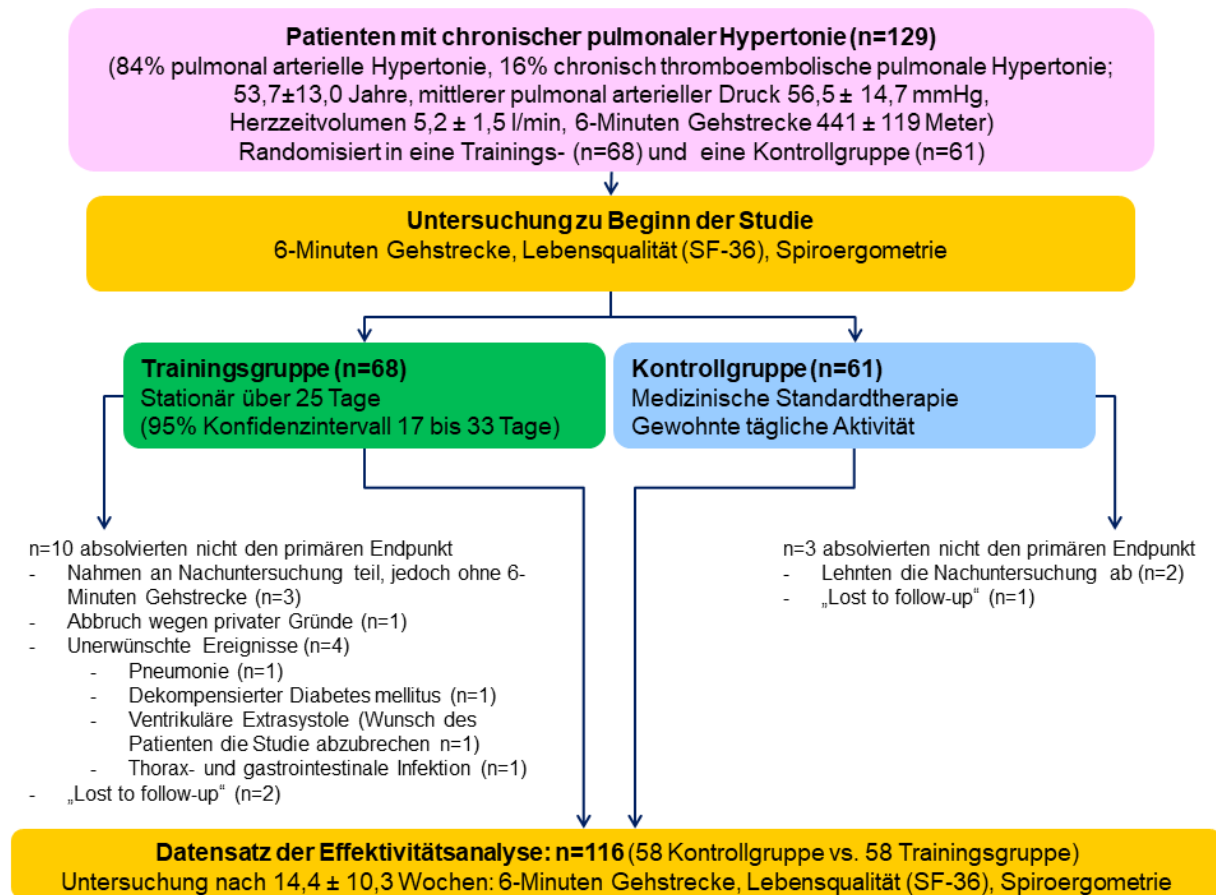


Abbildung 10 Studienkollektiv, Ablauf und Patientenfluss der Trainingsstudie, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)

In dem Flussdiagramm sind die eingeschlossenen Patienten im Verlauf der Studie dargestellt. (SF-36 = short form health survey 36)

Die Anzahl der Patienten, die die Studie abbrechen mussten, war in der Trainingsgruppe tendenziell höher als in der Kontrollgruppe (Abbildung 10, Chi-Quadrat $p=0,095$). Sieben Patienten in der Trainingsgruppe (ein Abbruch aufgrund privater Gründe, vier Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, zwei Patienten lost to follow-up) und drei Patienten in der Kontrollgruppe (zwei Patienten lehnten die Nachuntersuchung ab, ein Patient war lost to follow-up) brachen die Studie vorzeitig ab (Abbildung 10). Drei Patienten der Trainingsgruppe nahmen zwar an der Nachuntersuchung am Ende der Studie teil, absolvierten jedoch aus organisatorischen Gründen keinen 6-Minuten Gehstest.

Die mittlere Dauer der stationären Trainingsphase betrug im Median knapp drei Wochen (25 Tage, 95% Konfidenzintervall 17-33 Tage). Die Patienten blieben im Verlauf der Studie auf ihrer gezielten Therapie der PH stabil eingestellt.

3.2. Patientencharakteristika zu Beginn

Der Datensatz zur Analyse des primären Endpunkts umfasste 116 Patienten (89,9%) der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Die meisten Patienten wurden als idiopathische oder familiäre Form der PAH (62,9%) und die CTEPH (15,5%) klassifiziert. Die Patienten waren gleichermaßen in die Trainings- und Kontrollgruppe unterteilt (58 vs. 58 Patienten), waren hauptsächlich weiblich (73,3%) und meist in WHO Funktionsklasse \geq III (47,5%). Die Hämodynamik der Patienten zeigte eine schwere manifeste PH mit einem mittleren pulmonal arteriellen Druck von 47 ± 15 mmHg, einem pulmonal vaskulären Widerstand $8,2 \pm 5,0$ WU und einem Herzzeitvolumenindex von $2,8 \pm 0,7$ l/min/m².

In beiden Gruppen befand sich zu Beginn der Studie je ein Patient mit leicht eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion. Die Patienten waren zwischen den Gruppen ausgeglichen bezüglich ihrer rechtsventrikulären Pumpfunktion mit 13 vs. 10 Patienten mit leicht eingeschränkter Pumpfunktion, 5 vs. 5 mit mittelgradig eingeschränkter Pumpfunktion und 3 vs. 2 mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion (Training vs. Kontrolle).

Die meisten Patienten erhielten zwei (45,7%), oder drei (31,0%) Wirkstoffe zur gezielten Behandlung der PH.

Die Lebensqualität der Patienten war in beiden Gruppen deutlich erniedrigt und zwischen den Gruppen ausgeglichen. Das NT-proBNP als Marker der Rechtsherzbelastung war bei den Patienten der Trainingsgruppe mit 686 ± 1031 deutlich stärker erhöht, als bei den Patienten der Kontrollgruppe 333 ± 481 (Normwert bis 250 ng/l).

Die klinischen Parameter zu Beginn der Studie waren zwischen den Gruppen ausgeglichen (Tabelle 9, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)).

Tabelle 9 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)

Charakteristik	Kontrollgruppe (n=58)			Trainingsgruppe (n=58)			Datensatz Effektivitätsanalyse (n=116)		
	Mittelwert ± Standardabweichung oder n und %	95% Konfidenzintervall	n	Mittelwert ± Standardabweichung oder n und %	95% Konfidenzintervall	n	Mittelwert ± Standardabweichung oder n und %	95% Konfidenzintervall	n
Alter, Jahre	55,0 ± 12,7	(51,6 bis 58,3)		52,3 ± 12,4	(49,1 bis 55,6)		53,6 ± 12,5	(51,3 bis 55,9)	
Größe, cm	164,6 ± 8,4	(162,4 bis 166,8)		167,2 ± 9,9	(164,6 bis 169,8)	57	165,9 ± 9,2	(164,2 bis 167,6)	115
Gewicht, kg	73,4 ± 12,9	(70,0 bis 76,8)		77,7 ± 19,8	(72,4 bis 82,9)	57	75,5 ± 16,8	(72,4 bis 78,6)	115
Geschlecht, weiblich	45 (77,6%)			40 (69,0%)			85 (73,3%)		
Pulmonale Hypertonie Diagnose									
Idiopathisch oder familiär	34 (58,6%)			39 (67,2%)			73 (62,9%)		
PAH bei angeborenem Herzfehler	4 (6,9%)			5 (8,6%)			8 (6,9%)		
PAH bei Kollagenose	8 (13,8%)			4 (6,9%)			12 (10,3%)		
Andere Form der PAH	1 (1,7%)			2 (3,4%)			3 (2,6%)		
PH aufgrund einer Lungenerkrankung	0			1 (1,7%)			1 (0,9%)		
CTEPH	11 (19,0%)			7 (12,1%)			18 (15,5%)		
Gezielte Therapie der pulmonalen Hypertonie									
Kalziumkanalblocker	3 (5,2%)			9 (15,5%)			12 (10,3%)		
Phosphodiesterase 5-Inhibitoren	43 (74,1%)			45 (77,6%)			88 (75,9%)		
Endothelinrezeptorantagonisten	49 (84,5%)			46 (79,3%)			95 (81,9%)		
Stimulator der löslichen Guanylatzyklase	8 (13,8%)			6 (10,3%)			14 (12,1%)		
Prostazyklin	10 (17,2%)			18 (31,0%)			28 (24,1%)		
Prostazyklinrezeptorantagonist	2 (3,4%)			2 (3,4%)			4 (3,5%)		
Medikation Kombinationstherapie									
Ein Wirkstoff	14 (24,1%)			12 (20,7%)			26 (22,4%)		
Zwei Wirkstoffe	29 (50,0%)			24 (41,4%)			53 (45,7%)		
Drei Wirkstoffe	15 (25,9%)			21 (36,2%)			36 (31,0%)		
Vier Wirkstoffe	0			1 (1,7%)			1 (1,7%)		
Rechtsherzkatheter									
Rechtsatrialer Druck, mmHg	7,9 ± 4,5	(6,6 bis 9,2)	51	6,5 ± 4,1	(5,4 bis 7,7)	51	7,2 ± 4,3	(6,4 bis 8,1)	102
Mittlerer pulmonal arterieller Druck, mmHg	46,7 ± 14,9	(42,7 bis 50,6)		46,5 ± 15,5	(42,4 bis 50,6)	57	46,6 ± 15,1	(43,8 bis 49,4)	115
Herzzeitvolumen, l/min	5,2 ± 1,4	(4,8 bis 5,6)	52	5,1 ± 1,5	(4,7 bis 5,5)	53	5,2 ± 1,5	(4,9 bis 5,45)	105
Herzzeitvolumen Index l/min/m ²	2,8 ± 0,7	(2,6 bis 3,0)	52	2,7 ± 0,7	(2,5 bis 2,9)	54	2,8 ± 0,7	(2,6 bis 2,9)	106
Pulmonal arterieller Verschlussdruck, mmHg	9,9 ± 3,4	(9,0 bis 10,9)	53	9,1 ± 3,7	(8,1 bis 10,1)	55	9,5 ± 3,6	(8,8 bis 10,2)	108
Pulmonal vaskulärer Widerstand, Wood Units	7,7 ± 4,5	(6,4 bis 9,0)	49	8,6 ± 5,5	(7,1 bis 10,2)	52	8,2 ± 5	(7,2 bis 9,2)	101
WHO Funktionsklasse, n (%)									
I	0			1 (1,7%)			1 (0,9%)		
II	34 (58,6%)			26 (44,8%)			60 (51,7%)		
III	24 (41,4%)			30 (51,7%)			54 (46,6%)		
IV	0			1 (1,7%)			1 (0,9%)		
Labor									
NT-proBNP, ng/l	332,5 ± 480,6	(184,6 bis 480,4)	43	686 ± 1031	(342,2 bis 1029,7)	37	460 ± 799,2	(318,2 bis 673,8)	
6-Minuten Gehstrecke									
Erreichte Meter	447,4 ± 120,2	(415,8 bis 479,0)		447,2 ± 117,7	(416,2 bis 478,1)		447,3 ± 118,4	(425,5 bis 469,1)	
Spiroergometrie und Stressechokardiographie									
Herzfrequenz in Ruhe, /min	78,7 ± 14,3	(74,3 bis 83,2)	42	83,9 ± 14	(79,7 bis 88,2)	44	81,4 ± 14,3	(78,3 bis 84,4)	86
Sauerstoffsättigung in Ruhe, %	95,4 ± 4,6	(93,9 bis 96,8)	41	93,2 ± 11,8	(89,6 bis 96,9)	42	94,3 ± 9	(92,3 bis 96,2)	83
Maximale Herzfrequenz, /min	123 ± 23,3	(115,8 bis 130,1)	43	134,1 ± 22,9	(127,2 bis 141,1)	44	128,6 ± 23,6	(123,6 bis 133,6)	87
Sauerstoffsättigung bei max Belastung, %	90 ± 7,2	(87,7 bis 92,2)	41	90,5 ± 7,1	(88,3 bis 92,7)	43	90,2 ± 7,1	(88,7 bis 91,8)	84
Max Sauerstoffaufnahme, ml/min/kg	15,3 ± 4,3	(14,2 bis 16,5)	53	14,2 ± 5,2	(12,8 bis 15,6)		14,7 ± 4,8	(13,8 bis 15,6)	111
Max Belastungsstufe, Watt	81,6 ± 30,2	(71,9 bis 91,2)	40	81,2 ± 27,1	(79,3 bis 89,4)	44	81,4 ± 28,4	(75,2 bis 87,5)	84
Echokardiographie									
systolisch pulmonal arterieller Druck, mmHg	59,1 ± 23,3	[51,3 bis 66,8]	37	65,6 ± 27,8	[56,8 bis 74,3]	41	62,5 ± 25,8	[56,7 bis 68,3]	78
TAPSE [mm]	2,1 ± 0,4	[2,0 bis 2,3]	41	2,1 ± 0,4	[2,0 bis 2,2]	43	2,1 ± 0,4	[2,0 bis 2,2]	84
Rechtsatriale Fläche, cm ²	21,1 ± 9	[18,1 bis 24,0]	38	21,6 ± 8,6	[18,9 bis 24,3]	41	21,4 ± 8,8	[19,4 bis 23,3]	79
Rechtsventrikuläre Fläche, cm ²	23,3 ± 6,1	[21,0 bis 25,6]	29	26 ± 7,9	[23,2 bis 28,7]	33	24,7 ± 7,1	[22,9 bis 26,5]	62
Lebensqualität (SF-36 Fragebogen)									
Körperliche Summationsskala	45,6 ± 19,5	(40,1 bis 51,1)	55	45,4 ± 19	(40,3 bis 50,6)	50	45,5 ± 19,1	(41,8 bis 49,2)	105
Psychische Summationsskala	56,9 ± 18,7	(51,6 bis 62,2)	55	57,7 ± 21,3	(51,9 bis 63,4)	50	57,3 ± 20	(53,4 bis 61,2)	105
Körperliche Funktionsfähigkeit	53,7 ± 22,6	(47,5 bis 59,9)	57	46,3 ± 24,5	(39,8 bis 52,8)	53	49,9 ± 23,8	(45,4 bis 54,4)	110
Körperliche Rollenfunktion	50,5 ± 40,9	(39,2 bis 61,7)	57	39,9 ± 41,2	(29,0 bis 50,8)	53	45 ± 45	(37,2 bis 52,8)	110
Körperliche Schmerzen	69,2 ± 29,6	(61,1 bis 77,4)	57	71 ± 27	(63,8 bis 78,2)	53	70,2 ± 70,2	(64,8 bis 75,5)	110
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	40,7 ± 19,7	(35,2 bis 46,1)	57	46,6 ± 21,4	(41,0 bis 52,3)	53	43,8 ± 20,7	(39,9 bis 47,7)	110
Vitalität	52,9 ± 20,2	(47,4 bis 58,5)	57	54,7 ± 22,9	(48,7 bis 60,8)	53	53,9 ± 21,6	(49,8 bis 57,9)	110
Soziale Funktionsfähigkeit	72,9 ± 25,6	(65,6 bis 80,2)	57	69,8 ± 28,3	(62,2 bis 77,3)	53	71,3 ± 27,4	(66,1 bis 76,4)	110
Emotionale Rollenfunktion	71,7 ± 37,8	(61,3 bis 82,1)	57	66,1 ± 43	(54,7 bis 77,5)	53	68,8 ± 40,5	(61,1 bis 76,4)	110
Psychisches Wohlbefinden	72,5 ± 17,6	(67,6 bis 77,3)	57	72 ± 21,1	(66,4 bis 77,6)	53	72,2 ± 19,4	(68,6 bis 75,9)	110

Im Falle fehlender Werte ist die Fallzahl in der Spalte n angegeben; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, max = maximale/r, NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion / Exkursion des Trikuspidalklappenannulus, WHO = World Health Organisation.

3.3. Herausforderungen der Implementierung des Trainings in unterschiedlichen Ländern

Während in den ESC/ERS Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH ein spezialisiertes, eng überwacht Training empfohlen wird (Galiè et al., 2016a), konnte vor Studienbeginn in vielen europäischen Ländern kein entsprechendes Trainingsprogramm angeboten werden. Gemäß der gemeinsamen Stellungnahme der American Thoracic Society und der European Respiratory Society (ATS/ERS) zur pulmonalen Rehabilitation (Spruit et al., 2013), in welcher die Durchführung qualitativ hochwertiger Studien zur Untersuchung der Evidenz von Rehabilitationsprogrammen empfohlen wird, wurde diese Studie als multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie konzipiert. Die Stellungnahme der ATS/ERS zur pulmonalen Rehabilitation empfiehlt den Zugang der Patienten zu Rehabilitationsprogrammen zu fördern, indem Rehabilitationseinrichtungen eingeführt werden, die spezialisierte Programme anbieten und diese regelmäßigen Qualitätskontrollen unterziehen. Insbesondere die Messung von Zielparametern und das Durchführen wissenschaftlicher Studien sind hierbei erstrebenswert. Zudem können Analysen zur Kosteneffektivität und dem klinischen Nutzen von spezialisiertem Training die Kostenträger überzeugen in Rehabilitations- und Trainingsprogramme der Leistungsempfänger zu investieren (Spruit et al., 2013).

Offizielle Informationen zu den Voraussetzungen und Anforderungen zur Implementierung eines spezifischen Programms für PH waren und sind nicht vorhanden. Durch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme, können die Voraussetzungen für eine spezifische Rehabilitation in den verschiedenen Ländern variieren. Daher wurde im Rahmen der Task Force zum Training bei PH (Grünig et al., 2019), deren Mitglieder das Training im Rahmen dieser multizentrischen Studie einführten, die Implementierung des Trainingsprogramms diskutiert, um einen besseren Überblick über die lokalen Gegebenheiten zu gewinnen.

Vor Beginn der Rehabilitation sind die personellen und strukturellen Voraussetzungen zu schaffen, sowie Finanzierungsmöglichkeiten zu eruieren (Tabelle 10).

Besondere Herausforderungen können die Etablierung der Kooperation zwischen Expertenteam und Rehabilitationseinrichtung, die mangelnde Erfahrungen der Rehabilitationseinrichtung in einer spezifischen Rehabilitation für PH, die Auswahl geeigneter Patienten und die Kostenübernahme sein (Palevičiūtė et al., 2021).

Tabelle 10 Aufgaben für die Implementierung einer spezifischen Rehabilitation

Aufgabengebiet	Aufgaben
Strukturelle Vorbereitung	Kooperation aufbauen zwischen Rehabilitationseinrichtung und pulmonale Hypertonie Expertenzentrum Möglichkeit der stationären Aufnahme Schulung der Mitarbeiter Personelle (multidisziplinäres Team) und räumliche Voraussetzungen schaffen Notwendige Ausstattung organisieren
Finanzierung	Finanzierungsmöglichkeiten eruieren Kontaktierung der Kostenträger ggf. Einzelfallentscheid beantragen ggf. alternative Förderung identifizieren und beantragen
Durchführung	Patientenselektion (stabil eingestellt, keine Herzrhythmusstörungen, keine orthopädischen Erkrankungen, die ein Training beeinflussen) Untersuchung der Patienten inkl. Informationsweiterleitung Trainingsmonitoring Trainingssteuerung und Adjustierung Qualitätskontrolle

Die Vorbereitungsphase für die Implementierung des Trainingsprogramms betrug in Litauen beispielsweise 14 Monate (Palevičiūtė et al., 2021). Die Patienten wurden im Expertenzentrum sorgfältig evaluiert und auf eine mögliche Teilnahme am Trainingsprogramm überprüft. Besonderer Wert wurde auf eine stabile Einstellung mit PH gezielten Medikamenten gelegt. Zudem durften die Patienten keine orthopädische Erkrankung haben, die ein Training beeinflussen könnte (Palevičiūtė et al., 2021).

Die Implementierung eines spezialisierten Rehabilitationsprogramms hängt insbesondere von der Organisation des Gesundheitssystems und dessen Finanzierungsmodellen ab. In den meisten Ländern der an dieser Studie teilnehmenden Zentren wird ein öffentliches Gesundheitssystem durch private Versicherungen ergänzt (n=6), rein öffentliche Gesundheitssysteme sind weniger häufig vertreten (n=4) (Grünig et al. 2019). In fast allen Ländern der an dieser Studie teilnehmenden Zentren (91%) werden die Kosten von Trainings- und Rehabilitationsprogrammen für chronische Erkrankungen komplett oder teilweise über die Versicherungen bezahlt. Die Indikationen der Patienten, die eine reguläre Rehabilitation über ihre Krankenversicherung erhalten können, variieren jedoch von Land zu Land.

In Litauen wurde die Kostenübernahme für die Rehabilitation im Rahmen eines Einzelfallentscheids auf Antragstellung der Klinik und des Expertenzentrums an den Kostenträger geregelt (Palevičiūtė et al., 2021). Auch bei deutschen Kostenträgern wird häufig ein Einzelfallentscheid beantragt, da durch die Belegung in Vertragseinrichtungen der Zugang in eine Wunschklinik oft erschwert ist. Das Wunsch- und Wahlrecht des Patienten steht dabei im Kontrast zur Kostenreduktion durch spezielle Vereinbarungen der Einrichtungen mit den Kassen. Eine Qualitätskontrolle oder Überprüfung der Programme ist meist nicht vorhanden, so dass bei alleiniger Nennung der Indikation in der Indikationsliste einer Klinik eine Belegung mit den entsprechenden Patienten möglich ist.

Zudem ist eine mit einem erhöhten Betreuungsaufwand verbundene Rehabilitation schwerkranker Patienten wie bei Patienten mit PH auch mit erhöhten Kosten verbunden. Die Kostendeckung kann nicht immer erzielt werden.

Darüber hinaus ist der Zugang zu stationären Interventionen nicht in allen Gesundheitssystemen und für alle Indikationsgebiete vorhanden. In England und Irland ist die stationäre Rehabilitation beispielsweise für psychische Erkrankungen und für neurologische Nachsorge, beispielsweise nach Schlaganfall, vorgesehen.

Die teilnehmenden Zentren mussten daher häufig Sondergenehmigungen und alternative Förderungsmittel für die erste, stationäre Phase der Studie organisieren. Auch personelle und räumliche Voraussetzungen mussten im Vorfeld organisiert werden, um Einzel- und Gruppentherapien anbieten zu können, eine ausreichende Anpassung der Trainingsintensität zu erzielen und ein multiprofessionelles Team in die Rehabilitation einzubinden (Tabelle 10).

Teilnehmer des multiprofessionellen Teams waren neben Experten für PH und für Rehabilitationsmedizin, Physio- und Trainingstherapeuten, Psychologen, Ernährungsberater und Krankenschwestern.

3.4. Veränderung der körperlichen Belastbarkeit

Nach 15 Wochen hatte sich die 6-Minuten Gehstrecke der Patienten der Trainingsgruppe von $447,2 \pm 117,7$ auf $477,8 \pm 112,6$ Meter signifikant um $30,7 \pm 57,9$ Meter verbessert ($p=0.0017$).

Demgegenüber zeigten die Patienten der Kontrollgruppe eine leichte Verschlechterung der Gehstrecke von $447,4 \pm 120,2$ auf $444,0 \pm 118,1$ Meter ($-3,4 \pm 25,9$ Meter; $p=0,323$). Zudem wiesen die Patienten der Trainingsgruppe am Ende der Studie eine signifikant höhere Sauerstoffsättigung in Ruhe vor Beginn der 6-Minuten Gehstrecke auf, als zu Beginn der Studie ($94,3 \pm 4,0$ % vs. $95,3 \pm 3,5$ %, $p=0,005$).

Der primäre Endpunkt der Studie (mit einer Kontrollgruppen-korrigierten Differenz der 6-Minuten Gehstrecke von $34,1 \pm 8,3$ Meter) zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied der 6-Minuten Gehstrecke der beiden Gruppen im Vergleich ($p<0,0001$, Abbildung 11, Tabelle 11 in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Gehstrecke zu Beginn der Studie und der Veränderung der Gehstrecke im Verlauf (Grünig et al., 2020b).

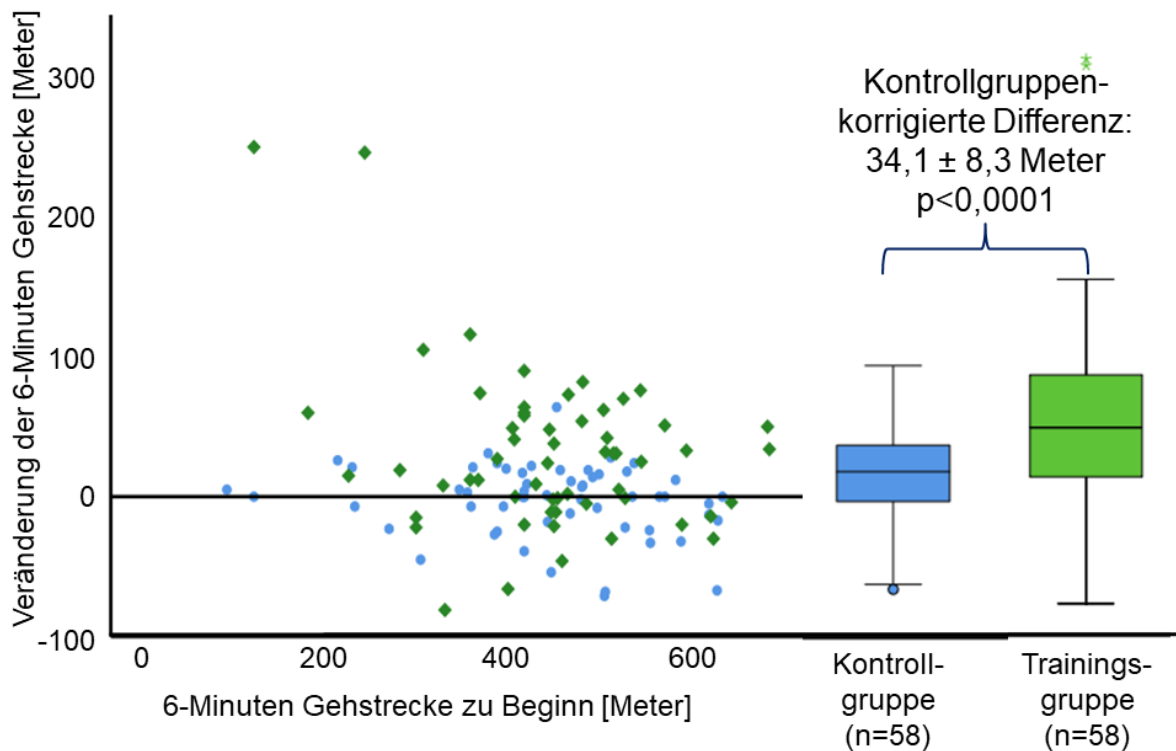


Abbildung 11 Veränderung des primären Endpunkts, der 6-Minuten Gehstrecke, in der Trainings- und Kontrollgruppe, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)

Die Gehstreckenveränderung der einzelnen Patienten war unabhängig von der initial erreichten Gehstrecke. Die Trainingsgruppe zeigte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Zunahme der 6-Minuten Gehstrecke im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die maximale Sauerstoffaufnahme der Patienten in der Trainingsgruppe hatte sich am Ende der Studie signifikant verbessert (von $14,2 \pm 5,3$ auf $15,1 \pm 5,5$ ml/min/kg, $p=0,008$). Die erreichte Wattzahl in der Spiroergometrie zeigte am Ende der Studie einen im Trend höheren Wert (von

80,4 ± 85,0 ± 32,5 Watt, p=0,063) bei einer im Trend gesteigerten maximalen Herzfrequenz (von 135,6 ± 22,9 auf 139,1 ± 21,8 /min, p=0,079). In der Kontrollgruppe waren die Herzfrequenz (von 123,0 ± 23,3 auf 127,9 ± 19,2 /min, p=0,099) und die maximale Wattleistung (von 81,6 ± 30,2 auf 85,3 ± 29,0 Watt, p=0,094) im Verlauf der Studie ebenfalls im Trend gesteigert.

Im Vergleich verbesserte sich die Trainings- im Vergleich zur Kontrollgruppe in der maximalen Sauerstoffaufnahme im Mittel signifikant (Kontrollgruppen-korrigierte Differenz 0,9 ± 0,3 ml/min/kg; p=0,048; Abbildung 12, Tabelle 11, 8,5 ± 17,6% in der Trainingsgruppe vs. 1,0 ± 13,8% in der Kontrollgruppe, p=0,015, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)).

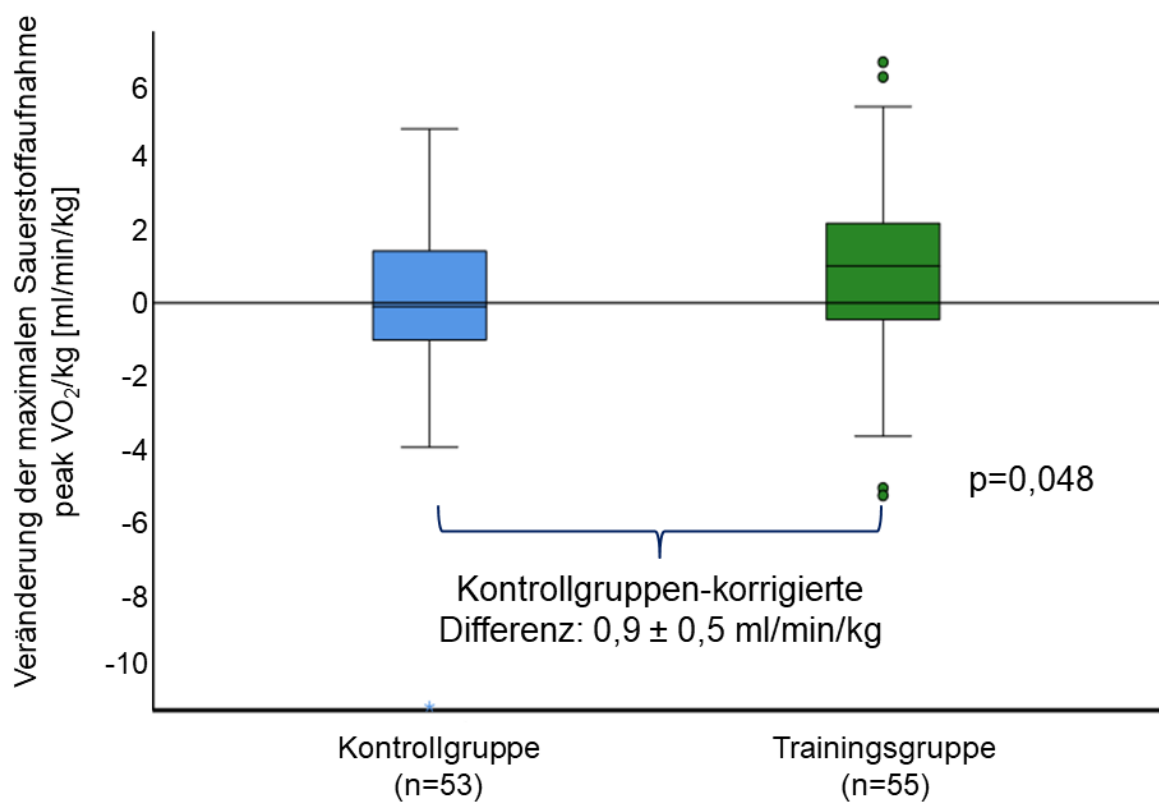


Abbildung 12 Veränderung der Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte sich die maximale Sauerstoffaufnahme der Patienten der Trainingsgruppe signifikant. In der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Ausreißern wurde das Ergebnis bestätigt.

Die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Ausreißern bestätigte das Ergebnis für die 6-Minuten Gehstrecke (Differenz 26,3 ± 6,5 Meter; p=0,0001) und die maximale Sauerstoffaufnahme (Differenz 0,75 ± 0,38 ml/min/kg; p=0,05) (Grünig et al., 2020b). Weitere Parameter der Spiroergometrie zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Differenzen zwischen den beiden Gruppen (Grünig et al., 2020b).

Tabelle 11 Veränderungen der klinischen Parameter (Beginn bis 15 Wochen), in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)

Charakteristik	Kontrollgruppe (n=58)			Trainingsgruppe (n=58)			p-Wert	Kontrollgruppen-korrigierte Differenz		
	Mittelwert ± Standard-abweichung	95% Konfidenz-intervall	n	Mittelwert ± Standard-abweichung	95% Konfidenz-intervall	n		Mittelwert ± Standard-abweichung	95% Konfidenz-intervall	n
Labor										
NT-proBNP, ng/l	79,4 ± 196	(15,1 bis 143,6)	38	17 ± 298	(-90,9 bis 123,9)	32	0,31	62,9 ± 59	(-55,6 bis 181,3)	70
6-Minuten Gehstrecke										
Erreichte Meter	-3,4 ± 26	(-10,2 bis 3,4)		31 ± 58	(15,4 bis 45,9)		<0,0001	34,1 ± 8,3	(-50,6 bis -17,5)	
Echokardiographie										
sPAP, mmHg	5,8 ± 14,2	[1,0 bis 10,6]	36	-4,0 ± 12,5	[-8,1 bis 0,1]	38	0,002	9,8 ± 3,1	[3,6 bis 16,0]	74
TAPSE, mm	3,2 ± 29,2	[-0,1 bis 0,1]	41	5,5 ± 41,7	[-0,1 bis 0,2]	38	0,77	-2,4 ± 8,2	[-18,6 bis 13,9]	79
RA Fläche, cm ²	-0,2 ± 6,7	[-2,5 bis 2,1]	36	0,4 ± 6,0	[-1,6 bis 2,3]	39	0,70	-0,6 ± 1,5	[-3,5 bis 2,4]	75
RV Fläche, cm ²	0,3 ± 2,1	[-0,5 bis 1,1]	29	-0,3 ± 3,1	[-1,5 bis 0,9]	28	0,41	0,3 ± 0,7	[-0,8 bis 2,0]	57
Spiroergometrie und Stressechokardiographie										
Herzfrequenz in Ruhe, /min	-1,4 ± 12	(-5,3 bis 2,4)	42	-0,1 ± 14	(-4,5 bis 4,4)	39	0,64	1,4 ± 2,9	(-7,2 bis 4,4)	83
Sauerstoffsättigung in Ruhe, %	-0,1 ± 2,7	(-1,0 bis 0,8)	39	2,3 ± 10	(-1,1 bis 5,6)	41	0,17	2,4 ± 1,7	(-5,9 bis 1,1)	78
Max Herzfrequenz, /min	4,9 ± 19	(-1,0 bis 10,8)	43	3,6 ± 13	(-0,4 bis 7,5)	40	0,7	-1,4 ± 3,5	(-5,6 bis 8,3)	83
Sauerstoffsättigung bei max Belastung, %	-0,8 ± 5,7	(-2,7 bis 1,1)	38	-0,5 ± 3,2	(-1,6 bis 0,5)	38	0,8	0,3 ± 1,1	(-2,4 bis 1,8)	78
Max Sauerstoffaufnahme, ml/min/kg	0 ± 2,3	(-0,7 bis 0,6)	53	0,9 ± 2,5	(0,3 bis 1,6)	55	0,05	0,9 ± 0,5	(-1,9 bis 0,0)	108
Max Sauerstoffaufnahme, % Soll	2,3 ± 8,0	(-0,2 bis 4,9)	39	4,6 ± 10,2	(1,3 bis 7,9)	39	0,28	-2,3 ± 2,0	(-6,4 bis 1,9)	78
Max Belastungsstufe, Watt	3,7 ± 14	(-0,7 bis 8,1)	40	4,6 ± 15,3	(-0,3 bis 9,4)	41	0,8	0,8 ± 3,2	(-7,3 bis 5,6)	81
Max Belastungsstufe, % Soll	3,7 ± 12,5	(-0,3 bis 7,7)	40	2,4 ± 10,8	(-1,1 bis 5,8)	40	0,61	1,3 ± 2,6	(-3,9 bis 6,5)	80
V'E/VCO ₂ Anstieg	-0,1 ± 5,6	(-2,1 bis 1,9)	33	-1,9 ± 15,9	(-7,7 bis 3,8)	32	0,55	1,8 ± 3,0	(-4,2 bis 7,8)	65
Lebensqualität (SF-36 Fragebogen)										
Körperliche Summationsskala	3,9 ± 13	(0,2 bis 7,7)	50	6,4 ± 14	(8,1 bis 18,1)	49	0,37	2,5 ± 2,8	(-8,0 bis 3,0)	99
Psychische Summationsskala	2,2 ± 12	(-1,1 bis 5,5)	50	4,3 ± 12	(20,6 bis 38,6)	49	0,38	2,1 ± 2,4	(-6,8 bis 2,5)	99
Körperliche Funktionsfähigkeit	4,3 ± 13	(0,5 bis 8,1)	48	8,1 ± 18	(3,0 bis 13,3)	50	0,23	3,8 ± 3,2	(-10,2 bis 2,5)	104
Körperliche Rollenfunktion	6,1 ± 42	(-5,5 bis 17,8)	53	21 ± 39	(9,7 bis 31,5)	51	0,07	14,5 ± 7,9	(-30,2 bis 1,3)	104
Körperliche Schmerzen	0,7 ± 27	(-6,7 bis 8,1)	53	3,4 ± 18	(-1,8 bis 8,5)	51	0,55	2,7 ± 4,5	(-11,6 bis 6,2)	104
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	3 ± 14	(-0,9 bis 6,9)	53	0,6 ± 17	(-4,1 bis 5,3)	51	0,23	-2,4 ± 3	(-3,6 bis 8,4)	98
Vitalität	2,5 ± 14	(-1,5 bis 6,4)	53	4,6 ± 11	(1,4 bis 7,8)	51	0,39	2,2 ± 2,5	(-7,2 bis 2,9)	104
Soziale Funktionsfähigkeit	0,1 ± 21	(-5,8 bis 5,9)	53	6,6 ± 18	(1,6 bis 11,6)	51	0,09	6,6 ± 3,8	(-14,1 bis 1,0)	104
Emotionale Rollenfunktion	4,7 ± 35,5	(-5,6 bis 1,4)	53	8,5 ± 35	(1,7 bis 8,7)	51	0,58	3,8 ± 6,9	(-17,4 bis 9,8)	104
Psychisches Wohlbefinden	-2,1 ± 13	(-5,6 bis 1,4)	53	5,2 ± 13	(1,7 bis 8,7)	51	0,004	7,3 ± 2,5	(-12,2 bis -2,4)	104

Im Falle fehlender Werte ist die Fallzahl in der Spalte n angegeben; max = maximale/r, NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide / N-terminales Ende des pro brain natriuretischen Peptids, RA: rechtsatrial, RV: rechtsventrikulär, sPAP: systolisch pulmonal arterieller Druck, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion (Exkursion des Trikuspidalklappenannulus), V'E/VCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid.

3.5. Veränderung der Hämodynamik

Patienten der Trainingsgruppe zeigten keine signifikante Veränderung der Hämodynamik im Verlauf der Studie. Der systolisch pulmonal arterielle Druck sank im Trend um $4,0 \pm 12,5$ mmHg ($p=0,056$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die eine Zunahme des systolisch pulmonal arteriellen Drucks in der Echokardiographie aufwies ($+ 5,8$ mmHg), verbesserte sich der systolisch pulmonal arterielle Druck der Patienten der Trainingsgruppe signifikant (Kontrollgruppen-korrigierte Differenz $9,8 \pm 3,1$ mmHg, $p=0,002$). Weitere echokardiographische Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Grünig et al., 2020b).

Das NT-proBNP als Marker der Belastung auf das rechte Herz stieg in beiden Gruppen im Verlauf der Studie an. Die Differenzen des Laborparameters im Vergleich zum Beginn der Studie waren jedoch zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

3.6. Veränderung der Lungenfunktion

In der Blutgasanalyse zeigte sich am Ende der Studie in der Trainingsgruppe ein signifikant niedrigerer Sauerstoffpartialdruck (von $72,2 \pm 18,0$ mmHg auf $62,1 \pm 26,1$ mmHg) und Kohlenstoffdioxidpartialdruck (von $33,9 \pm 5,4$ auf $29,8 \pm 11,5$ mmHg) als zu Beginn der Studie ($p=0,042$ und $p=0,050$) bei konstanter Sauerstoffsättigung. Die Kontrollgruppe wies keine signifikanten Veränderungen der Partialdrucke auf. Weitere Parameter der Lungenfunktion und Blutgasanalyse der Trainingsgruppe sowie in der Kontrollgruppe blieben konstant und zeigten keine Unterschiede der Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

3.7. Veränderung der Lebensqualität

Patienten der Trainingsgruppe verbesserten sich signifikant in beiden Hauptskalen, psychische ($p=0,014$) und körperliche Summationsskala ($p=0,003$), sowie in fünf von acht Subskalen (körperliche Funktionsfähigkeit $p=0,003$, körperliche Rollenfunktion $p=0,0004$, Vitalität $p=0,005$, soziale Funktionsfähigkeit $p=0,011$, psychisches Wohlbefinden $p=0,005$) des SF-36 Fragebogens zur Lebensqualität (Abbildung 13). Unter Verwendung der Bonferroni-

Korrektur für multiples Testen sind die körperliche Summationsskala sowie die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Vitalität und psychisches Wohlbefinden als statistisch signifikant (mit einem p-Wert <0,005) anzusehen.

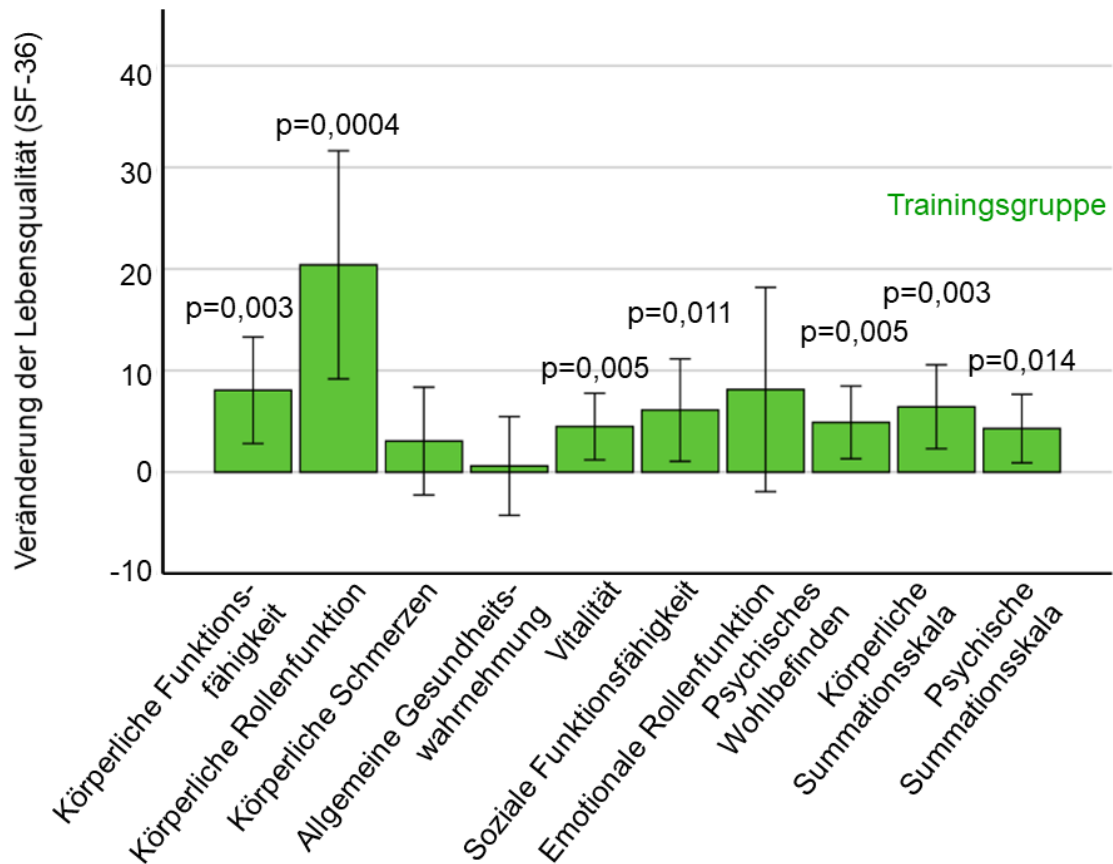


Abbildung 13 Veränderung der Lebensqualität in der Trainingsgruppe (SF-36 Fragebogen)

Dargestellt sind die mittleren Veränderungen der Skalenwerte \pm 95% Konfidenzintervall des SF-36 Fragebogens der Trainingsgruppe. Höhere Skalenwerte symbolisieren eine höhere Lebensqualität. (SF-36 = short form health survey 36.)

Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine signifikante Zunahme ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit ($+4,3 \pm 13,2$, $p=0,029$), sowie in ihrer Körperlichen Summationsskala ($+3,9 \pm 13,2$, $p=0,041$) auf (Abbildung 14).

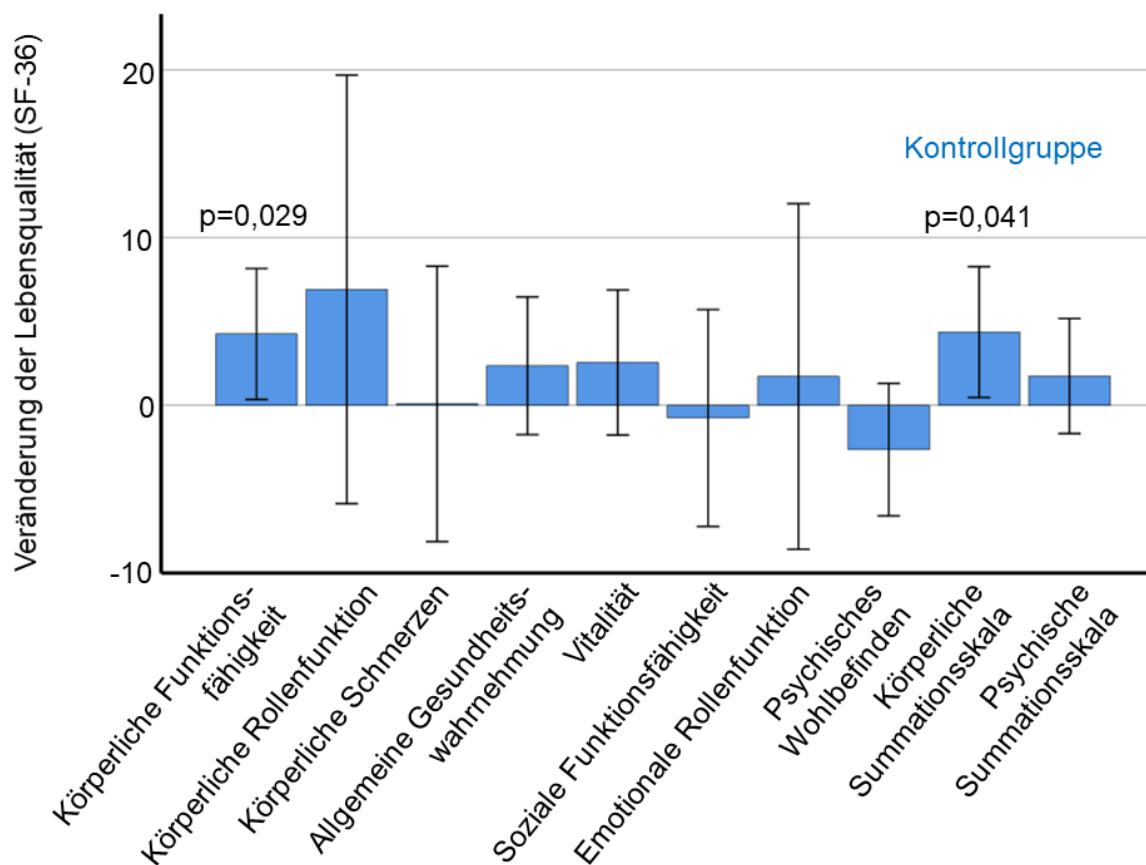


Abbildung 14 Veränderung der Lebensqualität in der Kontrollgruppe (SF-36 Fragebogen)

Dargestellt sind die mittleren Veränderungen der Skalenwerte \pm 95% Konfidenzintervall des SF-36 Fragebogens der Kontrollgruppe. Höhere Skalenwerte symbolisieren eine höhere Lebensqualität. (SF-36 = short form health survey 36.)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte sich bei den Patienten der Trainingsgruppe die Subskala „psychisches Wohlbefinden“ signifikant (Kontrollgruppen-korrigierte Veränderung $7,3 \pm 2,5$ Punkte; $p=0,004$; Abbildung 15, Tabelle 11, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)). Die Subskalen „körperliche Rollenfunktion“ ($p=0,07$) und „soziale Funktionsfähigkeit“ ($p=0,09$) waren tendenziell im Vergleich zur Kontrollgruppe verbessert (Grünig et al., 2020b). Alle weiteren Veränderungen der Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

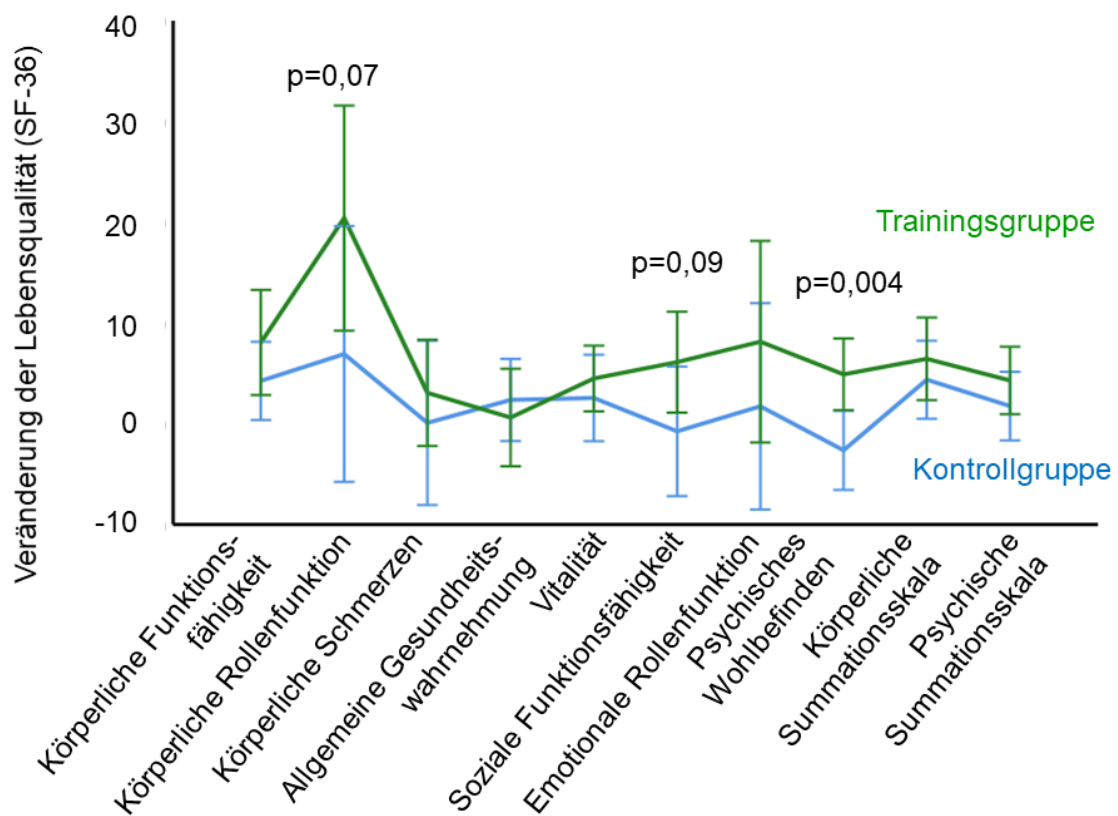


Abbildung 15 Veränderung der Lebensqualität (SF-36 Fragebogen) beider Gruppen im Vergleich, in Anlehnung an (Grünig et al., 2020b)

Der SF-36 Fragebogen ist in acht Sub- und zwei Hauptskalen eingeteilt. Dargestellt sind die mittleren Veränderungen der Skalenwerte \pm Standardfehler. Höhere Skalenwerte symbolisieren eine höhere Lebensqualität.

(SF-36 = short form health survey 36)

3.8. Veränderung der Symptome

Die Symptome der Patienten wurden anhand der WHO Funktionsklasse zu Beginn und am Ende der Studie gemessen. Neun Patienten der Trainingsgruppe verzeichneten eine Verbesserung der Funktionsklasse (acht Patienten von WHO III auf II, ein Patient von WHO IV auf III). In der Kontrollgruppe hatten sich die Symptome eines Patienten am Ende der Studie von WHO III auf WHO II verbessert. Eine Verschlechterung zeigten vier Patienten in der Trainingsgruppe (3 von II auf III, einer von III auf IV) und drei Patienten der Kontrollgruppe (von II auf III) (gesamt Chi-Quadrat $p=0,027$) (Grünig et al., 2020b).

3.9. Klinisches Ansprechen auf das Training

Eine Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke $\geq 10\%$ konnte bei 19 Patienten der Trainingsgruppe (32,3%) und zwei Patienten der Kontrollgruppe (3,4%) beobachtet werden. Bei 23 Patienten (41,8%) der Trainingsgruppe und bei 15 (28,3%) Patienten der Kontrollgruppe verbesserte sich die Sauerstoffaufnahme $\geq 10\%$.

Eine klinisch relevante Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke ≥ 33 Metern wurde in der Trainingsgruppe von 20 Patienten und in der Kontrollgruppe von einem Patienten erreicht (Grünig et al., 2020b). In der Kontrollgruppe blieb die Anzahl der Patienten mit allen drei Parametern (6-Minuten Gehstrecke, Sauerstoffaufnahme und WHO Funktionsklasse) und mit zwei Parametern im niedrigen Risikobereich im Verlauf der Studie konstant (jeweils von 16 auf 15). In der Trainingsgruppe stieg die Anzahl der Patienten mit allen drei Kriterien im guten Risikobereich von 16 auf 18, die Anzahl mit zwei von drei Kriterien im guten Risikobereich von 8 auf 10. Eine differenzierte Einteilung der Patienten gemäß ESC/ERS Risikostratifizierung ist in Tabelle 12 zu sehen.

Tabelle 12 Einteilung in Risikostatus nach ESC/ERS Leitlinie

	Kontrollgruppe			Trainingsgruppe		
	Risikogruppe nach ESC/ERS Leitlinien			Risikogruppe nach ESC/ERS Leitlinien		
	niedriges Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko	niedriges Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
6-Minuten Gehstrecke	>440 Meter	165-440 Meter	<165 Meter	>440 Meter	165-440 Meter	<165 Meter
Studienbeginn	32	24	2	33	24	1
Studienende	30	26	3	40	18	0
Sauerstoffaufnahme (peak VO₂/kg)	>15 ml/min/kg	11-15 ml/min/kg	<11 ml/min/kg	>15 ml/min/kg	11-15 ml/min/kg	<11 ml/min/kg
Studienbeginn	29	18	9	21	19	18
Studienende	26	24	6	22	22	11
WHO Funktionsklasse	I, II	III	IV	I, II	III	IV
Studienbeginn	34	24	0	27	30	1
Studienende	30	26	0	32	24	1
Kumulatives Risiko	Studienbeginn	Studienende		Studienbeginn	Studienende	
3 x niedriges Risiko	16	15		16	18	
2 x niedriges Risiko	16	15		8	10	
1 x niedriges Risiko	5	8		18	18	

3.10. Unerwünschte Wirkungen und mögliche Risiken des Trainings

Die Sicherheit des Trainings wurde bei allen Patienten untersucht, die an der Studie teilnahmen. Da in einem Zentrum organisationsbedingt nur die Nebenwirkungen der Patienten der Trainingsgruppe erfasst wurden, wurden Patienten dieses Zentrums aus der Analyse ausgeschlossen (n=30), so dass der Datensatz zur Untersuchung unerwünschter Ereignisse 99 Patienten umfasste (52 in der Trainingsgruppe, 47 in der Kontrollgruppe).

Bei 21 Patienten (von 52 entspricht 40,4%, 13 Trainingsgruppe, 8 Kontrollgruppe) wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Von den 52 berichteten Ereignissen traten 27 (11 in der Trainingsgruppe, 16 in der Kontrollgruppe) häufiger als bei zwei Patienten auf (Tabelle 13). Arrhythmien und respiratorische Infekte wurden bei den meisten Patienten berichtet, wobei die Anzahl der Patienten mit diesen Nebenwirkungen zwischen den Gruppen ausgeglichen war (p=0,29). Die respiratorischen Infekte der Patienten der Trainingsgruppe begannen 30, 31, 36 und nach 94 Tagen nach Einschluss in die Studie. Die Arrhythmien traten am 24, 34 und 91 Tag nach Einschluss in die Studie auf. Weitere unerwünschte Ereignisse waren Schwindel, Durchfall, Müdigkeit, Hämoptoe und Bronchitis und traten in einzelnen Fällen auf.

Während der Studie mussten vier Patienten aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse hospitalisiert werden. In der Trainingsgruppe erlitt ein Patient einen Schlaganfall, ein Patient benötigte eine stationäre Behandlung generalisierter Ödeme und ein Patient zeigte einen dekompensierten Diabetes mellitus. Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe ein Patient aufgrund von Hämoptysen stationär versorgt (3 vs. 1 Patient, Chi-Quadrat p=0,38).

Alle schwerwiegenden Ereignisse hatten sich am Ende der Studie klinisch verbessert oder waren bereits vollständig behoben. Keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse konnte ursächlich eindeutig der Intervention zugeschrieben werden.

Tabelle 13 Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 2 Patienten und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	Kontrollgruppe (n=47)	Trainingsgruppe (n=52)	Gesamt
Arrhythmie	5	3	8
Bronchitis	2	0	2
Durchfall	0	2	2
Fatigue	3	0	3
Hämoptoe	1	1	2
Respiratorischer Infekt	3	4	7
Schwindel	2	1	3
	16	11	27
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Diabetes mellitus, dekompensiert	0	1	1
Ödeme, generalisiert	0	1	1
Hämoptysen	1	0	1
Schlaganfall	0	1	1
Gesamt	1	3	4

Aufgrund unerwünschter Ereignisse mussten vier Patienten, darunter das schwerwiegende unerwünschte Ereignis des dekompensierten Diabetes mellitus in der Trainingsgruppe die Studie abbrechen. In der Kontrollgruppe brach kein Patient die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Keines der Ereignisse wurde in der Kausalität von dem jeweiligen Untersucher eindeutig der Studie zugeordnet.

3.11. Beeinflussende Faktoren und Zusammenhänge mit klinischen Parametern

Die absolute Meterzahl im 6-Minuten Gehstest bei der Abschlussuntersuchung der Patienten der Trainingsgruppe korrelierte signifikant mit der Sauerstoffaufnahme der Spiroergometrie ($R=0,658$, $p<0,001$). Eine schwache Korrelation der Gehstrecke war auch mit dem Alter der Patienten ($R=0,301$, $p=0,022$) und der Sauerstoffsättigung während des Gehstests ($R=0,327$, $p=0,015$) zu sehen.

Die absolute Sauerstoffaufnahme und die 6-Minuten Gehstrecke korrelierten signifikant mit der WHO Funktionsklasse zu Beginn der Studie (Gehstrecke: $Rho=0,448$, $p<0,001$; Sauerstoffaufnahme: $Rho=0,517$, $p<0,001$).

Die WHO Funktionsklasse zu Beginn der Studie wies eine signifikante, aber schwache Korrelation mit der prozentualen Verbesserung in der 6-Minuten Gehstrecke (Pearson Korrelationskoeffizient $R=0,273$, $p=0,038$) und der maximalen Sauerstoffaufnahme/kg Körpergewicht (Pearson Korrelationskoeffizient $R=0,288$, $p=0,033$) auf. Zudem korrelierte das Alter zu Beginn der Studie signifikant mit der prozentualen Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke (Pearson Korrelationskoeffizient $R=0,310$, $p=0,018$) auf. Das Geschlecht, die Anzahl PH gezielter Medikamente und die rechtsventrikuläre Pumpfunktion hatten keinen Einfluss auf das Ansprechen des Trainings.

Die prozentuale Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke korrelierte signifikant mit dem psychischen Wohlbefinden des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 (Pearson Korrelationskoeffizient $R=0,329$, $p=0,018$). Die prozentuale Zunahme der Sauerstoffaufnahme/kg Körpergewicht zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Zunahme der 6-Minuten Gehstrecke (Pearson Korrelationskoeffizient $R=0,291$, $p=0,031$), der maximalen Herzfrequenz (Pearson Korrelationskoeffizient $R=0,400$, $p=0,011$) sowie der maximalen Ventilation (Pearson Korrelationskoeffizient $R=0,312$, $p=0,047$) und der erreichten Belastungsstufe (Pearson Korrelationskoeffizient $R=0,319$, $p=0,042$) in der Spiroergometrie.

Fünf Patienten der Trainingsgruppe verschlechterten sich in der 6-Minuten Gehstrecke ≥ 30 Meter (81, 66, 46, zweimal 30 Meter). Die Patientin mit der stärksten Gehstreckenverschlechterung von 81 Metern zeigte eine Sauerstoffsättigung von 76% unter Belastung beim 6-Minuten Gehstest nach 15 Wochen. Die Patientin wies einen nur geringen Wert in der körperlichen Summationsskala des SF-36 Fragebogens zur Lebensqualität (16/100 Punkte) und der Subskala körperliche Funktionsfähigkeit (10/100 Punkte) auf. Die Hämodynamik war mit einem mPAP von 46 mmHg und einem Herzzeitvolumenindex von 2,78 l/min/m² stark beeinträchtigt.

Zwei weitere Patienten, ein Patient und eine Patientin, hatten eine maximale Entsättigung unter Belastung auf 89%. Eine der beiden zeigte zudem eine deutlich erniedrigte Diffusionskapazität von 25,4 mmol/min/kPa und einen Herzzeitvolumenindex von 2,52 l/min/m². Der Patient war mit 39 Jahren die jüngste Person unter den fünf Patienten mit stärker ausgeprägter Gehstreckenverschlechterung. Er wies auch die geringste Sauerstoffaufnahme in der Nachuntersuchung der Spiroergometrie auf (9 ml/min/kg).

Drei der fünf Patienten führten bei der Nachuntersuchung eine Spiroergometrie durch. Alle drei Patienten erreichten in der Spiroergometrie nur eine geringe Sauerstoffaufnahme (9, 10,6 und 11,2 ml/min/kg).

4. Diskussion

In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurde zum ersten Mal ein bereits etabliertes spezifisches Trainingsprogramm für Patienten mit PH in einem multizentrischen, multinationalen Setting angewandt und ein positiver Effekt auf den primären Endpunkt, die 6-Minuten Gehstrecke sowie der sekundären Endpunkte, die Sauerstoffaufnahme, die Lebensqualität und die Symptome der Patienten gezeigt.

Das Trainingsprogramm wurde in seinen Kerncharakteristika beibehalten und an die unterschiedlichen europäischen PH-Zentren und Gesundheitssysteme angepasst. Bisher wurde ein spezifisches Trainingsprogramm für Patienten mit PH nicht in einem multizentrischen Setting untersucht. Eine Validierung des Trainingsprogramms durch unterschiedliche Standorte und ein multizentrisches Design zur Verifizierung der Ergebnisse wurde zunehmend als wünschenswert angegeben (Buys et al., 2015; Galiè et al., 2016b; Grünig et al., 2019), so dass diese Studie einen wichtigen Schritt in der Erforschung der multimodalen Therapie bei Patienten mit PH darstellt.

4.1. Klinische Verbesserungen

Die Parameter mit statistisch signifikanter Verbesserung in dieser Studie wie die 6-Minuten Gehstrecke, Sauerstoffaufnahme, Lebensqualität und WHO Funktionsklasse stimmen mit den Ergebnissen der Meta-Analysen zum Training bei Patienten mit PH einher (Albanaqi et al., 2021; Buys et al., 2015; Morris et al., 2017; Pandey et al., 2015; Yan et al., 2021; Yuan P, 2015; Zeng et al., 2020).

Die 6-Minuten Gehstrecke ist der bisher am häufigsten verwendete Endpunkt bei Studien zu körperlichem Training bei Patienten mit PH. Zudem wurde die 6-Minuten Gehstrecke häufig als primärer Endpunkt bei Zulassungsstudien für die gezielte Therapie der PH verwendet. Die 6-Minuten Gehstrecke wurde jedoch zunehmend als Surrogatparameter für den klinischen Verlauf der Erkrankung kritisiert (Gaine et al., 2013). Für die Untersuchung medikamentöser Therapien ist die Gehstrecke daher umstritten (Sitbon et al., 2019) und der Einsatz von Ereignis-Endpunkten wurde mehr und mehr in den Fokus gerückt.

Für die wissenschaftliche Untersuchung eines Trainingsprogramms wurde die 6-Minuten Gehstrecke als primärer Endpunkt gewählt, da diese zum einen gute Korrelationen mit weiteren Endpunkten wie der Lebensqualität und der Morbidität gezeigt hatte (Halank et al., 2013). Zum anderen, da die Intervention direkt auf die körperliche Belastbarkeit der Patienten wirkt und diese positiv beeinflussen soll. Darüber hinaus ist die 6-Minuten Gehstrecke eine Basisuntersuchung in der klinischen Routine zur Einschätzung des Verlaufs der Erkrankung und des Mortalitätsrisikos. Aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung, wurde sie daher auch in die ESC/ERS Risikostratifikation zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos der Patienten aufgenommen (Galiè et al., 2019).

Neben einer starken Fallzahlerhöhung bei Studien, in denen Ereignisse als primäre Endpunkte gewählt werden, wurde für diese Studie bewusst eine relativ kurze Laufzeit von 15 Wochen gewählt, um den Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls bei Bedarf eine Teilnahme an dem Trainingsprogramm anbieten zu können. Für die Patientenrekrutierung hat sich das Angebot des aktiven Therapiearms als wichtig gezeigt, da bereits viele Patienten von den positiven Effekten eines gezielten Trainingsprogramms gehört haben und ansonsten weniger bereit für eine Studienteilnahme wären. Auch aus ethischer Sicht ist bei den positiven Effekten eine Vorenthaltung eines Trainingsprogramms bis zum Zeitpunkt einer klinischen Verschlechterung unzureichend vertretbar, da es aufgrund der Verbesserung relevanter Parameter sowie aus Tiermodellen Hinweise auf eine Stabilisierung der Erkrankung gibt (Handoko et al., 2009; Vieira et al., 2020).

Die Aussagekraft der Gehstrecke wurde vor allem kritisiert, da in mehreren Therapiestudien die Gehstreckenverbesserung nicht sensitiv für Veränderungen anderer klinischer Parameter war und somit die Verbesserung der Gehstrecke unterhalb des Werts der kleinsten klinischen Relevanz lag, obwohl weitere klinische Parameter eine deutliche Verbesserung der Symptomatik zeigten (Sitbon et al., 2019). Auch als Surrogatparameter für die klinische Verschlechterung der Patienten wurde die 6-Minuten Gehstrecke ebenfalls in einer Meta-Analyse zum Einsatz der Gehstrecke bei Medikamentenstudien kritisiert (Gabler et al., 2012). Gleichzeitig war die Gehstrecke jedoch bereits ab einer Verbesserung von 22,4 Metern mit weiteren positiven Effekten im Behandlungsarm wie der WHO Funktionsklasse und der Sauerstoffaufnahme assoziiert (Gabler et al., 2012).

Insbesondere bei Patienten mit vorangeschrittener Erkrankung und stark eingeschränkter Belastbarkeit, entsprechend einer WHO Funktionsklasse IV, wurde der Effekt eines gezielten Trainingsprogramms auf die 6-Minuten Gehstrecke als besonders ausgeprägt beobachtet (Grünig et al., 2012a). Die 6-Minuten Gehstrecke ist somit eher limitiert, wenn Therapien optimiert werden und Patienten untersucht werden, die sich durch eine Therapie bereits in WHO Funktionsklasse II befinden, da der erwartete Effekt auf die Gehstrecke eher klein ist. Die Hälfte der in diese Studie eingeschlossenen Patienten befand sich zu Studienbeginn in WHO Funktionsklasse \leq II und wies eine 6-Minuten Gehstrecke \geq 440 Meter auf.

Die Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke von $34,1 \pm 8,3$ Metern war sowohl statistisch signifikant, als auch oberhalb der kleinsten relevanten Differenz der Gehstrecke bei PH Patienten von 33 Metern und demnach klinisch relevant (Mathai et al., 2012). Nichtsdestotrotz war die Gehstreckenverbesserung deutlich kleiner, als die in Meta-Analysen ermittelte Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke von ca. 60 Metern (Albanaqi et al., 2021; Buys et al., 2015; Morris et al., 2017; Pandey et al., 2015; Yan et al., 2021; Yuan P, 2015; Zeng et al., 2020). Dies kann durch den verminderten Effekt der Intervention durch den Einschluss weniger stark erkrankter Patienten bedingt sein, wie durch die Gehstrecke, die Sauerstoffaufnahme und die WHO Funktionsklasse der Patienten zu Studienbeginn sichtbar wird. Diese Hypothese wird zudem durch die schwachen, statistisch signifikanten Korrelationen der Gehstreckenverbesserung der Patienten in dieser Studie mit der WHO Funktionsklasse sowie der Belastbarkeit zu Beginn der Studie gestützt. Dem Einschluss stärker erkrankter Patienten sollten jedoch eine sorgfältige Überprüfung der Trainingsmethodik und Patientenselektion vorausgehen.

Da die 6-Minuten Gehstrecke sich asymptotisch einem Optimum annähert, unterliegt dieser Parameter, ebenso wie die Sauerstoffaufnahme, einem Höchstwert und könnte daher ebenfalls von einem Höchstwerteffekt beeinflusst werden (Frost et al., 2005). Bei diesem Effekt ist eine weitere Steigerung der Verbesserung erschwert oder unmöglich, da bereits zu Beginn ein hoher Ausgangswert besteht.

Demgegenüber war die Gehstreckenverbesserung in dieser Studie vergleichbar mit der Verbesserung bei medikamentösen Therapien bei Therapieinitiierung (Jain et al., 2017). Bei einer Therapieerweiterung liegt die Verbesserung gemäß einer Meta-Analyse mit 19,96

Metern, 95% Konfidenzintervall 15,35 bis 24,57 Meter (Liu et al., 2016) deutlich geringer. In diese Trainingsstudie wurden Patienten mit bereits bestehender medikamentös optimierter Therapie eingeschlossen. Der Effekt des Trainings auf die 6-Minuten Gehstrecke liegt daher etwas oberhalb des erwarteten Effekts von Therapieerweiterungen.

Da in dieser Studie nicht nur die 6-Minuten Gehstrecke, sondern auch weitere klinische Parameter sowie die Lebensqualität der Patienten eine substantielle Verbesserung zeigten, ist von einer klinischen Relevanz der Verbesserungen auszugehen. Auch die prozentuale Verbesserung und die Entwicklung in ein niedriges Risikoprofil gemäß ESC/ERS Leitlinie stützen die klinische Relevanz der Ergebnisse.

Auch die Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine Verbesserung der Sauerstoffaufnahme, sowie der Lebensqualität. Dies könnte durch die Studienteilnahme und die damit verbundene Fokussierung auf den Patienten bedingt sein (Hawthorne-Effekt) (Sedgwick und Greenwood, 2015), obwohl die gezielte Therapie während der Studie unverändert blieb. Darüber hinaus führte die Teilnahme an einem Trainingsprogramm in Heidelberger Studien auch in der Kontrollgruppe zu einer gesteigerten Aktivität, da die Patienten häufig mit einem leichten Training „auf eigene Faust“ begannen. Dieser Effekt ist insbesondere ausgeprägt, wenn die Patienten ebenfalls später an dem Training teilnehmen (wie bei dieser Studie häufig der Fall war), oder sich eine Vermischung der Gruppen bzw. Kontakt der Patienten untereinander ergibt. Dies konnte bei der aktuellen Studie nicht ausgeschlossen werden.

Ein weiterer beeinflussender Faktor auf den Therapieeffekt könnte eine vorsichtige Trainingssteigerung durch den Fokus auf die Patientensicherheit sein, die schnell zu einer nicht ausreichenden Trainingsintensität führen kann. So gaben die meisten Studienleiter an, vornehmlich gut belastbare Patienten eingeschlossen zu haben (erkennbar an den hohen Ausgangswerten in der Gehstrecke und der Sauerstoffaufnahme sowie der guten Belastbarkeit gemäß WHO Funktionsklasse) um Erfahrungen im Training bei Patienten mit geringerem Risiko der Überlastung zu gewinnen. Die geringe Anzahl an unerwünschten Wirkungen stützt die Hypothese des verstärkten Fokus auf die Patientensicherheit.

Die Patienten der Trainingsgruppe zeigten eine Abnahme des systolisch pulmonale arteriellen Druckwertes, wohingegen die Patienten der Kontrollgruppe eine Zunahme des Druckwertes aufwiesen. Dies spricht für einen möglichen Effekt des Trainings auf die Hämodynamik,

obwohl für das NT-proBNP als Marker für die Belastung des rechten Herzens keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen nachweisbar waren.

In einer aktuellen Studie hatte das Training in einem Mausmodell neben der Steigerung der körperlichen Belastbarkeit einen positiven Effekt auf das kardiale Remodeling mit Verbesserung der linksventrikulären Funktion und einer Verhinderung des Skelettmuskelumbaus und der muskulären Dysfunktion (Vieira et al., 2020).

In dieser Studie senkte sich der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck der Patienten der Trainingsgruppe im Verlauf der Studie signifikant bei konstanter Sauerstoffsättigung. Entsprechende Veränderungen wurden bisher in keiner Studie zum Training bei Patienten mit PH beschrieben und sollten daher weiter untersucht werden.

4.2. Implementierung des Trainings und Trainingskomponenten

Neben der Anpassung des Trainingsprogramms an die lokalen Gegebenheiten und Gesundheitssysteme musste für dessen Etablierung auch eine Infrastruktur geschaffen und eine Finanzierung gesichert werden. Unterschiedliche Modelle zur Patientenunterbringung wurden im Rahmen der Studie umgesetzt wie die Kooperation mit Rehabilitationseinrichtungen oder eine kurzzeitige stationäre Aufnahme.

Die Schritte zur Umsetzung eines Trainingsprogramms sind individuell zu prüfen. Im ERS Task Force Statement zum Training bei PH wurden vier Schritte für eine erfolgreiche Umsetzung des Trainings identifiziert: 1) Identifizierung geeigneter Patienten im Rahmen der Vorbereitung des Trainings, 2) Überweisung an ein Expertenzentrum für PH und 3) Förderung der Patientenmotivation im Rahmen der Umsetzung sowie das Erreichen vorab definierter Ziele und 4) Fortführung des Trainings im Alltag im Rahmen der Weiterführung (Grünig et al., 2019).

Die Komponenten des Trainings wurden bei den teilnehmenden Zentren in ihren Kernpunkten beibehalten. Eine diätetische Beratung konnte nicht in allen Zentren angeboten werden, hat jedoch möglicherweise einen Einfluss auf den Trainingseffekt (Vinke et al., 2018). Demnach könnte die Ernährung die wichtigen Pathomechanismen der Inflammation, des

Skelettmuskelumbaus, des Eisenstatus und einer gestörten Fettakkumulation positiv beeinflussen (Vinke et al., 2018; Callejo et al., 2020). Auch die psychologische Beratung wird gemäß Leitlinie empfohlen, der optimale Zeitpunkt einer Intervention sowie die Auswirkung bei gleichzeitiger Beratung im Rahmen eines Trainingsprogramms wurden noch nicht geprüft. Die optimale Zusammensetzung des Trainings und die einzelnen Komponenten eines multimodalen Ansatzes bleiben daher weiterhin zu untersuchen.

Die Trainingsintensität bei Patienten mit PH sollte gemäß einer aktuellen Meta-Analyse mindestens moderat sein, um einen positiven Effekt zu erzielen (Seo et al., 2021). In dieser aktuellen Meta-Analyse, in der auch die Ergebnisse der Heidelberger Trainingsstudien beinhaltet sind, wurde jedoch nicht berücksichtigt, dass es sich bei dem Ergometertraining, welches hier die stärkste Trainingsintensität aufweist, um ein Intervalltraining mit im Wechsel höherer und niedrigerer Belastungsstufe handelt. Ausreichende Pausen sind essentiell, um das Risiko einer Überlastung zu minimieren. Zudem sind die weiteren Trainingsbestandteile wie Atmungstherapie, Muskeltraining und Gehtraining von geringerer Intensität.

Um die verschiedenen Komponenten und Herausforderungen der Erkrankungen ansprechen zu können, hat sich der holistische Ansatz des Trainingsprogramms als geeignet gezeigt, so dass körperliche und psychische Aspekte eine Verbesserung zeigten. Eine Ausweitung auf weitere Formen der PH und stärker erkrankte Patienten wäre wünschenswert.

4.3. Sicherheitsprofil und Risiken des Trainings

Das Training weist aufgrund des Pathomechanismus der PH nur eine geringe therapeutische Breite auf. Während eine zu geringe Trainingsintensität keine Wirkung zeigen könnte, kann eine Überlastung mit einer Erkrankungsprogression durch die Erhöhung der Belastung auf die Gefäßwände und einher gehendem verstärkten Gefäßumbau einher gehen.

Während bei stabil eingestellten Patienten ein körperliches Training zu einer Verbesserung der Erkrankung führen kann, kann eine Überlastung oder ein Training bei rasch voranschreitender Erkrankung zu einer erhöhten Mortalität führen. Dies wurde durch ein Tiermodell gezeigt, bei dem Ratten mit instabiler und rasch progredienter PH einen gegenläufigen Effekt des Trainings auf das Überleben vorwiesen im Gegensatz zu Ratten, die eine stabile Erkrankung hatten (Handoko et al., 2009).

Das Sicherheitsprofil der Trainingsintervention in dieser Studie ist vergleichbar mit den unerwünschten Ereignissen vormals publizierter Arbeiten (Grünig et al., 2019). Insbesondere respiratorische Infekte sind häufig auftretende Ereignisse. Alle unerwünschten Ereignisse der Trainingsgruppe traten erst nach der Hospitalisierungsphase zu Beginn der Studie auf. Eine vermehrte Ansteckungsrate an respiratorischen Infekten durch die stationäre Unterbringung kann demnach weitestgehend ausgeschlossen werden.

Die während der Studie dokumentierten Arrhythmien traten in der Trainings- und Kontrollgruppe mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Eine belastungsinduzierte Rhythmusstörung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, insbesondere, da auch diese Ereignisse nach der stationären Trainingsphase stattfanden und daher im häuslichen Rahmen nur unzureichend für eine Kausalität dokumentiert werden konnten.

In der Trainingsgruppe mussten mehr Patienten für die Behandlung unerwünschter Ereignisse hospitalisiert werden (n=3), als in der Kontrollgruppe (n=1). Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Trainingsgruppe wurden bisher jedoch nicht im Zusammenhang mit einer Trainingsintervention berichtet (Grünig et al., 2019) und wurden auch von den Studienärzten nicht kausal auf das Training zurück geführt.

In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse zur Sicherheit und Effektivität von Training bei PH wurde eine Nebenwirkungsrate von 3,46% (17 von 490 Patienten aus 17 Studien) berichtet (Zeng et al., 2021). Die Ereignisse beinhalteten zwei Synkopen, eine Präsynkope, sieben Fälle von Schwindel (davon einer mit Hypoglykämie), drei supraventrikuläre Tachykardien, drei Fälle von Zyanose und eine Herpes Zoster Infektion. In den berücksichtigten Studien wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Die Kriterien zur Erfassung von Nebenwirkungen sind jedoch nicht immer genau publiziert, so dass bei den acht Studien ohne Angabe von Ereignissen nicht geklärt ist, ob ebenfalls keine Ereignisse auftraten, die nicht auf das Training zurückgeführt wurden. Demgegenüber stammen die berichteten Ereignisse aus insgesamt sieben Studien, von denen fünf nur geringe Fallzahlen von ≤ 35 Patienten mit Trainingsintervention beinhalteten.

In dieser Studie wurden sämtliche Ereignisse standardisiert erfasst und ausgewertet, unabhängig von der Einschätzung der Untersucher, ob diese auf die Intervention zurück zu führen sind. Die wissenschaftliche Praxis zur Dokumentation und Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen sollte auch bei Trainings- und Rehabilitationsstudien angewandt werden.

Zu einer etwas höheren Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von 9,4% (64 von 674 Patienten) gelangt die Aufstellung, die im ERS Task Force statement zum Training bei PH angegeben wird (Grünig et al., 2019). In 5,8 (ambulantes Programm) bzw. 4,3% (stationäres Programm) der Fälle wurde eine belastungsabhängige Komplikation angegeben (de Man et al., 2009; González-Saiz et al., 2017; Mainguy et al., 2010; Martínez-Quintana et al., 2010). Wie in dieser multizentrischen Studie waren respiratorische Infekte mit 3,4% eine der häufigsten Nebenwirkungen (Becker-Grünig et al., 2013; Grünig et al., 2011; Grünig et al., 2012a; Grünig et al., 2012b; Nagel et al., 2012).

Vergleichbare Nebenwirkungsraten von 10% (Babu et al., 2016) und 3% (Pandey et al., 2015) wurden in weiteren Meta-Analysen des Trainings bei PH angegeben. In keiner Studie kam es zu einer Verschlechterung der Symptome oder der Rechtsherzinsuffizienz durch das Training.

Die Häufigkeit von Rhythmusstörungen oder Synkopen wird gemäß zwei aktuellen Meta-Analysen bei Patienten mit chronisch thromboembolischer PH, die ein Training durchführen, auf 3,5-5,6% (An et al., 2021) und bei Training nach pulmonaler Endarterektomie auf ca. 5% (Zhao et al., 2021) geschätzt. In unserer Studie führten zehn Patienten (von 119, entspricht 8,4%) keine Nachuntersuchung durch. Die Abbruchrate lag demnach höher als die geschätzte Abbruchrate in der Meta-Analyse bei chronisch thromboembolischer PH von 3,8% (An et al., 2021), ist jedoch immer noch als niedrig anzusehen.

Bei ausgeprägten Komplikationen ist eine Anpassung des Trainings, eine medikamentöse Behandlung (Antibiose bei respiratorischen Infekten) und gegebenenfalls eine Pausierung des Trainings angezeigt.

4.4. Einschränkungen der Studie

Durch das Studiendesign ergeben sich Einschränkungen der Datenqualität, da generell Trainingsstudien nicht doppelt-verblindet durchgeführt werden können. Die Untersucher dieser Studie waren gegenüber den klinischen Daten der Patienten verblindet. Eine Verblindung gegenüber der Kontrollgruppe ist jedoch aus organisatorischen Gründen und für die Sicherheit der Patienten meist nicht umsetzbar.

Zudem kann eine Verzerrung der Stichprobe durch die Selektion der Patienten für den Studieneinschluss nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere gut belastbare Patienten mit dem Wunsch körperlich aktiv zu sein, sind einer Trainingsintervention und Studienteilnahme positiv gegenüber eingestellt. Eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist daher nicht gegeben, da das Training in sorgfältig selektierten Kollektiven durchgeführt wird und insbesondere aufgrund der Patientensicherheit mit den entsprechenden Selektionskriterien der stabilen Erkrankung und optimierten medikamentösen Einstellung durchgeführt werden sollte. Die Ergebnisse zur Effektivität und Sicherheit des Trainings dieser Studie sind nicht uneingeschränkt auf andere Formen der PH übertragbar.

Aufgrund organisatorischer Gründe wurde bei einem Teil der Patienten keine Ruhe und Stress-Doppler-Echokardiographie durchgeführt, so dass insbesondere bei den hämodynamischen Parametern viele fehlende Werte vorhanden sind. Die Wahl der Endpunkte entspricht den bisher publizierten Endpunkten zum Training bei PH, bei denen in 48% die Körperfunktionen, in 33% die Aktivität und in 18% die Teilnahme an der Gesellschaft fokussiert wurden (Keen et al., 2021). In 21% der Studien fehlte die Partizipation an der Gesellschaft als Endpunkt gänzlich. Durch die Berücksichtigung der Lebensqualität mittels eines generellen Fragebogens, der die Funktionsfähigkeit (körperlich, emotional, sozial) und das Rollenempfinden erfasst, konnte in dieser Studie die Teilnahme der Patienten ebenfalls berücksichtigt werden.

Des Weiteren wurden bei einem Zentrum ausschließlich die unerwünschten Ereignisse der Trainings- nicht jedoch der Kontrollgruppe dokumentiert. Bei weiteren prospektiven Studien sollte daher die Erfassung des Sicherheitsprofils des Trainings anhand klarer Kriterien fokussiert werden. Dies ist auch vor dem Hintergrund des Sicherheitsprofils bereits publizierter Trainingsstudien zu sehen, da auch hier die Dokumentationskriterien häufig nicht eindeutig beschrieben sind und somit die Interpretation der Daten erschwert wird.

Den Patienten der Kontrollgruppe wurde in den meisten Zentren eine Teilnahme an dem Trainingsprogramm nach Beendigung der Studie angeboten, um die Zustimmungsrates zur Teilnahme an der Studie zu erhöhen. Die Erfassung von Langzeitdaten ist daher nicht möglich gewesen, um auch längerfristige Wirkungen und Nebenwirkungen des Trainings zu protokollieren.

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde der Short Form Health survey 36 als etablierter, validierter umfassender und genereller Fragebogen gewählt. Für die spezifische Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PH wurden Fragebögen entwickelt, die genauer auf die typischen Symptome der Erkrankung eingehen wie der CAMPHOR Fragebogen oder der PAH-SYMPACT. Während eine möglichst genaue Messung der Lebensqualität sinnvoll ist und krankheitsspezifische Fragebögen häufig eine differenziertere Abbildung der Lebensqualität bieten, wurde auf zusätzliche Fragebögen verzichtet, um die studienbedingte Belastung auf die Patienten zu reduzieren. In Folgestudien wäre der Einsatz spezifischer Fragebögen sinnvoll, sofern diese für alle notwendigen Sprachen zur Verfügung stehen.

4.5. Zukünftige Forschungsziele

Während die positiven Effekte des Trainings bei PH reproduzierbar erscheinen, gibt es bisher keine vergleichenden Studien, die die optimale Trainingsmethode, -intensität und -frequenz, Kriterien zur Adjustierung, das geeignetste Setting und Methoden einer adäquaten Überwachung fokussieren. In folgenden Studien sollte neben der weiteren Erforschung der Wirkmechanismen des Trainings daher ein besonderer Fokus auf die Trainingsmethodik gelegt werden, um einerseits einen Effekt zu erzielen, andererseits aber ein hohes Sicherheitsprofil einhalten zu können.

Weitere wünschenswerte Endpunkte zur Untersuchung des Wirkmechanismus wären hämodynamische Parameter (gemessen mittels Echokardiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung). Auch weitere Maus- und Rattenmodelle könnten insbesondere Hinweise auf die molekularen Auswirkungen des Trainings bei PH geben und einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der zugrunde liegenden Wirkmechanismen geben.

Bisher gibt es eine Studie, die die Kosteneffektivität des Trainings bei PH mit Hilfe einer retrospektiven Kontrollgruppe untersucht hat (Ehlken et al., 2014). In dieser Studie verursachten die Patienten der Trainingsgruppe geringere Gesundheitskosten als Patienten, die kein Training erhielten. Dies war insbesondere auf eine geringere Hospitalisierungsrate und eine verminderte Notwendigkeit der Therapieeskalation zurück zu führen. Das Studienprotokoll einer multizentrischen Studie zur Kosteneffektivität einer überwachten

Rehabilitation bei PH wurde kürzlich publiziert (McGregor et al., 2020). Die Kosteneffektivität des Trainingsprogramms sollte insbesondere aufgrund des erhöhten Überwachungs- und Betreuungsaufwands der Patienten in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

In den letzten Jahren wurden Studienprotokolle für randomisierte, kontrollierte Studien zur weiteren Untersuchung von körperlichem Training bei Patienten mit PH publiziert. Der Fokus der Zielparameter lag dabei auf hämodynamischen Endpunkten (Chia et al., 2017), Langzeitfolgen des Trainings (Morris et al., 2018), der Kosteneffektivität (McGregor et al., 2020) und der Durchführbarkeit eines ambulanten Programms (McCormack et al., 2021). Die Ergebnisse dieser Studie werden einen wichtigen Beitrag zur weiteren Etablierung und zu Wissenslücken der Effektivität des Trainings bieten können.

5. Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie ist eine chronisch progrediente, schwerwiegende Erkrankung, die für den Patienten bedeutende Auswirkungen auf verschiedene Bereiche seiner Person und seines Umfelds hat. Trotz Fortschritten in Diagnostik und Therapie leiden Patienten mit Lungenhochdruck weiterhin an Belastungsluftnot, einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit, Lebensqualität und Prognose.

Die Effekte von körperlichem Training bei pulmonaler Hypertonie wurden bereits in mehreren Studien untersucht, so dass das Training ein IIa B Empfehlung in den aktuellen Leitlinien erhielt. Einschränkend wurde jedoch festgestellt, dass die Fallzahlen der bisher durchgeführten Studien, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die Erkenntnisse zu Wirkmechanismen und Trainingsmethoden stark eingeschränkt sind. Daher wurde die Durchführung weiterer Studien nahegelegt, um Wissenslücken zu schließen und das Training für größere Patientenkollektive zugänglich zu machen.

Dies ist die erste prospektive, multizentrische, multinationale, Europaweite und zugleich bisher die größte randomisierte, kontrollierte Studie, die einen positiven Effekt eines standardisierten und spezifischen Trainingsprogramms bei pulmonal arterieller Hypertonie und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie auf den primären Endpunkt die 6-Minuten Gehstrecke sowie auf die sekundären Endpunkte Sauerstoffaufnahme, die Symptome und die Lebensqualität der Patienten zeigen konnte.

Mit den festgelegten Charakteristiken des Trainingsprogramms wurde ein weitestgehend standardisiertes Verfahren spezifiziert, welches auch bei Anpassung an lokale Gegebenheiten einen positiven Effekt und ein hohes Sicherheitsprofil aufwies.

Weitere Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die hämodynamischen Effekte, die Wirkmechanismen und die geeignetste Trainingsmethodik gewinnen zu können. Auch sollte das in Heidelberg entwickelte Reha- und Trainingsverfahren für Lungenhochdruck an anderen Formen des Lungenhochdrucks wie pulmonaler Hypertonie bei diastolischer linksventrikulärer Dysfunktion oder bei Lungenerkrankungen evaluiert werden.

6. Referenzen

Albanaqi, A.L., Rahimi, G.R.M., Smart, N.A. (2021). **Exercise Training for Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** *Biol Res Nurs.* 23(3), 442-454, doi: 10.1177/1099800420982376.

An, Q.Y., Wang, L., Yuan, P., Zhao, Q.H., Gong, S.G., Zhang, R., He, J., Luo, C.J., Qiu, H.L., Li, H.T., Liu, J.M., Wang, J.J., Cheng, K., Jiang, R. (2021). **Effectiveness and safety of exercise training and rehabilitation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis.** *Ann Palliat Med.* 10(7), 8134-8146, doi: 10.21037/apm-21-1758.

Aslan, G.K., Akinci, B., Yeldan, I., Okumus, G. (2020) **A randomized controlled trial on inspiratory muscle training in pulmonary hypertension: Effects on respiratory functions, functional exercise capacity, physical activity, and quality of life.** *Heart Lung.* 49(4), 381-387, doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.01.014.

ATS Committee, o. P. S. f. C. P. F. L. (2002). **ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.** *Am J Respir Crit Care Med* 166, 111-117, doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

Awdish, R. und Cajigas, H. (2016). **Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension.** *Heart Fail Rev* 21, 223-228, doi: 10.1007/s10741-015-9510-y.

Babu, A. S., Padmakumar, R., Maiya, A. G., Mohapatra, A. K. und Kamath, R. L. (2016). **Effects of Exercise Training on Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review of Clinical Trials.** *Heart Lung Circ* 25, 333-341, doi: 10.1016/j.hlc.2015.10.015.

Babu, A.S., Padmakumar, R., Nayak, K., Shetty, R., Mohapatra, A.K., Maiya, A.G. (2019) **Effects of home-based exercise training on functional outcomes and quality of life in patients with pulmonary hypertension: A randomized clinical trial.** *Indian Heart J.* 71(2), 161-165, doi: 10.1016/j.ihj.2019.03.002.

Badesch, D. B., Abman, S. H., Simonneau, G., Rubin, L. J. und McLaughlin, V. V. (2007). **Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 131, 1917-1928, doi: 10.1378/chest.06-2674.

Badesch, D. B., Champion, H. C., Sanchez, M. A., Hoeper, M. M., Loyd, J. E., Manes, A., McGoon, M., Naeije, R., Olschewski, H., Oudiz, R. J. und Torbicki, A. (2009). **Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension.** *J Am Coll Cardiol* 54, S55-66, doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.011.

Becker-Grünig, T., Klose, H., Ehlken, N., Lichtblau, M., Nagel, C., Fischer, C., Gorenflo, M., Tiede, H., Schranz, D., Hager, A., Kaemmerer, H., Miera, O., Ulrich, S., Speich, R., Uiker, S. und Grünig, E. (2013). **Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease.** *Int J Cardiol* 168, 375-381, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.036.

Bonner, N., Abetz, L., Meunier, J., Sikirica, M. und Mathai, S. C. (2013). **Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients.** *Health Qual Life Outcomes* 11, 161, doi: 1477-7525-11-161 [pii]10.1186/1477-7525-11-161.

Borg, G. A. (1982). **Psychophysical bases of perceived exertion.** *Med Sci Sports Exerc* 14, 377-381.

Bossone, E., Bodini, B. D., Mazza, A. und Allegra, L. (2005). **Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography.** *Chest* 127, 1836-1843, doi: 10.1378/chest.127.5.1836.

Bossone, E., D'Andrea, A., D'Alto, M., Citro, R., Argiento, P., Ferrara, F., Cittadini, A., Rubenfire, M. und Naeije, R. (2013). **Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis.** *J Am Soc Echocardiogr* 26, 1-14, doi: 10.1016/j.echo.2012.10.009.

Bullinger, M. (1995). **German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment.** *Soc Sci Med* 41, 1359-1366, doi: 027795369500115N [pii].

Bussotti, M., Gremigni, P., Pedretti, R. F. E., Kransinska, P., Di Marco, S., Corbo, P., Marchese, G., Totaro, P. und Sommaruga, M. (2017). **Effects of an Outpatient Service Rehabilitation Programme in Patients Affected by Pulmonary Arterial Hypertension: An Observational Study.** *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 17, 3-10, doi: 10.2174/1871529X16666161130123937.

Buys, R., Avila, A. und Cornelissen, V. A. (2015). **Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials.** *BMC Pulm Med* 15, 40, doi: 10.1186/s12890-015-0031-1.

Callejo, M., Barberá, J.A., Duarte, J., Perez-Vizcaino, F. (2020). **Impact of Nutrition on Pulmonary Arterial Hypertension.** *Nutrients*. 12, 169, doi: 10.3390/nu12010169.

Chan, L., Chin, L. M., Kennedy, M., Woolstenhulme, J. G., Nathan, S. D., Weinstein, A. A., Connors, G., Weir, N. A., Drinkard, B., Lamberti, J. und Keyser, R. E. (2013). **Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension.** *Chest* 143, 333-343, doi: 10.1378/chest.12-0993.

Chia, K.S., Faux, S.G., Wong, P.K., Holloway, C., Assareh, H., McLachlan, C.S., Kotlyar, E. (2017). **Randomised controlled trial examining the effect of an outpatient exercise training programme on haemodynamics and cardiac MR parameters of right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: the ExPAH study protocol.** *BMJ Open*. 7(2), e014037, doi: 10.1136/bmjopen-2016-014037.

de Man, F. S., Handoko, M. L., Groepenhoff, H., van 't Hul, A. J., Abbink, J., Koppers, R. J., Grotjohan, H. P., Twisk, J. W., Bogaard, H. J., Boonstra, A., Postmus, P. E., Westerhof, N., van

der Laarse, W. J. und Vonk-Noordegraaf, A. (2009). **Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.** *Eur Respir J* 34, 669-675, doi: 10.1183/09031936.00027909.

Delcroix, M., Torbicki, A., Gopalan, D., Sitbon, O., Klok, F. A., Lang, I., Jenkins, D., Kim, N. H., Humbert, M., Jais, X., Noordegraaf, A. V., Pepke-Zaba, J., Brénot, P., Dorfmüller, P., Fadel, E., Ghofrani, H. A., Hoeper, M. M., Jansa, P., Madani, M., Matsubara, H., Ogo, T., Grünig, E., D'Armini, A., Galiè, N., Meyer, B., Corkery, P., Meszaros, G., Mayer, E. und Simonneau, G. (2020). **ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.** *Eur Respir J*, doi: 10.1183/13993003.02828-2020.

Ehlken, N., Lichtblau, M., Klose, H., Weidenhammer, J., Fischer, C., Nechwatal, R., Uiker, S., Halank, M., Olsson, K., Seeger, W., Gall, H., Rosenkranz, S., Wilkens, H., Mertens, D., Seyfarth, H. J., Opitz, C., Ulrich, S., Egenlauf, B. und Grünig, E. (2016). **Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial.** *Eur Heart J* 37, 35-44, doi: 10.1093/eurheartj/ehv337.

Ehlken, N., Verduyn, C., Tiede, H., Staehler, G., Karger, G., Nechwatal, R., Opitz, C. F., Klose, H., Wilkens, H., Rosenkranz, S., Halank, M. und Grünig, E. (2014). **Economic evaluation of exercise training in patients with pulmonary hypertension.** *Lung* 192, 359-366, doi: 10.1007/s00408-014-9558-9.

Eichstaedt, C. A., Verweyen, J., Halank, M., Benjamin, N., Fischer, C., Mayer, E., Guth, S., Wiedenroth, C. B., Egenlauf, B., Harutyunova, S., Xanthouli, P., Marra, A. M., Wilkens, H., Ewert, R., Hinderhofer, K. und Grünig, E. (2020). **Myeloproliferative Diseases as Possible Risk Factor for Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension-A Genetic Study.** *Int J Mol Sci* 21, doi: 10.3390/ijms21093339.

Escribano-Subias, P., Blanco, I., López-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C. J., Roman, A., Morales, P., Castillo-Palma, M. J., Segovia, J., Gómez-Sánchez, M. A. und Barberà, J. A. (2012). **Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry.** *Eur Respir J* 40, 596-603, doi: 10.1183/09031936.00101211.

Eyries, M., Montani, D., Girerd, B., Perret, C., Leroy, A., Lonjou, C., Chelghoum, N., Coulet, F., Bonnet, D., Dorfmüller, P., Fadel, E., Sitbon, O., Simonneau, G., Tregouet, D. A., Humbert, M. und Soubrier, F. (2014). **EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension.** *Nat Genet* 46, 65-69, doi: 10.1038/ng.2844.

Fox, B. D., Kassirer, M., Weiss, I., Raviv, Y., Peled, N., Shitrit, D. und Kramer, M. R. (2011). **Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension.** *J Card Fail* 17, 196-200, doi: 10.1016/j.cardfail.2010.10.004.

Frost, A., Badesch, D., Gibbs, J. S. R., Gopalan, D., Khanna, D., Manes, A., Oudiz, R., Satoh, T., Torres, F. und Torbicki, A. (2019). **Diagnosis of pulmonary hypertension**. *Eur Respir J* 53, doi: 10.1183/13993003.01904-2018.

Frost, A. E., Langleben, D., Oudiz, R., Hill, N., Horn, E., McLaughlin, V., Robbins, I. M., Shapiro, S., Tapson, V. F., Zwicke, D., DeMarco, T., Schilz, R., Rubenfire, M. und Barst, R. J. (2005). **The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect**. *Vascul Pharmacol* 43, 36-39, doi: 10.1016/j.vph.2005.03.003.

Gabler, N. B., French, B., Strom, B. L., Palevsky, H. I., Taichman, D. B., Kawut, S. M. und Halpern, S. D. (2012). **Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials**. *Circulation* 126, 349-356, doi: CIRCULATIONAHA.112.105890 [pii]10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.

Gaine, S., Simonneau, G. (2013). **The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension**. *Eur Respir Rev.* 22, 487-94, doi: 10.1183/09059180.00006213.

Galiè, N., Channick, R. N., Frantz, R. P., Grünig, E., Jing, Z. C., Moiseeva, O., Preston, I. R., Pulido, T., Safdar, Z., Tamura, Y. und McLaughlin, V. V. (2019). **Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension**. *Eur Respir J* 53, doi: 10.1183/13993003.01889-2018.

Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., Hoeper, M., Aboyans, V., Vaz Carneiro, A., Achenbach, S., Agewall, S., Allanore, Y., Asteggiano, R., Paolo Badano, L., Albert Barbera, J., Bouvaist, H., Bueno, H., Byrne, R. A., Carerj, S., Castro, G., Erol, C., Falk, V., Funck-Brentano, C., Gorenflo, M., Granton, J., lung, B., Kiely, D. G., Kirchhof, P., Kjellstrom, B., Landmesser, U., Lekakis, J., Lionis, C., Lip, G. Y., Orfanos, S. E., Park, M. H., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Revel, M. P., Rigau, D., Rosenkranz, S., Voller, H. und Luis Zamorano, J. (2016a). **2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)**. *Eur Heart J* 37, 67-119, doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.

Galiè, N., Manes, A. und Palazzini, M. (2016b). **Exercise training in pulmonary hypertension: improving performance but waiting for outcome**. *Eur Heart J* 37, 45-48, doi: 10.1093/eurheartj/ehv440.

Ghofrani, H. A., D'Armini, A. M., Grimminger, F., Hoeper, M. M., Jansa, P., Kim, N. H., Mayer, E., Simonneau, G., Wilkins, M. R., Fritsch, A., Neuser, D., Weimann, G., Wang, C. und Group, C.-S. (2013a). **Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension**. *N Engl J Med* 369, 319-329, doi: 10.1056/NEJMoa1209657.

Ghofrani, H. A., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z. C., Keogh, A. M., Langleben, D., Kilama, M. O., Fritsch, A., Neuser, D., Rubin, L. J. und Group, P.-S. (2013b). **Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension**. *N Engl J Med* 369, 330-340, doi: 10.1056/NEJMoa1209655.

González-Saiz, L., Fiuza-Luces, C., Sanchis-Gomar, F., Santos-Lozano, A., Quezada-Loaiza, C. A., Flox-Camacho, A., Munguía-Izquierdo, D., Ara, I., Santalla, A., Morán, M., Sanz-Ayan, P., Escribano-Subías, P. und Lucia, A. (2017). **Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+12 trial**. *Int J Cardiol* 231, 277-283, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.026.

Grünig, E. und Benjamin, N. (2016). **Rehabilitation**. In: *Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment*, Hrsg. Peacock, A. J., Naeije, R. und Rubin, L. J., Fourth. Aufl., Taylor & Francis Group, LCC, Boca Raton, Florida, USA, S. 361-370.

Grünig, E., Benjamin, N., Krüger, U., Kaemmerer, H., Harutyunova, S., Olsson, K. M., Ulrich, S., Gerhardt, F., Neurohr, C., Sablotzki, A., Halank, M., Kabitz, H. J., Thimm, G., Fliegel, K. G. und Klose, H. (2016). **[General and supportive therapy of pulmonary arterial hypertension]**. *Dtsch Med Wochenschr* 141, S26-S32, doi: 10.1055/s-0042-114525.

Grünig, E., Ehlken, N., Ghofrani, A., Staehler, G., Meyer, F. J., Juenger, J., Opitz, C. F., Klose, H., Wilkens, H., Rosenkranz, S., Olschewski, H. und Halank, M. (2011). **Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension**. *Respiration* 81, 394-401, doi: 10.1159/000322475.

Grünig, E., Ehlken, N., Hohenforst-Schmidt, W., Krüger, U., Krüger, S., Lichtblau, M., Marra, A. M., Meyer, A., Olschewski, H., Olsson, K. M., Stahler, G., Sablotzki, A., Skowasch, D., Wenter, C., Kahler, C., Ulrich, S., Speich, R., Lang, I., Hoenen, S., Meyer, F. J., Bonderman, D., Stark, W. und Hoeper, M. M. (2014). **[Supportive therapy in pulmonary arterial hypertension]**. *Dtsch Med Wochenschr* 139 Suppl 4, S136-141, doi: 10.1055/s-0034-1387453.

Grünig, E., Eichstaedt, C., Barbera, J. A., Benjamin, N., Blanco, I., Bossone, E., Cittadini, A., Coghlan, G., Corris, P., D'Alto, M., D'Andrea, A., Delcroix, M., de Man, F., Gaine, S., Ghio, S., Gibbs, S., Gumbiene, L., Howard, L. S., Johnson, M., Jureviciene, E., Kiely, D. G., Kovacs, G., MacKenzie, A., Marra, A. M., McCaffrey, N., McCaughey, P., Naeije, R., Olschewski, H., Pepke-Zaba, J., Reis, A., Santos, M., Saxer, S., Tulloh, R. M., Ulrich, S., Vonk Noordegraaf, A. und Peacock, A. J. (2019). **ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension**. *Eur Respir J* 53, 1800332. doi: 10.1183/13993003.00332-2018.

Grünig, E., Eichstaedt, C. A., Seeger, R. und Benjamin, N. (2020a). **Right Heart Size and Right Ventricular Reserve in Pulmonary Hypertension: Impact on Management and Prognosis.** *Diagnostics (Basel)* 10, 1110. doi: 10.3390/diagnostics10121110.

Grünig, E., Lichtblau, M., Ehlken, N., Ghofrani, H. A., Reichenberger, F., Staehler, G., Halank, M., Fischer, C., Seyfarth, H. J., Klose, H., Meyer, A., Sorichter, S., Wilkens, H., Rosenkranz, S., Opitz, C., Leuchte, H., Karger, G., Speich, R. und Nagel, C. (2012a). **Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension.** *Eur Respir J* 40, 84-92, doi: 10.1183/09031936.00123711.

Grünig, E., MacKenzie, A., Peacock, A. J., Eichstaedt, C. A., Benjamin, N., Nechwatal, R., Ulrich, S., Saxer, S., Bussotti, M., Sommaruga, M., Ghio, S., Gumbiene, L., Palevičiūtė, E., Jurevičienė, E., Cittadini, A., Stanziola, A. A., Marra, A. M., Kovacs, G., Olschewski, H., Barberà, J. A., Blanco, I., Spruit, M. A., Franssen, F. M. E., Vonk Noordegraaf, A., Reis, A., Santos, M., Viamonte, S. G., Demeyer, H., Delcroix, M., Bossone, E. und Johnson, M. (2020b). **Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial.** *Eur Heart J* 42, 2284-2295. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa696.

Grünig, E., Maier, F., Ehlken, N., Fischer, C., Lichtblau, M., Blank, N., Fiehn, C., Stockl, F., Prange, F., Staehler, G., Reichenberger, F., Tiede, H., Halank, M., Seyfarth, H. J., Wagner, S. und Nagel, C. (2012b). **Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases.** *Arthritis Res Ther* 14, R148, doi: 10.1186/ar3883.

Guillevin, L., Armstrong, I., Aldrighetti, R., Howard, L. S., Ryfstenius, H., Fischer, A., Lombardi, S., Studer, S. und Ferrari, P. (2013). **Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives.** *Eur Respir Rev* 22, 535-542, doi: 10.1183/09059180.00005713.

Guyatt, G. H., Feeny, D. H. und Patrick, D. L. (1993). **Measuring health-related quality of life.** *Ann Intern Med* 118, 622-629. doi: 10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00009.

Guyatt, G. H., Pugsley, S. O., Sullivan, M. J., Thompson, P. J., Berman, L., Jones, N. L., Fallen, E. L. und Taylor, D. W. (1984). **Effect of encouragement on walking test performance.** *Thorax* 39, 818-822. doi: 10.1136/thx.39.11.818.

Halank, M., Einsle, F., Lehman, S., Bremer, H., Ewert, R., Wilkens, H., Meyer, F. J., Grünig, E., Seyfarth, H. J., Kolditz, M., Wieder, G., Hoffken, G. und Kollner, V. (2013). **Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension.** *Lung* 191, 337-343, doi: 10.1007/s00408-013-9472-6.

Handoko, M. L., de Man, F. S., Happe, C. M., Schalij, I., Musters, R. J., Westerhof, N., Postmus, P. E., Paulus, W. J., van der Laarse, W. J. und Vonk-Noordegraaf, A. (2009). **Opposite effects**

of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. *Circulation* 120, 42-49, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829713.

Harzheim, D., Klose, H., Pinado, F. P., Ehlken, N., Nagel, C., Fischer, C., Ghofrani, A., Rosenkranz, S., Seyfarth, H. J., Halank, M., Mayer, E., Grünig, E. und Guth, S. (2013). **Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.** *Respir Res* 14, 104. doi: 10.1186/1465-9921-14-104.

Hoepfer, M. M., Huscher, D., Ghofrani, H. A., Delcroix, M., Distler, O., Schweiger, C., Grünig, E., Staehler, G., Rosenkranz, S., Halank, M., Held, M., Grohe, C., Lange, T. J., Behr, J., Klose, H., Wilkens, H., Filusch, A., Germann, M., Ewert, R., Seyfarth, H. J., Olsson, K. M., Opitz, C. F., Gaine, S. P., Vizza, C. D., Vonk-Noordegraaf, A., Kaemmerer, H., Gibbs, J. S. und Pittrow, D. (2013). **Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry.** *Int J Cardiol* 168, 871-880, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.

Hoepfer, M. M., Kramer, T., Pan, Z., Eichstaedt, C. A., Spiesshoefer, J., Benjamin, N., Olsson, K. M., Meyer, K., Vizza, C. D., Vonk-Noordegraaf, A., Distler, O., Opitz, C., Gibbs, J. S. R., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Huscher, D., Pittrow, D., Rosenkranz, S. und Grünig, E. (2017). **Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model.** *Eur Respir J* 50, doi: 10.1183/13993003.00740-2017.

Hoepfer, M. M., Markevych, I., Spiekerkoetter, E., Welte, T. und Niedermeyer, J. (2005). **Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension.** *Eur Respir J* 26, 858-863, doi: 10.1183/09031936.05.00075305.

Humbert, M., Galiè, N., McLaughlin, V. V., Rubin, L. J. und Simonneau, G. (2019a). **An insider view on the World Symposium on Pulmonary Hypertension.** *Lancet Respir Med* 7, 484-485, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30111-0.

Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., Dorfmueller, P., Klinger, J. R., Nicolls, M. R., Olschewski, A. J., Pullamsetti, S. S., Schermuly, R. T., Stenmark, K. R. und Rabinovitch, M. (2019b). **Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives.** *Eur Respir J* 53, doi: 10.1183/13993003.01887-2018.

Hunt, S. M., McKenna, S. P., McEwen, J., Williams, J. und Papp, E. (1981). **The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations.** *Soc Sci Med A* 15, 221-229. doi: 10.1016/0271-7123(81)90005-5.

Ihle, F., Weise, S., Waelde, A., Meis, T., Kneidinger, N., Schild, C., Zimmermann, G., Behr, J. und Neurohr, C. (2014). **An integrated outpatient training program for patients with pulmonary hypertension - the Munich Pilot Project.** *Int J Phys Med Rehab* 2, 1-6.

Inagaki, T., Terada, J., Tanabe, N., Kawata, N., Kasai, H., Sugiura, T., Shigeta, A., Asano, Y., Murata, A., Tsushima, K., Tada, Y., Sakao, S. und Tatsumi, K. (2014). **Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study.** *Respir Investig* 52, 357-364, doi: 10.1016/j.resinv.2014.07.002.

Jain, S., Khera, R., Girotra, S., Badesch, D., Wang, Z., Murad, M. H., Blevins, A., Schmidt, G. A., Singh, S. und Gerke, A. K. (2017). **Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.** *Chest* 151, 90-105, doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1461.

Kabitz, H. J., Bremer, H. C., Schwoerer, A., Sonntag, F., Walterspacher, S., Walker, D. J., Ehlken, N., Staehler, G., Windisch, W. und Grünig, E. (2014). **The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension.** *Lung* 192, 321-328, doi: 10.1007/s00408-013-9542-9.

Kagioglou, O., Mouratoglou, S.A., Giannakoulas, G., Kapoukranidou, D., Anifanti, M., Deligiannis, A., Skarbaliene, A., Razbadauskas, A., Kouidi, E. (2021) **Long-Term Effect of an Exercise Training Program on Physical Functioning and Quality of Life in Pulmonary Hypertension: A Randomized Controlled Trial.** *Biomed Res Int.* 2021, 8870615, doi: 10.1155/2021/8870615.

Keen, C., Harrop, D., Hashmi-Greenwood, M.N., Kiely, D.G., Yorke, J., Sage, sK. (2021). **Outcome Measures Used in Studies of Rehabilitation in Pulmonary Hypertension.** *Ann Am Thorac Soc.* 18(2), 321-335, doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-541OC.

Kim, N. H., Delcroix, M., Jais, X., Madani, M. M., Matsubara, H., Mayer, E., Ogo, T., Tapson, V. F., Ghofrani, H. A. und Jenkins, D. P. (2019). **Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.** *Eur Respir J* 53, doi: 10.1183/13993003.01915-2018.

Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S. und Olschewski, H. (2009). **Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review.** *Eur Respir J* 34, 888-894, doi: 10.1183/09031936.00145608.

Kovacs, G., Dumitrescu, D., Barner, A., Greiner, S., Grünig, E., Hager, A., Köhler, T., Kozlik-Feldmann, R., Kruck, I., Lammers, A., Mereles, D., Meyer, A., Meyer, F. J., Pabst, S., Seyfarth, H. J., Sinning, C., Sorichter, S., Stähler, G., Wilkens, H. und Held, M. (2016). **[Clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016].** *Dtsch Med Wochenschr* 141, S10-S18, doi: 10.1055/s-0042-114523.

Kovacs, G., Herve, P., Barbera, J. A., Chaouat, A., Chemla, D., Condliffe, R., Garcia, G., Grünig, E., Howard, L., Humbert, M., Lau, E., Laveneziana, P., Lewis, G. D., Naeije, R., Peacock, A., Rosenkranz, S., Saggar, R., Ulrich, S., Vizza, D., Vonk Noordegraaf, A. und Olschewski, H.

(2017). **An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise.** *Eur Respir J* 50, doi: 10.1183/13993003.00578-2017.

Kubiak, G. M., Ciarka, A., Binięcka, M. und Ceranowicz, P. (2019). **Right Heart Catheterization-Background, Physiological Basics, and Clinical Implications.** *J Clin Med* 8, 1331. doi: 10.3390/jcm8091331.

La Rovere, M. T., Pinna, G. D., Pin, M., Bruschi, C., Callegari, G., Zanotti, E., D'Armini, A. und Ambrosino, N. (2019). **Exercise Training After Pulmonary Endarterectomy for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.** *Respiration* 97, 234-241, doi: 10.1159/000492754.

Leuchte, H. H., Baezner, C., Baumgartner, R. A., Muehling, O., Neurohr, C. und Behr, J. (2015). **Residual pulmonary vasodilative reserve predicts outcome in idiopathic pulmonary hypertension.** *Heart* 101, 972-976, doi: 10.1136/heartjnl-2015-307529.

Ley, S., Fink, C., Risse, F., Ehlken, N., Fischer, C., Ley-Zaporozhan, J., Kauczor, H. U., Klose, H. und Gruenig, E. (2013). **Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension.** *Eur Radiol* 23, 324-331, doi: 10.1007/s00330-012-2606-z.

Liu, H. L., Chen, X. Y., Li, J. R., Su, S. W., Ding, T., Shi, C. X., Jiang, Y. F. und Zhu, Z. N. (2016). **Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** *Chest* 150, 353-366, doi: 10.1016/j.chest.2016.03.031.

Löwe, B., Gräfe, K., Ufer, C., Kroenke, K., Grünig, E., Herzog, W. und Borst, M. M. (2004). **Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension.** *Psychosom Med* 66, 831-836, doi: 10.1097/01.psy.0000145593.37594.39.

Luesebrink, U., Fischer, D., Gezgin, F., Duncker, D., Koenig, T., Oswald, H., Klein, G. und Gardiwal, A. (2012). **Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension.** *Heart Lung Circ* 21, 695-699, doi: 10.1016/j.hlc.2012.06.005.

Machado, R. D., James, V., Southwood, M., Harrison, R. E., Atkinson, C., Stewart, S., Morrell, N. W., Trembath, R. C. und Aldred, M. A. (2005). **Investigation of second genetic hits at the BMPR2 locus as a modulator of disease progression in familial pulmonary arterial hypertension.** *Circulation* 111, 607-613, doi: 10.1161/01.CIR.0000154543.07679.08.

Machado, R. D., Southgate, L., Eichstaedt, C. A., Aldred, M. A., Austin, E. D., Best, D. H., Chung, W. K., Benjamin, N., Elliott, C. G., Eyries, M., Fischer, C., Gräf, S., Hinderhofer, K., Humbert, M., Keiles, S. B., Loyd, J. E., Morrell, N. W., Newman, J. H., Soubrier, F., Trembath, R. C., Viales, R. R. und Grünig, E. (2015). **Pulmonary Arterial Hypertension: A Current Perspective on Established and Emerging Molecular Genetic Defects.** *Hum Mutat* 36, 1113-1127, doi: 10.1002/humu.22904.

Mainguy, V., Maltais, F., Saey, D., Gagnon, P., Martel, S., Simon, M. und Provencher, S. (2010). **Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension.** *J Cardiopulm Rehabil Prev* 30, 319-323, doi: 10.1097/HCR.0b013e3181d6f962.

Martínez-Quintana, E., Miranda-Calderín, G., Ugarte-Lopetegui, A. und Rodríguez-González, F. (2010). **Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension.** *Congenit Heart Dis* 5, 44-50, doi: 10.1111/j.1747-0803.2009.00370.x.

Mathai, S. C., Puhan, M. A., Lam, D. und Wise, R. A. (2012). **The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension.** *Am J Respir Crit Care Med* 186, 428-433, doi: 10.1164/rccm.201203-0480OC.

Mayer, E., Jenkins, D., Lindner, J., D'Armini, A., Kloek, J., Meyns, B., Ilkjaer, L. B., Klepetko, W., Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J., Simonneau, G. und Dartevelle, P. (2011). **Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 141, 702-710, doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.

McCormack, C., Kehoe, B., Hardcastle, S.J., McCaffrey, N., McCarren, A., Gaine, S., McCullagh, B., Moyna, N. (2021). **Pulmonary hypertension and home-based (PHAHB) exercise intervention: protocol for a feasibility study.** *BMJ Open*. 11, e045460, doi: 10.1136/bmjopen-2020-045460.

McGoon, M., Gutterman, D., Steen, V., Barst, R., McCrory, D. C., Fortin, T. A., Loyd, J. E. und American College of Chest, P. (2004). **Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 126, 14S-34S, doi: 10.1378/chest.126.1_suppl.14S.

McGoon, M. D., Benza, R. L., Escribano-Subias, P., Jiang, X., Miller, D. P., Peacock, A. J., Pepke-Zaba, J., Pulido, T., Rich, S., Rosenkranz, S., Suissa, S. und Humbert, M. (2013). **Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries.** *J Am Coll Cardiol* 62, D51-59, doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.

McGoon, M. D., Ferrari, P., Armstrong, I., Denis, M., Howard, L. S., Lowe, G., Mehta, S., Murakami, N. und Wong, B. A. (2019). **The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension.** *Eur Respir J* 53, doi: 10.1183/13993003.01919-2018.

McGregor, G., Powell, R., Finnegan, S., Nichols, S., Underwood, M. (2018). **Exercise rehabilitation programmes for pulmonary hypertension: a systematic review of intervention components and reporting quality.** *BMJ Open Sport Exerc Med*. 4, e000400, doi: 10.1136/bmjsem-2018-000400.

McGregor, G., Bruce, J., Ennis, S., Mason, J., Lall, R., Ji, C., Sandhu, H., Seers, K., Banerjee, P., Canaway, A., Booth, K., Taylor, S. J. C., Robertson, E., Pincus, T., Singh, S., Fitzmaurice, D.,

Bowater, S., Clift, P. und Underwood, M. (2020). **Supervised pulmonary hypertension exercise rehabilitation (SPHERE): study protocol for a multi-centre randomised controlled trial.** *BMC Pulm Med* 20, 143, doi: 10.1186/s12890-020-01182-y.

McKenna, S., Doughty, N., Meads, D., Doward, L. und Pepke-Zaba, J. (2006). **The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): A measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension.** *Qual Life Res* 15, 103-115. doi: 10.1007/s11136-005-3513-4.

McLaughlin, V. V., Archer, S. L., Badesch, D. B., Barst, R. J., Farber, H. W., Lindner, J. R., Mathier, M. A., McGoon, M. D., Park, M. H., Rosenson, R. S., Rubin, L. J., Tapson, V. F. und Varga, J. (2009). **ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association.** *J Am Coll Cardiol* 53, 1573-1619, doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.004.

McLaughlin, V. V., Shillington, A. und Rich, S. (2002). **Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy.** *Circulation* 106, 1477-1482.

Mereles, D., Ehlken, N., Kreuzer, S., Ghofrani, S., Hoeper, M. M., Halank, M., Meyer, F. J., Karger, G., Buss, J., Juenger, J., Holzapfel, N., Opitz, C., Winkler, J., Herth, F. F., Wilkens, H., Katus, H. A., Olschewski, H. und Grünig, E. (2006). **Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension.** *Circulation* 114, 1482-1489, doi: CIRCULATIONAHA.106.618397 [pii] 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397.

Morrell, N. W., Aldred, M. A., Chung, W. K., Elliott, C. G., Nichols, W. C., Soubrier, F., Trembath, R. C. und Loyd, J. E. (2019). **Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension.** *Eur Respir J* 53, doi: 10.1183/13993003.01899-2018.

Morris, N.R., Louis, M., Strugnell, W., Harris, J., Lin, A., Feenstra, J., Seale, H. (2018). **Study protocol for a randomised controlled trial of exercise training in pulmonary hypertension (ExTra_PH).** *BMC Pulm Med.* 18, 40, doi: 10.1186/s12890-018-0586-8.

Morris, N. R., Kermeen, F. D. und Holland, A. E. (2017). **Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension.** *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD011285, doi: 10.1002/14651858.CD011285.pub2.

Morris, N. R., Seale, H., Harris, J., Hall, K., Hopkins, P. und Kermeen, F. (2015). **Serious adverse events during a 6-min walk test in patients with pulmonary hypertension.** *Eur Respir J* 45, 1179-1182, doi: 10.1183/09031936.00146914.

Nagel, C., Marra, A. M., Benjamin, N., Blank, N., Cittadini, A., Coghlan, G., Distler, O., Denton, C. P., Egenlauf, B., Fiehn, C., Fischer, C., Harutyunova, S., Hoeper, M. M., Lorenz, H. M.,

Xanthouli, P., Bossone, E. und Grünig, E. (2019). **Reduced Right Ventricular Output Reserve in Patients With Systemic Sclerosis and Mildly Elevated Pulmonary Artery Pressure.** *Arthritis Rheumatol* 71, 805-816, doi: 10.1002/art.40814.

Nagel, C., Prange, F., Guth, S., Herb, J., Ehlken, N., Fischer, C., Reichenberger, F., Rosenkranz, S., Seyfarth, H. J., Mayer, E., Halank, M. und Grünig, E. (2012). **Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension.** *PLoS One* 7, e41603, doi: 10.1371/journal.pone.0041603PONE-D-11-08927 [pii].

Nathan, S. D., Barbera, J. A., Gaine, S. P., Harari, S., Martinez, F. J., Olschewski, H., Olsson, K. M., Peacock, A. J., Pepke-Zaba, J., Provencher, S., Weissmann, N. und Seeger, W. (2019). **Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia.** *Eur Respir J* 53, doi: 10.1183/13993003.01914-2018.

Olschewski, H., Hoeper, M. M., Borst, M. M., Ewert, R., Grünig, E., Kleber, F. X., Kopp, B., Opitz, C., Reichenberger, F., Schmeisser, A., Schranz, D., Schulze-Neick, I., Wilkens, H., Winkler, J. und Worth, H. (2006). **[Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension].** *Pneumologie* 60, 749-771, doi: 10.1055/s-2006-954981.

Olsson, K. M. und Channick, R. (2016). **Pregnancy in pulmonary arterial hypertension.** *Eur Respir Rev* 25, 431-437, doi: 10.1183/16000617.0079-2016.

Olsson, K. M. und Jais, X. (2013). **Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension.** *Semin Respir Crit Care Med* 34, 681-688, doi: 10.1055/s-0033-1355438.

Olsson, K. M., Nickel, N. P., Tongers, J. und Hoeper, M. M. (2013). **Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension.** *Int J Cardiol* 167, 2300-2305, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024.

Oudiz, R. J. (2007). **Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease.** *Clin Chest Med* 28, 233-241, x, doi: 10.1016/j.ccm.2006.12.001.

Palevičiūtė, E., Gumbienė, L., Jurevičienė, E., Šimbelytė, T., Laucevičienė, I., Laucevičius, A., Barysienė, J., Eichstaedt, C.A., Benjamin, N., Grünig, E., Čelutkienė, J. (2021). **The Experience, Prerequisites, and the Barriers in Organizing a Specialized Rehabilitation Program for Patients with Pulmonary Hypertension.** *Respiration*. 100, 949-957, doi: 10.1159/000516331.

Pandey, A., Garg, S., Khunger, M., Garg, S., Kumbhani, D. J., Chin, K. M. und Berry, J. D. (2015). **Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis.** *Circ Heart Fail.* 8, 1032-1043, doi: 10.1161/circheartfailure.115.002130.

Peacock, A. J., Murphy, N. F., McMurray, J. J., Caballero, L. und Stewart, S. (2007). **An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension.** *Eur Respir J* 30, 104-109, doi: 10.1183/09031936.00092306.

Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H., Marchiori, A., Davidson, B. L., Tiozzo, F., Albanese, P., Biasiolo, A., Pegoraro, C., Iliceto, S. und Prandoni, P. (2004). **Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism.** *N Engl J Med* 350, 2257-2264, doi: 10.1056/NEJMoa032274.

Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., Lang, I., Mayer, E., Jansa, P., Ambroz, D., Treacy, C., D'Armini, A. M., Morsolini, M., Snijder, R., Bresser, P., Torbicki, A., Kristensen, B., Lewczuk, J., Simkova, I., Barberà, J. A., de Perrot, M., Hoeper, M. M., Gaine, S., Speich, R., Gomez-Sanchez, M. A., Kovacs, G., Hamid, A. M., Jaïs, X. und Simonneau, G. (2011). **Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry.** *Circulation* 124, 1973-1981, doi: 10.1161/circulationaha.110.015008.

Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H. A., Jansa, P., Jing, Z. C., Le Brun, F. O., Mehta, S., Mittelholzer, C. M., Perchenet, L., Sastry, B. K., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., Zeng, X., Rubin, L. J., Simonneau, G. und Investigators, S. (2013). **Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension.** *N Engl J Med* 369, 809-818, doi: 10.1056/NEJMoa1213917.

Rakhmawati, A., Achmad, I.N., Hartopo, A.B., Anggrahini, D.W., Arso, I.A., Emoto, N., Dinarti, L.K. (2020). **Exercise Program Improves Functional Capacity and Quality of Life in Uncorrected Atrial Septal Defect-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized-Control Pilot Study.** *Ann Rehabil Med.* 44(6), 468-480, doi: 10.5535/arm.20100.

Rector, T. S., Kubo, S. H. und Cohn, J. N. (1987). **Patient self-assessment of their congestive heart failure part 2: content, reliability and validity of a new measure the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.** *Heart Fail* 3, 198-209.

Rhodes, C. J., Howard, L. S., Busbridge, M., Ashby, D., Kondili, E., Gibbs, J. S., Wharton, J. und Wilkins, M. R. (2011). **Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights.** *J Am Coll Cardiol* 58, 300-309, doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.

Rich, S., Dantzker, D. R., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M., Koerner, S. K. und et al. (1987). **Primary pulmonary hypertension. A national prospective study.** *Ann Intern Med* 107, 216-223. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-216.

Ruiter, G., Lankhorst, S., Boonstra, A., Postmus, P. E., Zweegman, S., Westerhof, N., van der Laarse, W. J. und Vonk-Noordegraaf, A. (2011). **Iron deficiency is common in idiopathic**

pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 37, 1386-1391, doi: 10.1183/09031936.00100510.

Schwaab, B. R., B.; Bjarnason-Wehrens, B.; Albus, C.; Meng, K.; Jensen, K.; Benzer, W.; Schmid, JP.. (2020). **AWMF-Leitlinie: Kardiologische Rehabilitation im deutschsprachigen Raum Europas Deutschland, Österreich, Schweiz (D-A-CH).** URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/133-001l_S3-Kardiologische-Rehabilitation-in-D-A-CH_2020-12.pdf [Stand:22.03.2021].

Sedgwick, P. und Greenwood, N. (2015). **Understanding the Hawthorne effect.** Bmj 351, h4672, doi: 10.1136/bmj.h4672.

Seeger, W., Adir, Y., Barbera, J. A., Champion, H., Coghlan, J. G., Cottin, V., De Marco, T., Galiè, N., Ghio, S., Gibbs, S., Martinez, F. J., Semigran, M. J., Simonneau, G., Wells, A. U. und Vachiery, J. L. (2013). **Pulmonary hypertension in chronic lung diseases.** J Am Coll Cardiol 62, D109-116, doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.

Seo, Y.G., Oh, S., Park, W.H., Jang, M., Kim, H.Y., Chang, S.A., Park, I.K., Sung, J. (2021). **Optimal aerobic exercise intensity and its influence on the effectiveness of exercise therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review.** J Thorac Dis. 13(7), 4530-4540, doi: 10.21037/jtd-20-3296.

Shoemaker, M. J., Wilt, J. L., Dasgupta, R. und Oudiz, R. J. (2009). **Exercise training in patients with pulmonary arterial hypertension: a case report.** Cardiopulm Phys Ther J 20, 12-18.

Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G. und Souza, R. (2019). **Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension.** Eur Respir J 53, doi: 10.1183/13993003.01913-2018.

Sitbon, O., Gomberg-Maitland, M., Granton, J., Lewis, M. I., Mathai, S. C., Rainisio, M., Stockbridge, N. L., Wilkins, M. R., Zamanian, R. T. und Rubin, L. J. (2019). **Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension.** Eur Respir J 53, doi: 10.1183/13993003.01908-2018.

Sitbon, O., McLaughlin, V. V., Badesch, D. B., Barst, R. J., Black, C., Galiè, N., Humbert, M., Rainisio, M., Rubin, L. J. und Simonneau, G. (2005). **Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol.** Thorax 60, 1025-1030, doi: 10.1136/thx.2005.040618.

Soubrier, F., Chung, W. K., Machado, R., Grünig, E., Aldred, M., Geraci, M., Loyd, J. E., Elliott, C. G., Trembath, R. C., Newman, J. H. und Humbert, M. (2013). **Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension.** J Am Coll Cardiol 62, D13-21, doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.035.

Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., Hill, K., Holland, A. E., Lareau, S. C., Man, W. D.-C., Pitta, F., Sewell, L., Raskin, J., Bourbeau, J., Crouch, R., Franssen, F. M. E., Casaburi, R., Vercoelen, J. H., Vogiatzis, I., Gosselink, R., Clini, E. M., Effing, T. W., Maltais, F., Van der Palen, J., Troosters, T., Janssen, D. J. A., Collins, E., Garcia-Aymerich, J., Brooks, D., Fahy, B. F., Puhan, M. A., Hoogendoorn, M., Garrod, R., Schols, A. M. W. J., Carlin, B., Benzo, R., Meek, P., Morgan, M., Rutten-van Mülken, M. P., Ries, A. L., Make, B., Goldstein, R. S., Dowson, C. A., Brozek, J. L., Donner, C. F. und Wouters, E. F. M. (2013). **Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation – An executive summary.** *Am J Respir Crit Care Med* 188, e13-64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.

Stout, K. K., Daniels, C. J., Aboulhosn, J. A., Bozkurt, B., Broberg, C. S., Colman, J. M., Crumb, S. R., Dearani, J. A., Fuller, S., Gurvitz, M., Khairy, P., Landzberg, M. J., Saidi, A., Valente, A. M. und Van Hare, G. F. (2019). **2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.** *J Am Coll Cardiol* 73, 1494-1563, doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1028.

Sun, X. G., Hansen, J. E., Oudiz, R. J. und Wasserman, K. (2001). **Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension.** *Circulation* 104, 429-435, doi: 10.1161/hc2901.093198.

Talwar, A., Sahni, S., Verma, S., Khan, S. Z., Dhar, S. und Kohn, N. (2017). **Exercise tolerance improves after pulmonary rehabilitation in pulmonary hypertension patients.** *J Exerc Rehabil* 13, 214-217, doi: 10.12965/jer.1732872.436.

The EuroQol Group (1990). **EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life.** *Health Policy* 16, 199-208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.

Tran, D., Munoz, P., Lau, E.M.T., Alison, J.A., Brown, M., Zheng, Y., Corkery, P., Wong, K., Lindstrom, S., Celermajer, D.S., Davis, G.M., Cordina, R. (2021). **Inspiratory Muscle Training Improves Inspiratory Muscle Strength and Functional Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Randomised Controlled Study.** *Heart Lung Circ.* 30, 388-395, doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.006.

Vachier, J. L., Galiè, N., Barbera, J. A., Frost, A. E., Ghofrani, H. A., Hoeper, M. M., McLaughlin, V. V., Peacock, A. J., Simonneau, G., Blair, C., Miller, K. L., Langley, J., Rubin, L. J. und Group, A. S. (2019a). **Initial combination therapy with ambrisentan+tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial.** *J Heart Lung Transplant* 38, 194-202, doi: 10.1016/j.healun.2018.11.006.

Vachier, J. L., Tedford, R. J., Rosenkranz, S., Palazzini, M., Lang, I., Guazzi, M., Coghlan, G., Chazova, I. und De Marco, T. (2019b). **Pulmonary hypertension due to left heart disease.** *Eur Respir J* 53, doi: 10.1183/13993003.01897-2018.

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L. und Zembala, M. (2012). **Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)**. *Eur Heart J* 33, 2451-2496, doi: 10.1093/eurheartj/ehs109.

van de Veerdonk, M. C., Huis In, T. V. A. E., Marcus, J. T., Westerhof, N., Heymans, M. W., Bogaard, H. J. und Vonk-Noordegraaf, A. (2017). **Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension**. *Eur Respir J* 49, doi: 10.1183/13993003.00007-2017.

Viales, R. R., Eichstaedt, C. A., Ehlken, N., Fischer, C., Lichtblau, M., Grünig, E. und Hinderhofer, K. (2015). **Mutation in BMPR2 Promoter: A 'Second Hit' for Manifestation of Pulmonary Arterial Hypertension?** *PLoS One* 10, e0133042, doi: 10.1371/journal.pone.0133042.

Vieira, J.S., Cunha, T.F., Paixão, N.A., Dourado, P.M., Carrascoza, L.S., Bacurau, A.V.N., Brum, P.C. (2020). **Exercise intolerance establishment in pulmonary hypertension: Preventive effect of aerobic exercise training**. *Life Sci.* 261, 118298, doi: 10.1016/j.lfs.2020.118298.

Vinke, P., Jansen, S.M., Witkamp, R.F., van Norren, K. (2018). **Increasing quality of life in pulmonary arterial hypertension: is there a role for nutrition?** *Heart Fail Rev.* 23, 711-722, doi: 10.1007/s10741-018-9717-9.

Ware, J. E., Jr. und Sherbourne, C. D. (1992). **The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection**. *Med Care* 30, 473-483.

Weinstein, A. A., Chin, L. M., Keyser, R. E., Kennedy, M., Nathan, S. D., Woolstenhulme, J. G., Connors, G. und Chan, L. (2013). **Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension**. *Respir Med* 107, 778-784, doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.006.

Wilkins, H., Konstantinides, S., Lang, I. M., Bunck, A. C., Gerges, M., Gerhardt, F., Grgic, A., Grohé, C., Guth, S., Held, M., Hinrichs, J. B., Hoeper, M. M., Klepetko, W., Kramm, T., Krüger, U., Lankeit, M., Meyer, B. C., Olsson, K. M., Schäfers, H. J., Schmidt, M., Seyfarth, H. J., Ulrich, S., Wiedenroth, C. B. und Mayer, E. (2018). **Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018**. *Int J Cardiol* 272s, 69-78, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079.

Xanthouli, P., Jordan, S., Milde, N., Marra, A., Blank, N., Egenlauf, B., Gorenflo, M., Harutyunova, S., Lorenz, H. M., Nagel, C., Theobald, V., Lichtblau, M., Berlier, C., Ulrich, S., Grünig, E., Benjamin, N. und Distler, O. (2020). **Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension**. *Ann Rheum Dis* 79, 370-378, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216476.

Yan, L., Shi, W., Liu, Z., Zhao, Z., Luo, Q., Zhao, Q., Jin, Q., Zhang, Y., Li, X., Duan, A. (2021) **The benefit of exercise-based rehabilitation programs in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Pulm Circ.* 11, 20458940211007810, doi: 10.1177/20458940211007810.

Yılmaz, B.C., Güçlü, M.B., Keleş, M.N., Taçoş, G.A., Çengel, A. (2020). **Effects of upper extremity aerobic exercise training on oxygen consumption, exercise capacity, dyspnea and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension.** *Heart Lung.* 49(5), 564-571, doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.04.006.

Yorke, J., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J. S., Kiely, D. G., Harries, C., Pollock, V. und Armstrong, I. (2014). **emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension.** *Eur Respir J* 43, 1106-1113, doi: 09031936.00127113 [pii] 10.1183/09031936.00127113.

Yuan P, X. X., Sun XY, Pudasaini B, Liu JM, Hu QH. (2015). **Exercise training for pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis.** *Int J Cardiol* 178, 142-146. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.161.

Zeng, X., Chen, H., Ruan, H., Ye, X., Li, J., Hong, C. (2020). **Effectiveness and safety of exercise training and rehabilitation in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis.** *J Thorac Dis.* 12, 2691-2705, doi: 10.21037/jtd.2020.03.69.

Zhao, Y.L., Yuan, P., Zhao, Q.H., Gong, S.G., Zhang, R., He, J., Luo, C.J., Qiu, H.L., Liu, J.M., Wang, L., Jiang, R. (2021) **Comparative Effectiveness of Exercise Training for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Front Cardiovasc Med.* 8, 664984, doi: 10.3389/fcvm.2021.664984.

Zigmond, A. S. und Snaith, R. P. (1983). **The hospital anxiety and depression scale.** *Acta Psychiatr Scand* 67, 361-370, doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

7. Eigenanteil an Datenerhebung und -Auswertung und eigene Veröffentlichungen

Bei dieser Studie war ich in die Initiierung sowie Planung des Studiendesigns eingebunden. Zudem habe ich das Studienprotokoll, die Patienteninformation und Einwilligungserklärung erstellt sowie die Einreichung der Studie bei der Ethikkommission vorbereitet und durchgeführt.

Das Trainingsprogramm wurde von mir von Beginn an verantwortlich mit entwickelt und wissenschaftlich untersucht. In den ersten publizierten Trainingsstudien wurden die Patienten zum großen Teil von mir selbst trainiert und das Training wurde durch diese Erfahrung optimiert. Als Mitglied der Task Force zum Training bei pulmonaler Hypertonie habe ich den aktiven Austausch mit den teilnehmenden Zentren gefördert und an der gemeinsamen Stellungnahme mitgearbeitet. Im Rahmen des Trainings der teilnehmenden Zentren habe ich vor Ort die Schulungen organisiert und war für die Korrespondenz bei Rückfragen zur Durchführung des Trainings, der Untersuchungen und der Trainingssteuerung verantwortlich.

Die allgemeine und die biometrische Planung der Studie, die Koordination der Studienaktivitäten während der Durchführung wurden von mir durchgeführt. Dazu gehörten vor allem die Überwachung des Trainings und der Patientenkontakt in der Vor- und Nachbereitung der Rehabilitation.

Als verantwortliche Biometrikerin der Studie habe ich die Fallzahlplanung, die Auswahl der sekundären Zielparameter unter Rücksprache mit den Studienärzten und das statistische Design erstellt. Der Entwurf des Case Report Forms sowie einer elektronischen Eingabemaske gehörte ebenso zu meinen Aufgaben wie das Datenmanagement inklusive der Qualitätskontrolle der Daten, Rückfragen an die Zentren und Einpflegen der Änderungen in die Datenbank. Die Auswertung und Berichterstattung der Ergebnisse sowie Überarbeitungen nach Maßgabe der Prüfarzte und Reviewer habe ich selbsttätig erledigt. Im Rahmen der Publikation habe ich die Arbeit von der Manuskriptverfassung, Manuskripteinreichung, über die Beantwortung der drei Peer-Review-Runden bis hin zur Publikation begleitet. Alle Abbildungen und Tabellen der Publikation dieser Studie, sowie die Originalabbildungen, auf

welchen die hier enthaltenen, angelehnten Abbildungen 3 und 5 beruhen, habe ich erstellt. Neben der ausführlichen Darstellung der publizierten Daten sind für diese Doktorarbeit weitere, detaillierte Erhebungen eingeflossen, ausführlichere Angaben zum Datenmanagement, der Qualitätskontrolle, den methodischen Herausforderungen der Implementation des Trainings und weitere nicht publizierte Ergebnisse wie die Untersuchung beeinflussender Faktoren, die Analysen der klinischen Veränderungen innerhalb der Gruppen, die detaillierte Darstellung der unerwünschten Ereignisse von mir generiert und dargestellt worden.

A. Peer-reviewed Publikationen, die unmittelbar aus der Promotionsarbeit hervorgegangen sind.

Die multizentrische, randomisierte, kontrollierte, europäische Trainingsstudie wurde im European Heart Journal veröffentlicht. Die Inhalte der Studie sind insbesondere in die Kapitel 2, 3 und 4 eingegangen. Für die Publikation der Studie habe ich die statistischen Analysen, alle Tabellen und Abbildungen sowie den Entwurf und die Überarbeitungen des Manuskripts gemäß Kommentaren und Anmerkungen im peer-Review Prozess erstellt. Der Eigenanteil an der Durchführung der Studie wurde im vorangehenden Abschnitt dargestellt.

1. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, **Benjamin N**, Nechwatal R, Ulrich S, Saxer S, Bussotti M, Sommaruga M, Ghio S, Gumbiene L, Palevičiūtė E, Jurevičienė E, Cittadini A, Stanzola AA, Marra AM, Kovacs G, Olschewski H, Barberà JA, Blanco I, Spruit MA, Franssen FME, Vonk Noordegraaf A, Reis A, Santos M, Viamonte SG, Demeyer H, Delcroix M, Bossone E, Johnson M. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. Eur Heart J. 2020;ehaa696. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa696. Impact Faktor 2020 22,67

Die Stellungnahme der ERS Task Force zu körperlichem Training und Rehabilitation bei pulmonaler Hypertonie wurde im European Respiratory Journal veröffentlicht. Die Inhalte der Stellungnahme wurden in die Kapitel 1.4.1, 1.4.2, 1.4.3, 2.1.5 sowie 4.3 aufgenommen. Mein

Eigenanteil an der Publikation umfasste die Erstellung des Kapitels 1.4.1, sowie die Abstimmung der Inhalte, die Durchsicht, Überprüfung und Korrektur der Publikation und somit aller oben genannten Kapitel sowie die Mitarbeit bei der Erstellung des Manuskripts vom Entwurf bis zur Publikation.

2. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, **Benjamin N**, Blanco I, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Corris P, D'Alto M, D'Andrea A, Delcroix M, de Man F, Gaine S, Ghio S, Gibbs S, Gumbiene L, Howard LS, Johnson M, Jurevičienė E, Kiely DG, Kovacs G, MacKenzie A, Marra AM, McCaffrey N, McCaughey P, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Reis A, Santos M, Saxer S, Tulloh RM, Ulrich S, Vonk Noordegraaf A, Peacock AJ. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(2):1800332. doi: 10.1183/13993003.00332-2018. Impact Faktor 2019 12,339

Die Erfahrungen bei der Implementierung des Trainingsprogramms in Litauen wurden in der folgenden Publikation dargestellt:

3. Palevičiūtė E, Gumbienė L, Jurevičienė E, Šimbelytė T, Laucevičienė I, Laucevičius A, Barysienė J, Eichstaedt CA, **Benjamin N**, Grünig E, Čelutkienė J. The Experience, Prerequisites, and the Barriers in Organizing a Specialized Rehabilitation Program for Patients with Pulmonary Hypertension. *Respiration*. 2021;100(10):949-957. doi: 10.1159/000516331. Impact Faktor 2021 3,580

B. Weitere eigene Veröffentlichungen

Als Erst- oder Letztautorin

4. Grünig E, Eichstaedt AE, Seeger R, **Benjamin N**. Right Heart Size and Right Ventricular Reserve in Pulmonary Hypertension: Impact on Management and Prognosis. *Diagnostics* 2020;10(12):1110. Impact Faktor 2020 2,489

5. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, Gorenflo M, Harutyunova S, Lorenz HM, Nagel C, Theobald V, Lichtblau M, Berlier C, Ulrich S, Grünig E, **Benjamin N***, Distler O*. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the

impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):370-378. Impact Faktor 2020 16,102

6. **Benjamin N**, Marra AM, Eichstaedt C, Grünig E. Exercise Training and Rehabilitation in Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin.* 2018;14(3):425-430. Impact Faktor 2018 1,895

7. **Benjamin N**, Grünig E. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen. Wann behandeln? *Pneumo News* 2017;09(7):2-7.

8. **Ehlken N**, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, Uiker S, Halank M, Olsson K, Seeger W, Gall H, Rosenkranz S, Wilkens H, Mertens D, Seyfarth HJ, Opitz C, Ulrich S, Egenlauf B, Grünig E. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):35-44. Impact Faktor 2016 20,213

9. **Ehlken N**, Verduyn C, Tiede H, Staehler G, Karger G, Nechwatal R, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Halank M, Grünig E. Economic evaluation of exercise training in patients with pulmonary hypertension. *Lung.* 2014;192:359-66. Impact Faktor 2014 2,271

10. **Ehlken N**. Mentales Training in der Physiotherapie. *Physiotherapie* 2009;6:12-16.

11. Mereles D*, **Ehlken N***, Kreuzer S*, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grünig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;114:1482-9. Impact Faktor 2006 11,926

Publikationen als Koautorin

12. Xanthouli P, Theobald V, **Benjamin N**, Marra AM, D'Agostino A, Egenlauf B, Shaukat M, Ding C, Cittadini A, Bossone E, Kögler M, Grünig E, Muckenthaler MU, Eichstaedt CA. Prognostic impact of hypochromic erythrocytes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2021;22(1):288. Impact Faktor 2021 4,916

13. Rauch B, Salzwedel A, Bjarnason-Wehrens B, Albus C, Meng K, Schmid JP, Benzer W, Hackbusch M, Jensen K, Schwaab B, Altenberger J, Benjamin N, Bestehorn K, Bongarth C, Dörr G, Eichler S, Einwang HP, Falk J, Glatz J, Gielen S, Grilli M, Grünig E, Guha M, Hermann M, Hoberg E, Höfer S, Kaemmerer H, Ladwig KH, Mayer-Berger W, Metzendorf MI, Nebel R, Neidenbach RC, Niebauer J, Nixdorff U, Oberhoffer R, Reibis R, Reiss N, Saure D, Schlitt A, Völler H, von Känel R, Weinbrenner S, Westphal R, On Behalf Of The Cardiac Rehabilitation Guideline Group. Cardiac Rehabilitation in German Speaking Countries of Europe-Evidence-Based Guidelines from Germany, Austria and Switzerland LLKardReha-DACH-Part 1. J Clin Med. 2021;10(10):2192. Impact Faktor 2021 4,241
14. Nagel C, Benjamin N, Egenlauf B, Eichstaedt CA, Fischer C, Palevičiūtė E, Čelutkienė J, Harutyunova S, Mayer E, Nasereddin M, Marra AM, Grünig E, Guth S. Effect of Supervised Training Therapy on Pulmonary Arterial Compliance and Stroke Volume in Severe Pulmonary Arterial Hypertension and Inoperable or Persistent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Respiration. 2021;100(5):369-378. Impact Faktor 2021 2,67
15. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D, **Benjamin N**, Olsson KM, Ghofrani HA, Held M, Klose H, Lange T, Rosenkranz S, Dumitrescu D, Badagliacca R, Claussen M, Halank M, Vonk-Noordegraaf A, Skowasch D, Ewert R, Gibbs JSR, Delcroix M, Skride A, Coghlan G, Ulrich S, Opitz C, Kaemmerer H, Distler O, Grünig E. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive lung disease: results from COMPERA. Chest. 2021 Feb 10:S0012-3692(21)00272-5. Impact Faktor 2021 9,410
16. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, **Benjamin N**, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ, Kabitz HJ, Skowasch D, Skride A, Jureviciene E, Paleviciute E, Miliauskas S, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Wirtz H, Pfeuffer-Jovic E, Harbaum L, Scholtz W, Dumitrescu D, Bruch L, Coghlan G, Neurohr C, Tsangaris I, Gorenflo M, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Held M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. J Heart Lung Transplant. 2020;39(12):1435-1444. Impact Faktor 2020 4,74
17. Grünig E, **Benjamin N**, Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, Gorenflo M, Harutyunova S, Lorenz HM, Nagel C, Theobald V, Lichtblau M, Berlier C, Ulrich S,

Distler O. Response to: ' Correspondence on 'Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension' by Iudici et al. Ann Rheum Dis. 2020:annrheumdis-2020-219597.

Impact Faktor 2020 16,102

18. Song J, Hinderhofer K, Kaufmann LT, **Benjamin N**, Fischer C, Grünig E, Eichstaedt CA. BMPR2 Promoter Variants Effect Gene Expression in Pulmonary Arterial Hypertension Patients. Genes (Basel). 2020;11(10):1168. Impact Faktor 2020 3,861

19. Nagel C, Nasereddin M, **Benjamin N**, Egenlauf B, Harutyunova S, Eichstaedt CA, Xanthouli P, Mayer E, Grünig E, Guth S. Supervised Exercise Training in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension as Early Follow-Up Treatment after Pulmonary Endarterectomy: A Prospective Cohort Study. Respiration. 2020;99(7):577-588.

Impact Faktor 2020 2,67

20. Xanthouli P, Koegler M, Marra AM, **Benjamin N**, Fischer L, Eichstaedt CA, Harutyunova S, Nagel C, Grünig E, Egenlauf B. Risk stratification and prognostic factors in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities a cross-sectional cohort study with survival follow-up. Respir Res. 2020;21(1):127. Impact Faktor 2020 4,92

21. Eichstaedt CA, Verweyen J, Halank M, **Benjamin N**, Fischer C, Mayer E, Guth S, Wiedenroth CB, Egenlauf B, Harutyunova S, Xanthouli P, Marra AM, Wilkens H, Ewert R, Hinderhofer K, Grünig E. Myeloproliferative Diseases as Possible Risk Factor for Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension-A Genetic Study. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3339. Impact Faktor 2019 4,556

22. Eichstaedt CA, **Benjamin N**, Grünig E. Genetics of pulmonary hypertension and high-altitude pulmonary edema. J Appl Physiol (1985). 2020;128(5):1432-1438.

Impact Faktor 2020 5,542

23. Eichstaedt CA, Mairböurl H, Song J, **Benjamin N**, Fischer C, Dehnert C, Schommer K, Berger MM, Bärtsch P, Grünig E, Hinderhofer K. Genetic Predisposition to High-Altitude Pulmonary Edema. High Alt Med Biol. 2020;21(1):28-36. Impact Faktor 2020 1,981

24. Marra AM, **Benjamin N**, Cittadini A, Bossone E, Grünig E. When Pulmonary Hypertension Complicates Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):53-60.
Impact Faktor 2019 2,44
25. Grünig E, **Benjamin N**, Eichstaedt CA, Peacock AJ; ERS task force on pulmonary hypertension rehabilitation co-authors. Multicentre trials on specialised exercise training and rehabilitation are useful in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1901631.
Impact Faktor 2019 7,877
26. Pan Z, Marra AM, **Benjamin N**, Eichstaedt CA, Blank N, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Denton CP, Distler O, Egenlauf B, Fischer C, Harutyunova S, Xanthouli P, Lorenz HM, Grünig E. Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study). *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):217. Impact Faktor 2019 4,103
27. Eichstaedt CA, **Benjamin N**, Xanthouli P, Marra AM, Grünig E. The role of rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 2019 Sep;25(5):398-404.
Impact Faktor 2019 2,63
28. Grünig E, **Benjamin N**, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, Ulrich S, Gerhardt F, Neurohr C, Sablotzki A, Halank M, Marra AM, Kabitz HJ, Thimm G, Fliegel KG, Klose H. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:30-36.
Impact Faktor 2018 2,357
29. Marra AM, Naeije R, Ferrara F, Vriz O, Stanziola AA, D'Alto M, D'Andrea A, Carannante L, Eichstaedt CA, Cittadini A, **Benjamin N**, Grünig E, Bossone E. Reference Ranges and Determinants of Tricuspid Regurgitation Velocity in Healthy Adults Assessed by Two-Dimensional Doppler-Echocardiography. *Respiration.* 2018;96(5):425-433.
Impact Faktor 2018 2,935
30. Marra AM, Halank M, **Benjamin N**, Bossone E, Cittadini A, Eichstaedt CA, Egenlauf B, Harutyunova S, Fischer C, Gall H, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lange TJ, Olsson KM, Klose H, Grünig E. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial

hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respir Res.* 2018;19(1):258. Impact Faktor 2018 3,829

31. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, Marra AM, **Benjamin N**, Fischer C, Grünig E. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2018;51(4). Impact Faktor 2018 8,549

32. Fischer L, **Benjamin N**, Blank N, Egenlauf B, Fischer C, Harutyunova S, Koegler M, Lorenz HM, Marra AM, Nagel C, Xanthouli P, Bossone E, Grünig E. Right heart size and function significantly correlate in patients with pulmonary arterial hypertension - a cross-sectional study. *Respir Res.* 2018;19(1):216. Impact Faktor 2018 3,829

33. Sinning C, Harbaum L, Schrage B, Rübsamen N, Magnussen C, Waschki B, Kleemann WH, Baaske KM, Kögler M, Ojeda F, Fischer C, **Benjamin N**, Westermann D, Zengin E, Schäfer U, Egenlauf B, Klose HF, Blankenberg S, Grünig E. Right Ventricular Index for Risk Stratification of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration.* 2018;96(3):249-258. Impact Faktor 2018 2,935

34. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, **Benjamin N**, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50(2). Impact Faktor 2017 9,332

35. Keusch S, Turk A, Saxer S, **Ehlken N**, Grünig E, Ulrich S, On Behalf Of The Swiss Society Of Pulmonary Hypertension. Rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14462 Impact Faktor 2017 2,058

36. Marra AM, **Benjamin N**, Ferrara F, Vriz O, D'Alto M, D'Andrea A, Stanziola AA, Gargani L, Cittadini A, Grünig E, Bossone E. Reference ranges and determinants of right ventricle outflow tract acceleration time in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(2):219-226. Impact Faktor 2017 1,940

37. Grünig E, Ohnesorge J, **Benjamin N**, Burhenne J, Enderle Y, Egenlauf B, Fischer C, Harutyunova S, Huppertz A, Klose H, Haefeli WE. Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment. *Respiration*. 2017;94(1):26-37.
Impact Faktor 2017 2,08
38. Nagel C, Ewert R, Egenlauf B, Lehmkuhl HB, Rosenkranz S, **Benjamin N**, Schwenger V, Herth FJF, Grünig E. Safety and Efficacy of Immunoabsorption as an Add-On to Medical Treatment in Patients with Severe Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration*. 2017;94(3):263-271.
Impact Faktor 2017 2,08
39. Eichstaedt CA, Song J, Viales RR, Pan Z, **Benjamin N**, Fischer C, Hoepfer MM, Ulrich S, Hinderhofer K, Grünig E. First identification of Krüppel-like factor 2 mutation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(8):689-698.
Impact Faktor 2017 5,507
40. Grünig E, **Benjamin N**, Lange TJ, Krueger U, Klose H, Neurohr C, Wilkens H, Halank M, Seyfarth HJ, Held M, Traube A, Pernow M, Grover ER, Egenlauf B, Gerhardt F, Viethen T, Rosenkranz S. Safety, Tolerability and Clinical Effects of a Rapid Dose Titration of Subcutaneous Treprostinil Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Multi-Centre Trial. *Respiration*. 2016;92(6):362-370
Impact Faktor 2016 2,42
41. Song J, Eichstaedt CA, Viales RR, **Benjamin N**, Harutyunova S, Fischer C, Grünig E, Hinderhofer K. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(22):2043-2052
Impact Faktor 2016 5,283
42. Eichstaedt CA, Song J, **Benjamin N**, Harutyunova S, Fischer C, Grünig E, Hinderhofer K. EIF2AK4 mutation as "second hit" in hereditary pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2016;17(1):141.
Impact Faktor 2016 4,248
43. Bandorski D, Bogossian H, Ecke A, Wiedenroth C, Gruenig E, **Benjamin N**, Arlt M, Seeger W, Mayer E, Ghofrani A, Hoeltgen R, Gall H. Evaluation of the prognostic value of electrocardiography parameters and heart rhythm in patients with pulmonary hypertension. *Cardiol J*. 2016;23(4):465-72.
Impact Faktor 2016 2,683

44. D'Andrea A, D'Alto M, Di Maio M, Vettori S, **Benjamin N**, Cocchia R, Argiento P, Romeo E, Di Marco G, Russo MG, Valentini G, Calabrò R, Bossone E, Grünig E. Right atrial morphology and function in patients with systemic sclerosis compared to healthy controls: a two-dimensional strain study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(7):1733-42 Impact Faktor 2016 2,491
45. Marra AM, **Benjamin N**, Eichstaedt C, Salzano A, Arcopinto M, Gargani L, D'Alto M, Argiento P, Falsetti L, Di Giosia P, Isidori AM, Ferrara F, Bossone E, Cittadini A, Grünig E. Gender-related differences in pulmonary arterial hypertension targeted drugs administration. *Pharmacol Res.* 2016;114:103-109. Impact Faktor 2016 4,480
46. Rengier F, Wörz S, Melzig C, Ley S, Fink C, **Benjamin N**, Partovi S, von Tengg-Kobligk H, Rohr K, Kauczor HU, Grünig E. Automated 3D Volumetry of the Pulmonary Arteries based on Magnetic Resonance Angiography Has Potential for Predicting Pulmonary Hypertension. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162516 Impact Faktor 2016 2,806
47. Machado RD, Southgate L, Eichstaedt CA, Aldred MA, Austin ED, Best DH, Chung WK, **Benjamin N**, Elliott CG, Eyries M, Fischer C, Gräf S, Hinderhofer K, Humbert M, Keiles SB, Loyd JE, Morrell NW, Newman JH, Soubrier F, Trembath RC, Viales RR, Grünig E. Pulmonary Arterial Hypertension: A Current Perspective on Established and Emerging Molecular Genetic Defects. *Hum Mutat.* 2015;36(12):1113-27. Impact Faktor 2016 4,480
48. Viales RR, Eichstaedt CA, **Ehlken N**, Fischer C, Lichtblau M, Grünig E, Hinderhofer K. Mutation in Bmpr2 Promoter: A 'Second Hit' for Manifestation of Pulmonary Arterial Hypertension? *PLoS One.* 2015;10(7):e0133042. Impact Faktor 2015 3,480
49. Nagel C, Henn P, **Ehlken N**, D'Andrea A, Blank N, Bossone E, Böttger A, Fiehn C, Fischer C, Lorenz HM, Stöckl F, Grünig E, Egenlauf B. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:165. Impact Faktor 2015 3,979
50. Marra AM, Egenlauf B, **Ehlken N**, Fischer C, Eichstaedt C, Nagel C, Bossone E, Cittadini A, Halank M, Gall H, Olsson KM, Lange TJ, Grünig E. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;195:19-26. Impact Faktor 2015 2,421

51. Grünig E, Biskupek J, D'Andrea A, **Ehlken N**, Egenlauf B, Weidenhammer J, Marra AM, Cittadini A, Fischer C, Bossone E. Reference ranges for and determinants of right ventricular area in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Respiration*. 2015;89(4):284-93.
Impact Faktor 2015 3,070
52. Marra AM, Egenlauf B, Bossone E, Eichstaedt C, Grünig E, **Ehlken N**. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. *Respiration*. 2015;89(4):265-73.
Impact Faktor 2015 3,70
53. Eberhardt R, Gerovasili V, Kontogianni K, Gompelmann D, **Ehlken N**, Herth FJ, Grünig E, Nagel C. Endoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in patients with severe emphysema and established pulmonary hypertension. *Respiration*. 2015;89(1):41-8.
Impact Faktor 2015 3,070
54. Marra AM, Arcopinto M, Bossone E, **Ehlken N**, Cittadini A, Grünig E. Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):131-9.
Impact Faktor 2015 3,52
55. Lichtblau M, Harzheim D, **Ehlken N**, Marra A, Pinado FP, Grünig E, Egenlauf B. Safety and long-term efficacy of transition from sildenafil to tadalafil due to side effects in patients with pulmonary arterial hypertension. *Lung*. 2015;193(1):105-12.
Impact Faktor 2015 2,0
56. Guth S, **Ehlken N**, Kramm T, Wiedenroth T, Grünig E, Mayer E. Nicht-Medikamentöse Therapie bei PH: Training, operative und interventionelle Therapie. *Pneumologie* 2015;12(5):401-409.
57. Grünig E, **Ehlken N**, Hohenforst-Schmidt W, Krüger U, Krüger S, Lichtblau M, Marra AM, Meyer A, Olschewski H, Olsson KM, Stähler G, Sablotzki A, Skowasch D, Wenter C, Kähler C, Ulrich S, Speich R, Lang I, Hoenen S, Meyer FJ, Bonderman D, Stark W, Hoepfer MM. [Supportive therapy in pulmonary arterial hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139 Suppl 4:S136-41.
Impact Faktor 2014 0,441
58. Halank M, Speich R, Petkova D, Saxer S, Müller-Mottet S, Hasler E, Kolditz M, Wilkens H, **Ehlken N**, Lichtblau M, Egenlauf B, Kähler C, Lüneburg N, Mertens D, Schulz U, Barner A,

- Grünig E, Puhan M, Ulrich S. [Quality of life in pulmonal arterial hypertension and in chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. Dtsch Med Wochenschr. 2014;139 Suppl 4:S126-35. Impact Faktor 2014 0,441
59. Kwapiszewska G, Viales RR, **Ehlken N**, Eichstaedt CA, Riemekasten G, Grünig G, Mäder I, Schröder T, Klose H, Hinderhofer K, Fischer C, Ulrich S, Grünig E, Olschewski A. [Epigenetics and genetics of pulmonary arterial hypertension--new insights from the last years]. Dtsch Med Wochenschr. 2014;139 Suppl 4:S111-5. Impact Faktor 2014 0,441
60. **Ehlken N**, Verduyn C, Tiede H, Staehler G, Karger G, Nechwatal R, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Halank M, Grünig E. Economic Evaluation of Exercise Training in Patients with Pulmonary Hypertension. Lung 2014; 192(3):359-66. Impact Faktor 2014 2,06
61. Hinderhofer K, Fischer C, Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Lichtblau M, Nagel C, Egenlauf B, **Ehlken N**, Grünig E. Identification of a New Intronic BMPR2-Mutation and Early Diagnosis of Heritable Pulmonary Arterial Hypertension in a Large Family with Mean Clinical Follow-Up of 12 Years. PLoS One. 2014;9(3):e91374. Impact Faktor 2014 3,1
62. Kabitz HJ, Bremer HC, Schwoerer A, Sonntag F, Waltersbacher S, Walker DJ, **Ehlken N**, Staehler G, Windisch W, Grünig E. The Combination of Exercise and Respiratory Training Improves Respiratory Muscle Function in Pulmonary Hypertension. Lung. 2014;192(2):321-8. Impact Faktor 2014 2,06
63. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, **Ehlken N**, Nagel C, Fischer C, Ghofrani A, Rosenkranz S, Seyfarth HJ, Halank M, Mayer E, Grünig E, Guth S. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Res. 2013;14(1):104. Impact Faktor 2013 4,293
64. Grünig E, Tiede H, Enyimayew EO, **Ehlken N**, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. Circulation. 2013;128(18):2005-15. Impact Faktor 2013 14,396

65. Pfarr N, Fischer C, **Ehlken N**, Becker-Grünig T, López-González V, Gorenflo M, Hager A, Hinderhofer K, Miera O, Nagel C, Schranz D, Grünig E. Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2013;14:3. Impact Faktor 2013 4,293
66. Grünig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, **Ehlken N**, Maier F, Naeije R, Nagel C, Prange F, Weidenhammer J, Fischer C, Bossone E. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):117-24. Impact Faktor 2013 6,752
67. Becker-Grünig T, Klose H, **Ehlken N**, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, Gorenflo M, Tiede H, Schranz D, Hager A, Kaemmerer H, Miera O, Ulrich S, Speich R, Uiker S, Grünig E. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):375-81. Impact Faktor 2013 1,882
68. Cima K, Twiss J, Speich R, McKenna SP, Grünig E, Kähler CM, **Ehlken N**, Treder U, Crawford SR, Huber LC, Ulrich S. The German adaptation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR). *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10(1):110. Impact Faktor 2012 2,796
69. Ley S, Fink C, Risse F, **Ehlken N**, Fischer C, Ley-Zaporozhan J, Kauczor HU, Klose H, Grünig E. Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol.* 2013;23(2):324-31. Impact Faktor 2013 2,578
70. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, **Ehlken N**, Fischer C, Reichenberger F, Rosenkranz S, Seyfarth HJ, Mayer E, Halank M, Grünig E. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2012;7(7):e41603. Impact Faktor 2012 3,730
71. Grünig E, Maier F, **Ehlken N**, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, Fiehn C, Stöckl F, Prange F, Staehler G, Reichenberger F, Tiede H, Halank M, Seyfarth HJ, Wagner S, Nagel C. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R148. Impact Faktor 2012 4,302

72. Grünig E, Lichtblau M, **Ehlken N**, Ghofrani HA, et al. Safety and Efficacy of Exercise Training in various forms of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2012;40(1):84-92.
Impact Faktor 2012 7,637
73. Grünig E, **Ehlken N**, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Olschewski H, Halank M. Effect of Exercise and Respiratory Training on Clinical Progression and Survival in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Respiration*. 2011;81:394-401.
Impact Faktor 2011 2,436
74. Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Fischer C, Hinderhofer K, Nagel C, **Ehlken N**, Tiede H, Olschewski H, Reichenberger F, Ghofrani AH, Seeger W, Grünig E. Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and *BMPR2* mutations. *Respir Res*. 2011;12:99.
Impact Faktor 2011 4,204
75. Grünig E, Weissmann S, **Ehlken N** et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*. 2009;119:1747-57.
Impact Faktor 2009 12,607
76. Grünig E, **Ehlken N**, Nagel Ch. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension. *Hamostaseologie*. 2008;28:225-30.
77. Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer HC, Sonntag F, Walterspacher S, Walker D, Schaefer V, **Ehlken N**, Staehler G, Halank M, Klose H, Ghofrani HA, Hoeper MM, Gruenig E, Windisch W. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:165-71.
Impact Faktor 2019 4,293
78. Klein H, **Ehlken N**, Isele A, Wenz H, Herth FJF, et al. Bewegungstherapie bei pulmonaler Hypertonie - ein Paradigmenwechsel? *Der Pneumologe* 2008;5:98-102.
79. Buß J, **Ehlken N**, Grünig E. Rehabilitation bei Lungenhochdruck. *Spektrum* 2008;3-4:44.

C. Buchbeiträge

1. **Benjamin N**, Grünig E. Pulmonale Hypertonie, in: Göhl O, Frisch M, Worth H (2018) Handbuch Lungensport. Ein Leitfaden für Übungsleiter, Therapeuten und Ärzte, ISBN: 978-3-00-059122-8.
2. Grünig E, **Benjamin N**, Hoedel R, Keusch S. Reha bei PH: Evidenz und Besonderheiten der praktischen Durchführung (im Druck 2018). In K. Schultz, H. Buhr-Schinner, H. Zwick, K. Vonbank, M. Frey & A. Turk (Hrsg.),: "Pneumologische Rehabilitation: Das Lehr- und Lernbuch für das Reha-Team"]. Oberhaching: Dustri-Verlag 2018. ISBN: 9783871855214, 3871855219
3. Grünig E, **Benjamin N**. Rehabilitation. In Peacock AJ, Rubin LJ, Naeije R. Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment, Fourth Edition. CRC Press 2016. ISBN: 9781498719940, 1498719945
4. **Benjamin N**. „Pulmonale Hypertonie“ in Kolster BC, Gesing V, Heller A, Winkelmann C (Hsg.). Handbuch Physiotherapie. KVM - Der Medizinverlag ein Unternehmen der Quintessenz Verlagsgruppe; Auflage: 1. Auflage (1. Dezember 2016). ISBN: 9783868673395, 3868673393
5. Grünig E, **Benjamin N**, Eichstaedt CA. Pulmonale Hypertonie. Kapitel in Kardio-Onkologie Buchprojekt. De Gruyter (voraussichtliche Erscheinung Februar 2022).

Lebenslauf

Nicola Benjamin, geborene Ehlken
Geboren am 31.12.1981 in Cuxhaven

Nationalität: Deutsch

Familie: Philip Benjamin, M.A. Leiter FGV-Medienzentrum
Medizinische Fakultät Mannheim

Tochter: Lilja Molly Benjamin, geb. 09.02.2017
Gwen Zoe Benjamin, geb. 20.04.2021



Privatanschrift

Babogasse 3
68526 Ladenburg
Telefon: 0176 84220448
Mail: n.ehlken@gmx.de

Dienstanschrift

Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg
Zentrum für pulmonale Hypertonie
Röntgenstraße 1
69126 Heidelberg
Telefon: +49 6221 396 8075
Fax: +49 6221 396 1209
Mail: nicola.benjamin@med.uni-heidelberg.de

Schulische Ausbildung

1988-1994 Grundschule Altenbruch
1994-2001 Amandus-Abendroth-Gymnasium Cuxhaven, Abschluss Abitur (Note 1,5)

Akademische Ausbildung

2001-2004 Physiotherapieschule am Zentrum für Orthopädie, Universitätsklinikum Heidelberg,
Staatsexamen Physiotherapie
2006-2009 Bachelorstudium an der Hochschule Fulda/Universität Marburg,
„Bachelor of Science“ in Physiotherapie
10/2012-06/2014 Masterstudium Medizinische Biometrie und Statistik, Universität Heidelberg
„Master of Science“ Medizinische Biometrie und Statistik

Beruflicher Werdegang

- 11/2004-08/2007 Physiotherapeutin und Studienassistentin
Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin, Abteilung für
Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Arbeitsgruppe PD Dr. Grünig
- Koordination und Supervision ambulanter und stationärer
Patientenbesuche
Organisation, Supervision und Unterstützung wissenschaftlicher
Projekte; Dokumentation und Analyse wissenschaftlicher Studien
(Arzneimittelstudien, freie Studien)
- 09/2007-06/2014 Physiotherapeutin und Studienkoordinatorin
Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg,
Zentrum für pulmonale Hypertonie Arbeitsgruppe Prof. Dr. Grünig
Wissenschaftliche Projektkoordination, Organisation, Dokumentation,
Analyse wissenschaftlicher Studien sowie Organisation und Supervision
ambulanter und stationärer Patientenbesuche; Studienkoordination
pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Studien
- 07/2014- DATO Leitung Studienkoordination und wissenschaftliches
Projektmanagement
Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg,
Zentrum für pulmonale Hypertonie
Arbeitsgruppe Prof. Dr. Grünig
Leitung Studienmanagement und wissenschaftliche Projektkoordination,
Planung, Organisation, Dokumentation, statistische Analyse
wissenschaftlicher Studien.

Danksagung

Besonders herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig, der mir ein Vorbild für die Freude und Begeisterung an der wissenschaftlichen Arbeit ist und mich stets unterstützt und ermutigt hat, mich weiter zu entwickeln. Vielen Dank, dass ich vom Aufbau des Trainingsprogramms bis zu dieser multizentrischen Studie mitwirken durfte.

Vielen Dank an PD Dr. Christina Eichstaedt für die Unterstützung, ihren kritischen Blick und den offenen Austausch, der so häufig zu neuen Ideen und Erkenntnissen führt.

Mein Dank gilt auch Dr. sc. hum. Christine Fischer, die mir mit ihrem statistischen Scharfsinn immer wieder angeregte Diskussionen und kritische Auseinandersetzungen mit „den Zahlen“ beschert hat.

Bei dem gesamten Team des Zentrums für pulmonale Hypertonie möchte ich mich für die besondere Zusammenarbeit bedanken. Der Austausch mit jedem Einzelnen war und ist für mich unheimlich wertvoll und hat mir immer wieder fachliche Zusammenhänge eröffnet und auch darüber hinaus Denkanstöße gegeben.

Gerne möchte ich meiner „kleinen“ und „großen“ Familie danken, die mich immer getragen und unterstützt hat.

Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

Standardisiertes körperliches Training bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist praktikabel, sicher und effektiv – eine europäische, prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift