

# Bedeutung der Lungenfunktion für die pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose

## Importance of Lung Function for Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis

### Autoren

M. Held, D. Jonas-Klemm, B. H. Jany

### Institut

Missionsärztliche Klinik GmbH Würzburg, Abteilung Innere Medizin (Chefarzt Prof. Dr. med. Berthold Jany)

eingereicht 3.6.2013  
akzeptiert nach Revision  
9.7.2013

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344553>  
Pneumologie 2013; 67: 502–508  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Matthias Held**  
Missionsärztliche Klinik GmbH  
Würzburg  
Abteilung Innere Medizin  
Salvatorstraße 7  
97067 Würzburg  
[matthias.held@missioklinik.de](mailto:matthias.held@missioklinik.de)

### Zusammenfassung



**Hintergrund und Fragestellung:** Angaben zur Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie (PH) bei Sarkoidose schwanken und hängen vom ethnischen und pathophysiologischen Hintergrund und der diagnostischen Methode ab. Ziel dieser Arbeit war, Häufigkeit und Schweregrad der PH und deren Abhängigkeit von Ventilation und Gasaustausch bei der Sarkoidose zu untersuchen.

**Methode:** Wir analysierten retrospektiv Daten aus Bodyplethysmografie, Blutgasanalyse und Echokardiografie sowie des Rechtsherzkatheters von 123 Patienten mit Sarkoidose.

**Ergebnisse:** Eine PH zeigten 5,6% der Patienten. Eine Lungenparenchymbeteiligung (59,4% aller Patienten) hatte keinen Einfluss auf die PH. VC ( $p < 0,001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ), FEV<sub>1</sub>/VC ( $p = 0,01$ ), TLC/VA ( $p < 0,001$ ), pO<sub>2</sub> ( $p = 0,04$ ) und SO<sub>2</sub> ( $p < 0,01$ ), nicht aber ITGV, TLC und RV waren bei Patienten mit PH signifikant niedriger. VC ( $R = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ), FEV<sub>1</sub> ( $R = -0,53$ ,  $p < 0,01$ ), DLCO-VA ( $R = -0,55$ ,  $p = 0,02$ ) sowie pO<sub>2</sub> ( $R = -0,69$ ,  $p = 0,04$ ) und SO<sub>2</sub> ( $R = -0,91$ ,  $p < 0,001$ ) korrelierten signifikant negativ mit der Höhe des RVSP.

**Schlussfolgerung:** Häufigkeit und Schwere der PH bei Sarkoidose entsprachen den Daten japanischer Kollektive, die PH ist seltener und leichtgradiger als bei afroamerikanischen Patienten. RVSP korreliert mit der Einschränkung der Ventilation und der Oxygenierung, ist aber nicht von einer Lungenparenchymmanifestation abhängig. Es sollte prospektiv geprüft werden, inwieweit die Einschränkung von VC und FEV<sub>1</sub> und ihre Korrelation mit RVSP eine Einschränkung der Atempumpen-kraft widerspiegeln.

### Abstract



**Background:** The reported prevalence of pulmonary hypertension (PH) in sarcoidosis is variable and depends on the ethnic background, the underlying pathophysiology and the diagnostic methods used. We aimed to analyse the prevalence and the severity of PH and its relationship to ventilation and gas exchange in sarcoidosis.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of echocardiography, pulmonary function tests, blood gases and right heart catheterisation of 123 patients with sarcoidosis.

**Results:** 5.6% of all patients showed pulmonary hypertension. Parenchymal lung abnormalities (seen in 59.4% of all patients) had no influence on PH. In patients with PH VC ( $p < 0.001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $p < 0.001$ ), FEV<sub>1</sub>/VC ( $p = 0.01$ ), TLC/VA ( $p < 0.001$ ), pO<sub>2</sub> ( $p = 0.04$ ) and SO<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ), but not ITGV, TLC and RV were significantly lower. We found significant negative correlations for right ventricular systolic pressure (RVSP) and VC ( $R = -0.52$ ,  $p < 0.01$ ), FEV<sub>1</sub> ( $R = -0.53$ ,  $p < 0.01$ ), DLCO-VA ( $R = -0.55$ ,  $p = 0.02$ ), pO<sub>2</sub> ( $R = -0.69$ ,  $p = 0.04$ ) and SO<sub>2</sub> ( $R = -0.91$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Prevalence and severity of PH were similar to published Japanese data, but were less than reported in African-Americans. PH was associated with decreased vital capacity, forced expiratory volume at one second and oxygenation; however, it was independent from parenchymal abnormalities. The influence of power of breathing on VC and FEV<sub>1</sub> and its correlation with RVSP should be evaluated in a prospective trial.

## Einleitung

Durch Fortschritte in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie (PH) ist die Erkrankung derzeit von großem wissenschaftlichem und klinischem Interesse. Eine zugelassene spezifische medikamentöse Therapie existiert allerdings nur für die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH). Leitlinien empfehlen aufgrund der Datenlage für die pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenkrankungen keine spezifische Lungenhochdruck-Therapie [1, 2], jedoch kann im Einzelfall bei Dysproportionalität der Schwere von pulmonaler Hypertonie und zugrunde liegender Erkrankung ein kontrollierter und zeitlich befristeter Therapieversuch erwogen werden [2].

Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie wurde auch für die granulomatösen Erkrankungen wie die Sarkoidose [3–7] und die pulmonale Langerhanszell-Granulomatose [8] berichtet. Die pulmonale Hypertonie bei Granulomatosen wird der Gruppe V der Dana Point-Klassifikation zugeordnet [1, 2] und stellt eine relevante Komplikation dar. Pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [3, 9, 10]. Die Leistungskapazität bei Patienten mit fortgeschrittener pulmonaler Langerhanszell-Granulomatose ist eher mit der Einschränkung der pulmonalen Perfusion als der Ventilationsstörung korreliert [11, 12]. Daher stellen spezifische pulmonale Vasodilatoren sowohl für die pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose und pulmonaler Langerhanszell-Granulomatose einen interessanten Therapieansatz dar [13], der allerdings der Überprüfung durch prospektiv randomisierte Studien harret. Für die pulmonale Hypertonie bei Langerhanszell-Granulomatose gibt es Einzelfallberichte über den positiven Effekt von Sildenafil und Bosentan [14, 15, 16]. Für die Sarkoidose wurde über positive als auch fehlende Effekte unter einer spezifischen vasoaktiven Therapie berichtet [10, 17, 18, 19–24].

Für die pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose sind eine Vielzahl pathophysiologischer Mechanismen [3] beschrieben. Neben einer PH, deren hämodynamisches Ausmaß mit dem Schweregrad der Ventilationsstörung assoziiert ist [25], wurden auch Formen beschrieben, bei denen die PH nicht mit dem Ausmaß radiologischer Veränderungen [3] und dem Schweregrad der Ventilationsstörung korreliert [3]. Eine Differenzierung ist insbesondere von praktisch-therapeutischer Bedeutung, da eine spezifische PH-Therapie und auch ein Einschluss in künftige Medikamenten-Therapiestudien in erster Linie für Patienten in Frage käme, bei denen die PH nicht Folge der Ventilationsstörung und Hypoxämie ist.

Die Angaben zur Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose sind uneinheitlich [4, 5]. In den untersuchten Kollektiven könnten die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen unterschiedlich stark ausgeprägt gewesen sein. Zum anderen könnte der ethnische Hintergrund der untersuchten Kollektive einen Einfluss auf die PH-Prävalenz haben. Daher und aufgrund regional unterschiedlicher Prävalenzraten sind Zahlen zu Häufigkeit und Schweregrad der pulmonalen Hypertonie und zugrunde liegenden Mechanismen aus japanischen und afroamerikanischen Kollektiven nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar.

Angaben aus Deutschland zur Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie liegen bisher für die Sarkoidose nur aus einer Arbeit vor [26]; dabei wurde bisher nicht die Abhängigkeit der PH von der Ventilation und Oxygenierung untersucht [26].

Wir haben daher die Häufigkeit der Erhöhung des rechtsventrikulären systolischen Druckes und dessen Abhängigkeit von Ven-

tilation und Oxygenierung bei Sarkoidose in einem deutschen Kollektiv retrospektiv und monozentrisch untersucht.

## Methode

Wir führten eine retrospektive Analyse der Daten von 123 Patienten mit Sarkoidose durch, die im Zeitraum 2002 bis 2011 in unserer Klinik behandelt wurden. Für die Analyse wurden die vorhandenen Daten der Bodyplethysmografie (Masterscreen Body/Diff® CareFusion, Germany), der Echokardiografie (Vivid7®, GE Medical Systems, Solingen, Germany) und aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung (Swan-Ganz-Catheter, Smith Medical, Grasbrunn, Germany, IntelliVue MP70 (M8007A)®, Philipps Medizinsysteme, Böblingen, Germany) berücksichtigt. Die Bodyplethysmografie wurde gemäß des ERS-Statements [27] durchgeführt. Wir analysierten die Vitalkapazität (VC), die forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), den Tiffeneau-Index, die totale Lungkapazität (TLC), das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), das Residualvolumen (RV) sowie den Transferfaktor für Kohlenmonoxid (DLCO). Die Erfassung der funktionellen Kapazität mittels 6-Minuten-Gehtest war gemäß des ATS-Statements erfolgt [28]. Eine Echokardiografie war bei klinischem Verdacht auf pulmonale Hypertonie erfolgt. Nach nicht-invasiven echokardiografischen Kriterien wurde von einer pulmonalen Hypertonie ausgegangen, wenn der systolische rechtsventrikuläre Druck (RVSP)  $\geq$  35 mmHg über ZVD war. Bei einigen Patienten war nach klinischem Ermessen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie aufgrund der vorher durchgeführten Echokardiografie und/oder des klinischen Verdachts eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) durchgeführt worden.

Wir verglichen bei Patienten mit einem RVSP einerseits  $\geq$  35 mmHg und andererseits  $<$  35 mmHg die Daten der Bodyplethysmografie und Blutgasanalyse.

Die statistische Analyse erfolgte mittels t-Test für zwei unabhängige, normalverteilte Stichproben unter Verwendung des Programms Microsoft® Office Excel 2003. Dieses Verfahren wurde zum Vergleich der Mittelwerte der erfassten Parameter von Patienten mit RVSP  $>$  und  $\leq$  35 mmHg angewandt. Zur Untersuchung der Verteilung zweier Merkmale zwischen diesen beiden Gruppen wurde der Fisher's exact Test unter Verwendung des Programms Statistica, Version 9 (Lizenzschlüssel: JKK1027735025AR-X, ©StatSoft, Inc.1984–2010), herangezogen. Bei beiden Testverfahren galt ein p-Wert  $<$  0,05 als statistisch signifikant. Die Korrelation wurde nach Spearman berechnet. Ein Einverständnis der lokalen Ethikkommission wurde eingeholt.

**Tab. 1** Charakteristika der Patienten mit Sarkoidose (n = 123). PD = Primär-diagnose.

Geschlecht n (%)	61/62 (49,6/50,4%)	
Alter (Jahre)	MW $\pm$ SD	
Alter bei PD Sarkoidose	47,3 $\pm$ 13,3	
Alter bei PD pulmonale Hypertonie	61,6 $\pm$ 13,5	
Manifestationen	n	%
Lunge	73	59,4
Lymphknoten	51	41,5
Auge	7	5,7
Haut	3	2,4
Hirn	1	0,8
Herz	1	0,8

Parameter (Einheit)	Mit Lungenparenchyembefall		Ohne Lungenparenchyembefall		P
	N	MW±SD	N	MW±SD	
VC (% v. Soll)	65	91 ± 17	35	88 ± 20	0,49
FEV <sub>1</sub> (% v. Soll)	64	87 ± 19	35	80 ± 23	0,08
FEV <sub>1</sub> /VC (% v. Soll)	62	97 ± 10	35	90 ± 13	0,002
ITGV (% v. Soll)	60	92 ± 22	32	91 ± 19	0,77
RV (% v. Soll)	62	94 ± 30	32	99 ± 32	0,44
TLC (% v. Soll)	63	90 ± 15	35	91 ± 15	0,95
DLCO-VA(% v. Soll)	50	94 ± 17	26	93 ± 19	0,76

**Tab. 2** Lungenfunktion in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Lungenparenchyembefalls.

Parameter (Einheit)	RVSP < 35 mmHg		RVSP ≥ 35 mmHg		P
	N	MW±SD	N	MW±SD	
VC (% v. Soll)	94	91 ± 17	6	62 ± 18	<0,001
FEV <sub>1</sub> (% v. Soll)	93	87 ± 19	5	54 ± 20	<0,001
FEV <sub>1</sub> /VC (% v. Soll)	92	96 ± 11	5	82 ± 21	0,01
ITGV (% v. Soll)	88	91 ± 17	4	86 ± 15	0,68
RV (% v. Soll)	90	95 ± 26	4	106 ± 15	0,40
TLC (% v. Soll)	93	91 ± 14	5	78 ± 7	0,05
DLCO-VA(% v. Soll)	72	97 ± 15	4	74 ± 27	<0,01

**Tab. 3** Bodyplethysmografie der Patienten mit Sarkoidose in Abhängigkeit vom RVSP.

Parameter (Einheit)	RVSP < 35 mmHg		RVSP ≥ 35 mmHg		p
	N	MW±SD	N	MW±SD	
Gehstrecke (m)	17	490 ± 81	2	423 ± 251	n.s.
PO <sub>2</sub> Ruhe (mmHg)	15	84 ± 12	2	65 ± 7	0,04
pCO <sub>2</sub> Ruhe (mmHg)	13	36 ± 2	2	41 ± 16	0,26
SO <sub>2</sub> Ruhe (%)	17	96 ± 1	2	93 ± 3	<0,01
pO <sub>2</sub> Belastung (mmHg)	16	83 ± 11	1	54 ± 0	–
pCO <sub>2</sub> Belastung (mmHg)	13	37 ± 3	1	49 ± 0	–
SO <sub>2</sub> Belastung (%)	17	96 ± 1	2	83 ± 3	<0,001

**Tab. 4** Gehstrecke und Blutgase bei Patienten mit Sarkoidose.

## Ergebnisse

▼  
**Tab. 1** zeigt die anthropometrischen Daten sowie das Befallsmuster der Patienten mit Sarkoidose. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 47 ± 13 Jahren. Das Alter bei Primärdiagnose der pulmonalen Hypertonie lag bei 61,6 ± 13,5 Jahren. Eine geschlechtsspezifische Häufung der Erkrankung lag nicht vor (50,4% weiblich). 59,4% der Patienten wiesen einen Befall des Lungenparenchyms auf. Bei 40,6% der Patienten fand sich kein fassbarer Parenchyembefall. 41,5% aller Patienten hatten einen Lymphknotenbefall, 7 Patienten hatten einen Befall des Auges, je ein Patient litt unter einer Herz- und Hirnbeteiligung. VC, FEV<sub>1</sub>, TLC, ITGV und TLCO-VA waren in den Gruppen mit und ohne Lungenparenchyembefall nicht signifikant unterschiedlich (**Tab. 2**). Nach echokardiografischen Kriterien ergab sich für das Sarkoidose-Kollektiv eine PH-Prävalenz von 5,7%. Das Alter bei Diagnose der PH lag bei 61,6 ± 13,5 Jahren. Die männlichen Patienten, die in der Folge eine PH entwickelten, waren bei Diagnose der Sarkoidose mit 66,8 ± 11,5 signifikant älter ( $p < 0,05$ ) als die männlichen Patienten, die keine PH entwickelten (47,1 ± 13,8). Für die weiblichen Patienten mit PH (46,6 ± 12,4) und ohne PH (45,4 ± 13,3) ( $p = 0,86$ ) lag bei Primärdiagnose der Sarkoidose kein signifikanter Altersunterschied vor.

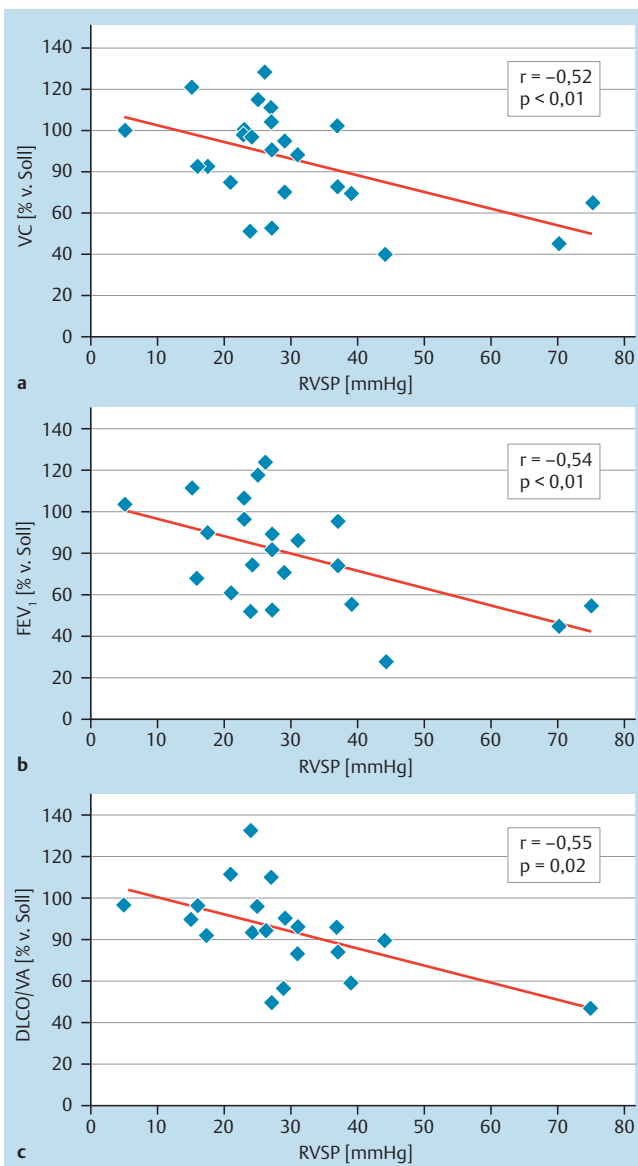
Die Höhe des RVSP (MW ± SD) unterschied sich in den Gruppen mit (RVSP = 26 ± 9) und ohne Lungenparenchymanifestation

(RVSP = 35 ± 21) nicht signifikant voneinander ( $p = 0,2$ ). Bei den Patienten mit RVSP > 35 mmHg, war der RVSP in der Gruppe der Patienten ohne Lungenparenchyembefall (RVSP = 65 ± 19) signifikant höher als in der Gruppe mit Lungenparenchyembefall (RVSP = 38 ± 1) ( $p = 0,03$ ).

Die Patienten mit PH hatten signifikant niedrigere Werte für die Vitalkapazität, FEV<sub>1</sub>, Tiffeneau-Index und den Transferfaktor als die Patienten ohne PH (**Tab. 3**). Totale Lungenkapazität, Residualvolumen und intrathorakales Gasvolumen unterschieden sich nicht signifikant.

Ein Sechs-Minuten-Gehtest war bei 19 Patienten mit Sarkoidose durchgeführt worden. Während die Gehstrecke bei den Patienten mit pulmonaler Hypertonie nur im Trend niedriger war (**Tab. 4**), so zeigten die Patienten mit PH dagegen signifikant niedrigere Werte für den Sauerstoffpartialdruck (in Ruhe) und die Sauerstoffsättigung (Ruhe und Belastung) (**Tab. 4**). VC, FEV<sub>1</sub>, Transferfaktor sowie pO<sub>2</sub> unter Belastung und SO<sub>2</sub> unter Belastung korrelierten signifikant negativ mit der Höhe des RVSP (**Abb. 1–2**).

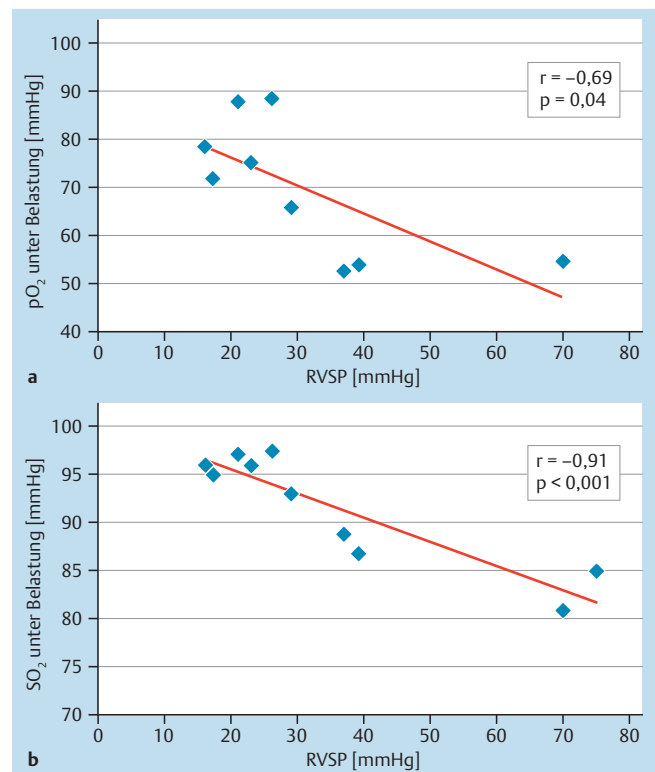
Von den 123 Patienten waren 70 Echokardiografien zur Auswertung verfügbar. **Tab. 5** zeigt die Echokardiografie-Daten. Die Patienten mit PH hatten mit 29 ± 4 cm<sup>2</sup> eine signifikant ( $p < 0,05$ ) größere rechtsatriale Fläche als die Patienten ohne PH (17 ± 5 cm<sup>2</sup>). Die systolische linksventrikuläre Funktion war normal und unterschied sich nicht zwischen den Patienten mit und ohne



**Abb. 1** Korrelation von rechtsventrikulärem systolischem Druck RVSP mit Parametern der Lungenfunktion. **a** Korrelation von rechtsventrikulärem systolischem Druck (RVSP) (mmHg) mit Vitalkapazität (VC) % v. Soll). **b** Korrelation von rechtsventrikulärem systolischem Druck (RVSP) (mmHg) mit forciertem Einsekunden-Volumen (FEV<sub>1</sub>) % v. Soll). **c** Korrelation von rechtsventrikulärem systolischem Druck (RVSP) (mmHg) mit Transferfaktor (DLCO-VA) % v. Soll).

rechtsventrikuläre Druckerhöhung. Die Werte des transmitralen-Einstromprofils (E/A) ( $p=0,68$ ) sowie der Quotient (E/E') ( $p=0,54$ ) aus frühem transmitralem Einstrom (E) und dem frühen Anteil der mittels Gewebedoppler erfassten Geschwindigkeit des Mitralklappenrings (E') unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne PH.

Bei sechs Patienten, welche echokardiografisch einen RVSP  $\geq 35$  mmHg aufwiesen, wurde eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt (Tab. 6). Vier Patienten wiesen einen mPAP  $> 25$  mmHg auf, ein Patient von 23 mmHg (Borderline-PH). Durchschnittlich lag der mPAP bei  $36,5 \pm 16,5$  mmHg. Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) sowie der zentrale Venendruck (ZVD) waren bei diesen Patienten mit  $396 \pm 235$  dyn  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup> bzw.  $12 \pm 3$  mm Hg erhöht, Herzzeitvolumen (HZV) und Herz-



**Abb. 2** Korrelation von rechtsventrikulärem systolischem Druck RVSP mit Blutgasen unter Belastung. **a** Korrelation von rechtsventrikulärem systolischem Druck (RVSP) (mmHg) mit Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub> unter Belastung) (mmHg). **b** Korrelation von rechtsventrikulärem systolischem Druck (RVSP) (mmHg) Sauerstoffsättigung unter Belastung (SO<sub>2</sub> unter Belastung) (%).

index (CI) waren mit  $4,6 \pm 1,1$  l/min bzw.  $2,4 \pm 0,4$  l/min/m<sup>2</sup> leicht reduziert (Tab. 6).

Tab. 7 zeigt Laborwerte der Patienten mit Sarkoidose.

## Diskussion

Bei der Sarkoidose finden wir eine vergleichbare Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie und des Erkrankungsalters wie bei einem publizierten japanischen Kollektiv [4], jedoch ein selteneres Vorkommen als in einem überwiegend afroamerikanischen Kollektiv [5]. Dies könnte Folge des unterschiedlichen genetischen Hintergrunds sein. In den USA wurde eine Häufung von Erkrankungsfällen beim weiblichen Geschlecht [5, 25], in Japan ein ausgeglichenes Verhältnis mit eher einem überwiegenden Befall beim männlichen Geschlecht festgestellt [4]. In der vorliegenden Untersuchung konnte dies nicht beobachtet werden. Dies unterstreicht die Bedeutung des für die klinische Präsentation der Sarkoidose relevanten ethnischen und möglicherweise genetischen Hintergrundes.

Die Abschätzung der Prävalenz der pulmonalen Hypertonie in diesem Kollektiv ist, bedingt durch die Einschränkungen, die der retrospektive Ansatz der Analyse mit sich bringt, ungenau. Die Durchführung einer Echokardiografie war nicht bei jedem Patienten, sondern bei klinischem Verdacht vorgesehen und somit bei 70 von 123 Individuen erfolgt. Der alleinigen echokardiografischen Evaluierung kann die pulmonale Hypertonie unter Umständen entgehen [5, 29, 10]. Nicht bei allen Patienten, sondern bei 6 von 7 mit einem echokardiografisch ermittelten rechtsven-

Parameter (Einheit)	RVSP < 35 mm Hg		RVSP ≥ 35 mm Hg		
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	P
Trikuspidalklappeninsuffizienz ja/nein	17/46		7/0		
RVSP (mmHg)	17	23 ± 6	7	50 ± 18	< 0,001
RA-Fläche	4	17 ± 5	3	29 ± 4	< 0,05
TAPSE (mm)	20	24 ± 3	3	20 ± 5	0,09
RVOT AccT	34	120 ± 23	4	78 ± 34	< 0,01
E/A)	7	1,1 ± 0,4	3	1,0 ± 0,4	0,68
E/E' LV	47	8,2 ± 3,8	2	6,5 ± 1,4	0,54
LVEF (%)	34	63 ± 10	4	64 ± 6	0,89

**Tab. 6** Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Patienten mit Sarkoidose, bei denen aufgrund der vorausgehenden Echokardiografie oder des klinischen Verdachts auf pulmonale Hypertonie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte.

Parameter (Einheit)	keine PH		PH	
	N	MW ± SD	N	MW ± SD
mPAP (mmHg)	1	20	6	37 ± 16
PCWP (mmHg)	0	–	6	12,5 ± 3
PVR (dyn x sec x cm <sup>-5</sup> )	0	–	6	396 ± 235
Herzindex (l/min/m <sup>2</sup> )	0	–	6	2,4 ± 0,4
ZVD (mmHg)	1	6 ± 0	6	12 ± 3

trikulären systolischen Druck  $\geq 35$  mmHg war eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung erfolgt. Die invasive Messung bestätigte in 4 Fällen eine manifeste PH mit  $mPAP \geq 25$  mmHg, in einem Fall zeigte sich eine Borderline-PH mit einem  $mPAP$  23 mmHg. Hämodynamisch war die pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose leicht- bis schwergradig. Es fand sich ein eingeschränkter Herzindex und echokardiografisch im Vergleich zu den Patienten ohne PH eine signifikante Vergrößerung des rechten Vorhofes. Möglicherweise ist der unterschiedliche Schweregrad auf unterschiedliche zugrunde liegende pathophysiologische Manifestationstypen zurückzuführen [3,25,30,31]. Hämodynamisch wurde sowohl über eine prä- als auch postkapilläre pulmonale Hypertonie berichtet [10]. Die systolische linksventrikuläre Funktion der hier untersuchten Patienten war normal und unterschied sich nicht in den Gruppen mit und ohne pulmonal-arterielle Druckerhöhung. Das höhere Alter bei PH-Manifestation könnte durchaus ein Hinweis auf die mögliche Rolle einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion sein. Interessanterweise waren die männlichen Patienten, die eine PH entwickelten, bei Primärdiagnose der Sarkoidose bereits signifikant älter als männliche Patienten, die später keine PH entwickelten. Für die weiblichen Patienten traf dies hingegen nicht zu. Die echokardiografischen Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion aus dem transmitralen Flussprofil sowie der Gewebedoppleruntersuchung des Mitralklappenringes, E/A und E/E', unterschieden sich in den Gruppen mit und ohne PH nicht signifikant. Bei einem Patienten lag der in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessene pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (PAWP)  $> 15$  mmHg. Eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion sollte im Einzelfall auch bei Sarkoidose als Ursache einer pulmonalen Hypertonie in Betracht gezogen und ggf. ausgeschlossen werden. Die Daten des hier untersuchten Kollektivs lassen es jedoch nicht zu, die PH bei der Mehrzahl der Patienten auf eine diastolische Dysfunktion zurückzuführen.

**Tab. 5** Echokardiografie bei Patienten mit Sarkoidose (n = 70). Anmerkung: Bei 46 Patienten war keine Trikuspidalklappeninsuffizienz nachweisbar und somit der RVSP nicht abschätzbar. Das Fehlen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz macht das Vorliegen einer PH unwahrscheinlich, schließt diese jedoch nicht aus.

Als Ursachen für eine PH bei Sarkoidose wurde bislang eine Beeinträchtigung des Kapillarbettes [31,32], eine lokale selektive Vasokonstriktion [31], eine Gefäßkompression [3,33], eine portale Hypertension [34], PVOD [35], aber auch eine spezifische Vasculopathie arterieller und venöser Gefäße diskutiert [3,36]. Darüber hinaus wurden vaskulitische Phänomene und thromboembolische Veränderungen berichtet [37]. Die Beziehung von hämodynamischer Beeinträchtigung und lungenfunktioneller Einschränkung wurde bislang widersprüchlich diskutiert. So wurden neben einer PH, deren hämodynamisches Ausmaß mit dem Schweregrad einer Einschränkung spirometrisch erfasster Parameter wie  $FEV_1$  und VC assoziiert ist [25], auch Formen beschrieben, bei denen die PH nicht mit dem Ausmaß radiologischer Veränderungen [25] und dem Schweregrad der Ventilationsstörung korreliert [3]. In einer kürzlich publizierten Arbeit berichteten Pabst et al. von Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Sarkoidose und untersuchten den Zusammenhang von Hämodynamik und radiologischem Befall, nicht aber den Zusammenhang von pulmonaler Hypertonie und Ventilationsstörung [26]. Zudem besteht auch zwischen dem Ausmaß radiologischer Veränderungen und der Einschränkung der Lungenvolumina keine enge Korrelation [38]. In anderen Arbeiten wurden nur spirometrische Größen, nicht aber Bodyplethysmografie-Parameter wie intrathorakales Gasvolumen (ITGV) und TLC analysiert. In dem hier untersuchten Kollektiv unterschieden sich bei Patienten mit und ohne Lungenparenchymmanifestation  $FEV_1/VC$ , nicht aber VC,  $FEV_1$ , TLC, ITGV oder RV. Da die Höhe des RVSP aller Patienten mit Sarkoidose in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden war, andererseits aber bei den Patienten mit RVSP  $\geq 35$  mm Hg der RVSP bei Patienten ohne Lungenparenchyembefall signifikant höher war als bei den Patienten mit RVSP  $\geq 35$  mmHg mit Lungenparenchyembefall, schließen wir, dass das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie nicht an eine Lungenparenchymmanifestation der Sarkoidose gekoppelt sein muss. In dem hier untersuchten Kollektiv fanden sich beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose signifikant niedrigere Werte für die Vitalkapazität,  $FEV_1$ , den Tiffeneau-Index und den Transferfaktor. Die totale Lungkapazität war bei den Patienten mit PH im Trend, nicht aber signifikant niedriger. Für Patienten mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie wurde eine Reduktion der Atemmuskulaturkraft beschrieben [39]. Da in der hier untersuchten Kohorte die Patienten mit PH zwar signifikant niedrigere Werte für die Vitalkapazität und die  $FEV_1$  zeigten und die totale Lungkapazität aber nur im Trend niedriger und geringgradig eingeschränkt war, stellt sich die Frage, ob bei den Patienten mit Sarkoidose und PH auch eine Einschränkung der muskulären Kraft der Atempumpe zu einer Einschränkung der Vitalkapazität und der  $FEV_1$  beitragen kann. Da zu wenige

Parameter (Einheit)	RVSP < 35 mmHg		RVSP ≥ 35 mmHg		p
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	
nT-pro-BNP (pg/ml)	1	45 ± 0	5	1210 ± 877	–
Calcium (mmol/l)	98	2,4 ± 0,1	4	2,5 ± 0,1	0,34
Löslicher Interleukin-2-Rezeptor (kU/l)	30	928 ± 365	3	1156 ± 1034	0,40
ACE (IU/l)	65	54 ± 28	3	53 ± 69	0,99
Kreatinin (mg/dl)	100	0,79 ± 0,18	4	0,88 ± 0,25	0,35
TSH (mIU/l)	76	1,62 ± 1,02	1	1,84 ± 0	–

Tab. 7 Laborparameter bei Patienten mit Sarkoidose.

Daten aus der Mundverschlussdruckmessung vorlagen, kann die Funktion der Atempumpe an unserem Kollektiv nicht ausreichend charakterisiert werden. Dies sollte prospektiv untersucht werden.

Bei Sarkoidose mit PH ist bisher trotz an anderer Stelle beschriebener Assoziation mit radiologisch höhergradiger Lungenparenchymschädigung und höherer Sauerstoffsupplementationsdosis kein eindeutiger Zusammenhang der pulmonalen Hypertonie mit einer Hypoxämie belegt worden [31, 40]. Die Korrelation der pulmonalen Hämodynamik mit den Blutgasen war auch von anderen Autoren als schwach beschrieben [32], und es wurde daher diskutiert, ob es sich bei der Sarkoidose-assoziierten PH um die Folge einer anatomischen Beeinträchtigung des Kapillarbettes handeln könnte. Der Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffsättigung in Ruhe und noch deutlicher die belastungsassoziierte Sauerstoffsättigung waren bei unseren Patienten mit pulmonaler Hypertonie signifikant niedriger als bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg. Eine signifikante Korrelation der RVSP-Höhe mit dem Sauerstoffpartialdruck und der Sauerstoffsättigung fand sich jedoch nur unter Belastungsbedingungen.

Die gezeigten Laborwerte sind aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant verschieden. Die Serum-Spiegel für NT-proBNP sowie des löslichen Interleukin-2-Rezeptors waren bei den Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Trend, aber nicht signifikant höher als bei den Patienten ohne PH. Die ACE-Spiegel unterschieden sich nicht in den Gruppen mit und ohne PH (Tab. 7). Auch der Serum-Kreatinin war bei den PH-Patienten im Trend höher, die Serum-Kalzium-Spiegel unterschieden sich nicht.

Therapeutisch ist wegen berichteter Kortikosteroidresponsivität der PH eine Steroidtherapie erwogen worden [41]. Ob bei ausgeprägter Vasculopathie eine spezifische Lungenhochdrucktherapie sinnvoll sein kann, ist ungeklärt. Bisherige Berichte über Therapie-Versuche mit vasoaktiven Medikamenten sind jedoch uneinheitlich. Dies könnte durch eine nicht optimale Patienten-selektion und somit eine Therapie heterogener Kollektive bedingt sein. Für Patienten mit vorwiegend milder pulmonaler Hypertonie und ausgeprägter Ventilationsstörung und Hypoxämie steht auch weiterhin die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Für Patienten mit schwerer PH ohne eindeutigen Bezug zur Lungenfunktions- und Oxygenierungsstörung sollte die Therapie mit vasoaktiven PH-Therapeutika prospektiv mit gut charakterisierten Patientenkollektiven untersucht werden, nachdem Fallserien hier Erfolge berichteten [14–19, 21–24].

### Schlussfolgerung

Häufigkeit und Schwere der PH im hier untersuchten Sarkoidose-Kollektiv entsprechen den Daten japanischer Patienten. Die PH ist seltener und geringgradiger als bei afroamerikanischen Patienten. Bei unseren Patienten war die pulmonale Hypertonie mit dem Schweregrad der Hypoxämie und der Einschränkung von Vitalkapazität und FEV<sub>1</sub>, nicht aber der TLC und einer Lungenparenchymmanifestation assoziiert. Die prospektive Evaluierung spezifischer PH-Therapeutika bei Granulomatosen setzt eine genaue Charakterisierung der Patienten voraus und scheint nur vielversprechend, wenn eine Selektion von Patienten mit vasculopathischer PH erfolgt, bei denen die PH nicht durch eine Ventilationsstörung und Hypoxämie bedingt ist. Bei Patienten mit Sarkoidose und pulmonaler Hypertonie sollte die Funktion der Atempumpe prospektiv untersucht werden.

### Interessenkonflikt

- M. Held hat Honorare für Beratung und Vorträge von Actelion, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Glaxo Smith Kline, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Nycomed, Roche and Servier erhalten. B. Jany hat Honorare für Vorträge und Kongressteilnahme von Actelion, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Intermune and Novartis erhalten. D. Jonas-Klemm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263
- Hoeper MM, Andreas S, Bastian A et al. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* 2011; 154 (Suppl. 01): 45–53
- Nunes H, Humbert M, Capron F et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68–74
- Handa T, Nagai S, Miki S et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246–52.5
- Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2008; 32: 296–302
- Esam H, Alhamad X et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: Clinical features and outcomes in Arab patients. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 86–91

- 7 Shlobin OA, Nathan SD. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. *Eur Respir J* 2012; 39: 1520–33
- 8 Fartoukh M, Humbert M, Capron F et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216–223
- 9 Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P et al. Stage IV Sarcoidosis: comparison of survival with the general population and cause of death. *Eur Respir J* 2011; 38: 1368–1378
- 10 Baughman RP, Engel PJ, Taylor L et al. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078–1085
- 11 Crausman RS, Jennings CA, Tuder RS et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426–435
- 12 Keogh BA, Lakatos E, Price D et al. Exercise testing in patients with interstitial and destructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 76–80
- 13 Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7: 16
- 14 Held M, Schnabel PH, Warth A et al. Pulmonary hypertension in Pulmonary Langerhans' Cell Granulomatosis. *Case Reports in Medicine* 2012; in press
- 15 Kiakouama L, Cottin V, Etienne-Mastroianni B et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis x: long-term improvement with Bosentan. *Eur Respir J* 2010; 36: 202–211
- 16 Le Pavec J, Lorillon G, Jais X et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012; in press
- 17 Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest* 2009; 135: 1455–1461
- 18 Baughman RP, Judson MA, Lower EE et al. Inhaled Iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 110–120
- 19 Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest* 2006; 130: 1481–1488
- 20 Milman N, Svendsen CB, Iversen M et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: acute vasoresponsiveness to inhaled nitric oxide and the relation to longterm effect of sildenafil. *Clin Respir J* 2009; 3: 207–213
- 21 Milman N, Burton CM, Iversen M et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? *J Heart and Lung Transplant* 2008; 27: 329–334
- 22 Judson MA, Highland KB, Kwon S et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 139–145
- 23 Pitsioug GG, Spyros D, Kioumis I et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a role of endothelin receptor antagonists? *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 99–101
- 24 Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ et al. Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 866–872
- 25 Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S et al. Distinctive clinical, radiographic and functional characteristics of patients with sarcoidosis related PH. *Chest* 2005; 128: 1483–1489
- 26 Pabst S, Hammerstingl C, Grau N et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sarcoidosis: the PULSAR single center experience. *Adv Exp Med Biol* 2013; 755: 299–305
- 27 Quanjer PH, Tammeling GJ, Gotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Functional Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5–40
- 28 ATS Statement: Guidelines for the six-minute walking test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117
- 29 Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 108–116
- 30 Chaowalit N, Pellikka A, Decker PA et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1269–1275
- 31 Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: A review. *Respirology* 2011; 16: 69–77
- 32 Emiril C, Sobol J, Herbert WH et al. The lesser circulation in pulmonary fibrosis secondary to sarcoidosis and its relationship to respiratory function. *Chest* 1971; 60: 371–378
- 33 Damuth TE, Bower JS, Cho K et al. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 888–891
- 34 Salazar A, Mana J, Sala J et al. Combined pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Respiration* 1994; 61: 117–119
- 35 Jones RM, Dawson A, Jenkins GH et al. Sarcoidosis related pulmonary venoocclusive disease presenting with recurrent haemoptysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 517–520
- 36 Baydur A. Recent developments in the pathophysiological assessment of sarcoidosis: clinical implications. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 499–505
- 37 Ishii A, Hoshii Y, Nakashima T et al. Sarcoidosis with pulmonary hypertension exacerbated by Takayasu-like vessel vasculitis. *Pathol Int* 2011; 61: 546–550
- 38 Boros PW, Enright PL, Quanjer PH et al. Impaired lung compliance DLCO but no restrictive ventilator defect in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 36: 1315–1322
- 39 Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 125–130
- 40 Shorr AF, Helman DL, Davies DB et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783–788
- 41 Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D et al. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 403–407