

**Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Infektiologie und
Pneumologie
Arbeitsbereich ambulante Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Einflüsse des Klimawandels auf Patienten mit Pulmonal-Arterieller Hypertonie –
eine prospektive klinische Studie mittels Accelerometer**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

Andreas Christopher Gebhardt

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Zusammenfassung	V
Summary	VI
1. Einleitung	1
1.1 Klima	1
1.1.1 Klimawandel	1
1.1.2 Überblick über den Einfluss des Klimas auf den menschlichen Körper	4
1.2 Körperliche Aktivität	6
1.3 Krankheitsmodell pulmonale Hypertonie	6
1.3.1 Definition	6
1.3.2 Klinik der pulmonalen Hypertonie	9
1.3.3 Ätiologie	10
1.3.4 Epidemiologie	10
1.3.5 Therapie	11
1.4 Herleitung der wissenschaftlichen Fragestellung	12
2 Patientenkollektiv und Methodik	13
2.1 Ethik	13
2.2 Patientenkollektiv	13
2.3 Studiendesign	14
2.3.1 Accelerometer	14
2.3.2 6-Minuten-Geh-Test	16
2.3.3 Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale	16
2.3.4 Tagebuch	17
2.3.5 Meteorologische Daten	17
2.4 Statistische Analyse	18
3 Ergebnisse	20
3.1 Einfluss von Hitzestress auf körperliche Aktivität und patient self reported outcome	20
3.2.1 Einfluss hoher und niedriger relativer Luftfeuchtigkeit auf die körperliche Aktivität	22
3.2.2 Einfluss von hohem und niedrigem Luftdruck auf die körperliche Aktivität	23
3.2.3 Einfluss der Sonnenscheindauer auf die der körperliche Aktivität	24
3.3.1 Tagebuch-Score an Tagen mit hoher und niedriger relativer Feuchtigkeit	25
3.3.2 Tagebuch-Score an Tagen mit hoher und niedriger mittlerer Temperatur	26
3.3.3 Tagebuch-Score an Tagen mit hohem und niedrigem Luftdruck	27
3.3.4 Tagebuch-Score an Tagen mit langer Sonnenscheindauer und Regentagen	28
3.4 Klinische Messwerte bei Einschluss und bei Studienende nach 6 Monaten	29
3.5 Übersicht der körperlichen Aktivität an Tagen mit meteorologischen Extremwerten	31
3.6 Korrelation von Sechs-Minuten-Geh-Test und körperlicher Aktivität	32
4. Diskussion	33
4.1 Kritische Beurteilung der Methodik und des Studiendesigns	33
4.2 Diskussion der Ergebnisse	34
7 Literaturverzeichnis	38
8 Anhang	42
Danksagung	42
Lebenslauf	43
Publikationsliste	44
Posterpräsentationen	44
Eidesstattliche Erklärung	45

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Aa pO_2	Arterio-alveoläre Sauerstoffpartialdrucksdifferenz
ALK-1	Activin-receptor-like-Kinase-1-Gen
BMP	Bone-morphogenic-protein
BM PR -2	Bone-morphogenic-protein-Rezeptor 2
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
kPa	Kilopascal
m	Meter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRC	Modified Medical Research Council
mPAP	Pulmonalarterieller Mitteldruck
m. ü. NN.	Meter über Normalnull
NYHA	New York Heart Association
NTproBNP	N-terminales pro-Brain-natriuretisches Peptid
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PH	Pulmonale Hypertonie
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
WHO	World Health Organization
6MWT	Sechs-Minuten-Geh-Test

Zusammenfassung

Hintergrund Hitzewellen in den Sommermonaten mit extremen Temperaturen werden häufiger und gehen mit erhöhter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit kardiorespiratorischen Krankheiten einher. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen von klimatischen Faktoren wie Hitzestress (Tageshöchsttemperatur ≥ 25 °C) auf das Befinden und klinische Parameter bei Patienten mit Pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) zu untersuchen.

Methoden 10 PAH-Patienten (NYHA II-III, 6-MWT 287 ± 82 m, sPAP 54 ± 14 mmHg) trugen vom 1. April bis 30. September 2011 täglich tagsüber ein Accelerometer und die Anzahl der Schritte/Tag wurde aufgezeichnet. Zusätzlich wurde ein Symptomtagebuch geführt. Transthorakale Echokardiographie, Sechs-Minuten-Gehtest, NTproBNP und MMRC Dyspnoe Score wurden zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten erhoben.

Ergebnisse An Tagen mit Hitzestress ($\text{Temp}_{\text{max}} \geq 25$ °C) legten die Patienten signifikant weniger Schritte pro Tag zurück als an Tagen mit Wohlfühltemperatur ($\text{Temp}_{\text{max}} < 25$ °C): 4096 ± 832 Schritte/Tag vs. 3764 ± 917 Schritte/Tag; und gaben im Tagebuch ein schlechteres Befinden an; P jeweils $< 0,05$.

Schlussfolgerung Hitzestress ist mit einer Verschlechterung des klinischen Status bei Patienten mit PAH assoziiert. Adaptionstrategien müssen gefunden werden, um die hitzebezogene Morbidität und Mortalität zu senken. Dies muss insbesondere auch Maßnahmen zur therapeutischen Intervention sowie adäquate Raumklimatisierung sowohl im häuslichen Umfeld, als auch im Krankenhaus, beinhalten.

Summary

Background Summer heat waves with temperature extremes are becoming more frequent with growing numbers in morbidity and mortality in patients with respiratory diseases. The aim of this study was to evaluate the ramifications of heat stress (temperature ≥ 25 °C) on the health status of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Methods Ten patients with PAH (NYHA II-III, 6-MWT 287 ± 82 m, sPAP 54 ± 14 mmHg) continuously wore an accelerometer from April 1 to September 30, 2011, and their daily step count was recorded. In addition, patients kept a diary to record data on seven standardized questions regarding their daily symptoms. Echocardiography, 6-minute walk test, NTproBNP, and Modified Medical Research Council Scale (MMRC) were assessed at baseline and at the end of the study after 6 months.

Results On heat-stress days, patients walked significantly less steps per day compared to thermal comfort days (3764 ± 917 steps/day vs. 4096 ± 832 steps/day, respectively, $p < 0,05$), and reported a significant deterioration in patient reported diary ($P < 0,05$).

Conclusions Heat stress is associated with a compromised clinical status in patients with PAH. Adaptation strategies must be implemented to prevent heart-related morbidity, including therapeutic adjustments and adequate room cooling in the patient's home and at the hospital.

1. Einleitung

1.1 Klima

1.1.1 Klimawandel

Der Klimawandel zusammen mit der globalen Erwärmung stellt heute eines der meistdiskutierten Themen überhaupt dar. Seit dem 20. Jahrhundert hat sich die durchschnittliche Temperatur auf der Erde um 0,74 °C erhöht, Gletschereismassen haben sich verringert und der Meeresspiegel erhöht⁴⁵. Aktuell steigt der Meeresspiegel um 3,2 mm pro Jahr⁶⁵.

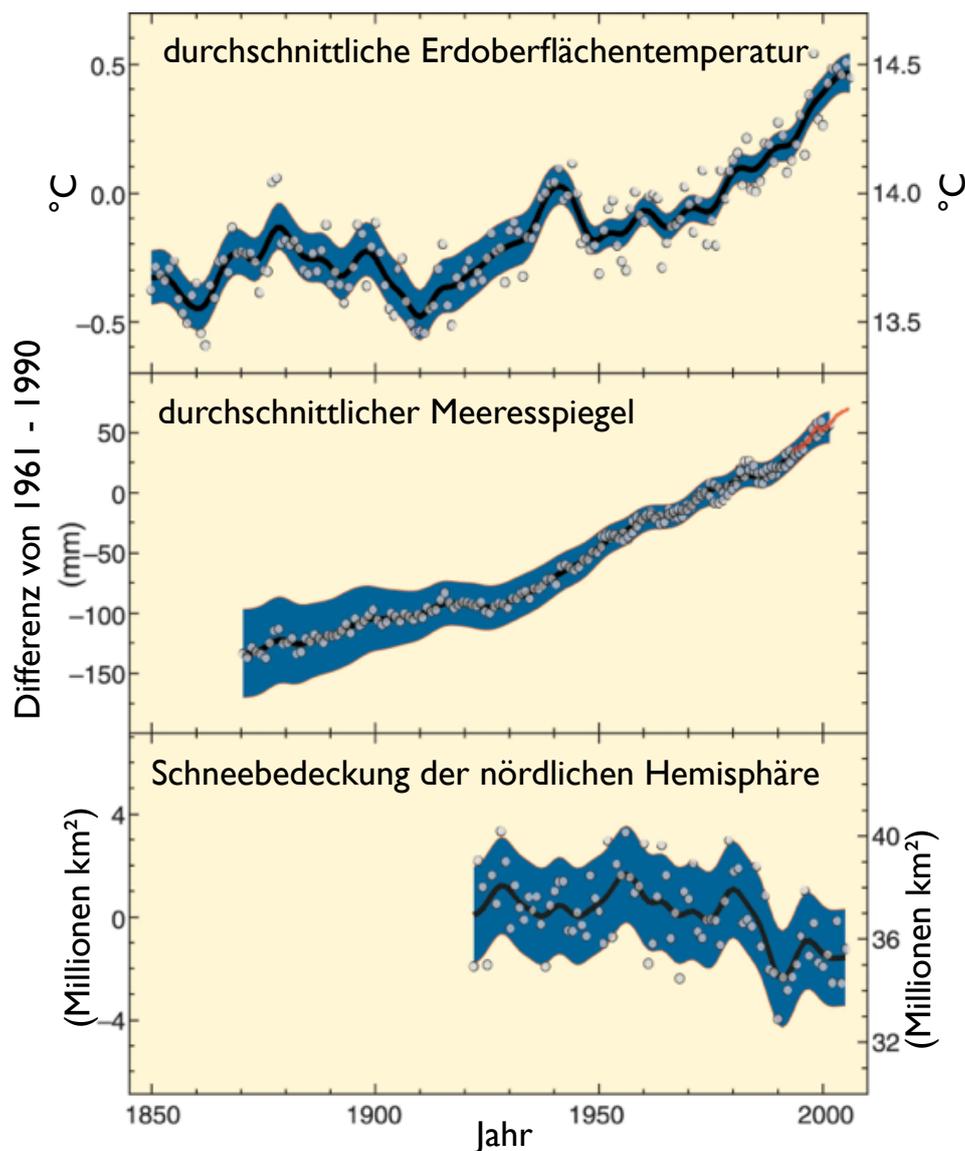
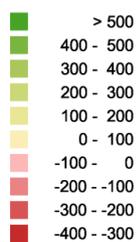


Abbildung 1.1: Verlauf von Erdoberflächentemperatur, Meereshöhe und schneebedeckter Fläche auf der Nordhalbkugel, *Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC), 4th assessment report, Summary for policy makers, 2007.*

Dabei verursacht die Erhöhung der Temperatur auf der Welt in erster Linie zunehmend auftretende Klimaextreme wie zum Beispiel starke Unwetter und extreme Dürren. In Zuge dessen kommt es in manchen Gebieten zu geringeren Niederschlagsmengen mit konsekutiver Versteppung, in anderen zu höheren Niederschlagsmengen¹⁶.

Klimatische
Wasserbilanz
im Zeitraum
2051/2060

Durchschnitt [mm]



Dataset Germany, DWD, PIK
Median, Update: 03.2008
© PIK 2008

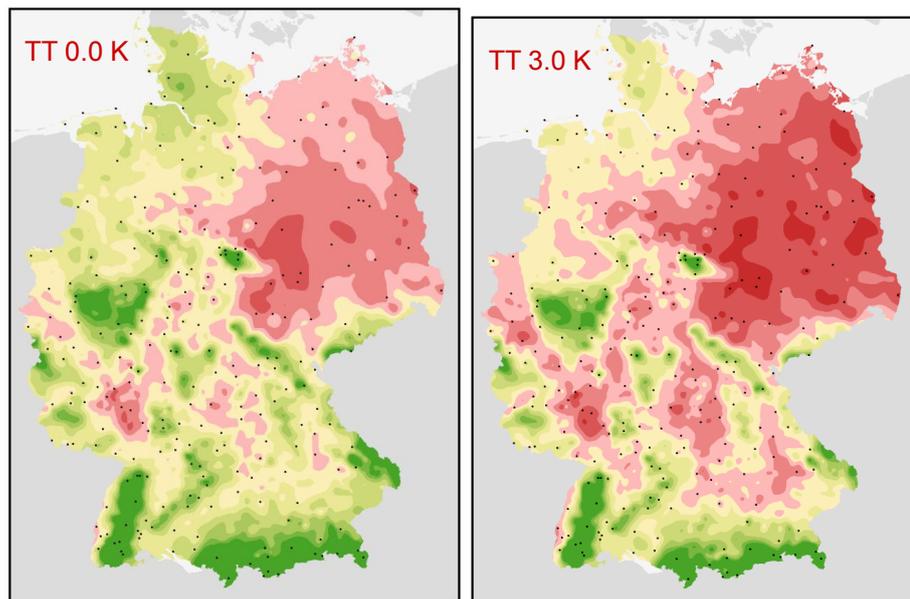


Abbildung 1.2: Projektion der Veränderung der Niederschlagsmengen der Periode 2051/2060 bei einer erwarteten Erwärmung von 0 °C und 3 °C, Deutscher Wetterdienst und Potsdam Institut für Klimafolgenforschung, Update 03.2008.

Der Intergovernmental Panel on Climate Change hat bei seinem vierten Report die verschiedenen Projektionen der erwarteten Klimaentwicklung zusammengefasst. Diese sind in Abbildung 1.3 abgebildet. Die verschiedenen Verläufe resultieren aus unterschiedlichen Szenarien von Umweltverschmutzung und Emissionen sowie der Unsicherheiten der benutzten Klimamodelle. Bislang wurde in wissenschaftlichen Studien dem Klimamodell Szenario A1B die höchste Eintrittswahrscheinlichkeit zugeschrieben¹⁶. Neuere Berechnungen favorisieren angesichts der stärker als gedacht steigenden Industrieabgasmengen die Szenarien der „Representative Concentration Pathways“ Datenbank⁴⁸, abgekürzt mit RCP, speziell das „RCP 8.5-Modul“⁵¹.

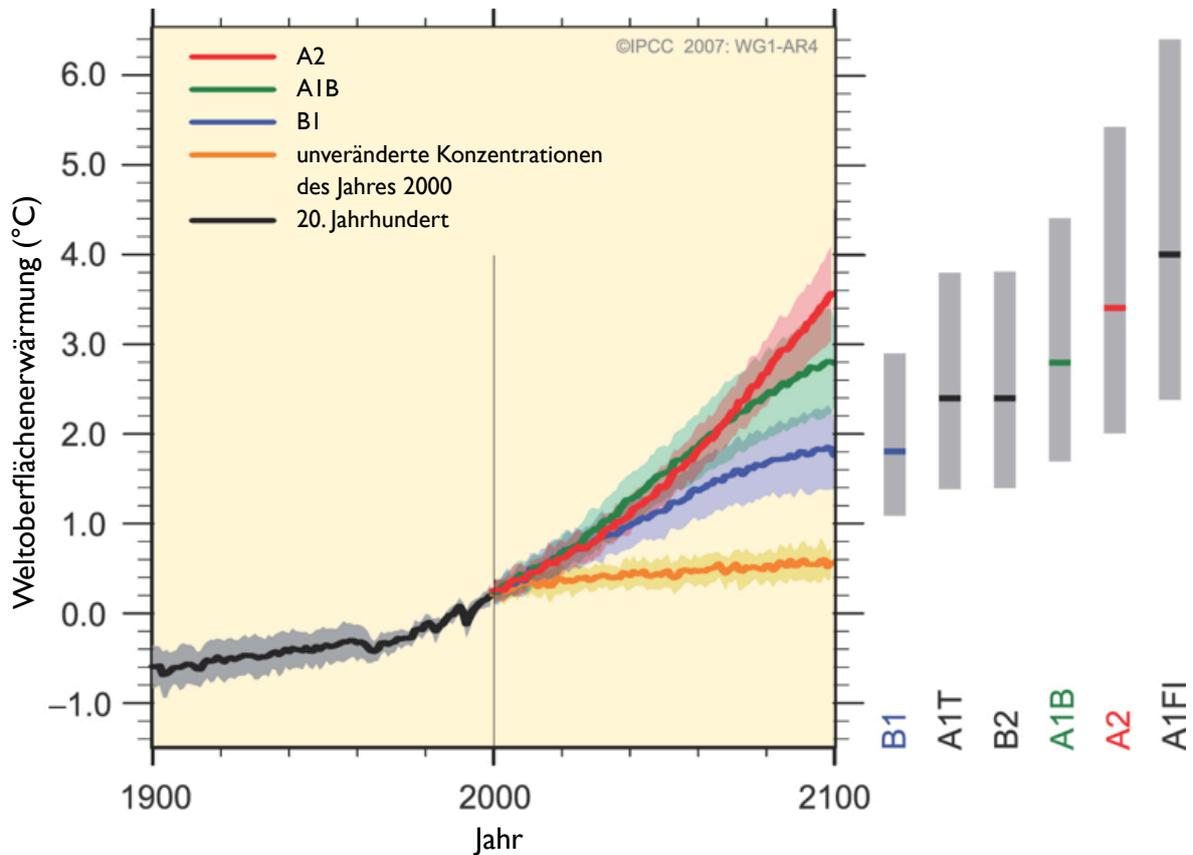


Abbildung 1.3: Globale Temperaturprojektionen für unterschiedliche Emissionsszenarien, *Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC), 4th assessment report, Summary for policy makers, 2007*. Gezeigt ist auf der linken Diagrammhälfte der bisherige Verlauf der Erderwärmung, rechts die Projektionen mit ihren Konfidenzintervallen als grauem Balken im rechten Diagramtteil.

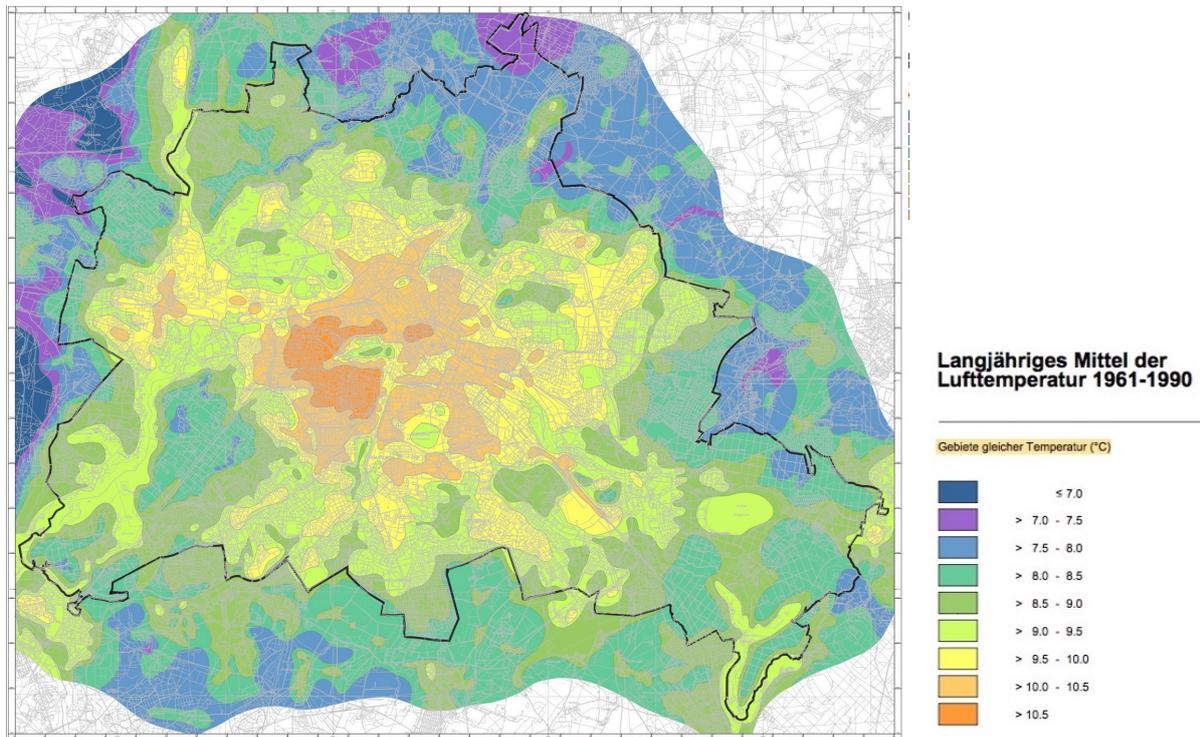


Abbildung 1.4: Temperaturprofil der Metropolregion Berlin, Messungen von 1982, Senatsverwaltung für Stadtentwicklung, 1993

1.1.2 Überblick über den Einfluss des Klimas auf den menschlichen Körper

In den letzten Jahren hat eine Vielzahl von Studien einen Zusammenhang zwischen der Witterung und der menschlichen Sterblichkeit aufweisen können. So ist die Sterblichkeit von Patienten mit Herz- und Kreislauferkrankungen während extremer Hitzewellen, wie beispielsweise im Jahre 2003, erhöht, während sie ein Minimum in einem Temperaturbereich gemäßigter Temperaturen aufweist, welcher allgemein als der „Wohlfühlbereich“ aufgefasst wird³⁸. Grundsätzlich gibt es mehr Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen heißen Sommertemperaturen und dessen Ausmaß auf die menschliche Gesundheit, da hier naturgemäß der Mensch häufiger in Kontakt mit der Umwelt tritt, während dies in den Wintermonaten deutlich seltener vorkommt. Da sich jedoch auch bei niedrigen Temperaturen eine Zunahme der Mortalität verzeichnen lässt, muss hier von indirekten Faktoren, wie zum Beispiel einer Zunahme von Infektionen ausgegangen werden²⁹. Abbildung 1.5 zeigt die pendelnde Mortalitätsentwicklung im Verlauf des Jahres mit einer Senke im Sommer und Anstieg im Winter, jeweils „durchbrochen“ von massiven Ausschlägen während Hitzewellen. Ein weiterer Ausschlag soll laut den Autoren auf eine Influenzaepidemie zurückzuführen sein⁵⁶.

Somit kann man zusammenfassen, dass die Temperatur alleine keinen direkt-proportionalen Zusammenhang mit allgemeiner Mortalität (sogenannter all-cause mortality) zeigt. Vielmehr sind jahreszeitliche Schwankungen, Betonung von Infektionskrankheiten in den Wintermonaten und Hitzewellen in den Sommermonaten wichtig.

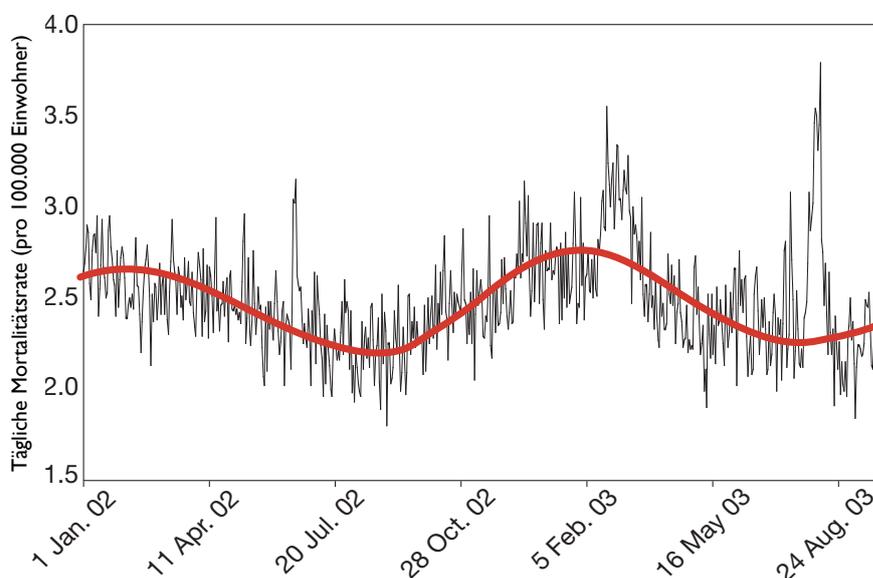


Abbildung 1.5: Tägliche Mortalitätsrate in Baden-Württemberg 2002 bis Herbst 2003. Die rote Linie gibt den Erwartungswert auf Basis eines Gauß-Filters wieder. Schär und Jendritzky, 2004, Nature⁵⁶.

Eine beträchtliche Anzahl von Studien hat bisher den Einfluss von Wetter und Klima auf Patienten und deren Krankheitsverläufe untersucht. So konnte eine Studie aus Quebec, Kanada, zeigen, dass die Mortalität wegen dekompensierter Herzinsuffizienz im Winter höher war als im Sommer¹⁰. Eine italienische Studie zeigte eine gehäufte Inzidenz von tiefen Beinvenenthrombosen im Winter¹⁵.

Jedes Jahr wird im Hochsommer über sogenannte Hitzetote berichtet. Gerade die kritisch kranken Patienten sind besonders gefährdet während Hitzewellen. Gerade Patienten mit chronischen Krankheiten wie Asthma⁵⁷, Diabetes mellitus⁵⁴, COPD⁵⁷, chronischer Herzinsuffizienz²¹ und Koronarer Herzkrankheit²¹, reagieren besonders empfindlich auf klimatische Änderungen. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, zum Beispiel, haben weniger Kapazität, ihr Herzzeitvolumen zu steigern, um Wärme aus dem Körperkern zur Peripherie zu transportieren und somit Wärme abzuleiten^{4,32}.

Gemäß der Kommission „Hitzetote“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften werden Hitzewellen als mehr als drei aufeinander folgende Tage mit einer Temperatur von mehr als 32,2 °C definiert¹⁸. Laut einer anderen Definition ergeben sich die sogenannten Kysely-Tage: Hierunter werden jene Tage verstanden, die in einer mindestens dreitägigen Periode mit einer Tageshöchsttemperatur über 30 °C und einer Tagesminimaltemperatur über 25 °C auftreten³⁶. Allerdings existieren viele weitere Definitionen, was die Interpretation und vor allem den Vergleich von meist epidemiologischen Studien schwierig macht²⁶. Es gilt allerdings zu beachten, dass die hohen Temperaturen nur das auffälligste Merkmal dieser Hitzewellen sind. Während einer Hitzewelle im Jahre 2003 wurden beispielsweise erhöhte Feinstaub- und Ozonwerte⁴⁴ gemessen. Während Perioden mit hohen Temperaturen ließ sich ein Anstieg der Zahl der Krankenhausaufnahmen wegen respiratorischen Problemen beobachten, so zum Beispiel in London, Stockholm und Rom⁴⁶. Während der erwähnten Hitzewelle im Jahre 2003 waren ca. 55.000 zusätzliche Sterbefälle in Europa zu beklagen⁸.

In diesem Zusammenhang wird immer wieder der sogenannte „Harvesting“-Effekt ins Feld geführt. Es handelt es sich um die Vorstellung, dass präfinal morbid, moribunde Patienten, die wahrscheinlich sowieso in den nächsten Wochen verstorben wären, während solcher extremer klimatischer Bedingungen keine Kompensationsmöglichkeit mehr haben und daher eher versterben. Dabei ist zu bedenken, dass diese Tode nicht durch das Klima per se bedingt worden sind, die

Todesursache sich jedoch nicht verändert und somit der Einflussfaktor Hitzewelle den Zeitpunkt im Sinne einer „forwarded mortality“ bedingt²⁹.

Besonders auffällig ist der Einfluss der Witterung auf eine erhöhte Morbidität und Mortalität in den Metropolen. Trotz einer guten Infrastruktur hinsichtlich der medizinischen Versorgung zeigen sich hier besonders während Hitzeperioden starke Anstiege der Mortalität, so zum Beispiel in Berlin, und hier besonders in den Stadtteilen mit hoher Bebauungsdichte wie Mitte und Kreuzberg-Friedrichshain¹¹. Für Stadtteile mit relativ hohem Grünflächenanteil wie Spandau und Köpenick lässt sich dementsprechend eine niedrigere Mortalität finden¹¹. Im Rahmen der Hitzewellen von 1995 und 1999 in Chicago, USA, wurden Faktoren untersucht, die mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko verbunden waren. So war retrospektiv vor allem die Versorgung mit Klimaanlage ein protektiver Faktor (Odds Ratio 0,2)^{57,49}.

1.2 Körperliche Aktivität

Der Sechs-Minuten-Geh-Test hat sich als valides Messinstrument der Therapiekontrolle und Schweregradeinteilung bei vielen kardiopulmonalen Erkrankungen etabliert. Die Durchführung ist allerdings personalintensiv und stets nur eine Momentaufnahme eines fluktuierenden Krankheitsverlaufes.

Für Patienten mit Pulmonaler Hypertonie wurde für den Sechs-Minuten-Geh-Test eine prognostische Relevanz gefunden. So haben Patienten, die eine Gehstrecke von weniger als 332 Metern in sechs Minuten erreichen eine signifikant höhere Mortalität als diejenigen, die eine bessere Gehdistanz aufweisen⁴⁷. Bei Patienten mit COPD konnte gezeigt werden, dass das Maß der körperlichen Alltagsaktivität mit den Ergebnissen im Sechs-Minuten-Geh-Test korreliert^{52,3}. Gesunde alte Menschen mit hoher körperlicher Alltagsaktivität haben eine geringere Gesamtmortalität⁴¹, eine bessere diastolische linksventrikuläre Funktion und eine reduzierte systemische Inflammation⁶⁴.

1.3 Krankheitsmodell pulmonale Hypertonie

1.3.1 Definition

Die pulmonale Hypertonie ist ein Sammelbegriff für eine Vielzahl schwerer Erkrankungen der Lungenstrombahn, die durch einen Anstieg von Druck und

Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf gekennzeichnet sind. Auf dem Weltkongress 2008 in Dana Point, Kalifornien, wurde eine Klassifikation verfasst und auf dem Weltkongress 2013 in Nizza größtenteils weitergeführt, welche die Krankheit nach pathophysiologischen und klinischen Merkmalen grob in fünf Gruppen unterteilt: 1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH); 2. Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung; 3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und / oder Hypoxie; 4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), und 5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus, meist sehr seltene Formen der pulmonalen Hypertonie²⁰.

Eine pulmonale Hypertonie liegt per definitionem bei einem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) von mehr als 25 mmHg vor.

Zur Einschätzung des Schweregrades wird klinisch die funktionelle Klassifikation (Tabelle 1.2) der pulmonalen Hypertonie benutzt, und mithilfe von Untersuchungsergebnissen aus Spiroergometrie, Blutgasanalysen, Echokardiografie, Sechs-Minuten-Geh-Test⁴⁷ und Rechtsherzkatheteruntersuchungen kann eine Aussage über die Prognose getroffen werden²⁰.

Tabelle 1.1: Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Nizza 2013)

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

Tabelle 1.2: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Klasse 1 Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
Klasse 2 Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
Klasse 3 Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
Klasse 4 Patienten mit pulmonaler Hypertonie die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt

1.3.2 Klinik der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist eine Erkrankung, die aufgrund der schleichenden Progredienz und der uncharakteristischen Symptomatik zu Anfang nur schwer zu erkennen ist²⁵. Leitsymptom ist eine progrediente Belastungsdyspnoe, verbunden mit Abgeschlagenheit, rascher Ermüdbarkeit und Schwäche. Weitere Symptome sind pektanginöse Schmerzen unter Belastung, Palpitationen und Synkopen. Die Patienten werden wegen dieser untypischen Beschwerden häufig erst sehr spät in spezialisierte Zentren überwiesen⁶³. Die häufigste initiale Fehldiagnose ist das Asthma bronchiale (bei ca. 30%)¹⁹ und häufig wird die korrekte Therapie erst nach zwei oder mehr Jahren eingeleitet²⁵.

Für die Entwicklungsländer wird eine deutlich höhere Prävalenz der pulmonalen Hypertonie angenommen, da dort Erkrankungen wie Schistosomiasis, Sichelzellen-Anämie, HIV-Infektion, Leberzirrhose oder angeborene Herzfehler Lungenstrombahnkomplikationen mit sich bringen können^{23,59}. Zurzeit wird von der WHO ein Programm der „Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases“ durchgeführt, welches die frühzeitige Erkennung und Behandlung der Krankheit fördern soll^{5,23}. Die Volksrepublik China hat bereits eine nationale Erhebung unternommen³¹.

In Deutschland ist das Compera-Register intiiert worden. Nach einer aktuellen Publikation der Registerdaten hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 71 Jahren bei einem im internationalen Vergleich eher hohen Anteil männlicher Patienten (41% männlich). Bei Einschluss in das Register waren 90% der Patienten in der NYHA Klasse III oder IV.

1.3.3 Ätiologie

Bereits die Klassifikation der WHO vom 5. Weltkongress zur pulmonalen Hypertonie im Jahre 2013 gibt eine grobe Einteilung der Genese. So ist die erste Gruppe, die pulmonal-arterielle Hypertonie, unterteilbar in eine idiopathische und eine hereditäre. In den letzten Jahren wurde der Pathomechanismus dieser früher als primär bezeichneten Form immer weiter aufgeschlüsselt, ist jedoch weiterhin nicht vollends verstanden²⁴. Es konnte gezeigt werden, dass eine heterozygote Mutation des „bone-morphogenic-protein-receptor-2“-Gens mit unvollständiger Penetranz ein wichtiger prädisponierender Faktor für die familiäre pulmonale Hypertonie ist. Zwar entwickelten nur 20% der Gendefekträger die Krankheit. Die Mutation kann allerdings bei mehr als 70% der Patienten mit familiärer pulmonaler Hypertonie nachgewiesen werden⁶². Die geringe Anzahl der erkrankten Gendefekträger legt nahe, dass für den Ausbruch der Krankheit weitere Faktoren verantwortlich sind wie andere Gendefekte oder die Exposition gegenüber Stimuli wie Toxinen. Tatsächlich konnte ein Zusammenhang mit der Einnahme von Amphetamin-ähnlichen Anorektika wie Fenfluramin, Dexfenfluramin und Aminorex gefunden werden¹⁷. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass BMPR2-mutierte Individuen deutliche pulmonalarterielle Druckerhöhungen zeigen, wenn ihnen intravenös Serotonin verabreicht wird, sogar noch verstärkt unter hypoxischen Zuständen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Serotonin den Signalweg des BMP über Smad-Proteine unterdrückt³⁹. Dies würde auch einen Hinweis auf den Mechanismus der Anorektika-induzierten Fälle geben, da diese potente Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer sind⁶¹.

1.3.4 Epidemiologie

Die einzelnen Unterformen der pulmonalen Hypertonie haben unterschiedliche Inzidenzen. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist es schwierig, verlässliche epidemiologische Daten zu nennen. Zuletzt wurde für den Großraum Paris, wo sich ein großes Zentrum für pulmonale Hypertonie befindet, eine Prävalenz von 25 pro

Million genannt, für andere Gebiete in Frankreich wird von 15 Fällen pro Millionen Einwohner gesprochen²². Eine Studie aus Chicago zeigte, dass die Betroffenen erst sehr spät zu spezialisierten Zentren geschickt werden. So wurden 80% erst in NYHA Stadium III und IV eingewiesen⁶³. Die in den Industrienationen häufigste Form ist die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Sie tritt bei circa 0,1-0,5% der Patienten mit akuten pulmonalen Thromboembolien auf. Unter den Patienten, die das initiale thromboembolische Ereignis nicht bemerken, da es häufig asymptomatisch verläuft, könnte die Inzidenz noch höher liegen^{37,9}.

1.3.5 Therapie

Die Therapie der pulmonalen Hypertonie richtet sich einerseits nach der Genese, andererseits auch nach dem Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung. Prinzipiell sollte die Betreuung in einer spezialisierten Einrichtung erfolgen. Einen besonderen Stellenwert nimmt im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen das dort durchgeführte körperliches Training ein⁶. Weitere Allgemeinmaßnahmen umfassen die sichere Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen sowie die regelmäßige Influenza- und Pneumokokkenschutzimpfungen, Diuretika und die Sauerstofflangzeittherapie. Ebenso konnte ein positiver Effekt einer oralen Antikoagulation bei der pulmonalen Hypertonie des hereditären und idiopathischen Typs gezeigt werden. Obwohl exakte Studien diesbezüglich für die anderen Formen der pulmonalen Hypertonie fehlen, sollten diese auch oral antikoaguliert werden, sofern es nicht kontraindiziert ist³³.

Im Rahmen der Diagnostik wird eine Akuttestung mit Vasodilatoren zur Überprüfung einer pulmonalen Vasoreagibilität durchgeführt. Falls diese positiv ausfällt (bei circa 10% der Patienten, den sogenannten Respondern), ist die Behandlung mit hochdosierten Kalzium-Kanal-Blockern indiziert⁵³.

Für Prostazyklin konnte ein positiver Effekt auf den pulmonalarteriellen Widerstand nachgewiesen werden, weshalb die Therapie mit intravenöser Infusion von Epoprostenol (Flolan®) über eine Pumpe lange Zeit Mittel der Wahl war⁴². Nachteil war, wegen der geringen Halbwertszeit von Prostazyklin, die Notwendigkeit einer ständigen Infusion, da diese mit Infektionen assoziiert war und bereits nach kurzer Unterbrechung die Wirkung abrupt sistierte⁴³. Mittlerweile sind weitere Derivate des Prostazyklins verfügbar, die oral, subkutan oder inhalativ verabreicht werden können. Die Wirksamkeit dieser Substanzen, oralem Beraprost-Natrium¹³, subkutan appliziertem Treprostinil⁵⁸ und inhalativem Iloprost⁵⁰, konnte in Studien

nachgewiesen werden. Eine neuere Wirkstoffklasse bilden die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten⁴⁰. Studien konnten zeigen, dass diese einen positiven Effekt auf die Belastbarkeit der Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben⁵⁵. Eine weitere Wirkstoffklasse bilden die Phosphodiesterase-5-Hemmer, welche den Effekt von in der Lungenstrombahn vorhandenem Stickstoffmonoxid verstärken, indem sie den Abbau seines Second-Messenger, dem zyklischen Guanosinmonophosphat, verhindern. Studien haben nachweisen können, dass Sildenafil einen positiven Effekt auf den Sechs-Minuten-Gehtest und die Ein-Jahres-Überlebensrate hat (95%)¹².

Bisher ist die Datenlage für Kombinationstherapien noch unzureichend, letzte Studien zeigten aber eine hohe Sicherheit und verbesserte Behandlungsergebnisse⁶⁰, sodass nach neuester Empfehlung sogar die primäre Kombinationstherapie eine Option der Wahl darstellt¹⁴.

1.4 Herleitung der wissenschaftlichen Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll klinisch die Einflüsse von urbanem Hitzestress auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten mit pulmonaler Hypertonie untersuchen und somit einen Beitrag für eine zukünftige klimaadaptierte Krankenversorgung leisten.

Zusätzliches Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu evaluieren, ob die mittels Accelerometer gemessene körperliche Alltagsaktivität eine Alternative zum Sechs-Minuten-Gehtest bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie darstellt, und ob sich damit eine regelmäßige Kontrolle der körperlichen Leistungsfähigkeit und Krankheitsaktivität realisieren ließe.

Primärhypothese:

Klimatische Faktoren beeinflussen die körperliche Aktivität von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie.

Sekundärhypothese:

Die mittels Accelerometer gemessene körperliche Aktivität korreliert mit der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Geh-Test.

2 Patientenkollektiv und Methodik

2.1 Ethik

Für die durchgeführte Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin vor (EA1/033/10). Alle Probanden wurden vor der Studie ausführlich über Ablauf der Studie und deren Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung für die freiwillige Teilnahme.

2.2 Patientenkollektiv

10 Patienten mit gesicherter Diagnose einer Pulmonal Arteriellen Hypertonie wurden in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein funktionelles Stadium II-IV (NYHA II =2, III=8, IV=0). Die Patienten waren im Durchschnitt 63,5 Jahre alt, 6 Männer und 4 Frauen. Die Diagnose erfolgte mithilfe von Anamnese und klinischer Untersuchung sowie den Befunden von Echokardiografie und Rechtsherzkatheter. Alle Patienten waren zu Beginn der Studie in einem klinisch stabilen Status und erhielten eine spezifische Therapie der PAH: Neben oraler Antikoagulation (n=6) wurden inhalatives Iloprost (n=2), Phosphodiesterase-5-Hemmer (n=4) und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (n=6), sowie Sauerstoff in Langzeittherapie (n=10) verabreicht.

Ausschlusskriterien stellten andere schwere Krankheiten, insbesondere solche, die mit einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Beweglichkeit einhergehen, wie COPD, pAVK, rheumatoider Arthritis und weiterer.

Die Rekrutierung erfolgte über die pneumologische Hochschulambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

2.3 Studiendesign

Tabelle 2.1: Studiendesign

	Screening	Tag 30	Tag 60	Tag 90	Tag 120	Tag 150	Abschluss 30.09.2011
Einverständnis, Ein- und Ausschlusskriterien	X						
Sechs-Minuten-Geh-Test	X						X
Transthorakales Echokardiographie	X						X
NTproBNP-Bestimmung	X						X
mMRC	X	X	X	X	X	X	X
Telefonkontakt	wöchentlich						
Accelerometer	täglich von Morgens bis Abends						

Nach Aufklärung und Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung erfolgte eine körperliche Untersuchung und die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

In der Screeningvisite wurde des Weiteren ein Sechs-Minuten-Geh-Test nach den Empfehlungen der American Thoracic Society sowie eine Erhebung des Dyspnoegrades nach der modified Medical Research Council Dyspnea Scale durchgeführt. Mittels venöser Blutentnahme wurde der NTproBNP-Spiegel bestimmt.

Im Studienzeitraum erfolgten wöchentlich kurze Telefonkontakte mit Erfragung des Befindens, technischer Probleme sowie Änderungen der Medikation.

Monatlich erfolgten Hausbesuche bei den Patienten zum Auslesen des Schrittzählers.

2.3.1 Accelerometer

Die Probanden wurden mit dem dreidimensionalen Beschleunigungssensor mit intelligenter Mustererkennung „AiperMotion 440“ der Firma Aipermon GmbH und Co. KG, München, ausgestattet. Während der Screeninguntersuchung wurden Schrittlänge und demographische Daten eingegeben, und das Gerät dem Probanden übergeben, der dazu angehalten war, es ganztägig auf Hüfthöhe zu tragen. Dabei

war das Gerät in Studienmodus geschaltet, wodurch die gemessenen Daten dem Probanden nicht angezeigt wurden.

Die Daten wurden auf einen PC geladen und mit dem Programm ActiCoach MPAT2Viewer program (Aipermon) dargestellt. Hier wurden die gesammelten Daten automatisch eingeteilt in Ruhephasen (z.B. Sitzen), Aktivität ohne Laufen (Hausarbeit, Kochen, etc.), Gehen (0–5 km/h bzw. 0–80 m/min), schnelles Gehen (>5 km/h bzw. 81–115 m/min), gelaufene Schritte, verbrauchte Kalorien und Wegstrecke (m).

Das Gerät beinhaltet einen drei-dimensionalen Accelerometer, welcher Bewegung kontinuierlich in drei Achsen (x, y, z) aufzeichnete. Die Datenausgabe erfolgte in 60s-Intervallen für jeden Tag. Die Validität von Aktivitätslevels und die Genauigkeit des Accelerometers waren im Rahmen von Studien ausführlich gezeigt worden²⁷.

Zusammengefasst ist das Gerät in der Lage mit 99%-iger Genauigkeit Schritte in Schrittgeschwindigkeit bis 20 m/min zu erfassen²⁷. Die Schwellenwerte zur Einteilung der Aktivität in verschiedene Geschwindigkeitsbereiche waren vom Hersteller vorgegeben und basieren auf Messwerten der Gehgewohnheiten bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz^{27,28}, welche im Rahmen einer großen multizentrischen Studie zur Durchführbarkeit eines Telemonitorings bei dieser Krankheit erhoben wurden^{2,35,34}.



Abbildung 2.1: Aipermon Accelerometer

2.3.2 6-Minuten-Geh-Test

Die Gehstrecke in sechs Minuten zur Abschätzung der funktionellen Belastbarkeit wurde analog den Vorgaben der American Thoracic Society¹ unter pulsoxymetrischem Monitoring mittels Distanzmessrad bestimmt. Der Proband erhielt die standardisierte Aufforderung „Gehen Sie in sechs Minuten soweit, wie Sie können. Gehen Sie Ihr eigenes Tempo. Falls Sie sich unwohl fühlen oder Schmerzen haben, können Sie den Test unter- oder abbrechen.“ Während der sechs Minuten wurden die Ansagen „Sehr gut – eine Minute ist vorbei; sehr gut – zwei Minuten sind vorbei; sehr gut – die Hälfte der Zeit ist vorbei; sehr gut – noch zwei Minuten; sehr gut – noch eine Minute... und Stopp“ gemacht. Dabei wurden Pausen und Pulsfrequenz während der sechs Minuten protokolliert. Die subjektive Luftnot wurde gemäß der Borg-Skala von „0“ (beschwerdefrei) bis „10“ (maximale Belastung) erfragt.

2.3.3 Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale

Jeweils monatlich wurde bei den Probanden der mMRC Dyspnea Scale erhoben. Hierbei handelt es sich um ein etabliertes Messinstrument zur Abschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Patienten werden dabei befragt, ob und bei welchen Tätigkeiten sie Luftnot verspüren.

2.3.4 Tagebuch

Während der Studiendauer führten die Probanden ein Symptom-Tagebuch, in welchem täglich sieben verschiedene Parameter protokolliert wurden. Die Items dieses Tagebuches waren an den COPD Assessment Test (CAT) angelehnt. Hierbei handelt es sich um einen ordinalskalierten Score, der Einschränkungen in den häuslichen Aktivitäten, Belastungsdyspnoe beim Treppensteigen, Bedenken, das Haus zu verlassen, Schlafqualität, subjektive Leistungsfähigkeit, Zyanose und Ödeme auf einer Skala von „0“ bis „5“ abfragt.

Beispiel: *Ich bin sehr glücklich.* 0 2 3 4 5 *Ich bin sehr traurig.*

			PUNKTE
1 Ich bin bei meinen täglichen häuslichen Aktivitäten <i>nicht</i> eingeschränkt.	0 1 2 3 4 5	Ich bin bei meinen täglichen häuslichen Aktivitäten <i>sehr</i> eingeschränkt.	<input type="text"/>
2 Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinauf gehe, komme ich <i>nicht</i> außer Atem.	0 1 2 3 4 5	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinauf gehe, komme ich <i>sehr</i> außer Atem.	<input type="text"/>
3 Ich habe trotz meiner Lungenerkrankung <i>keine</i> Bedenken das Haus zu verlassen.	0 1 2 3 4 5	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung <i>große</i> Bedenken das Haus zu verlassen.	<input type="text"/>
4 Ich schlafe tief und fest.	0 1 2 3 4 5	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich <i>nicht</i> tief und fest.	<input type="text"/>
5 Ich bin voller Energie.	0 1 2 3 4 5	Ich habe überhaupt keine Energie.	<input type="text"/>
6 Ich habe <i>keine</i> Zyanose wegen meiner Lungenerkrankung.	0 1 2 3 4 5	Ich habe eine <i>starke</i> Zyanose wegen meiner Lungenerkrankung.	<input type="text"/>
7 Ich habe <i>keine</i> Ödeme.	0 1 2 3 4 5	Ich habe <i>starke</i> Ödeme (Füße, Knöchel, Unterschenkel).	<input type="text"/>
		SUMME	<input type="text"/>

Abbildung 2.2: Symptom-Tagebuch

2.3.5 Meteorologische Daten

In Zusammenarbeit mit dem Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung und der Humboldt-Universität zu Berlin wurden wichtige meteorologische Parameter definiert, welche dann vom Deutschen Wetterdienst zur Verfügung gestellt wurden. Die Klimadaten wurden in der Messstation Berlin-Tempelhof gemessen. Diese Station befindet sich auf 48 m ü. NN. auf 52.47° N 13.4° E .

Tage mit einer Maximaltemperatur von $\text{Temp}_{\max} \geq 25 \text{ °C}$ wurden als „Tage mit Hitzestress“ definiert, Tage mit einer $\text{Temp}_{\max} < 25 \text{ °C}$ als „Tage mit Wohlfühltemperatur“. Um Temperatur und Luftfeuchtigkeit zu kombinieren wurde folgende Formel verwandt: Temp x Luftfeuchtigkeit.

2.4 Statistische Analyse

Die Statistische Analyse erfolgte mithilfe von *Microsoft SPSS Version 21.0* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Es erfolgte eine deskriptive Statistik mit Mittelwert und Standardabweichung für die erhobenen Messwerte sowie Häufigkeit.

Die Unterschiede zwischen Tagen mit Hitzestress und Tagen mit Wohlfühltemperatur wurden mittels t Test für normalverteilte Variablen verglichen. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant definiert.

Die bei Einschluss und 6-Monate Follow-Up erhobenen Werte für das NTproBNP, den 6-Minuten-Geh-Test und der echokardiographisch erhobene systolische Wert des pulmonalarteriellen Druckes wurden mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben in Verbindung gesetzt um eine Veränderung zu prüfen.

Bivariate Korrelationen von nichtparametrischen Variablen wurden mittels Spreaman-Rho Korrelationskoeffizienz (R) untersucht.

Tabelle 2.2: Meteorologische Extremwerte im Studienzeitraum

			Tag	Wert
Relative Luftfeuchtigkeit in Prozent (Mittelwert aus mind. 21 Einzelmessungen pro Tag)	Größte Werte	1	03.07.2011	92
		2	04.07.2011	92
		3	30.07.2011	92
		4	31.07.2011	91
		5	18.09.2011	89
	Kleinste Werte	1	21.04.2011	39
		2	10.05.2011	40
		3	06.05.2011	41
		4	30.05.2011	41
		5	23.04.2011	42
Tagesmittel der Temperatur in °C (Mittelwert aus mind. 21 Einzelmessungen pro Tag)	Größte Werte	1	26.08.2011	25,3
		2	05.06.2011	25,1
		3	06.06.2011	24,2
		4	30.05.2011	23,6
		5	06.08.2011	23,5
	Kleinste Werte	1	13.04.2011	5,9
		2	02.05.2011	6,6
		3	14.04.2011	7,0
		4	03.05.2011	7,2
		5	04.05.2011	7,6
Tagesmittel des Luftdrucks in hPa (Mittelwert aus mind. 21 Einzelmessungen pro Tag, Barometerhöhe 49m ü.NN.)	Größte Werte	1	28.09.2011	1026
		2	02.06.2011	1025
		3	29.09.2011	1024
		4	03.06.2011	1024
		5	30.09.2011	1023
	Kleinste Werte	1	22.07.2011	996
		2	17.07.2011	996
		3	08.06.2011	997
		4	20.07.2011	997
		5	06.06.2011	998
Tageshöchsttemperatur in °C (Höchster Wert des Tages in kontinuierlicher Messung)	Größte Werte	1	31.05.2011	32,4
		2	05.06.2011	32,2
		3	06.06.2011	31,7
		4	26.08.2011	31,1
		5	30.05.2011	30,6
Sonnenscheindauer in Stunden	Größte Werte	1	04.06.2011	15,517
		2	30.05.2011	15,350
		3	28.06.2011	14,767
		4	29.06.2011	14,600
		5	02.06.2011	14,567
Niederschlagshöhe in mm	Größte Werte	1	29.07.2011	49
		2	22.06.2011	24
		3	21.07.2011	21
		4	30.07.2011	19
		5	17.07.2011	19

3 Ergebnisse

3.1 Einfluss von Hitzestress auf körperliche Aktivität und patient self reported outcome

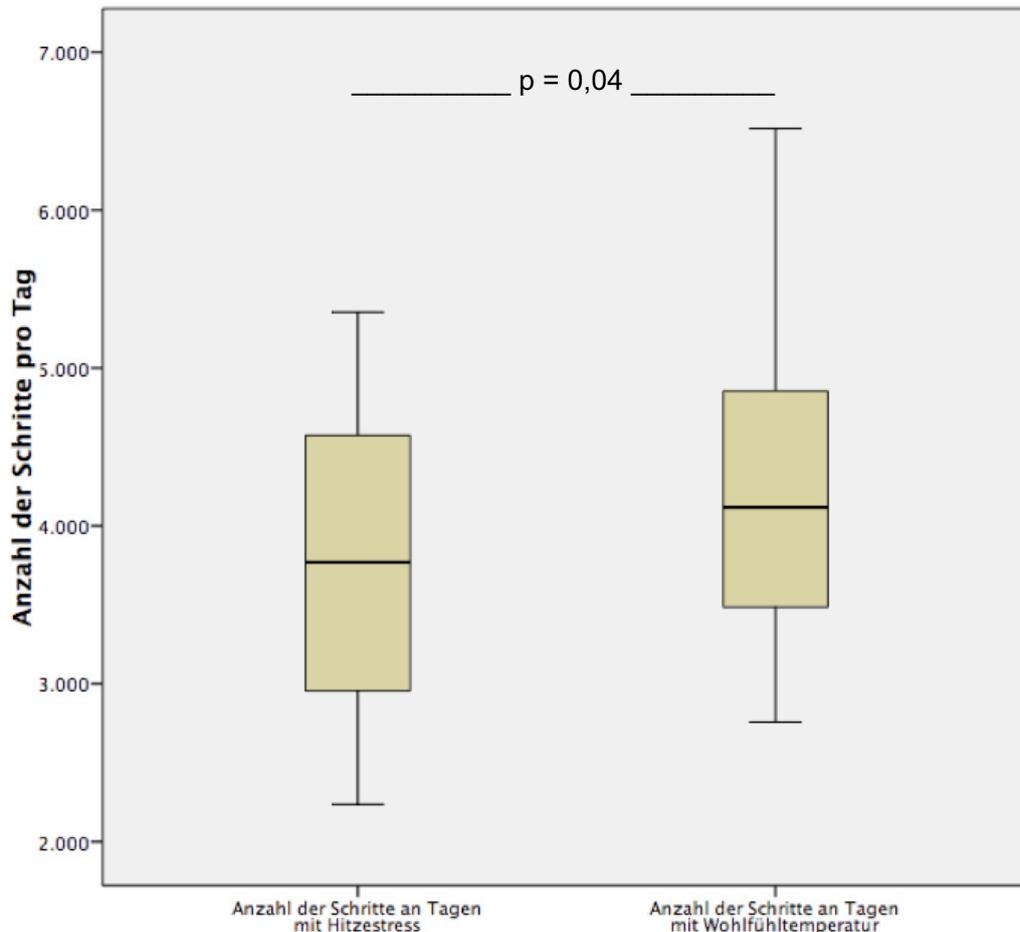


Abbildung 3.1: Vergleich der Aktivität an Tagen mit Hitzestress und Tagen mit Wohlfühltemperatur. Auf der Ordinate ist die tägliche Schrittzahl aufgetragen, n = 10.

Im Beobachtungszeitraum traten 40 Tage mit Hitzestress und 143 Tage mit Wohlfühltemperatur auf. An den Tagen mit Hitzestress erreichte die Temperatur einen mittleren Wert von $Temp_{max}$ 27,65 und eine relative Luftfeuchtigkeit von 66%. An den Tagen mit Wohlfühltemperatur betrug die durchschnittliche $Temp_{max}$ 20,2 mit einer relativen Luftfeuchtigkeit von 61%.

An Tagen mit hoher Tageshöchsttemperatur war der Tagebuch-Score der Patienten signifikant höher als im Durchschnitt. Somit zeigte sich bei diesem patient self reported outcome ein deutlich schlechteres Befinden der Patienten an Tagen mit Hitzestress.

Die Anzahl der Schritte/Tag wich an Tagen mit Hitzestress signifikant von der an Tagen mit Wohlfühltemperatur ab (3764 ± 917 vs. 4096 ± 832 Schritte/Tag; $p < 0,05$). Somit zeigt sich ein klinisch messbarer und statistisch signifikanter negativer Einfluss von Hitze auf die Leistungsfähigkeit und das subjektive Befinden von Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

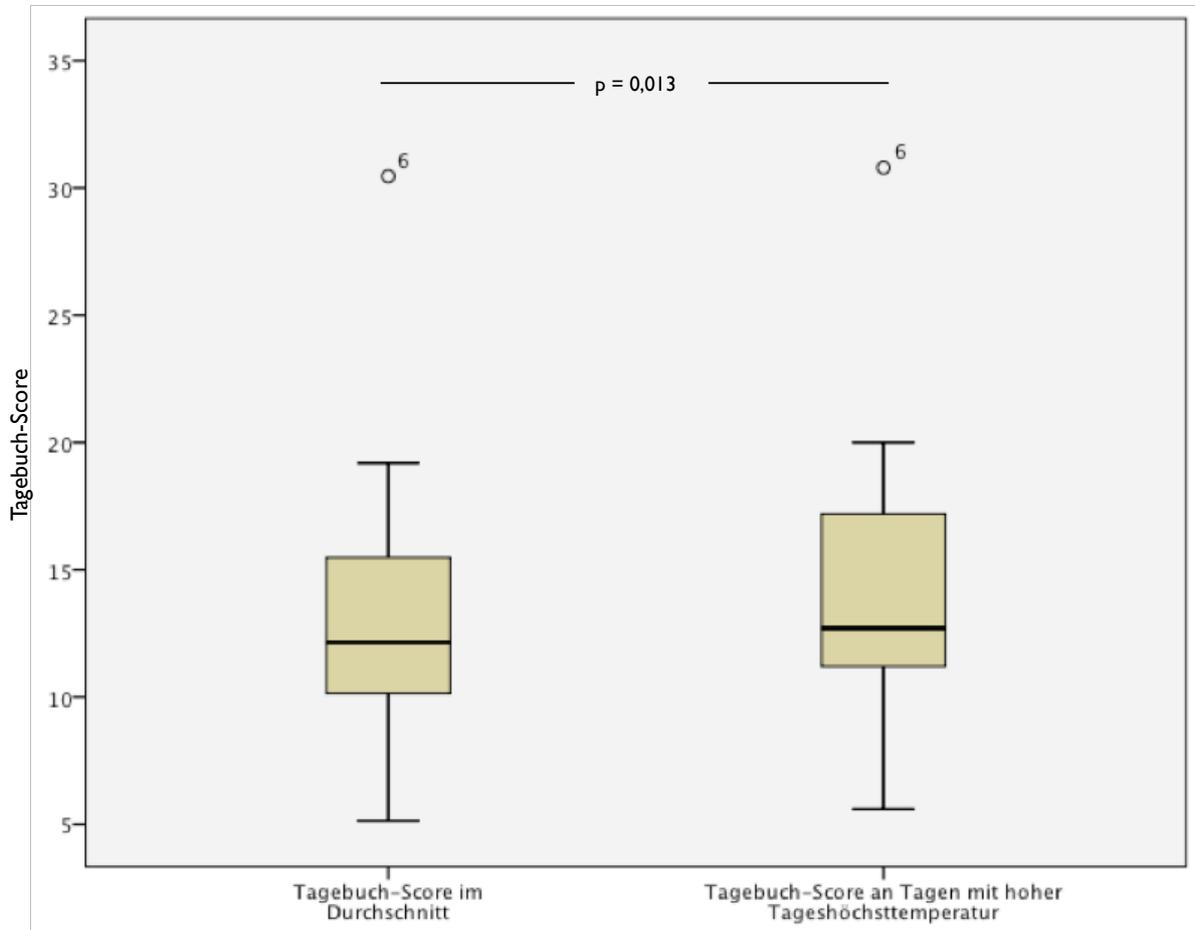


Abbildung 3.2: Tagebuch-Gesamt-Score an Tagen mit hoher Tageshöchsttemperatur sowie im Durchschnitt. Auf der Ordinate ist der Tagebuch-Gesamt-Score aufgetragen. Ein höherer Wert bedeutet stärkere Symptomintensität, $n = 10$, $\circ 6 =$ Ausreißer.

3.2.1 Einfluss hoher und niedriger relativer Luftfeuchtigkeit auf die körperliche Aktivität

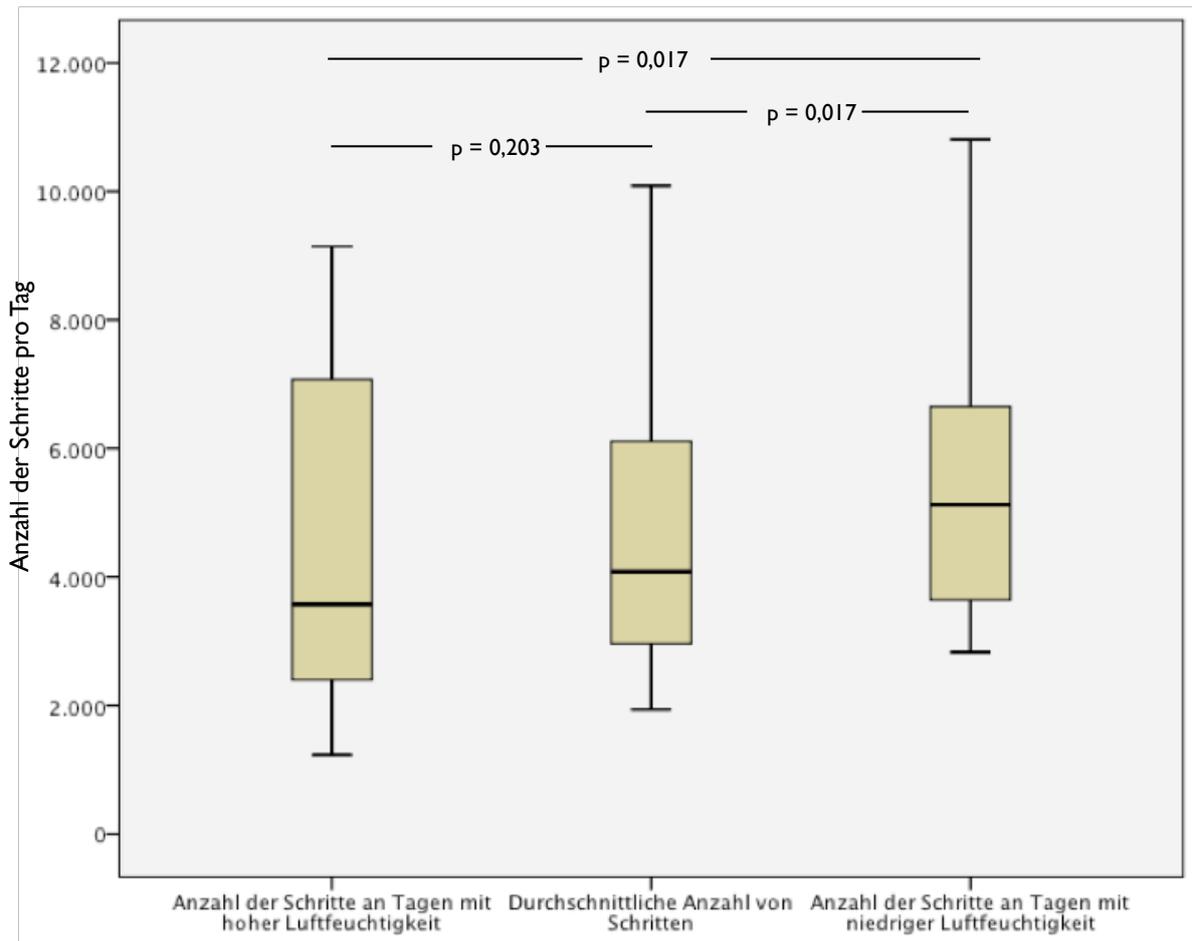


Abbildung 3.3: Anzahl der Schritte an Tagen mit hoher und niedriger Luftfeuchtigkeit sowie im Durchschnitt. Auf der Ordinate ist die tägliche Schrittzahl aufgetragen, n = 10.

Bei niedriger Luftfeuchtigkeit ist die körperliche Aktivität höher als bei hoher Luftfeuchtigkeit ($p < 0,05$).

3.2.2 Einfluss von hohem und niedrigem Luftdruck auf die körperliche Aktivität

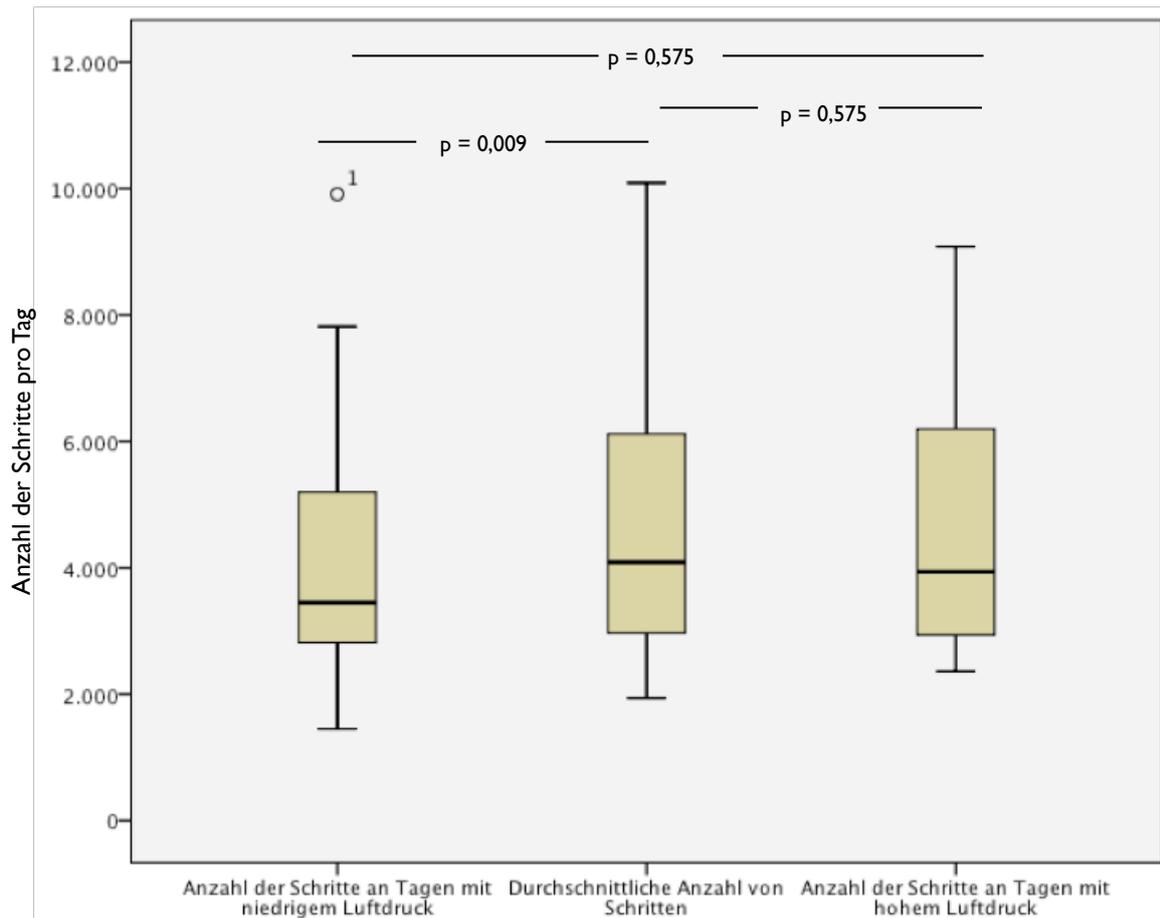


Abbildung 3.4: Anzahl der Schritte an Tagen mit hohem und niedrigem Luftdruck sowie im Durchschnitt. Auf der Ordinate ist die tägliche Schrittzahl aufgetragen, n = 10, o1 = Ausreißer.

Die Aktivität der Probanden war an Tagen mit niedrigem Luftdruck signifikant geringer als im Durchschnitt. Für Tage mit hohem Luftdruck fand sich keine signifikante Abweichung.

3.2.3 Einfluss der Sonnenscheindauer auf die der körperliche Aktivität

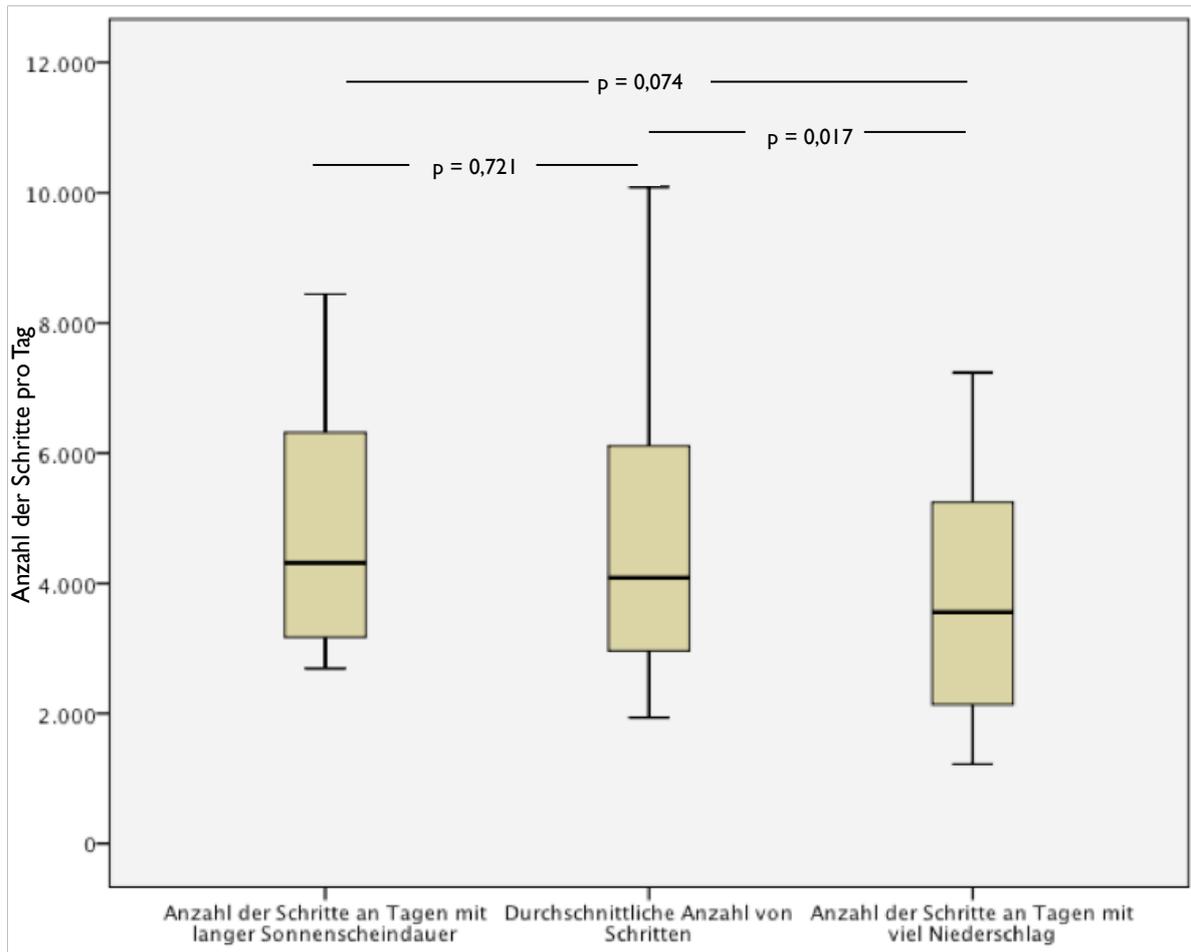


Abbildung 3.5: Anzahl der Schritte an Tagen mit langer Sonnenscheindauer, an Tagen mit viel Niederschlag sowie im Durchschnitt. Auf der Ordinate ist die tägliche Schrittzahl aufgetragen, n = 10.

In der Analyse der Aktivität der Probanden an Tagen mit langer Sonnenscheindauer fand sich kein signifikanter Unterschied zur durchschnittlichen Aktivität. An Tagen mit viel Niederschlag wich die Aktivität signifikant vom Durchschnitt ab. Eine ähnliche Abweichung ließ sich auch für den Vergleich von Tagen mit langer Sonnenscheindauer zu solchen mit viel Niederschlag erkennen, wobei der Unterschied hier nicht das geforderte Signifikanzniveau erreicht.

3.3.1 Tagebuch-Score an Tagen mit hoher und niedriger relativer Feuchtigkeit

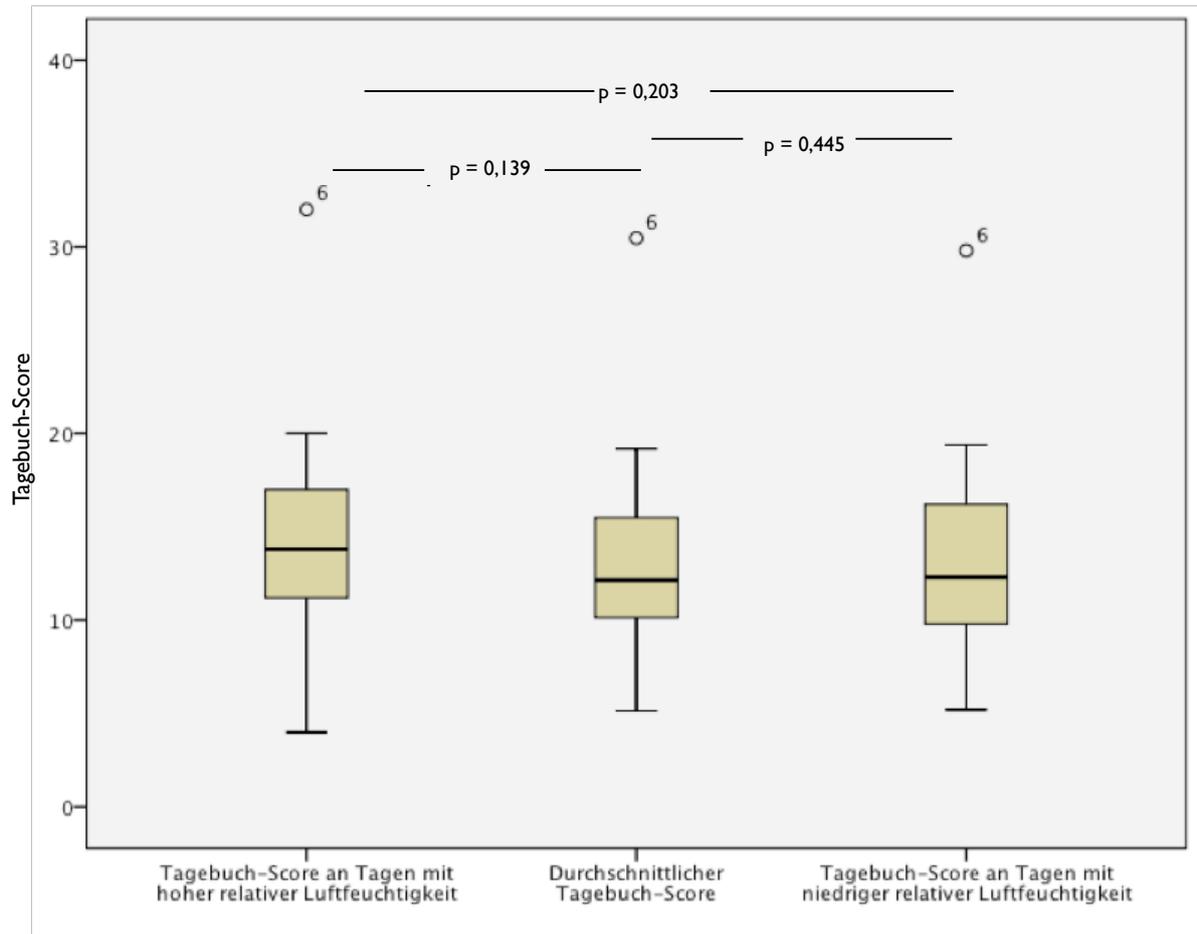


Abbildung 3.6: Tagebuch-Gesamt-Score an Tagen mit hoher und niedriger Luftfeuchtigkeit sowie im Durchschnitt. Auf der Ordinate ist der Tagebuch-Gesamt-Score aufgetragen. Ein höherer Wert bedeutet stärkere Symptomintensität, n = 10, ○6 = Ausreißer.

Der Tagebuch-Gesamt-Score der Patienten wich an Tagen mit hoher oder niedriger relativer Luftfeuchtigkeit nicht signifikant vom Durchschnitt ab.

3.3.2 Tagebuch-Score an Tagen mit hoher und niedriger mittlerer Temperatur

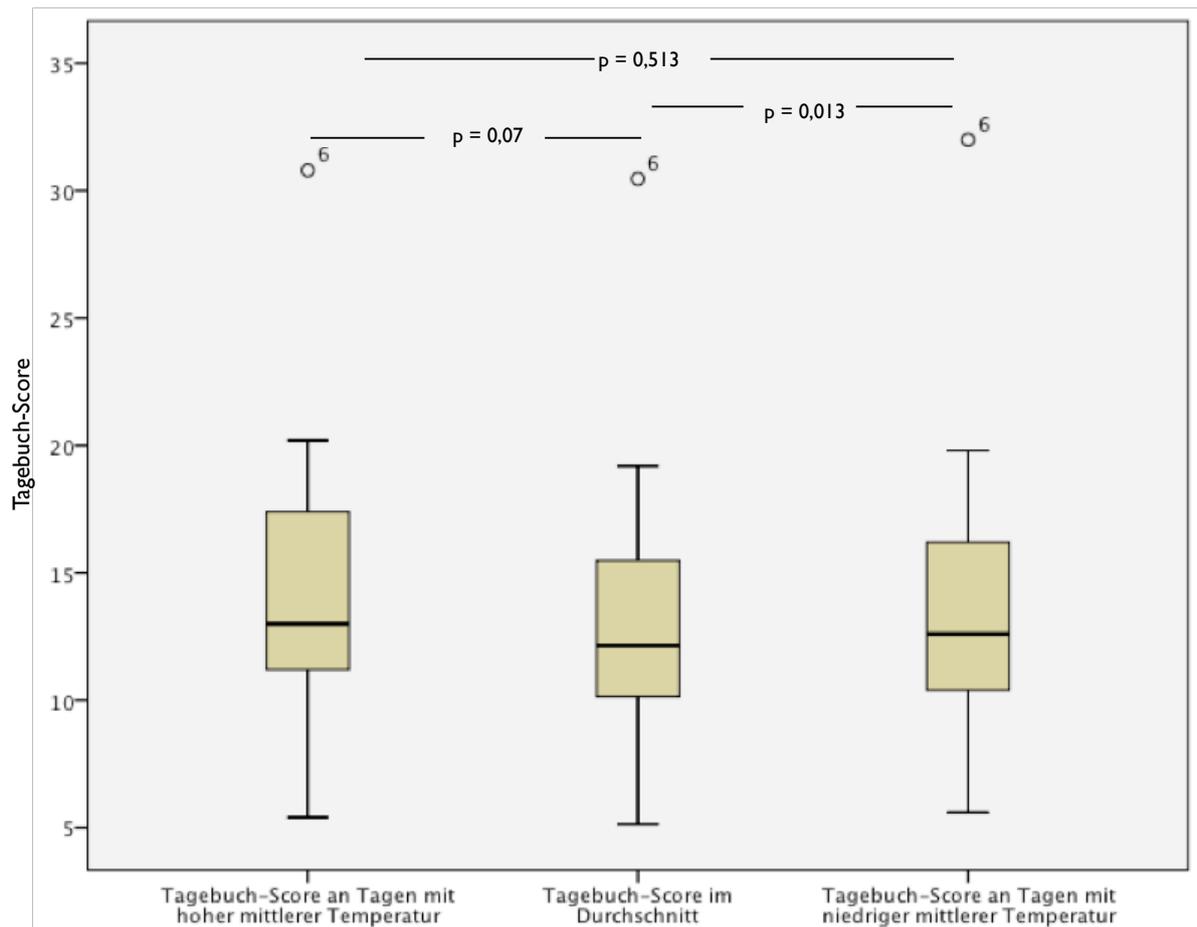


Abbildung 3.7: Tagebuch-Gesamt-Score an Tagen mit hoher und niedriger mittlerer Temperatur sowie im Durchschnitt. Auf der Ordinate ist der Tagebuch-Gesamt-Score aufgetragen. Ein höherer Wert bedeutet stärkere Symptomintensität, n = 10, ○6 = Ausreißer.

Der Tagebuch-Gesamt-Score war an Tagen mit niedriger mittlerer Temperatur signifikant höher als im Durchschnitt. An Tagen mit hoher mittlerer Temperatur fand sich zwar auch ein höherer Wert als im Durchschnitt, dieser wich jedoch nicht signifikant ab. Ebenso unterschieden sich Tage mit hoher und Tage mit niedriger mittlerer Temperatur nicht signifikant voneinander.

3.3.3 Tagebuch-Score an Tagen mit hohem und niedrigem Luftdruck

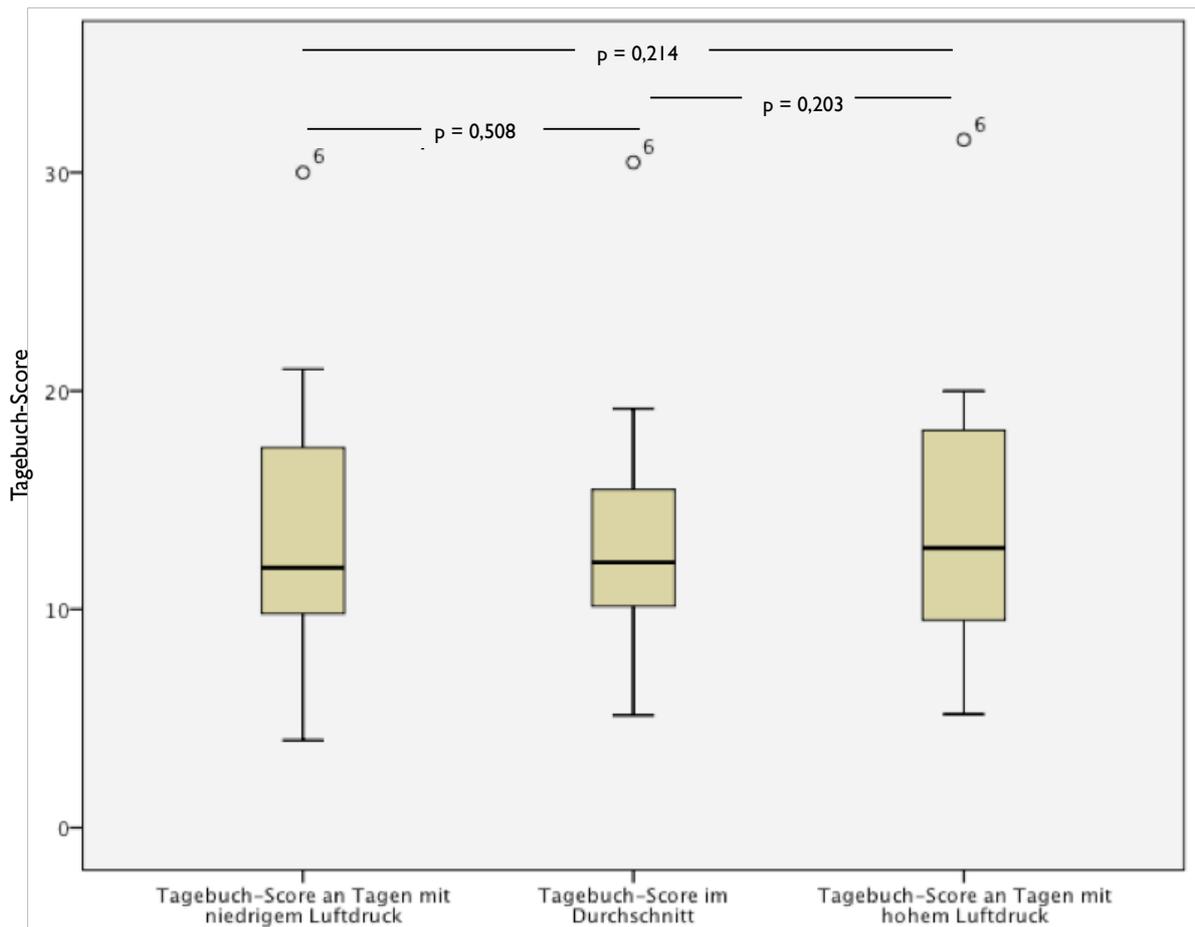


Abbildung 3.8: Tagebuch-Gesamt-Score an Tagen mit hohem und niedrigem Luftdruck sowie im Durchschnitt. Auf der Ordinate ist der Tagebuch-Gesamt-Score aufgetragen. Ein höherer Wert bedeutet stärkere Symptomintensität, $n = 10$, $\circ 6$ = Ausreißer.

An Tagen mit niedrigem und solchem mit hohem Luftdruck wich der Tagebuch-Score nicht signifikant vom Durchschnitt ab.

3.3.4 Tagebuch-Score an Tagen mit langer Sonnenscheindauer und an Regentagen

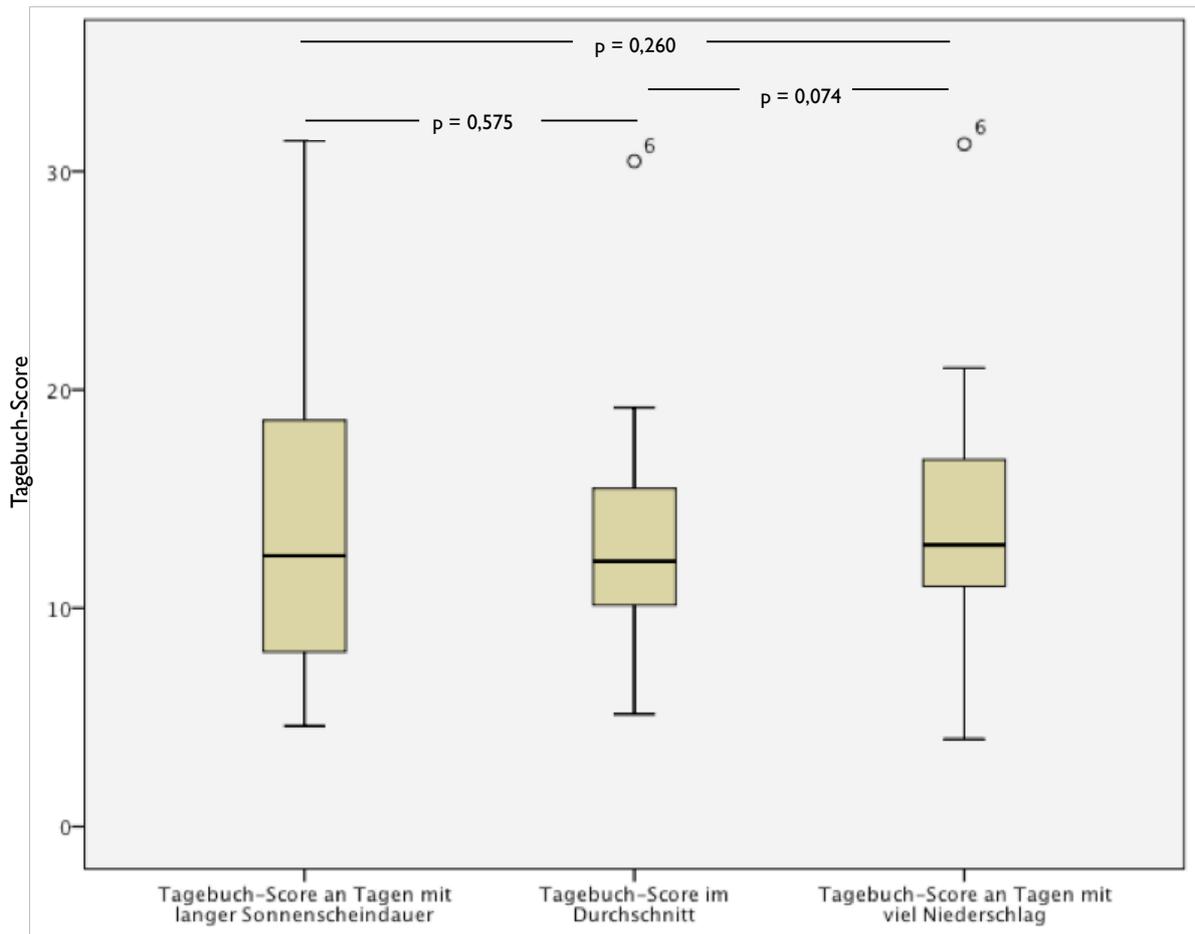


Abbildung 3.9: Tagebuch-Gesamt-Score an Tagen mit langer Sonnenscheindauer und an Tagen mit viel Niederschlag sowie im Durchschnitt. Auf der Ordinate ist der Tagebuch-Gesamt-Score aufgetragen. Ein höherer Wert bedeutet stärkere Symptomintensität, $n = 10$, $\circ 6$ = Ausreißer.

Der Tagebuch-Gesamt-Score wich an Tagen mit langer Sonnenscheindauer nicht signifikant vom Durchschnitt ab. Gleiches galt für Tage mit viel Niederschlag.

3.4 Klinische Messwerte bei Einschluss und bei Studienende nach 6 Monaten

Die durchschnittlichen Veränderungen der bei Einschluss erhobenen klinischen Messwerte nach 6 Monaten waren

1. eine Verbesserung des 6MWT ($+13,2 \pm 64,6$ m),
2. eine Erhöhung des NTproBNP um $+32,4 \pm 775$ pg/ml,
3. eine Erhöhung des mittels transthorakaler Echokardiographie geschätzten sPAP um $+2,8 \pm 10,73$ mmHg und
4. eine Verminderung des MMRC Score um $-0,1 \pm 1,02$.

Die Veränderungen von 6MWT ($p = 0,374$), NTproBNP ($p = 0,678$), sPAP ($p = 0,593$) und MMRC ($p = 0,277$) nach 6 Monaten waren nicht signifikant.

Die Patienten gingen über die 6 Monate durchschnittlich 4.998 ± 2.229 Schritte/Tag und gaben einen Symptom-Score von $14,6 \pm 7,2$ Punkten an.

Die Veränderung des sPAP war jedoch signifikant assoziiert mit der Erhöhung des NTproBNP level, sowohl bei Einschluss als auch zum 6-Monate Follow-Up ($R = +0,79$ beziehungsweise $+0,88$; $P < 0,001$).

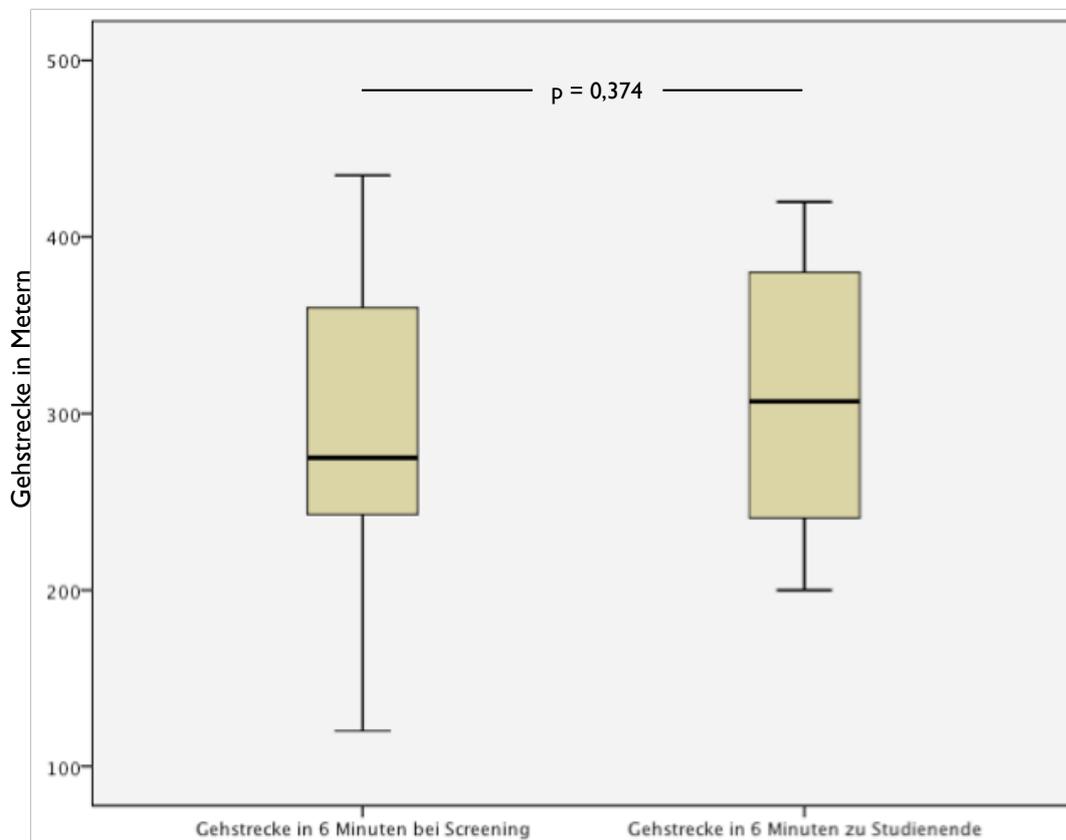


Abbildung 3.10.: Gehstrecke in 6 Minuten bei Screening im April 2011 und zu Studienende im September 2011. Auf der Ordinate ist die Gehstrecke in Meter aufgetragen, $n = 10$.

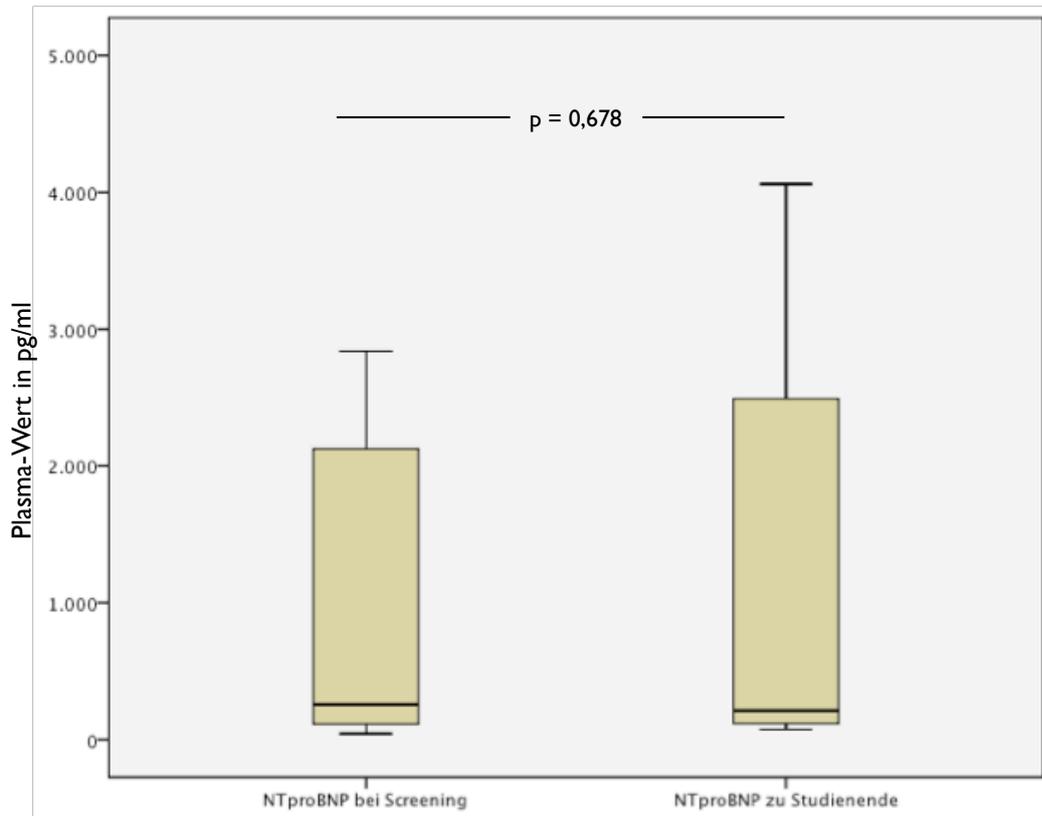


Abbildung 3.11: Konzentration des NTproBNP im Serum bei Screening im April und zu Studienende im September. Auf der Ordinate ist die Konzentration in Pikogramm pro Milliliter aufgetragen, n = 10.

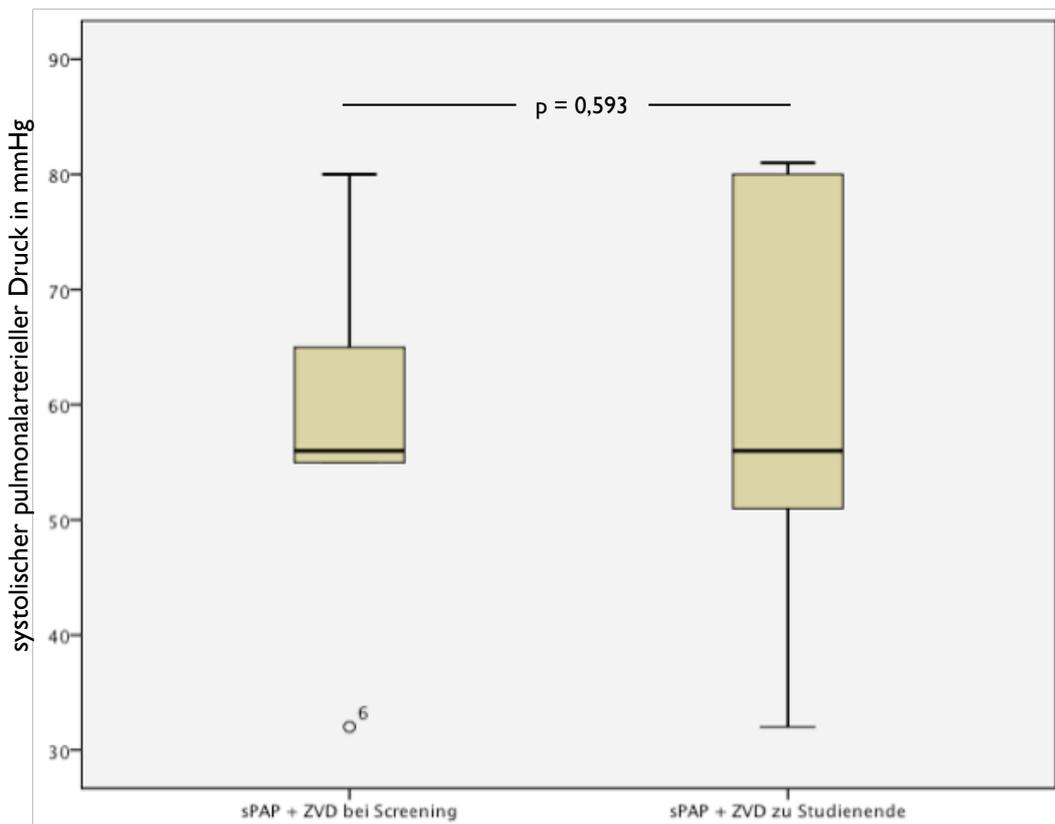


Abbildung 3.3: Systolische pulmonalarterieller Druck bei Screening im April 2011 zu Studienende im September 2011. Auf der Ordinate ist der Druck in Millimeter auf der Quecksilbersäule aufgetragen, n = 10, ○6 = Ausreißer

3.5 Übersicht der gemessenen körperlichen Aktivität an Tagen mit meteorologischen Extremwerten

Tabelle 3: Schrittzählung an Tagen mit meteorologischen Extrema

Deskriptive Statistik - Aktivität				
Anzahl der Schritte an Tagen mit...	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Durchschnitt	1936,79	10087,36	4850,85	2573,08
... hoher Luftfeuchtigkeit	1231,33	9139,75	4471,78	2640,42
... niedriger Luftfeuchtigkeit	2828,00	10805,40	5673,59	2752,59
... hoher mittlerer Temperatur	2204,00	10654,25	4929,10	2628,70
... niedriger mittlerer Temperatur	819,00	8640,20	4756,00	2479,76
... hohem Luftdruck	2358,75	9078,50	4849,67	2408,25
... niedrigem Luftdruck	1448,40	9910,00	4341,92	2651,68
... hoher Tageshöchsttemperatur	2340,20	9038,25	5007,35	2267,35
... langer Sonnenscheindauer	2692,60	8444,20	4874,37	1932,24
... viel Niederschlag	1224,20	7237,50	3929,73	2120,30

SD = Standardabweichung, n = 10.

3.6 Korrelation von Sechs-Minuten-Geh-Test und körperlicher Aktivität

Die Gehstrecke in sechs Minuten zu Screening und die Aktivität im April korrelierten signifikant. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,796.

Für die Daten des Septembers beträgt der Korrelationskoeffizient 0,712. Damit sind beide Werte signifikant auf einem zweiseitigen Niveau von 0,05, für den April sogar auf einem zweiseitigen Niveau von 0,01.

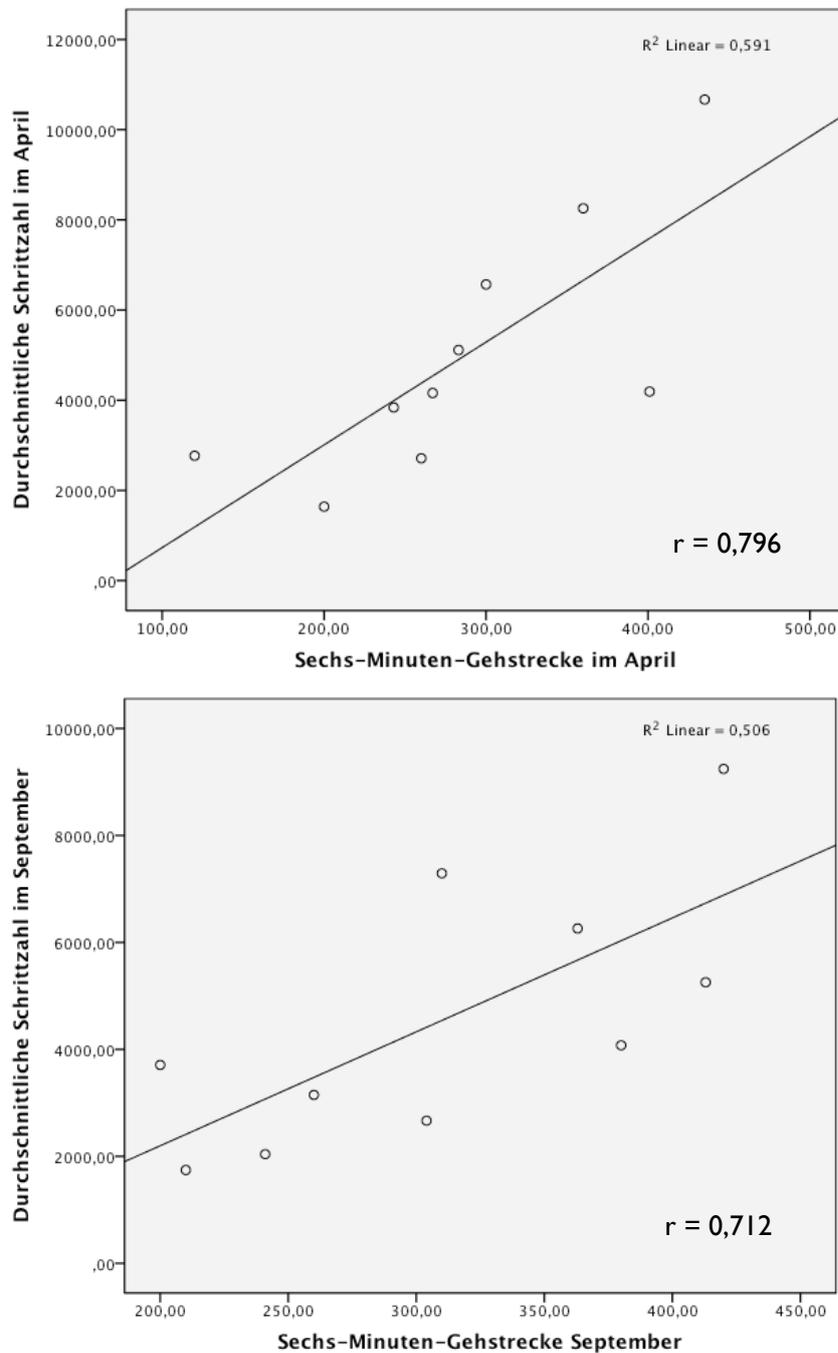


Abbildung 3.12: Korrelation von per Accelerometer gemessener Schrittzahl und Sechs-Minuten-Gehstrecke. Auf der Abszisse ist das Ergebnis des 6MWT, auf der Ordinate die für April beziehungsweise September durchschnittliche Schrittzahl, $n = 10$.

4. Diskussion

4.1 Kritische Beurteilung der Methodik und des Studiendesigns

Die vorliegende Arbeit hat als klinische Studie im Rahmen eines Pilotprojektes die Durchführbarkeit eines Aktivitätsmonitorings bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie belegt. Die Compliance der Patienten war sehr hoch. Trotz einer geringen Patientenanzahl und der kurzen Studiendauer konnten Schwankungen der Krankheitsaktivität und körperlichen Leistungsfähigkeit beobachtet und ihr Zusammenhang mit klimatischen Parametern gezeigt werden. Weiterführende Analysen und Aussagen zu einer vermutet höheren Morbidität oder gar Mortalität bedürften deutlich größer angelegter Register. Bereits die vorliegende Pilotstudie gibt jedoch ein deutliches Signal bezüglich einer besonderen Vulnerabilität von Patienten mit PAH in Bezug auf Hitzestress.

Prinzipiell muss bei der Interpretation einer klinischen Studie die künstliche Situation, in der sich der Patient befindet, kritisch beurteilt werden. Hier entsteht durch den engen Kontakt des Studienpersonals mit dem Patienten und der Gewissheit, dass die Bewegung durch den Accelerometer aufgezeichnet wird, zu einer Beeinflussung. Dieser Effekt fand durch die Ausblendung der Anzeige am Accelerometer (so genannte verdeckte Auswertung) Beachtung und konnte so vermindert werden.

Des Weiteren muss kritisch beurteilt werden, ob die Verwendung der Messstation Tempelhof ein realitätsnahes Abbild der meteorologischen Faktoren, denen der Patient an seinem Wohn- und Aufenthaltsort ausgesetzt war, geben kann. Dabei gilt es zu beachten, dass selbst geringe Höhenunterschiede bereits einen messbaren Unterschied im Luftdruck verursachen. Abbildung 1.6 zeigt, dass auch innerhalb des „urban heat island“ Berlin sehr inhomogene Bedingungen herrschen. Eine genauere örtliche Auflösung für jeden Patienten hätte den Rahmen dieser Studie gesprengt, wäre aber für künftige Studien, wohlmöglich bis hinunter auf das Mikroklima in der Wohnung des Patienten, wünschenswert. Entsprechende Studien sind bereits initiiert oder stehen kurz vor dem Abschluss⁶⁶.

In der vorliegenden Pilotstudie wählten wir die allgemein verwandte Schwelle von 25 °C als definierende Grenze für Hitzestress. Diese Dichotomisierung hatte statistische Vorteile, spiegelt die patientennahe Umgebung jedoch nur unzureichend wider. Für künftige Studien könnte in diesem Zusammenhang der UTCI, der „universal thermal climate index“ verwendet werden, der sich durch eine genauere

Berechnung des thermalen Stresses auf den Patienten auszeichnet. In ihn gehen Werte wie Temperatur, Luftfeuchte, Windgeschwindigkeit, Wärmestrahlung, Kleidung und weitere ein³⁰.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Analyse des Verlaufs von Sechs-Minuten-Gehstrecke, mMRC Dyspnoe Skala und systolischem pulmonalarteriellen Druck bestätigte eine klinische Stabilität ohne Dekompensationszeichen der Patienten. Dies ist eine Grundvoraussetzung für die weitere Interpretation der Daten, da mögliche Störgrößen der körperlichen Aktivität wie Verletzungen, Exazerbationen und Dekompensationen ausgeschlossen werden müssen.

Die per Schrittzähler gemessene tägliche körperliche Aktivität korreliert ausgesprochen stark mit den Gehstrecken des 6MWT. Der 6MWT stellt ein etabliertes Messinstrument für die körperliche Leistungsfähigkeit dar, welches auch eine Abschätzung der Prognose hinsichtlich Mortalität und Morbidität zulässt²².

Da Telemonitoringsysteme immer stärker in den Focus rücken, stellt sich häufig die Frage nach einem geeigneten Parameter, der möglichst patientenmitarbeitsunabhängig gemessen und per Algorithmen analysiert werden kann, um drohende Exazerbationen frühzeitig zu detektieren. Dabei eignet sich ein Verlaufsparemeter wie die Schrittzahl deutlich besser als zum Beispiel personalintensive Kontakte mit medizinischem Personal oder Patienten-Compliance und –Intelligenz fordernde Verfahren wie der vom Patienten selbst ausgeführte 6MWT. Darüber hinaus beeinträchtigt das Tragen eines Schrittzählers den Patienten weniger in seinem Tagesablauf. Die Mitarbeitskomponente des Patienten beschränkt sich hier lediglich auf das tägliche Anlegen des Accelerometers. In der vorliegenden Pilotstudie zeigten die Patienten eine sehr hohe Compliance.

Dies eröffnet neue Möglichkeiten für die Durchführung klinischer Studien. Während bisher in erster Linie Momentaufnahmen der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten möglich waren, die jedoch aufgrund der Schwankung der Krankheit unpräzise sein können, bietet der Einbezug von Accelerometer die Möglichkeit, ein besseres Abbild der realen Konstitution des Patienten abzubilden. Bisher war es sehr aufwendig, die körperliche Aktivität der Patienten zu messen, doch die Verbesserung der technischen Geräte und ihrer Messmethoden und Fehlerkorrekturen ist mittlerweile auf hohem Niveau von Zuverlässigkeit und Korrektheit angekommen.

Sicherlich werden in Zukunft immer häufiger Studien mit diesen modernen Messmethoden durchgeführt werden. Wohlmöglich könnte der Aspekt, dass diese Verfahren mehrere verbundene Messwerte bieten, eine Reduktion der für eine identische Aussagekraft nötigen Patientenzahl erbringen. Dies könnte im erheblichen Maß zur Kostenreduktion im Gesundheitssystem und der klinischen Forschung beitragen, zumal gerade orphan diseases wie die pulmonalerterielle Hypertonie hier besonders betroffen sind.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die körperliche Aktivität der Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie einer Schwankung unterworfen ist. Dabei gibt es meteorologische Einflussfaktoren, die per se limitierend auf die Aktivität wirken können, wie dies an Tagen mit großen Niederschlagsmengen der Fall war, da hier die Patienten wohlmöglich ihre Gehstrecke im Regen auf ein Minimum reduzieren. Dennoch ist zu bemerken, dass die Aktivität der Patienten an Tagen mit niedriger relativer Luftfeuchtigkeit signifikant höher und signifikant niedriger an Tagen mit niedrigem Luftdruck, wie er auch während der Etablierung von Stürmen vorkommt. Dies könnte ein Hinweis auf eine besondere klimabedingte Suszeptibilität sein.

Inbesondere an Hitzestress-Tagen mit einer Temperatur über 25 °C zeigte sich eine signifikant geringe körperliche Aktivität und gemessen am Tagebuch-Score ein signifikant schlechteres Befinden der Patienten. Aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraumes und der geringen Patientenzahl ließ sich nur eine Aussage zur Schwankung der körperlichen Aktivität treffen. Es bleibt jedoch offen, ob die Patienten nur, wie gezeigt, in ihrer Aktivität vom Klima beeinflusst werden und unter extremen klimatischen Bedingungen besonders leiden, oder ob nicht auch noch zusätzlich durch die besondere Vulnerabilität eine größere Wahrscheinlichkeit für Dekompensationen der Herzinsuffizienz und respiratorischen Situation entsteht. Diese Frage ließe sich nur im Rahmen von großen Studien untersuchen, die als primäre Endpunkte die Exazerbation oder Dekompensation haben. Unterstützend sei hier auf die Ergebnisse von Michelozzi et al. verwiesen, welche ein deutliches Ansteigen der Hospitalisierungen wegen kardiorespiratorischer Dekompensationen während Hitzewellen gezeigt haben⁴⁶.

Prinzipiell wäre ein längerer Untersuchungszeitraum wünschenswert, vor allem eine Verlängerung in die Wintermonate hinein, um auch die Effekte von niedrigen Temperaturen abbilden und untersuchen zu können.

Wie in der Einleitung dargelegt, wird sich der Klimawandel auf die Medizin und vor allem Patienten mit kardiorespiratorischen Krankheiten auswirken. Bisher angenommenene Zukunftsprojektionen sind bereits heute absehbar zu moderat gewesen. Durch stärker als gedacht steigende Umweltverschmutzung und Industrieabgase greift man nun auf Szenarien wie RCP8.5 zurück. Gerade für die Region Berlin und Brandenburg würden sich teils dramatische klimatische Änderungen bis zum nächsten Jahrhundert einstellen. So werden wahrscheinlich die Sommer früher beginnen, später enden und Hitzeperioden häufiger. Dabei wird es nicht nur zu einer Häufung von Tagen mit hoher Temperatur (heiße Tage, $T > 30\text{ °C}$) kommen, sondern vor allem die örtliche Verteilung wird sich ändern. Die Abbildung 4.1 gibt einen Überblick hierüber. Insbesondere Regionen, in denen es bereits früher schon regelmäßig „heiß“ war, haben mit einer Verstärkung zu rechnen.

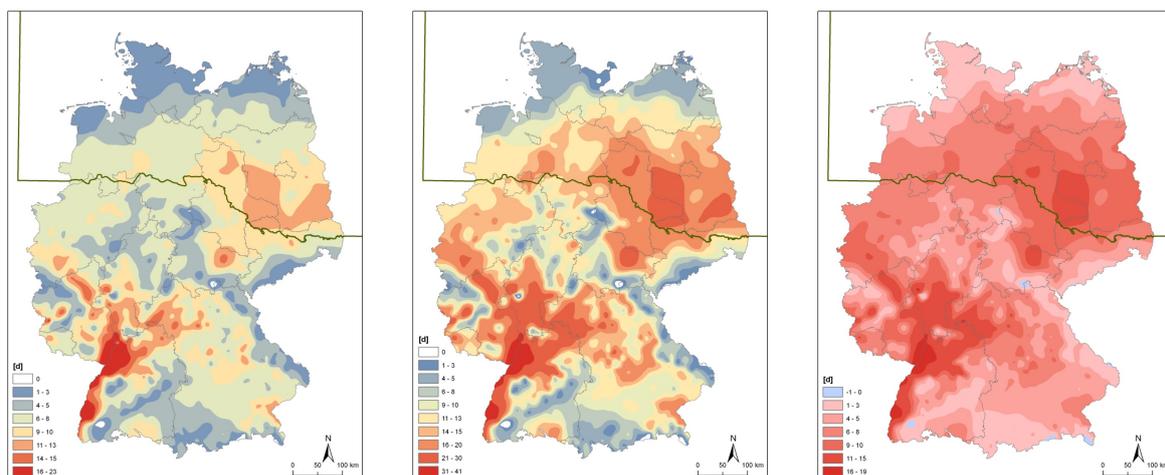


Abbildung 4.1: Mittlere Anzahl der heißen Tage pro Jahr. Links: Zeitraum 1981 – 2010; in der Mitte: Zeitraum 2041 – 2070 nach der RCP8.5-50%-Realisierung; Rechts: Differenz der Anzahl der heißen Tage pro Jahr 2041/2070 – 1981/2010; weiß/blau: niedrige Anzahl, dunkelrot: hohe Anzahl; PIK Potsdam

Vor diesen Zukunftsprojektionen gilt es zu eruieren, wie man besonders bei vulnerablen Patienten wie solchen mit PAH schon präventiv wirksam werden kann. Im Rahmen der Hitzewellen von 1995 und 1999 in Chicago, USA, wurden mehrere solcher Faktoren untersucht. So war retrospektiv vor allem die Versorgung mit Klimaanlage ein protektiver Faktor (Odds Ratio 0,2)^{57,49}.

Die extreme Hitzebelastung beeinflusst den Organismus auf vielfältige Weise. Gezeigt wurden Veränderungen von Hämatokrit und Thrombozytenkonzentration, welche besonders bei der PAH folgenreich sein können ⁷. Wohlmöglich finden während solcher Episoden minimale subklinische Embolien in der Lungenstrombahn statt, die den Patienten in seiner körperlichen Leistungsfähigkeit einschränken. Gerade bei einer schwer steuerbaren Antikoagulation wie der mit Vitamin-K-Antagonisten ist das Zusammentreffen von subtherapeutischer Gerinnungshemmung und Hitze-bedingter Effekte denkbar.

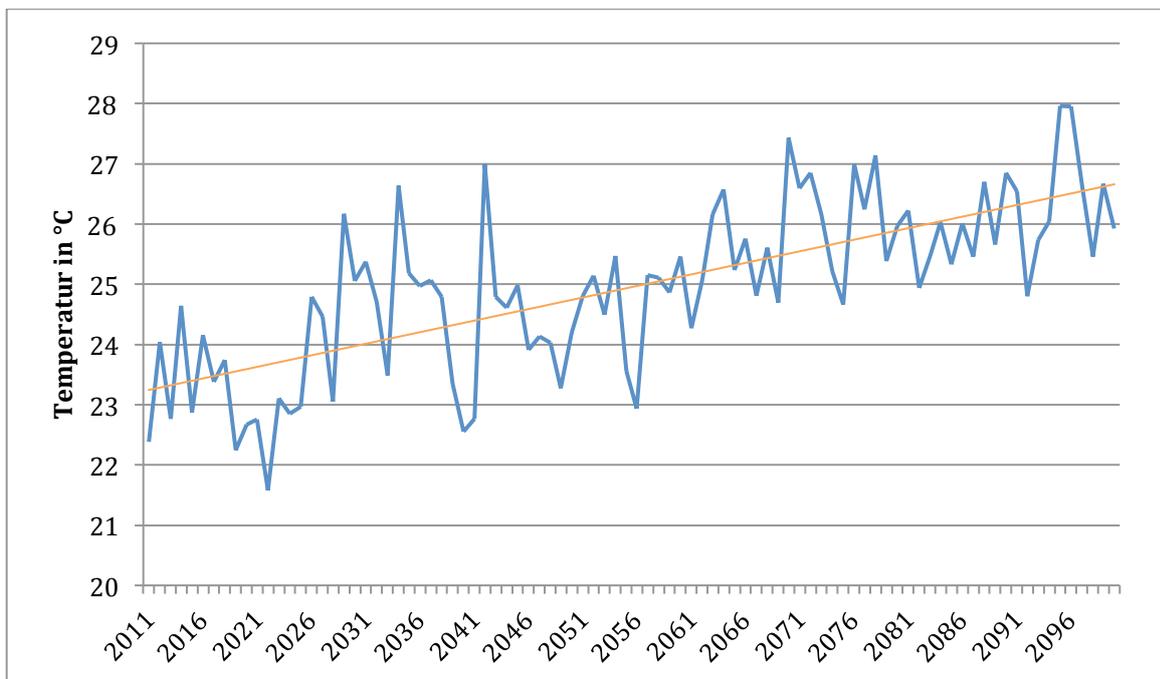


Abbildung 4.2: Verlauf der Tageshöchsttemperaturen in den Sommermonaten Juni, Juli und August für die Wetterstation Berlin-Dahlem gemäß der 50%-Realisierung des RCP8.5-Szenarios

Die pulmonal-arterielle Hypertonie stellt weiterhin eine nicht voll beherrschbare, seltene und die Lebensqualität sowie die Lebensdauer einschränkende Krankheit dar. Mithilfe moderner Medikamente lässt sich eine Krankheitssuppression und -modifikation erwirken, jedoch keine Heilung. Gerade deshalb sind Konzepte über pharmakologische Ansätze hinaus wichtig und gefragt. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klimafolgenforschung und für das Verständnis des neuen Umweltfaktors Hitzestress und seine Einflüsse auf die Dynamik dieser Krankheit erbracht haben.

7 Literaturverzeichnis

1. Society, A. T. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(1), 111-117.
2. Anker, S. D., Koehler, F., & Abraham, W. T. (2011). Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *The Lancet*, 378(9792), 731-739.
3. Belza, B., Steele, B. G., Hunziker, J., Lakshminaryan, S., Holt, L., & Buchner, D. M. et al. (2001). Correlates of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res*, 50(4), 195-202.
4. Bouchama, A., & Knochel, J. P. (2002). Heat stroke. *New England journal of medicine*, 346(25), 1978-1988.
5. Bousquet, J., Dahl, R., & Khaltaev, N. (2007). Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy*, 62(3), 216-223.
6. de Man, F. S., Handoko, M. L., Groepenhoff, H., van 't Hul, A. J., Abbink, J., Koppers, R. J. et al. (2009). Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 34(3), 669-675.
7. Dorfmueller, P., Humbert, M., Capron, F., & Muller, K. M. (2003). Pathology and aspects of pathogenesis in pulmonary arterial hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 20(1), 9-19.
8. Endlicher, W., & Gerstengarbe, F. W. (2007). *Der Klimawandel - Einblicke, Rückblicke und Ausblicke*.
9. Fedullo, P. F., Auger, W. R., Kerr, K. M., & Rubin, L. J. (2001). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *NEJM*, 345(20), 1465-1472.
10. Feldman, D. E., Platt, R., Dery, V., Kapetanakis, C., Lamontagne, D., Ducharme, A. et al. (2004). Seasonal congestive heart failure mortality and hospitalisation trends, Quebec 1990-1998. *J Epidemiol Community Health*, 58(2), 129-130.
11. Gabriel, K., & Endlicher, W. R. (2011). Urban and rural mortality rates during heat waves in Berlin and Brandenburg, Germany. *Environmental Pollution*.
12. Galie, N., Ghofrani, H. A., Torbicki, A., Barst, R. J., Rubin, L. J., Badesch, D. et al. (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *NEJM*, 353(20), 2148-2157.
13. Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Vizza, C. D., Kneussl, M., Manes, A. et al. (2002). Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 39(9), 1496-1502.
14. Galiè, N., Corris, P. A., Frost, A., Girgis, R. E., Granton, J., Jing, Z. C. et al. (2013). Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25_S).
15. Gallerani, M., Boari, B., de Toma, D., Salmi, R., & Manfredini, R. (2004). Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit*, 10(5), CR191-CR196.
16. Gerstengarbe, F. W. (2003). *Studie zur klimatischen Entwicklung im Land Brandenburg bis 2055 und deren Auswirkungen auf den Wasserhaushalt, die Forst- und Landwirtschaft sowie die Ableitung erster Perspektiven*. PIK Potsdam.
17. Gurtner, H. P. (1985). Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa*, 27(2-3), 160-171.
18. Heudorf, U., & Meyer, C. (2005). Gesundheitliche Auswirkungen extremer Hitze—am Beispiel der Hitzewelle und der Mortalität in Frankfurt am Main im August 2003. *Gesundheitswesen*, 67(5), 369-374.
19. Hoeper, M. M. (2006). Aktuelle Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Pneumologie*, 60(7), 428-445.

20. Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A., Gorenflo, M., Grünig, E., Schranz, D., & Rosenkranz, S. et al. (2010). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinie 2009. *Pneumologie*, *64*, 401-414.
21. Hoffmann, B., Hertel, S., Boes, T., Weiland, D., & Jöckel, K. H. (2008). Increased cause-specific mortality associated with 2003 heat wave in Essen, Germany. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, *71*(11-12), 759-765.
22. Humbert, M. (2008). Update in pulmonary arterial hypertension 2007. *Am J Respir Crit Care Med*, *177*(6), 574-579.
23. Humbert, M., Khaltaev, N., Bousquet, J., & Souza, R. (2007). Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest*, *132*(2), 365-367.
24. Humbert, M., Morrell, N. W., Archer, S. L., Stenmark, K. R., MacLean, M. R., Lang, I. M. et al. (2004). Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, *43*(12 Suppl S), 13S-24S.
25. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V. et al. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, *173*(9), 1023-1030.
26. Huynen, M. M., Martens, P., Schram, D., Weijenberg, M. P., & Kunst, A. E. (2001). The impact of heat waves and cold spells on mortality rates in the Dutch population. *Environmental health perspectives*, *109*(5), 463.
27. Jehn, M., Schmidt-Trucksäess, A., Schuster, T., Hanssen, H., Weis, M., Halle, M. et al. (2009). Accelerometer-based quantification of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure: applicability in telemedicine. *Journal of cardiac failure*, *15*(4), 334-340.
28. Jehn, M., Schmidt-Trucksäss, A., Schuster, T., Weis, M., Hanssen, H., Halle, M. et al. (2009). Daily walking performance as an independent predictor of advanced heart failure: Prediction of exercise capacity in chronic heart failure. *American heart journal*, *157*(2), 292-298.
29. Jendritzky, G. (2007). *Folgen des Klimawandels für die Gesundheit*.
30. Jendritzky, G., Bröde, P., Fiala, D., Havenith, G., Weihs, P., Batchvarova, E. et al. (2009). *Der thermische Klimaindex UTCI*. Klimastatusbericht.
31. Jing, Z. C., Xu, X. Q., Han, Z. Y., Wu, Y., Deng, K. W., Wang, H. et al. (2007). Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*, *132*(2), 373-379.
32. Keatinge, W. R., Coleshaw, S. R. K., Easton, J. C., Cotter, F., Mattock, M. B., & Chelliah, R. et al. (1986). Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *The American journal of medicine*, *81*(5), 795-800.
33. Kneussl, M. P., Lang, I. M., & Brenot, F. P. (1996). Medical management of primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, *9*(11), 2401-2409.
34. Koehler, F., Winkler, S., Schieber, M., Sechtem, U., Stangl, K., Böhm, M. et al. (2011). Impact of Remote Telemedical Management on Mortality and Hospitalizations in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure—Clinical Perspective The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Study. *Circulation*, *123*(17), 1873-1880.
35. Koehler, F., Winkler, S., Schieber, M., Sechtem, U., Stangl, K., Böhm, M. et al. (2010). Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *European journal of heart failure*, *12*(12), 1354-1362.
36. Kyselý, J. (2004). Mortality and displaced mortality during heat waves in the Czech Republic. *International journal of biometeorology*, *49*(2), 91-97.

37. Lang, I. M. (2004). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *NEJM*, 350(22), 2236-2238.
38. Laschewski, G., & Jendritzky, G. (2002). Effects of the thermal environment on human health: an investigation of 30 years of daily mortality data from SW Germany. *Climate Research*, 21(1), 91-103.
39. Long, L., MacLean, M. R., Jeffery, T. K., Morecroft, I., Yang, X., Rudarakanchana, N. et al. (2006). Serotonin increases susceptibility to pulmonary hypertension in BMPR2-deficient mice. *Circ Res*, 98(6), 818-827.
40. Lüscher, T. F., & Barton, M. (2000). Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*, 102(19), 2434-2440.
41. Manini, T. M., Everhart, J. E., Patel, K. V., Schoeller, D. A., Colbert, L. H., Visser, M. et al. (2006). Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*, 296(2), 171-179.
42. McLaughlin, V. V., Genthner, D. E., Panella, M. M., & Rich, S. (1998). Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *NEJM*, 338(5), 273-277.
43. McLaughlin, V. V., Shillington, A., & Rich, S. (2002). Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 106(12), 1477-1482.
44. Menne, B., & Ebi, K. L. (2006). Climate change and adaptation strategies for human health. Published on behalf of the World Health Organization Regional Office for Europe. In Germany: Steinkopff Verlag Darmstadt.
45. Metz, B. (2007). IPCC, 2007: Summary for Policymakers. *Climate Change*.
46. Michelozzi, P., Accetta, G., De Sario, M., D'Ippoliti, D., Marino, C., Baccini, M. et al. (2009). High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 179(5), 383.
47. Miyamoto, S., Nagaya, N., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Fujita, M. et al. (2000). Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(2 Pt 1), 487-492.
48. Moss, R. H., Edmonds, J. A., Hibbard, K. A., Manning, M. R., Rose, S. K., van Vuuren, D. P. et al. (2010). The next generation of scenarios for climate change research and assessment. *Nature*, 463(7282), 747-756.
49. Naughton, M. P., Henderson, A., Mirabelli, M. C., Kaiser, R., Wilhelm, J. L., Kieszak, S. M. et al. (2002). Heat-related mortality during a 1999 heat wave in Chicago1. *American journal of preventive medicine*, 22(4), 221-227.
50. Olschewski, H., Simonneau, G., Galie, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L. J. et al. (2002). Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *NEJM*, 347(5), 322-329.
51. Orłowsky, B., Gerstengarbe, F. W., & Werner, P. C. (2008). A resampling scheme for regional climate simulations and its performance compared to a dynamical RCM. *Theoretical and Applied Climatology*, 92(3), 209-223.
52. Pitta, F., Troosters, T., Spruit, M. A., Probst, V. S., Decramer, M., & Gosselink, R. et al. (2005). Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(9), 972-977.
53. Rich, S., Kaufmann, E., & Levy, P. S. (1992). The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *NEJM*, 327(2), 76-81.
54. Rönnemaa, T., & Koivisto, V. A. (1988). Combined effect of exercise and ambient temperature on insulin absorption and postprandial glycemia in type I patients. *Diabetes Care*, 11(10), 769-773.
55. Rubin, L. J., Badesch, D. B., Barst, R. J., Galie, N., Black, C. M., Keogh, A. et al. (2002). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *NEJM*, 346(12), 896-903.

56. Schär, C., & Jendritzky, G. (2004). Hot news from summer 2003. *Nature*, 432(7017), 559-560.
57. Semenza, J. C., Rubin, C. H., Falter, K. H., Selanikio, J. D., Flanders, W. D., Howe, H. L. et al. (1996). Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. *NEJM*, 335(2), 84-90.
58. Simonneau, G., Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R. C. et al. (2002). Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 165(6), 800-804.
59. Simonneau, G., Galie, N., Rubin, L. J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G. et al. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 43(12 Suppl S), 5S-12S.
60. Simonneau, G., Rubin, L. J., Galie, N., Barst, R. J., Fleming, T. R., Frost, A. E. et al. (2008). Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 149(8), 521-530.
61. Souza, R., Humbert, M., Sztrymf, B., Jais, X., Yaici, A., Le Pavec, J. et al. (2008). Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J*, 31(2), 343-348.
62. Sztrymf, B., Yaici, A., Girerd, B., & Humbert, M. (2007). Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration*, 74(2), 123-132.
63. Thenappan, T., Shah, S. J., Rich, S., & Gomberg-Maitland, M. (2007). A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*, 30(6), 1103-1110.
64. Watz, H., Waschki, B., Boehme, C., Claussen, M., Meyer, T., & Magnussen, H. et al. (2008). Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(7), 743-751.
65. White, N. J., & Church, J. A. (2006). A 20 th century increase in the rate of sea-level rise—a challenge for coastal managers.
66. Witt, C. Urban Climate and Heat Stress in Mid-latitude Cities in View of Climate Change

8 Anhang

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Christian Witt danke ich für die Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung. Frau Dr. Uta Liebers danke ich für die Hilfe beim Screening der Patienten in der Hochschulambulanz.

Frau Dr. Melissa Jehn danke ich ganz außerordentlich für die Hilfe bei der Durchführung der Studie und für die vielen aufbauenden Worte und hilfreichen Tipps.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei der gesamten Arbeitsgruppe für den freundlichen Umgang und Ansprechbarkeit. Besonders Frau Dr. Melissa Jehn und Herrn Dr. Matthias Grabenhorst gebührt besonderer Dank für die Hilfe und den wertschätzenden Umgang.

Herrn Dr. André Schubert danke ich für die Bestärkung und Betreuung in der letzten Phase der Disseratationsschrift.

Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin in Steglitz danke ich für die statistische Beratung.

Mein ganz besonderer Dank richtet sich an die zehn Patienten, die nicht nur bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen, sondern mich durch ihr Interesse und ihre Wertschätzung bestärkten.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter C. Werner und Herrn Prof. Dr. Friedrich-Wilhelm Gerstengarbe vom Potsdam Institut für Klimafolgenforschung für die passionierte Hilfe beim Einarbeiten in Grundlagen der Klimatologie und die Versorgung mit aktuellen Daten.

Ich möchte meinen Eltern, Rainer und Gabriela Gebhardt, und meiner Schwester Angelina, für ihre Unterstützung und Motivation während des gesamten Studiums und darüber hinaus danken.

Meiner Frau Dina danke ich für die vielen aufbauenden, anspornenden, beistehenden und fordernden Worte.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

"Physical Activity In Patients With Pulmonal Arterial Hypertension (PAH) And Its Relationship To Climate Change"; **Gebhardt A**, Doehnert N, Liebers U, Witt C, Wechsung F, Endlicher W; *Am J Respir Crit Care Med* 185;2012:A1902

„Effect Of Heat Stress On Patients With COPD-A Prospective Telemedicine Study On Climate Change“; Grabenhorst M, Jehn M, Liebers U, **Gebhardt A**, Gerstengarbe FW, Witt C; *Am J Respr Crit: ATS International Conference Abstracts 2013*

“Heat Stress is Associated with Reduced Health Status in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Study Cohort“; Jehn M, **Gebhardt A**, Liebers U, Kiran B, Scherer D, Endlicher W, Witt Ch; *Lung*; DOI 10.1007/s00408-014-9587-4

Posterpräsentationen

A. Gebhardt, N. Döhnert, U. Liebers, F. Wechsung, M. Langner, W. Endlicher, C. Witt; *Vulnerabilität von PAH-Patienten unter dem Aspekt des Klimawandels in der Metropolregion Berlin*; 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. März 2012, Nürnberg

Gebhardt A, Döhnert N, Liebers U, Wechsung F, Langner M, Endlicher W, Jehn M, Witt C; *Vulnerability Of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension In Terms Of Climate Change In The Metropolitan Area Berlin, Germany; International Conference of the American Thoracic Society (ATS) May 18-23, 2012, San Francisco, CA*

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Andreas Christopher Gebhardt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflüsse des Klimawandels auf Patienten mit Pulmonal-Arterieller Hypertonie – eine prospektive klinische Studie mittels Accelerometer“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Andreas Christopher Gebhardt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: "Physical Activity In Patients With Pulmonal Arterial Hypertension (PAH) And Its Relationship To Climate Change"; **Gebhardt A**, Doehnert N, Liebers U, Witt C, Wechsung F, Endlicher W; *Am J Respir Crit Care Med* 185;2012:A1902

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Patientenscreening, -Betreuung, Rohdatenerhebung, statistische Auswertung unter Mithilfe des Institutes für Statistik, Layout, Abstracterstellung.

Publikation 2: „Effect Of Heat Stress On Patients With COPD-A Prospective Telemedicine Study On Climate Change“; Grabenhorst M, Jehn M, Liebers U, **Gebhardt A**, Gerstengarbe FW, Witt C; *Am J Resp Crit: ATS International Conference Abstracts 2013*

Beitrag im Einzelnen: Patientenscreening, Entwurf von Fragebögen.

Publikation 3: “Heat Stress is Associated with Reduced Health Status in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Study Cohort”; Jehn M, **Gebhardt A**, Liebers U, Kiran B, Scherer D, Endlicher W, Witt Ch; *Lung*; DOI 10.1007/s00408-014-9587-4

Beitrag im Einzelnen: Patientenscreening und -Betreuung, Sammlung der Rohdaten.

Berlin, den

Unterschrift und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden