

Routinelaborparameter als Biomarker bei pulmonal
arterieller Hypertonie und chronisch
thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
des Fachbereiches Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Jonas Heinrich Lund
aus Hamburg

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich der Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinische Klinik II und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie
des Universitätsklinikum Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Henning Gall

Gutachterin: Prof. Dr. Birgit Aßmus

Tag der Disputation: 18.11.2024

Meinen Eltern und meiner Schwester

1. Einleitung.....	6
1.1. Pulmonale Hypertonie.....	6
1.1.1. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.....	6
1.2. Therapie der pulmonalen Hypertonie.....	8
1.2.1. Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie	9
1.2.2. Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie.....	10
1.3. Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie.....	10
1.3.1. Pathophysiologie der pulmonal arteriellen Hypertonie.....	11
1.3.2. Pathophysiologie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie.....	12
1.3.3. Pathophysiologie der PH-LHD	12
1.3.4. Pathophysiologie der PH bei Lungenerkrankungen.....	13
1.4. Routinelaborparameter.....	13
1.4.1. γ -Glutamyltransferase	13
1.4.2. De-Ritis- oder AST/ALT-Quotient	15
1.4.3. Neutrophilen-Lymphozyten-Rate	17
1.5. Überleben der Patienten mit pulmonaler Hypertonie.....	18
1.6. Prognostik der pulmonalen Hypertonie.....	19
1.6.1. Rechtsherzkatheter.....	20
1.6.2. 6-Minuten-Gehtest.....	22
1.6.3. BNP und NT-ProBNP.....	23
1.6.4. WHO-Funktionsklassen.....	23
1.7. Risikostratifizierung.....	24
2. Material und Methoden.....	28
2.1. Studienpopulation.....	28
2.2. Methodik.....	28
2.3. Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1. Gießener und Hamburger Kohorte.....	31
3.1.1. Gießener Kohorte.....	31
3.1.2. Hamburger Kohorte.....	31
3.2. Routinelaborparameter in der Gießener und der Hamburger Kohorte.....	33
3.2.1. Gießen.....	35
3.2.2. Hamburg.....	36

3.3. Überleben der Patienten.....	37
3.3.1. Kaplan-Meier-Kurven.....	38
3.3.1.1. Gießener Kohorte.....	38
3.3.1.2. Hamburger Kohorte.....	42
3.3.2. Cox-Regressionsanalyse des neu erstellten Risiko-Scores.....	44
3.3.3. Bekannte Einflussgrößen auf das Überleben.....	45
3.4. Aussagekraft der einzelnen Routinelaborparameter hinsichtlich des Überlebens.....	46
3.4.1. Korrelation der γ -GT, AST/ALT und NLR mit prognostisch relevanten Risikofaktoren.....	48
3.5. Einzelanalyse der IPAH- und CTEPH-Patienten der Gießener Kohorte.....	50
3.6. Vergleich des neu erstellten Risiko-Scores mit dem ESC/ERS-Goldstandard...	51
4. Diskussion.....	54
4.1. Korrelationen der γ -GT, AST/ALT und NLR mit etablierten Risikofaktoren...	55
4.2. Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der Biomarker.....	56
4.3. Validierung des neu erstellten Risiko-Scores.....	57
4.4. Vergleich des neuen Risiko-Scores mit dem ESC/ERS-Risiko-Score.....	58
4.5. Separate Betrachtung der Mortalitätsrisiken bei PAH und CTEPH.....	59
4.6. Pathophysiologische Einordnung der Erkenntnisse.....	60
4.6.1. γ -GT.....	63
4.6.2. AST/ALT-Quotient.....	63
4.6.3. NLR.....	65
4.6.4. Störfaktoren der Biomarker.....	65
4.7. Limitationen.....	66
4.8. Schlussfolgerungen.....	68
4.8.1 Praktikabilität und Nutzen für die Praxis.....	69
4.9 Zusammenfassung und Ausblick.....	71
5. Zusammenfassung.....	72
6. Summary.....	74
7. Publikationsverzeichnis.....	76
8. Literaturverzeichnis.....	77
9. Abkürzungsverzeichnis.....	89
10. Ehrenwörtliche Erklärung.....	91
11. Danksagung.....	92
12. Tabellarischer Lebenslauf.....	93

1. Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Bei der pulmonalen Hypertonie (PH) handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung mit unterschiedlichen Ursachen, die durch eine chronische Druckerhöhung in der Pulmonalarterie gekennzeichnet ist.

Die PH wird über den mittleren pulmonal arteriellen Druck (mPAP) in Ruhe definiert (Galiè et al., 2016; Humbert et al., 2022). Im Rahmen einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung kann dieser Druck in der Pulmonalarterie gemessen werden. Bei gesunden Individuen wird ein mPAP von $14 \text{ mm Hg} \pm 3,3 \text{ mm Hg}$ als normwertig betrachtet (Kovacs et al., 2009). Deshalb wird seit der Aktualisierung der PH-Leitlinien 2022 die PH über einen mPAP $> 20 \text{ mm Hg}$ definiert (Humbert et al., 2022). In der vorherigen Leitlinie von 2015 galt ein Individuum erst ab einem mPAP von $\geq 25 \text{ mm Hg}$ als pulmonal hyperten (Galiè et al., 2016). Die Funktionsstörungen, die letztendlich die Ursache für diesen chronischen Anstieg des mPAPs sind, können sehr unterschiedlich sein.

1.1.1. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Patienten mit pulmonaler Hypertonie werden nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) in fünf klinische Gruppen unterteilt (Tabelle 1). Als pulmonal hyperten diagnostizierte Patienten können dadurch anhand ihrer Vorerkrankungen und ihrer genetischen und pathologischen Erscheinungsbilder kategorisiert werden. Letztlich wird im optimalen Fall anhand der PH-Ätiologie die Therapie der Patienten entsprechend individualisiert (Simonneau et al., 2019).

Die erste Gruppe der in Tabelle 1 dargestellten Klassifikation der „World Health Organisation“ (WHO) umfasst pulmonal arterielle Hypertonien (PAH), die wiederum anhand ihrer Pathogenese oder der damit assoziierten Vorerkrankungen in weitere Untergruppen eingeteilt werden kann (Simonneau et al., 2013). Dabei zu nennen ist u. a.

die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH), die als Ausschlussdiagnose fungiert, wenn keine andere erkennbare Ursache der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) festgestellt werden kann. Außerdem gehören zur ersten Gruppe die hereditäre PAH und die mit Bindegewebserkrankungen, dem HI-Virus und der portalen Hypertension assoziierte PAH.

Die zweite Gruppe entspricht der PH-Gruppe mit der höchsten Prävalenz, nämlich die PH durch Linksherzerkrankungen (PH-LHD). Die dritte Hauptgruppe umfasst pulmonale Hypertonien durch Lungenerkrankungen (PH-LD). Zu vierten Gruppe gehört die PH in Assoziation mit Obstruktionen der Pulmonalarterien. Als Untergruppe zu nennen ist dabei insbesondere die chronisch-thromboembolische pulmonale Erkrankung mit PH (CTEPH). Die fünfte Gruppe umfasst PH mit unklaren oder multifaktoriellen Erkrankungsmechanismen. Die exakte klinische Klassifikation der WHO wird in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Klinische WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Humbert et al., 2022)

1. Pulmonal arterielle Hypertonie
1.1. Idiopathische PAH
1.2. Hereditäre PAH
1.2.1. BMPR2-Mutationen
1.2.2. Sonstige Mutationen
1.3. Durch Medikamente und Toxine induzierte PAH
1.4. PAH assoziiert mit:
1.4.1. Bindegewebserkrankungen
1.4.2. Humanem Immundefizienz-Virus-Infektionen
1.4.3. Portaler Hypertension
1.4.4. Angeborenen Herzfehlern
1.4.5. Schistosomiasis
1.5. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose
1.6. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung
2.1. Herzinsuffizienz
2.2. Valvuläre Erkrankungen
2.3. Kongenitale/erworbene Linksherz-Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und kongenitale Kardiomyopathien
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen
3.2. Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster
3.4. Hypoventilationsstörungen
3.5. Hypoxie ohne zugrundeliegender Lungenerkrankung
3.6. Entwicklungsstörung der Lunge

4. Pulmonale Hypertonie in Assoziation mit Pulmonalarterien-Obstruktionen
4.1 Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
4.2 Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
4.2.1 Angiosarkom
4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore
4.2.3 Arteriitis
4.2.4 Angeborene Pulmonalarterienstenose
4.2.5 Parasiten
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1 Hämatologische Erkrankungen: Chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose
5.3 Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4 Andere: Pulmonale tumorbedingte thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen (mit/ohne Dialyse), segmentale pulmonale Hypertonie

(WHO: World Health Organization; BMPR2: Bone morphogenetic protein receptor type 2)

Tabelle 2: Klassifikation der PH anhand der Hämodynamik (Humbert et al., 2022)

Definition	Merkmale	Klinische Gruppen
Pulmonale Hypertonie	mPAP > 20 mm Hg	1.-5. bzw. alle Gruppen
Präkapilläre pulmonale Hypertonie	PAWP ≤ 15 mm Hg	1. PAH 3. PH infolge von Lungenerkrankungen 4. CTEPH 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre pulmonale Hypertonie	PAWP > 15 mm Hg	2. PH-LHD 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
○ Isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie	DPG < 7 mm Hg und/oder PVR ≤ 2 WU	
○ Kombinierte postkapilläre und präkapilläre pulmonale Hypertonie	DPG ≥ 7 mm Hg und/oder PVR > 2 WU	

1.2 Therapie der pulmonalen Hypertonie

Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ist unabhängig von ihrer Ursache meistens mit einer fortschreitenden Symptomatik und einer höheren Mortalität verbunden (Hoepfer et al., 2016). Die Therapie kann eine Eindämmung des Krankheitsprogresses, eine Verringerung der Symptomatik und schließlich auch eine Optimierung der Prognose

ermöglichen (Hoepfer et al., 2016). Eine kurative Therapie der pulmonalen Hypertonie gibt es allerdings nur für einen Teil der CTEPH-Patienten im Rahmen einer pulmonalen Endarteriektomie (Stamm et al., 2011).

Die Therapieansätze hängen u. a. von der Schwere der Erkrankung des Patienten ab. Vor allem bezieht sich die Therapie aber auf die Ursache der pulmonalen Hypertonie und das individuelle Mortalitätsrisiko der Patienten (Fuso et al., 2011). Bei allen Formen der PH ist bei einem arteriellen $pO_2 \leq 60$ mm Hg eine Sauerstoffsubstitution indiziert (Hoepfer, Ghofrani, et al., 2017). Außerdem kann eine Therapie einer gegebenenfalls vorliegenden Anämie erforderlich sein. Zusätzlich kann eine Therapie mit Diuretika bei Anzeichen einer Volumenbelastung nötig sein.

Bei Patienten mit PH sind für eine Verbesserung der Herzfunktion und der Lebensqualität generell entsprechende Rehabilitationsmaßnahmen und Physiotherapie indiziert (Hoepfer, Ghofrani, et al., 2017). Eine Therapie mit Antikoagulantien hängt im Allgemeinen vom jeweiligen Thrombose-Risiko der Patienten ab. Allerdings ist bei der CTEPH wegen des ohnehin bestehenden höheren Thromboserisikos eine Antikoagulation grundsätzlich angezeigt (Galiè et al., 2016; Olsson et al., 2014).

1.2.1. Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie

Generelle Therapiemaßnahmen umfassen bei der PAH eine entsprechende Schulung des Patienten, dem eine allgemeine Entlastung des Herz-Kreislauf-Systems zu empfehlen ist. Bei weiblichen Patienten gehört dazu auch die Vermeidung einer Schwangerschaft (Galiè et al., 2009).

Neben generellen Maßnahmen bezieht sich die medikamentöse Therapie spezifisch auf drei Signalwege: Stickstoffmonoxid (NO), Prostazyklin und Endothelin. NO und Prostazyklin werden bei PAH-Patienten vermindert, Endothelin wird dagegen verstärkt produziert. Dieses Ungleichgewicht von gefäßaktiven Botenstoffen fördert das Fortschreiten der Krankheit (Galiè et al., 2019).

In Deutschland sind aktuell 10 Medikamente aus fünf verschiedenen Substanzklassen für eine Therapie der PAH zugelassen (Hoepfer, Ghofrani et al., 2017). Dabei handelt es sich

um die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) Ambrisentan, Bosentan und Macitentan, die beiden Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5) Sildenafil und Tadalafil, den Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) Riociguat, die drei Prostazyklin-Analoga Epoprostenol, Iloprost und Treprostinil und den Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten Selexipag (Hoepfer, Ghofrani et al., 2017). Bei Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko, die anhand der Leitlinie (Tabelle 5) stratifiziert wurden, wird eine Kombinationstherapie aus einem ERA und einem PDE5-Inhibitor oder einem Stimulator der sGC empfohlen, bei Patienten mit einem hohen Risiko darüber hinaus auch die Gabe eines Prostazyklin-Analogons (Galiè et al., 2016; Lajoie et al., 2016).

1.2.2. Therapie der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

Bei Patienten mit CTEPH gilt eine lebenslange Therapie mit Antikoagulantien als unumgänglich (Galiè et al., 2016). Wegen der sehr guten Prognose nach einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) sollte sie bei jedem Patienten in Erwägung gezogen werden (Delcroix et al., 2016; Kim et al., 2019). Ein Drittel der CTEPH-Patienten ist allerdings wegen der besonders peripheren Lage der Obstruktion in der Pulmonalarterie oder bestimmter Vorerkrankungen inoperabel (Pepke-Zaba et al., 2011). Bei diesen Patienten kann die pulmonale Ballonangioplastie (BPA) eingesetzt werden. Durch Studien konnte belegt werden, dass durch den Einsatz der BPA sowohl die Symptomatik und die Belastungsfähigkeit als auch die hämodynamischen Parameter der Patienten verbessert werden können (Fukui et al., 2014, 2015; Ogo, 2015). Die BPA ist deshalb eine vielversprechende Therapiemöglichkeit, die bei inoperablen Patienten in Expertenzentren durchgeführt wird (Kim et al., 2019).

Der sGC-Stimulator Riociguat, der auch bei der Therapie der PAH eingesetzt wird, gilt aktuell als das besonders umfassend etablierte Medikament für die Therapie von inoperablen CTEPH-Patienten. Riociguat kann sowohl die Belastungsfähigkeit als auch die hämodynamischen Parameter der Patienten signifikant verbessern (Ghofrani et al., 2013).

1.3 Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie

Durch die unterschiedlichen Ätiologien der pulmonalen Hypertonie gibt es große Unterschiede bei den pathophysiologischen Mechanismen. Unabhängig von der Genese kann jedoch jede Form der PH durch einen höheren Strömungswiderstand in den Gefäßen der Lunge charakterisiert werden, der zu einer Belastung des rechten Herzens führt (Olsson K., 2016). Diese chronische Rechtsherzbelastung basiert letztlich auf einer Rechtsherzinsuffizienz, die wiederum zu einem verstärkten Rückstau in die Vena cava führt (Vonk Noordegraaf et al., 2019). Dieser stärkere Rückstrom kann dann mit einem systemischen venösen und insbesondere hepatischen Aufstau verbunden sein (Tello et al., 2019, 2021).

1.3.1. Pathophysiologie der pulmonal arteriellen Hypertonie

Unabhängig von der spezifischen Ursache, auf die eine PAH zurückgeführt werden kann (siehe Tabelle 1), können nahezu identische Umbauprozesse im präkapillären Gefäßsystem festgestellt werden (Lan et al., 2018; Sommer et al., 2017; Tuder et al., 2013). Dabei geht es u. a. um Funktionsverluste des Endothels und der glatten Muskulatur im Gefäßsystem der Pulmonalarterien, die wiederum zu einer Vasokonstriktion im Stromgebiet der Pulmonalarterie führen (Lan et al., 2018).

Diese Beschädigung der Gefäße ist mit einem Funktionsverlust bei der Signalüberleitung zwischen den Endothelzellen und den glatten Muskelzellen der Gefäße verbunden. Dadurch kommt es zu einem vaskulären Umbau, bei dem die gesamte Gefäßwand durch eine gesteigerte Proliferation und eine verminderte Apoptose der glatten Muskelzellen betroffen ist, wodurch die Gefäßwand konsekutiv dicker wird. In diesem Zusammenhang sind unterschiedliche pathophysiologische Prozesse für den vaskulären Umbau und vor allem auch für die eingeschränkte Zelldifferenzierung in der Gefäßwand und eine verstärkte Akkumulation von Proteinen in der extrazellulären Matrix verantwortlich (Guignabert et al., 2013). Dadurch werden dann auch weniger vasodilatatorisch wirkende Stoffe gebildet, wie NO und Prostazyklin, was wiederum zu einer Konstriktion der Arteriolen im Stromgebiet der Pulmonalarterie führt (Budhiraja et al., 2004), wodurch es zu einem Anstieg des pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR) und des Drucks in der Pulmonalarterie kommt. Gegen den höheren Widerstand in der Pulmonalarterie muss der rechte Ventrikel einen höheren Druck aufbauen, damit er die weitere Perfusion des Kapillarsystems der Lunge gewährleisten kann. Wenn das Herz diesen Widerstand nicht

mehr überwinden kann, dann kommt es unbehandelt zu einem Rechtsherzversagen und letztlich zum Tod (Lan et al., 2018).

1.3.2. Pathophysiologie der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

In den meisten Fällen ist die CTEPH in der Vorgeschichte mit venösen Thromboembolien assoziiert (Simonneau et al., 2017). In einer großangelegten prospektiven Studie wiesen in der Anamnese ca. 75 % der CTEPH-Patienten eine akute Lungenembolie und ca. 56 % der Patienten eine tiefe Venenthrombose auf (Pepke-Zaba et al., 2011). Bei den meisten Patienten löst sich der Thrombus nach einer Lungenarterienembolie wieder weitestgehend auf, sodass sich der Blutfluss und die Hämodynamik nach einer gewissen Zeit normalisieren können (Banks et al., 2014; Simonneau et al., 2017). Bei einem kleinen Teil der Patienten bildet sich allerdings der Thrombus nicht völlig zurück, sodass Teile des Embolus an der Gefäßwand verbleiben (Simonneau et al., 2017). Diese Residuen führen über Fibrosierungs- und Inflammationsprozesse zu einer Stenosierung der betroffenen Gefäße, wodurch sich wiederum ein höherer pulmonal-vaskulärer Widerstand aufbaut (Simonneau et al., 2017). Diese Pathomechanismen führen dann zu einer CTEPH.

Um den Blutfluss durch das Stromgebiet der Pulmonalarterie weiterhin gewährleisten zu können, muss der rechte Ventrikel den pulmonal-vaskulären Widerstand durch einen höheren Druckaufbau und eine gesteigerte Leistung überwinden. Durch die damit verbundene Mehrbelastung der Gefäße und die dadurch entstehenden Scherkräfte kommt es zu weiteren vaskulären Veränderungen, die denen bei der Pathogenese der PAH ähneln (Wilkens et al., 2018). Am Anfang einer CTEPH kommt es also meistens zu einem thrombo-embolischen Verschluss einer oder mehrerer großer oder mittelgroßer Arterien im Stromgebiet der Pulmonalarterie (Lan et al., 2018). Dies führt zu einem fibrotischen Verschluss der Gefäße, einem höheren PVR und in einem Circulus vitiosus zu fortschreitenden Schädigungen der Gefäße. Letztlich kann es bei der CTEPH wie bei der PAH zu einem Rechtsherzversagen kommen (Lan et al., 2018).

1.3.3. Pathophysiologie der PH-LHD

Bei der PH-LHD kann das linke Herz aus unterschiedlichen Gründen (siehe Tabelle 1) das oxygenierte Blut aus der Lunge nicht mehr suffizient in die Aorta pumpen, sodass der Druck im linken Ventrikel ansteigt, was zu einem Rückstau des Blutes in die Venae pulmonalis führt. Langfristig bewirkt dieser höhere Druck zuerst eine endotheliale Dysfunktion, sodass es konsekutiv zu einem Remodelling der Lungengefäße kommt, was dann letztlich zu einer Rechtsherzinsuffizienz führt (Schmidt et al., 2023)

1.3.4. Pathophysiologie der PH durch Lungenerkrankungen

Die Pathophysiologie der PH-LD ist komplex und bezieht sich in Abhängigkeit von den jeweils zugrundeliegenden Lungenerkrankungen auf verschiedene Mechanismen. Allgemein besteht allerdings eine gewisse Korrelation zwischen dem Ausmaß des Umbaus des Lungenparenchyms und der Schwere der pulmonalen Hypertonie, wobei es aber eine groß individuelle Variabilität gibt. Der Umbau des Lungenparenchyms und der häufig damit verbundene Verlust von funktionalem Lungengewebe führt zu einer Beeinträchtigung der Lungengefäße, wodurch es wiederum zu einer Proliferation der Endothelzellen und der glatten Muskelzellen kommt, was den Krankheitsfortschritt begünstigt. Außerdem scheinen die generelle Hypoxie und Hyperkapnie, die bei vielen der Lungenerkrankungen auftreten, einen progredienten Einfluss auf den Krankheitsfortschritt zu haben (Olsson K., 2016; Olsson et al., 2023)

1.4 Routinelaborparameter

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird näher auf die folgenden Laborparameter eingegangen: Die γ -Glutamyltransferase (γ -GT), den Quotienten aus der Aspartat-Aminotransferase und der Alanin-Aminotransferase (AST/ALT) und den Quotienten der neutrophilen Granulozyten zu den Lymphozyten (NLR).

1.4.1 γ -Glutamyltransferase

Bei der γ -Glutamyltransferase (γ -GT) handelt es sich um ein Enzym, das fast ubiquitär im menschlichen Organismus synthetisiert wird. Die höchste Konzentration kommt in der Leber vor, die stärkste enzymatische Aktivität aber in den Nieren. Darüber hinaus ist

die γ -GT sowohl im Pankreas und im Gehirn als auch in der Lunge enzymatisch aktiv (Gressner & Gressner, 2018).

Die γ -GT ist ein transmembranäres Enzym mit einer schweren und intrazellulär liegenden Kette, die durch eine transmembrane Domäne mit einer extrazellulär liegenden leichten Kette verbunden ist. Diese extrazelluläre leichte Kette verfügt über eine Proteasefunktion, deren katalytische Aktivität durch die intrazellulär liegende schwere Kette gesteuert wird. Die Aktivität der γ -GT ist in den Organen besonders hoch, die mit einer Transportfunktion für Aminosäuren verbunden sind, wie die Leber und die Nieren (Whitfield, 2001). Die für den Körper essentielle Funktion der γ -GT bezieht sich allerdings nicht auf den Transport von Aminosäuren, sondern auf die Regulation des intrazellulären Glutathion-Spiegels (GSH) (Gressner & Gressner, 2018; Whitfield, 2001).

Extrazelluläres GSH wird durch die leichte Kette der γ -GT in die drei Aminosäuren Cystein, Glycin und Glutamat abgebaut, die über Transporter in die Zelle aufgenommen werden. Die Aminosäuren werden recycelt, damit sie dann wieder für eine intrazelluläre Synthese des Glutathions verwendet werden zu können (Whitfield, 2001). Das Glutathion wiederum schützt die Zellen vor oxidativem Stress, weil es potenziell schädliche freie Sauerstoffradikale abfängt (Forman et al., 2009).

Die γ -GT ist schon lange als einfacher und kostengünstiger Risiko-Biomarker für Erkrankungen bekannt, die die Leber betreffen (Whitfield, 2001). Gemessen wird die Aktivität der γ -GT im Serum in Units pro Liter. Eine Aktivität von < 66 U/L wird als normwertig betrachtet (Gressner & Gressner, 2018). Wenn die Aktivität der γ -GT im Serum erhöht ist, dann verweist dies auf oxidativen Stress (Ndrepepa & Kastrati, 2016). Neben Erkrankungen, die das hepatobiliäre System betreffen, korrelieren auch die Herzinsuffizienz, die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie mit höheren γ -GT-Werten (Koenig & Seneff, 2015).

Aktuelle Studien konnten belegen, dass die γ -GT auch Veränderungen des rechten Herzens indizieren kann. Dabei konnten statistisch signifikante Korrelationen zwischen der γ -GT und dem RAP, dem PVR, dem PAWP und dem Durchmesser des rechten Atriums nachgewiesen werden (Dalos et al., 2019). Der genaue Pathomechanismus, der

bei der Herzinsuffizienz zu einem Anstieg der γ -GT führt, konnte bisher allerdings noch nicht geklärt werden. Es wird darüber diskutiert, dass der Anstieg der γ -GT entweder auf den Blutaufstau in der Leber zurückgeführt werden kann oder der Druckanstieg im Ventrikel zu inflammatorischen Prozessen führt, die dann mit einem Anstieg der γ -GT verbunden sind. In Studien konnte darüber hinaus auch nachgewiesen werden, dass die γ -GT auch für eine Prognose der Hospitalisierung und der Sterblichkeit von Herzinsuffizienz-Patienten herangezogen werden kann (Dalos et al., 2019).

Tabelle 3: Die γ -Glutamyltransferase bei ausgewählten Erkrankungen (Gressner & Gressner, 2018)

Leicht erhöht (< 120 U/L)	Mäßig erhöht (< 300 U/L)	Stark erhöht (> 300 U/L)
<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte Virushepatitis • Leberstauung durch Rechtsherzinsuffizienz (z. B. Lungenembolie) • Chronischer Alkoholismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholtoxische Leberzirrhose/Hepatitis • Chronisch aktive Hepatitis • Pankreatitis • Langzeit-Medikation von Antikonvulsiva, Sedativa u. a. 	<ul style="list-style-type: none"> • Verschlussikterus • Toxische Leberschäden • Akute Hepatitis

1.4.2. De-Ritis- oder AST/ALT-Quotient

Erstbeschrieben wurde der De-Ritis-Quotient von seinem Namensgeber de Ritis und er wurde ursprünglich bei der Diagnostik der viralen Hepatitis eingesetzt (De Ritis et al., 1957). Der De-Ritis-Quotient ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen der Blutserumkonzentration der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT), weshalb auch die alternative Bezeichnung „AST/ALT-Quotient“ verwendet wird.

Die AST und die ALT sind im klinischen Alltag als Leberenzyme bekannt, die bei routinemäßigen Blutuntersuchungen regelmäßig erhoben werden. Bei beiden Enzymen handelt es sich um Transaminasen, die Aminogruppen reversibel von Aminosäuren auf Ketosäuren übertragen (Sewell, 2019). Sowohl die AST als auch die ALT benötigen als Substrat die Ketosäure 2-Oxoglutarat und bei beiden wird die Aminosäure L-Glutamat

als Endprodukt gebildet. Die Alanin-Aminotransferase benötigt L-Alanin als Substrat, wobei als weiteres Endprodukt Pyruvat entsteht. Die Aspartat-Aminotransferase braucht L-Aspartat als Substrat, wobei Oxalacetat als weiteres Endprodukt gebildet wird (Gressner & Gressner, 2019b, 2019a, 2019c).

Die ALT ist zwar nicht leberspezifisch, sie kommt allerdings vor allem in der Leber vor. In bestimmten Anteilen kommt die ALT auch in den Nieren, im Pankreas und in der Milz vor. Das Enzym befindet sich zellulär hauptsächlich im Zytosol und nur zu einem kleinen Teil in den Mitochondrien. Deshalb wird eine Erhöhung der Enzymkonzentration hauptsächlich auf Pathologien zurückgeführt, die die Leber betreffen. Extrahepatische Erkrankungen führen deutlich seltener zu einer Erhöhung der ALT im Serum. Mögliche Ursachen für hohe ALT-Werte sind akute Hepatitiden und toxische Leberzellschädigungen (Gressner & Gressner, 2019a).

Die AST kommt im Unterschied zur ALT fast ubiquitär im menschlichen Körper vor. Besonders hohe Konzentrationen des Enzyms kommen im Myokard, in der Skelettmuskulatur und in der Leber vor. Mit 80 % befindet sich der Großteil des Enzyms in den Mitochondrien und nur 20 % der AST treten im Zytosol auf (Gressner & Gressner, 2019b).

Die AST ist nicht organspezifisch. Gravierende Erhöhungen des Enzyms können allerdings wie bei der ALT vor allem bei einer Hepatitis oder einer toxischen Leberzellschädigung auftreten. Im Unterschied zur ALT haben aber auch extrahepatische Erkrankungen einen relevanten Einfluss auf die AST. Dabei kann eine Erhöhung des Enzyms auch auf ein ischämisches Ereignis im Myokard oder im Gehirn hinweisen. Auch bei einer Lungenembolie oder einer Myokarditis wird die AST im Serum erhöht (Gressner & Gressner, 2019b).

Weil die AST hauptsächlich im Mitochondrium und die ALT vor allem im Zytosol vorkommt, ermöglicht der AST/ALT-Quotient bei einer Leberzellschädigung einen Hinweis auf das Ausmaß der Schädigung. Eine AST/ALT-Rate von < 1 weist auf eine entzündliche Zellschädigung hin, da vor allem das näher an der Zellmembran gelegene ALT ins Serum übertritt. Bei einer nekrotischen Zellschädigung mit einem möglichen Untergang der gesamten Zelle wird vor allem das mitochondrial gebundene AST ins

Serum abgegeben. Der De-Ritis-Quotient nimmt dann Werte > 1 an, was auf eine starke Zellschädigung hinweist (Gressner & Gressner, 2019c).

Weil die AST nicht leberspezifisch ist, können beispielsweise auch Myokardinfarkte, Lungenembolien oder Myokarditiden zu einer Erhöhung des De-Ritis-Quotienten führen (Gressner & Gressner, 2019b, 2019c). In Studien konnte eine prognostische Relevanz des AST/ALT-Quotienten für das Überleben der Patienten bestätigt werden. Höhere AST/ALT-Werte sind bei betroffenen Patienten etwa mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität und auch Gesamtmortalität assoziiert (Koehler et al., 2014; Yokoyama et al., 2016). Darüber hinaus kann der AST/ALT-Quotient auch für eine optimierte Risikobeurteilung nach einem Myokardinfarkt verwendet werden (Steininger et al., 2018).

1.4.3. Die Neutrophilen-Lymphozyten-Rate

Die Neutrophilen-Lymphozyten-Rate (NLR) wird als Quotient aus der Anzahl der neutrophilen Granulozyten und der Anzahl der Lymphozyten pro Mikroliter Blut gebildet und als Indikator für eine systemische Inflammation verwendet. Beide Zelltypen gehören zur Hauptgruppe der Leukozyten und bilden einen Teil des Immunsystems (Langheinrich et al., 2018a; Zahorec, 2001).

Die neutrophilen Granulozyten spielen im menschlichen Organismus eine wichtige Rolle bei der Phagozytose von fremden und auch körpereigenen Bestandteilen. Außerdem dienen die Neutrophile auch als Mediatoren bei Entzündungen (Rosales, 2018). Darüber hinaus können sie auch verstärkt bei psychischem Stress und körperlicher Belastung, bei Myokardinfarkten und bei Kollagenosen nachgewiesen werden. Der Referenzbereich liegt bei ca. 3000-6000 Zellen pro Mikroliter Blut (Herold, 2019).

Die Lymphozyten können grob in B- und T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen eingeteilt werden und ihnen kommen unterschiedliche Funktionen zu. T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen bilden einen wichtigen Teil der zellulären Immunantwort, wobei es neben der Präsentation von Antigenen und der Eliminierung körperfremder Bestandteile auch um die Produktion von Zytokinen geht. Die B-Lymphozyten sind ein Teil der humoralen Immunantwort und bilden als ausdifferenzierte Plasmazellen

Antikörper, die wiederum für eine Neutralisierung von Antigenen eingesetzt werden. Der Referenzbereich der Lymphozyten liegt bei 1500-3000 Zellen pro Mikroliter Blut (Herold, 2020).

Die Neutrophilen-Lymphozyten-Rate beschreibt das Gleichgewicht zwischen aktiven Entzündungen hinsichtlich der Neutrophilen-Konzentration und der Immun-Regulation hinsichtlich der Lymphozyten-Konzentration in Zellen pro Mikroliter Blut. Eine höhere NLR verweist daher auf einen akut höheren Grad von systemischer Inflammation (Arbel et al., 2012). Bei gesunden Individuen sind nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft Neutrophilen-Lymphozyten-Raten von ca. 0,8-3,5 als normwertig zu betrachten (Forget et al., 2017).

Eine prognostische Relevanz kommt der NLR bei unterschiedlichen neoplastischen Erkrankungen zu, wie z. B. dem Prostata- oder Kolonkarzinom (Langheinrich et al., 2018b; Langsenlehner et al., 2015). Außerdem können aus der NLR aber auch bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie der Herzinsuffizienz Aussagen über die Schwere der Erkrankung abgeleitet werden, da der Quotient zum einen positiv mit der NYHA-Klassifikation und zum anderen auch mit konkret messbaren hämodynamischen Parametern korreliert, wie dem systolischen Pulmonalarteriellen-Druck (sPAP), dem rechts-ventrikulären systolischen Bewegungsausmaß und dem links-ventrikulären enddiastolischen Volumen (Avci et al., 2014).

1.5. Das Überleben der Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Die Überlebensrate von PH-Patienten konnten durch Verbesserungen bei der Diagnostik und Therapie in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich erhöht werden. Dabei lagen beispielweise die 3-Jahres-Überlebensraten von PAH-Patienten in den 1980er Jahren noch bei etwa 40 % (Hoepfer, Ghofrani, et al., 2017). Knapp 30 Jahre später konnten die 3-Jahres-Überlebensraten hingegen deutlich gesteigert werden, sodass sie etwa bei 72-80 % liegen (Escribano-Subias et al., 2012; Hoepfer et al., 2013; McLaughlin et al., 2004).

Bei den Überlebensraten der PH-Patienten gibt es in Abhängigkeit von der Ätiologie der PH, vom Fortschritt der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und von den dann eingesetzten Therapiemaßnahmen gewisse Unterschiede (Corciova & Arsenescu-

Georgescu, 2012; McLaughlin et al., 2004). Grundsätzlich ist das Überleben der Patienten allerdings als schlecht zu bewerten.

In einer Gießener Studie mit 2067 PH-Patienten überlebten nur 53,6 % der Patienten die ersten fünf Jahre nach der Diagnose (Gall et al., 2017). Dabei ergaben sich bei den Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten gewisse Unterschiede hinsichtlich der nach der WHO klassifizierten Ursachen (siehe Tabelle 1) für die PH, wobei weibliche Patienten jeweils eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen als männliche Patienten (Gall et al., 2017). Insbesondere bei einzelnen PH-Untergruppen ergaben sich vor allem bei der 5-Jahres-Überlebensrate signifikante Unterschiede (Tabelle 4). Während bei den jeweiligen therapeutischen Maßnahmen gewisse Unterschiede bei den Überlebensraten nachgewiesen werden konnten, so ergab sich bei einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2016, dass 90 % der CTEPH-Patienten, bei denen eine PEA durchgeführt wurde, noch drei Jahre überlebten. Demgegenüber lebten nach diesen drei Jahren nur noch 70 % der nicht operierten Patienten (Delcroix et al., 2016).

Tabelle 4: Überleben von PH-Patienten nach dem Gießener PH-Register (Gall et al., 2017)

Gruppe der PH	1-Jahres-Überleben	3-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
CTEPH	89,2 %	77,4 %	66,7 %
PAH	88,2 %	72,2 %	59,4 %
PH-LHD	86,7 %	68,6 %	55,6 %
LD-PH	79,5 %	52,7 %	38,1 %

(Gruppen geordnet nach absteigender Überlebensrate)

Die Todesursachen der Patienten waren dabei vielfältig, es konnten allerdings eindeutige Muster abgeleitet werden. Ein Drittel der PH-Patienten der Gießener Studie verstarb wegen einer kardialen Insuffizienz, 23,8 % verstarben an einem Rechtsherz- und 9,5 % an einem kombinierten Rechts- und Linksherz-Versagen. Als weitere Todesursachen traten mit insgesamt 21,8 % respiratorische Insuffizienzen, maligne Neoplasien (9,0 %), Sepsen (7,6 %) und pulmonale Infektionen (5,4 %) auf (Gall et al., 2017).

1.6. Prognostik der pulmonalen Hypertonie

Ein Großteil der Studien, die hinsichtlich der Prognose und des Überlebens von PH-Patienten durchgeführt wurden, bezieht sich nur auf eine Entität, nämlich auf die PAH. Darüber hinaus gibt es kaum Studien zur Prognostik der vier anderen Erscheinungsformen der pulmonalen Hypertonie nach der WHO-Klassifikation (Gall et al., 2017). Für eine Beurteilung des Schweregrads der PH und einer Verbesserung oder Verschlechterung des Patientenzustandes ist nach wie vor die klinische Anamnese maßgeblich (Galiè et al., 2016).

Für die Prognostik von PAH-Patienten wurde nach der Leitlinie von 2015 erstmals eine Risikoeinteilung im Rahmen einer Tabelle vorgestellt. Die Patienten wurden dabei nach der geschätzten 1-Jahres-Mortalität in Prozent in drei Risikogruppen eingeteilt, nämlich eine Gruppe mit einem geringen Risiko von $< 5\%$, eine Gruppe mit einem mittleren Risiko von $5-10\%$ und eine Gruppe mit einem hohen Risiko von $> 10\%$, im nächsten Jahr zu versterben (Galiè et al., 2016).

Die Risikobeurteilung umfasst neben Determinanten der klinischen Diagnostik und Anamnese auch konkrete Messwerte, wie den Biomarker „brain-type natriotic peptid“ (BNP), und hämodynamische Werte, wie den Druck im rechten Atrium (RAP). Die Cut-Off-Werte der Risikoparameter, die zwischen den drei Risikogruppen differieren, basierten bei der Festlegung auf Expertenmeinungen und nicht auf wissenschaftlichen Studien (Galiè et al., 2016).

1.6.1. Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter (RHK) wird nicht nur für die Diagnostik der PH, sondern auch für eine individuelle Risikoeinschätzung bei dem jeweiligen Patienten eingesetzt. Bei der Prognose werden anhand des Rechtsherzkatheters nach der Leitlinie von 2015 drei hämodynamische Werte gemessen, die sich bewährt haben, nämlich der mittlere rechts-atriale Druck, der Herzindex und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung. In der Leitlinie von 2022 kam zusätzlich noch der Schlagvolumenindex (SVI) als vierter hämodynamischer Wert für die Risikostratifizierung hinzu (Humbert et al., 2022).

Der mittlere rechts-atriale Druck (RAP) ist ein Maß für die Fähigkeit des rechten Herzens, das aus der Vena cava kommende Blut in die Pulmonalarterien zu befördern (Magder,

2017). Wenn die Auswurfsleistung des rechten Herzens zu niedrig ist, dann staut sich das Blut in den rechten Vorhof, wodurch der RAP ansteigt.

Dabei konnte nachgewiesen werden, dass ein höherer RAP statistisch signifikant mit einem höheren Mortalitätsrisiko der Patienten korreliert (Nickel et al., 2012; Thenappan et al., 2010).

Der Herzindex (CI) ergibt sich aus dem Verhältnis des Herzminutenvolumens (HMV) und der Körperoberfläche. Durch den CI kann also die an die Körpermaße angepasste Leistungsfähigkeit des Herzens dargestellt werden, Blut in den Körperkreislauf zu befördern (Lapp, Harald, Krakau, 2014). Eine Verringerung dieses Werts verweist deshalb auf eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Herzens, was invers mit einem höheren Mortalitätsrisiko korreliert. Mit sinkendem Herzindex steigt daher die Gesamtmortalität (Thenappan et al., 2010).

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) ist ein Maß für die Oxygenierung des Blutes in der Pulmonalarterie, also der Mischung des Blutes aus den Venae cavae und dem Sinus coronarius. Die SvO_2 entspricht insofern der Gewebe-Oxygenierung des Körpers (Bloos & Reinhart, 2004). In Studien konnte nachgewiesen werden, dass PH-Patienten mit einer geringeren SvO_2 ein höheres Risiko aufweisen, zu versterben, als Patienten mit Normwerten (Bloos & Reinhart, 2004; Gall et al., 2017).

Der Schlagvolumenindex (SVI) entspricht dem Verhältnis aus dem Schlagvolumen und der Körperoberfläche. Der SVI stellt also das Schlagvolumen des linken Ventrikels in einer Relation zu den Körpermaßen dar. Wenn dieser Index verringert ist, dann ist das Schlagvolumen des linken Ventrikels beeinträchtigt (Snir et al., 2023). Dabei konnte eine Korrelation zwischen einem geringeren SVI und einer höheren Gesamtmortalität nachgewiesen werden (Humbert et al., 2022; Weatherald et al., 2018). Weil der SVI für die vorliegende Arbeit nicht relevant ist, wird darauf nicht weiter eingegangen.

Anhand der drei Parameter RAP, CI und SvO_2 werden in den Leitlinien von 2015 und 2022 in der Tabelle „Risikostratifizierung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie“ hinsichtlich der Determinante „Hämodynamik“ drei Risikoabstufungen unterschieden. Dabei ergibt sich die folgende Kategorisierung: Patienten mit einem RAP < 8 mm Hg,

einem $CI \geq 2,5 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$ und einer $SvO_2 > 65 \%$ gehören zur Niedrig-Risikogruppe mit einer geschätzten Wahrscheinlichkeit von $< 5 \%$, in einem Jahr zu versterben. Zur mittleren Risikogruppe mit einer geschätzten 1-Jahres-Mortalitätsrate von 5-10 % werden Patienten gerechnet, die einen RAP von 8-14 mm Hg, einen CI von 2,0-2,4 $\text{l/min} \cdot \text{m}^2$ und eine SvO_2 von 60-65 % aufweisen. Zur Hoch-Risikogruppe werden Patienten mit einer geschätzten 1-Jahres-Mortalität von über 10 % gezählt, bei denen nach den Leitlinien Werte von $RAP > 14 \text{ mm Hg}$, $CI < 2,0 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$ und eine $SvO_2 < 60 \%$ festgestellt werden können.

1.6.2. Der 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWD) ist ein submaximaler Test zur Beurteilung der Belastungsfähigkeit eines Patienten (Crapo et al., 2002). Die Testperson soll dabei innerhalb von sechs Minuten so weit gehen, wie es ihr möglich ist. Die zurückgelegte Strecke wird dann gemessen (Bösch & Criece, 2020).

PH-Patienten schaffen im Vergleich mit nicht erkrankten Personen eine signifikant geringere Strecke. Pulmonale Hypertoniker legten nach Studien im Mittel eine Strecke von 297 Metern zurück, während in einer Gruppe gleichaltriger und gleichgeschlechtlicher Patienten, die nicht an PH erkrankt waren, durchschnittlich 655 Meter erreicht wurden (Miyamoto et al., 2000). Darüber hinaus wiesen sowohl PAH- als auch CTEPH-Erkrankte, die beim 6MWD weniger als 216 Meter schafften, im Vergleich mit einer jeweiligen Referenzgruppe der PAH- und CTEPH-Erkrankten, die mehr als 390 Meter bewältigten, signifikant höhere Mortalitätsraten auf (Gall et al., 2017). Dabei starben Patienten, die < 216 Meter gehen konnten, durchschnittlich mehr als fünfmal häufiger im Vergleich mit der PAH-Referenzgruppe, die über 390 Meter absolvierte. Bei der CTEPH-Gruppe mit < 216 Metern starben die Patienten sogar durchschnittlich sechsmal häufiger im Vergleich mit der CTEPH-Referenzgruppe (Gall et al., 2017). Bei der individuellen Verbesserung beim 6MWD bei den Folgeuntersuchungen im Rahmen einer Metaanalyse zeigte sich allerdings, dass keine bessere Prognose zu erwarten war (Savarese et al., 2012).

1.6.3. BNP und NT-ProBNP

Das „brain-type natriuretic peptid“ (BNP) ist ein aktives Peptidhormon, das bei myokardialer Wandspannung durch Volumen und Druck von Kardiomyozyten produziert wird (Warwick et al., 2008; Weber & Hamm, 2006). Das BNP wird als proBNP gebildet und erst beim Aktivierungsprozess in das aktive BNP und das inaktive N-terminale-Fragment des BNP (NT-proBNP) gespalten (Maries & Manitiu, 2013).

Das NT-proBNP ist mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 120 Minuten deutlich länger im Blut nachweisbar als das BNP mit einer HWZ von 20 Minuten. Obwohl beide Produkte äquimolar freigesetzt werden, ist deshalb die NT-proBNP-Konzentration ungefähr sechsmal höher als die des BNP. Die diagnostische Aussagekraft der beiden Parameter ist allerdings als gleichwertig zu betrachten (Weber & Hamm, 2006). Das BNP und das NT-proBNP werden vor allem als Biomarker bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz verwendet, da bei normwertigen Konzentrationen eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann (Luchner et al., 2017).

Jede Form der PH kann durch einen höheren Strömungswiderstand in den Gefäßen der Lunge zu einer Belastung des rechten Herzens führen (Olsson K., 2016). Daher kann sowohl bei steigender BNP- als auch NT-proBNP-Konzentration eine Korrelation mit Funktionseinschränkung des rechten Herzens angenommen werden (Gan et al., 2006; Leuchte et al., 2004). Deshalb kommt den BNP- und NT-proBNP-Werten bei einer erstmaligen Erhebung und auch bei Nachfolgeuntersuchungen eine prognostische Relevanz bei PH-Patienten zu (Warwick et al., 2008). Bei PH-Patienten korrelieren vor allem stark erhöhte NT-proBNP-Werte von ≥ 1.400 pg/ml etwa mit einer schlechteren Langzeitprognose im Vergleich mit einer Referenzgruppe (Fijalkowska et al., 2006).

1.6.4. WHO-Funktionsklassen

Für eine Beurteilung von PH-Patienten hat die WHO 1998 die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) für eine funktionelle Einteilung des Schweregrades des Herzversagens modifiziert, die sich als WHO-Funktionsklassifikation (WHO-FC)

etabliert hat (Taichman et al., 2009). Die WHO unterteilt die PH-Patienten in vier Funktionsklassen, bei denen es mit aufsteigender Klasse zu einer Verschlechterung der Funktionalität im Alltag kommt (McLaughlin & McGoon, 2006). Danach weisen Patienten der WHO-FC I bei normaler körperlicher Aktivität weder Einschränkungen noch Symptome auf. Patienten der WHO-FC IV sind dagegen körperlich nicht belastungsfähig und klagen häufig bereits in Ruhe über Symptome wie Dyspnoe oder Brustschmerzen (Taichman et al., 2009).

Obwohl die Einteilung in die WHO-FCs erwiesenermaßen von der Interobserver-Variabilität der behandelnden Ärzte geprägt ist, ermöglicht sie dennoch eine solide Einschätzung der Prognose (Taichman et al., 2009). Sowohl PAH-Patienten als auch CTEPH-Patienten der WHO-Funktionsklasse IV wiesen signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten auf, früher zu versterben, als Patienten der WHO-FC I und II (Corciova & Arsenescu-Georgescu, 2012). Dabei konnten bei Patienten der WHO-FC III und IV mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60 % und 43,8 % die schlechtesten Prognosen bei PAH-Erkrankungen festgestellt werden (Farber et al., 2015).

Eine Verbesserung durch eine Einstufung in eine niedrigere Funktionsklasse bei einer Folgeuntersuchung ist auch mit einer besseren Überlebensrate verbunden (Barst et al., 2013). PAH-Patienten, bei denen sich der WHO-FC verbesserte, wiesen eine 3-Jahres-Überlebensrate von 84 % auf, während Patienten, deren WHO-FC sich nicht verändert hat, nur eine 3-Jahres-Überlebensrate von 66 % erreichten. Patienten, die bei einer Folgeuntersuchung in eine schlechtere Funktionsklasse hochgestuft wurden, hatten mit ca. 29 % noch zusätzlich verringerte 3-Jahres-Überlebensraten (Barst et al., 2013).

1.7. Risikostratifizierung

Die erwiesenen prognostischen Marker 6MWD, WHO-FC, BNP, NT-proBNP und die beim RHK gemessenen hämodynamischen Parameter werden in der ESC/ERS-Leitlinie für Diagnostik und Therapie der PH von 2015 im Rahmen einer Risikotabelle miteinander verknüpft (Tabelle 5). Die Patienten werden dabei anhand der geschätzten 1-Jahres-Mortalität in Prozent in drei Risikogruppen eingeteilt, nämlich eine Gruppe mit einem geringeren Risiko von < 5 %, eine mit einem mittleren Risiko von 5-10 % und eine mit einem hohen Risiko von > 10 %. Die Cut-Off-Werte der jeweiligen Determinanten, die

zwischen den drei Risikogruppen differieren, basierten bei der Festlegung nicht auf beweisenden wissenschaftlichen Studien, sondern auf Expertenmeinungen (Galiè et al., 2016). Im Rahmen der neuen Leitlinie von 2022 wurde die Risikotabelle nur dezent verändert. Die wesentlichen Kriterien und deren Cut-off-Werte, auf die in der vorliegenden Arbeit eingegangen wird, wurden allerdings aufrechterhalten. Deshalb beziehen sich die folgenden Darstellungen auch auf die Leitlinie von 2015 (Galiè et al., 2016; Humbert et al., 2022).

Diese auf Expertenmeinungen basierende Risikostratifizierung im Rahmen der ESC/ERS-Leitlinie von 2015 (Tabelle 5) wurde 2017 von Kylhammar et al. in einer Studie mit 530 PAH-Patienten validiert (Kylhammar et al., 2018). Eine Determinante der Niedrig-Risikogruppe wurde mit „1“, eine der mittleren Risikogruppe mit „2“ und eine der Hoch-Risikogruppe mit „3“ bewertet, damit alle Aspekte der PAH berücksichtigt werden konnten. Die Summe der jeweiligen Bewertungen der Charakteristika des Patienten wurde dabei durch die Anzahl der erhobenen Determinanten geteilt, wodurch ein Mittelwert berechnet wurde, der dann zur nächsten vollen Zahl auf- oder abgerundet wurde (Kylhammar et al., 2018).

Anhand dieses Mittelwertes, der den Werten 1, 2 oder 3 entsprach, wurden die Patienten erneut einer Risikogruppe zugeordnet. Ein Mittelwert von 1 entsprach dabei der Niedrig-Risikogruppe, ein durchschnittlicher Wert von 2 der mittleren Risikogruppe und ein Wert von 3 der Hoch-Risikogruppe (Kylhammar et al., 2018). Patienten, die der Niedrig-Risikogruppe zugeordnet wurden, wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 92 % auf, die der mittlere Risikogruppe erreichten eine Rate von 56 % und die der Hoch-Risikogruppe erreichten eine von 6 % (Kylhammar et al., 2018).

Anhand dieser Mittelwert-Methode führten auch Hoepfer et al. eine Studie zur Mortalität im Rahmen einer Risikostratifizierung der Leitlinien von 2015 durch. 2017 konnten sie mit einer größeren Studienpopulation von 1588 PAH-Patienten ebenfalls feststellen, dass zwischen den drei Risikogruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Überlebensraten bestehen.

Nach ihren Ergebnissen lag die 1-Jahres-Überlebensrate in der Niedrig-Risikogruppe bei 97,2 %, bei der mittleren Risikogruppe bei 90,1 % und bei der Hoch-Risikogruppe bei

78,8 %. Dadurch wurden die Cut-Off-Werte der auf Expertenmeinungen basierenden Risikoeinteilung der Leitlinien von 2015 validiert (Hoeper, Kramer, et al., 2017). Hoeper et al. konnten dabei zeigen, dass auch eine vereinfachte Diagnostik für eine Einschätzung der Prognose der PAH-Patienten eingesetzt werden kann, wobei sie für ihre Risikoeinteilung nur die sechs Risikoparameter WHO-FC, 6MWD, BNP, NT-proBNP, RAP, CI und SvO₂ verwendeten (Hoeper, Kramer, et al., 2017).

Delcroix et al. haben 2018 mit der gleichen Methodik wie Kylhammar et al. und Hoeper et al. untersucht, ob sich diese sechs bestimmenden Risikoparameter auch auf die Prognostik der CTEPH übertragen lassen (Delcroix et al., 2018). Durch die Ergebnisse, dass die 1-Jahres-Überlebensraten in der Niedrig-Risikogruppe bei 98,6 %, in der mittleren Risikogruppe bei 94,9 % und in der Hoch-Risikogruppe bei 75,5 % lagen, konnte nachgewiesen werden, dass die Risikostratifizierung der Leitlinie von 2015 auch auf die CTEPH angewendet werden kann (Delcroix et al., 2018).

2017 konnten Boucly et al. im Rahmen einer Studie mit 1017 PAH-Patienten die Risikotabelle von 2015 in eine nochmals einfachere Version umwandeln, bei der nur noch vier Kriterien verwendet werden, nämlich WHO-FC, 6MWD, RAP und der CI. Die Cut-Off-Werte orientierten sich dabei an der Niedrig-Risikogruppe der Leitlinie von 2015 (Boucly et al., 2017). Patienten, die ein Jahr nach der Diagnose der PAH alle vier Niedrig-Risiko-Kriterien erfüllten, wiesen eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate auf als Patienten, die nur drei oder weniger Kriterien erfüllten. Je mehr Niedrig-Risiko-Kriterien also von den Patienten erfüllt wurden, umso besser waren ihre Überlebensraten.

In einer Untergruppe von 603 der 1017 PAH-Patienten lagen neben den vier oben genannten Kriterien noch Serumspiegel-Messungen von entweder BNP oder NT-proBNP vor, die innerhalb eines Jahres nach der Diagnose erhoben wurden. Der nichtinvasiv erhobene Messwert BNP/NT-proBNP war dabei ebenfalls für eine Einschätzung der Prognose der PAH-Erkrankung geeignet, da die BNP- und NT-proBNP-Werte prinzipiell auch Aussagen über den mittels RHK gemessenen RAP als auch über den Herzindex ermöglichen können (Boucly et al., 2017).

2018 haben Hoeper et al. die Methodik von Boucly et al. auch auf die Kohorte der vorherigen Studie „Hoeper et al. 2017“ (s.o.) übertragen, wobei sie feststellten, dass sich

die Prognose der Patienten durch das Zählen der Kriterien für ein Niedrig-Risiko gut einschätzen lässt. Vor allem Patienten, die über eine exzellente Prognose verfügen, können mit dieser Methodik besser erfasst werden als mit der Methodik von Kylhammar et al. 2017 (Hoeper et al., 2018).

Tabelle 5: Risikostratifizierung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (Galiè et al., 2016)

Determinanten der Prognose (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	Niedriges Risiko < 5 %	Mittleres Risiko 5-10 %	Hohes Risiko > 10 %
Klinische Anzeichen des Rechtsherzversagens	Nein	Nein	Ja
Fortschritt der Symptome	Nein	Langsam	Schnell
Synkope	Nein	Gelegentlich	Häufig
WHO functional class	I, II	III	IV
6-Minuten-Gehtest	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Spiroergometrie	VO ₂ max > 15 ml/min * kg	VO ₂ max 11-15 ml/min * kg	VO ₂ max < 11 ml/min * kg
Plasmawerte von BNP	BNP < 50 ng/l	BNP < 50-300 ng/l	BNP > 300 ng/l
Bildgebung (Echokardiographie, CMR)	RA < 18 cm ² kein Perikarderguss	RA 18-26 cm ² kein oder minimaler Perikarderguss	RA > 26 cm ² Perikarderguss
Hämodynamik	RAP < 8 mm Hg CI > 2,5 L/min * m ² SvO ₂ > 65 %	RAP 8-14 mm Hg CI 2,0 – 2,4 L/min * m ² SvO ₂ 60-65 %	RAP > 14 mm Hg CI < 2,0 L/min * m ² SvO ₂ < 60 %

RA: Rechtes Atrium; RAP: Rechts atrialer Druck; CI: Herzindex; SvO₂: Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; VO₂max: Maximale Sauerstoffaufnahme.

2. Material und Methoden

2.1. Studienpopulation

Im Rahmen des Forschungsvorhabens wurden Patienten des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (UKE) und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) retrospektiv untersucht. Die Ableitungskohorte bestand aus Patienten des Gießener PH-Registers. Patienten, die mit einer vermuteten PH zur Verifizierung des Verdachts an das UKGM kamen, wurden seit 1993 prospektiv in das Gießener PH-Register aufgenommen (Gall et al., 2017). Dabei wurden in der vorliegenden Studie Patienten des PH-Registers untersucht, bei denen zwischen 1993 und September 2019 entweder eine inzidente IPAH oder eine CTEPH diagnostiziert wurde und die suffiziente γ -GT-, AST- und ALT- und NLR-Werte aufwiesen.

Die externe Validierungskohorte bestand aus Patienten, bei denen entweder eine PAH oder eine CTEPH zwischen August 2002 und September 2020 am UKE diagnostiziert wurde und bei denen ebenfalls die Laborparameter γ -GT, AST und ALT und die NLR-Werte vorlagen.

Die Messung der Parameter wurde in den jeweiligen Zentrallaboren des UKGMs und UKEs durchgeführt. Die untersuchten Probanden waren sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechts. Das Datum der inzidenten Rechtsherzkatheter-Untersuchung wurde als Diagnosedatum für die jeweilige PH angenommen. Die letztendliche Diagnose wurde im Verlauf jeweils von einem interdisziplinären Board von Ärzten festgelegt.

2.2. Methodik

Rechtsherzkatheter-Untersuchung

Im Rahmen der Rechtsherzkatheter-Untersuchung konnten der RAP, der CI, der mPAP, der PAWP, die PVR und die SvO₂ erhoben werden. Für eine zeitliche Standardisierung der Messungen wurden in der Ableitungskohorte am UKGM jeweils zwei Messungen

durchgeführt: Base 1 und Base 2. Die zweite Messung (Base 2) wurde am UKGM dann für die Diagnosestellung verwendet (Yogeswaran, Richter, et al., 2020). In der Hamburger Validierungskohorte wurde lediglich eine Messung während des RHKs durchgeführt.

Risikostratifizierungsmodell

Zur Stratifizierung der Patienten durch das im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte neue Risikomodell wurden die Patienten anhand der γ -GT-Werte, des AST/ALT-Quotienten und der NLR in Tertiale untergeteilt. Das untere Tertial entsprach dabei der Niedrig-Risikogruppe, das mittlere Tertial der mittleren Risikogruppe und das obere Tertial der Hoch-Risikogruppe.

Aus diesen drei Terialen der Biomarker konnte eine durchschnittliche Risikogruppe abgeleitet werden. Dezimalzahlen wurden jeweils zur nächstliegenden ganzen Zahl auf- bzw. abgerundet. Die dadurch definierten Grenzwerte für γ -GT, den AST/ALT-Quotienten und die NLR konnten dann für die Hamburger Validierungskohorte als Schwellenwerte für eine Risikogruppenzuordnung verwendet werden (Tabelle 6).

Für den Vergleich der Risikomodelle wurde in Anlehnung an das ESC/ERS-Risikomodelle ein vereinfachtes Risikostratifizierungsmodell verwendet, das bereits in anderen Studien eingesetzt wurde (Hoepfer, Kramer, et al., 2017; Yogeswaran, Tello, et al., 2020). Als definierende Parameter werden in dem vereinfachten ESC/ERS-Risikomodelle die hämodynamischen Parameter aus der Rechtsherzkatheter-Untersuchung, das BNP/NT-proBNP-Verhältnis, die WHO-FCs und der 6MWD verwendet. Die Klassifizierung in die Risikogruppen erfolgte nach den Schwellenwerten des ESC/ERS-Risikomodelle, wie es in der Tabelle 5 dargestellt wird.

Tabelle 6: *Grenzwerte der Risikogruppen für den neuerstellten Risikoscore*

Parameter	Niedrig-Risikogruppe (Punkte = 1)	Mittlere Risikogruppe (Punkte = 2)	Hoch- Risikogruppe (Punkte = 3)
Baseline:			
γ -GT (U/l)	< 26	26-68	> 68

NLR	< 2,3	2,3-3,6	> 3,6
AST/ALT	< 0,8	0,8-1,2	> 1,2
Follow-up:			
γ -GT (U/l)	< 22	22-53	> 53
NLR	< 0,9	2,2-3,4	> 3,4
AST/ALT	< 2,2	0,9-1,2	> 1,2

Follow-up

Die Patienten der Ableitungskohorte aus Gießen wurden bis zum April 2020 und die Patienten der Validierungskohorte aus Hamburg bis zum Oktober 2020 nachverfolgt. Der Überlebensstatus der Patienten wurde durch direkte Kontaktierung oder über den jeweiligen Hausarzt festgestellt, wenn die Patientenakte keine Angaben zum Überlebensstatus enthielt. Patienten, bei denen keine Follow-up-Untersuchung durchgeführt wurde, wurden ab dem Datum ihres letzten Besuches zensiert.

2.3. Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der erhobenen Parameter wurden die Analyse-Softwares R (Version 4.0, The R Foundation, Vienna) und SPSS (Version 26.0, IBM, USA) verwendet. Um die Korrelationen zwischen der γ -GT, dem AST/ALT-Quotienten und der NLR zu ermitteln, wurde der Rangkorrelationskoeffizient von Spearman verwendet. Für eine Evaluierung der prognostischen Relevanz der Laborwerte wurde eine univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Unterschiede zwischen der Ableitungskohorte und der Validierungskohorte wurden anhand des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests evaluiert. Das Überleben der Patienten konnte durch Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rang-Tests dargestellt werden. Für einen Vergleich des ESC/ERS- Risikostratifizierungsmodells mit dem neuen Risikomodell wurden sowohl die Log-Likelihood-Funktion als auch die Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) verwendet.

Bei der Integralbestimmung der ROC-Kurve wurde die Area-under-the-curve-Methode (AUC) eingesetzt. Für die Charakterisierung und Bewertung der Risikomodelle wurden

das Akaike-Informationskriterium, das Bayes-Informationskriterium und der Konkordanz-Korrelationskoeffizient herangezogen. Für einen unmittelbaren Vergleich des neuen Risikoscores mit dem Risikoschema der Leitlinie wurde der Log-Likelihood-Test eingesetzt. Bei allen statistischen Analysen wurde ein $p < 0,05$ als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Gießener und Hamburger Kohorte

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 1042 Patienten, bei denen durch eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung entweder eine PAH oder eine CTEPH diagnostiziert wurde. 731 dieser Patienten stammten aus der Gießener Kohorte (Tabelle 7) und 311 aus der Hamburger Kohorte (Tabelle 9). 640 Patienten (61 %) waren weiblichen Geschlechts.

Bei insgesamt 703 der Patienten aus Gießen und Hamburg wurde eine weitere Rechtsherzkatheter-Untersuchung im Rahmen eines Follow-ups durchgeführt. Dabei stammten 480 der Patienten aus der Gießener (Tabelle 8) und 223 aus der Hamburger Kohorte (Tabelle 10). Ca. 62 % der Patienten, bei denen eine Folgeuntersuchung erhoben werden konnte, waren weiblichen Geschlechts. In diesen beiden Kohorten wurden neben den Parametern Geschlecht, Alter und Diagnose auch die beim RHK gemessenen hämodynamischen Parameter erfasst.

3.1.1. Gießener Kohorte

Bei 227 (31 %) der 731 Gießener Patienten wurde anhand der WHO-Klassifikation eine IPAH und bei 504 (69 %) wurde eine CTEPH diagnostiziert. Das mediane Lebensalter der Patienten in der Gießener Kohorte lag bei 60 Jahren [47, 71], wobei die Gruppe der IPAH-Patienten ein medianes Alter von 49 Jahren [35, 62] und die Gruppe der CTEPH ein medianes Alter von 65 Jahren [54, 73] aufwies. Der im RHK durchschnittlich gemessene mPAP der gesamten Gießener Kohorte lag bei $44,5 \text{ mm Hg} \pm 15,9 \text{ mm Hg}$. Der mittlere mPAP ergab bei den IPAH-Patienten einen Wert von $50,5 \text{ mm Hg} \pm 16,8 \text{ mm Hg}$ und bei den CTEPH-Patienten einen Wert von $41,6 \text{ mm Hg} \pm 14,6 \text{ mm Hg}$. Im

Median lag der PAWP der IPAH-Patienten bei 7 mm Hg [5, 9] und der der CTEPH-Patienten bei 9 mm Hg [6, 11].

Der mediane PVR der IPAH-Patienten lag bei 898 dyn * s/cm⁵ [585, 1330] und der mediane PVR der CTEPH-Patienten lag bei 646 dyn * s/cm⁵ [371, 961]. Der durchschnittlich berechnete Herzindex erreichte in der Gießener Kohorte einen Wert von 2,2 l/min * m² ± 0,6 l/min * m². Der Median des RAPs lag sowohl in der IPAH-Gruppe als auch in der CTEPH-Gruppe bei 6 mm Hg [6, 10]. Die durchschnittliche SvO₂ ergab in der Gießener Kohorte einen Wert von 60 % ± 12 %. Beim 6MWD erreichten die Gießener IPAH-Patienten durchschnittlich 354 m/6 min und die CTEPH-Patienten erreichten im Mittel 306 m/6 min.

Das durchschnittliche Alter der 480 Patienten der Gießener Kohorte, bei denen eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt werden konnte, lag bei 63 Jahren [51, 72]. 295 (61 %) der Patienten waren weiblich. Der mittlere gemessene mPAP erreichte in der IPAH-Gruppe einen Wert von 49 mm Hg ± 19,8 mm Hg und in der CTEPH-Gruppe einen Wert von 40,9 mm Hg ± 13,1 mm Hg. Im Median lag der PAWP bei 8 mm Hg [6, 10]. Der mediane PVR der IPAH-Patienten ergab einen Wert von 844 dyn * s/cm⁵ [579, 1250]. In der CTEPH-Gruppe lag er bei 573 dyn */cm⁵ [364, 889]. Der mittlere Herzindex der Gießener Kohorte erreichte einen Wert von 2,3 l/min * m² ± 0,7 l/min * m². Der mediane RAP lag bei 6 mm Hg [3, 9] und die durchschnittliche SvO₂ lag bei 82 % ± 18 %.

Tabelle 7:
Baseline

Gießen (Ableitungskohorte)

Parameter	Gesamt (n = 731)	IPAH (n = 227)	CTEPH (n = 504)
Alter (Jahre)	60 [47; 71] n = 731	49 [35; 62] n = 227	65 [54; 73] n = 504
Geschlecht (weiblich)	448 (61 %) n = 731	152 (67 %) n = 227	296 (59 %) n = 504
mPAP (mm Hg)	44.5 ± 15.9 n = 528	50.5 ± 16.8 n = 172	41.6 ± 14.6 n = 356
PAWP (mm Hg)	6 [6; 10] n = 469	7 [5; 9] n = 156	9 [6; 11] n = 313
PVR (dyn * s/cm ⁵)	736 [417; 1080] n = 528	898 [585; 1330] n = 172	646 [371; 961] n = 356

Herzindex (l/min * m ²)	2.2 ± 0.6 n = 526	2.1 ± 0.7 n = 171	2.2 ± 0.6 n = 355
RAP (mm Hg)	6 [3; 10] n = 528	6 [3; 10] n = 172	6 [3; 10] n = 356
SvO ₂ (%)	60 ± 12 n = 528	61 ± 12 n = 172	60 ± 12 n = 356
6MWD (m/6 min)	315 ± 112 n = 204	354 ± 99 n = 39	306 ± 113 n = 165

Durchschnitt ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] und Anzahl (%).

Tabelle 8:
Follow-up

Gießen (Ableitungskohorte)

Parameter	Gesamt (n = 480)	IPAH (n = 122)	CTEPH (n = 358)
Alter (Jahre)	63 [51; 72] n = 480	55 [41; 67] n = 122	66 [55; 72] n = 358
Geschlecht (weiblich)	295 (61 %) n = 480	79 (65 %) n = 122	216 (60 %) n = 358
mPAP (mm Hg)	42.1 ± 14.6 n = 339	49.0 ± 19.8 n = 52	40.9 ± 13.1 n = 287
PAWP (mm Hg)	8 [6; 10] n = 339	7 [5; 9] n = 52	8 [6; 11] n = 287
PVR (dyn * s/cm ⁵)	630 [383; 936] n = 339	844 [579; 1250] n = 52	573 [364; 889] n = 287
Herzindex (l/min * m ²)	2.3 ± 0.7 n = 39	2.1 ± 0.7 n = 52	2.3 ± 0.6 n = 287
RAP (mm Hg)	6 [3; 9] n = 339	6 [3; 10] n = 52	6 [3; 9] n = 287
SvO ₂ (%)	82 ± 18 n = 339	82 ± 20 n = 52	82 ± 18 n = 287
6MWD (m/6 min)	352 ± 137 n = 337	384 ± 139 n = 75	343 ± 135 n = 262

Durchschnitt ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] und Anzahl (%).

3.1.2. Hamburger Kohorte

Bei 234 (75 %) der 311 Hamburger Patienten wurde eine PAH und bei 77 Patienten (25 %) wurde eine CTEPH diagnostiziert. Das mediane Lebensalter des Hamburger Studienkollektivs lag bei 68 Jahren [56, 76]. Der mittlere mPAP erreichte einen Wert von 43,3 mm Hg ± 13,3 mm Hg. Die PAH-Gruppe wies im Durchschnitt einen mPAP von 44 mm Hg ± 13,9 mm Hg auf und die CTEPH-Gruppe erreichte einen mPAP von 41 mm Hg ± 10,9 mm Hg. Im Median lag der PAWP der PAH-Patienten in der Hamburger Kohorte bei 11 mm Hg [8, 14]. Der mediane PAWP ergab in der CTEPH-Gruppe einen Wert von

8 mm Hg [5, 12]. Der mediane PVR in der PAH-Gruppe lag bei $622 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ [407, 961]. In der CTEPH-Gruppe erreichte er einen Wert von $703 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ [454, 975]. Der Herzindex lag bei den PAH-Patienten im Durchschnitt bei $2,3 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2 \pm 0,8 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$ und in der CTEPH-Gruppe bei $2 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2 \pm 0,5 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$.

Die Gruppe der PAH-Patienten erreichte einen RAP von 7 mm Hg [5, 10] als Median und der Median der CTEPH-Gruppe lag bei 6 mm Hg [4, 8]. Die SvO₂ lag bei den PAH-Patienten durchschnittlich bei $66 \% \pm 15 \%$ und bei ca. $68 \% \pm 4 \%$ im CTEPH-Kollektiv. In der Gruppe der PAH-Patienten ergab sich ein mittlerer Wert für den 6MWD von $309 \text{ m/6 min} \pm 148 \text{ m/6 min}$ und bei den CTEPH-Patienten lag er bei $339 \text{ m/6 min} \pm 133 \text{ m/6 min}$.

Das mittlere Alter der 233 Patienten der Hamburger Kohorte, bei denen eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt werden konnte, lag bei 67 Jahren [52, 76]. 141 (63 %) der Patienten waren weiblichen Geschlechts. Der durchschnittliche mPAP erreichte in der PAH-Gruppe einen Wert von $42,8 \text{ mm Hg} \pm 15,8 \text{ mm Hg}$ und in der CTEPH-Gruppe wurde ein Wert von $35,7 \text{ mm Hg} \pm 13,0 \text{ mm Hg}$ ermittelt. Im Median lag der PAWP insgesamt bei 11 mm Hg [7, 15]. Der mediane PVR lag bei den PAH-Patienten bei $498 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ [319, 789] und der des CTEPH-Kollektivs lag bei $513 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5$ [388, 632]. Der durchschnittliche Herzindex erreichte bei den Patienten der Hamburger Kohorte einen Wert von $2,6 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2 \pm 0,9 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$. Der mediane RAP lag bei 7 mm Hg [4, 11] und die durchschnittliche gemischtvenöse Sauerstoffsättigung lag bei $74 \% \pm 8 \%$.

***Tabelle 9:
Baseline***

Hamburg (Validierungskohorte)

Parameter	Gesamt (n = 311)	PAH (n = 234)	CTEPH (n = 77)
Alter (Jahre)	68 [56; 76] n = 309	67 [53; 75] n = 232	73 [65; 78] n = 77

Geschlecht (weiblich)	192 (62 %) n = 311	149 (64 %) n = 234	43 (56 %) n = 77
mPAP (mm Hg)	43.3 ± 13.3 n = 306	44.0 ± 13.9 n = 230	41.0 ± 10.9 n = 76
PAWP (mm Hg)	11 [7; 13] n = 303	11 [8; 14] n = 227	8 [5; 12] n = 76
PVR (dyn * s/cm ⁵)	647 [415; 964] n = 266	622 [407; 961] n = 199	703 [454; 975] n = 67
Herzindex (l/min * m ²)	2.2 ± 0.7 n = 289	2.3 ± 0.8 n = 217	2.0 ± 0.5 n = 72
RAP (mm Hg)	7 [5; 10] n = 283	7 [5; 10] n = 214	6 [4; 8] n = 69
SvO ₂ (%)	66 ± 15 n = 29	66 ± 15 n = 27	68 ± 4 n = 2
6MWD (Meter/6min)	316 ± 145 n = 207	309 ± 148 n = 159	339 ± 133 n = 48

Durchschnitt ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] und Anzahl (%).

Tabelle 10:
Follow-up

Hamburg (Validierungskohorte)

Parameter	Gesamt (n = 223)	PAH (n = 179)	CTEPH (n = 44)
Alter (Jahre)	67 [52; 76] n = 219	66 [50; 75] n = 176	73 [58; 77] n = 43
Geschlecht (weiblich)	141 (63 %) n = 223	113 (63 %) n = 176	28 (64 %) n = 43
mPAP (mm Hg)	41.5 ± 15.5 n = 174	42.8 ± 15.8 n = 141	35.7 ± 13.0 n = 33
PAWP (mm Hg)	11 [7; 15] n = 171	11 [7; 15] n = 138	11 [6; 15] n = 33
PVR (dyn * s/cm ⁵)	512 [328; 748] n = 143	498 [319; 789] n = 119	513 [388; 632] n = 24
Herzindex (l/min * m ²)	2.6 ± 0.9 n = 167	2.6 ± 1.0 n = 134	2.3 ± 0.6 n = 33
RAP (mm Hg)	7 [4; 11] n = 169	8 [4; 11] n = 137	6 [4; 8] n = 32
SvO ₂ (%)	74 ± 8 n = 15	75 ± 8 n = 13	67 ± 6 n = 2
6MWD (m/6 min)	364 ± 128 n = 126	357 ± 134 n = 101	394 ± 95 n = 25

Durchschnitt ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] und Anzahl (%).

3.2. Routinelaborparameter in der Gießener und der Hamburger Kohorte

Bei allen 1042 Patienten der Hamburger und Gießener Kohorte wurden das γ -GT, die Neutrophilen-Lymphozyten-Rate und der AST-ALT-Quotient bestimmt. Im Rahmen des

Follow-ups konnten bei den 703 Patienten neben den genannten hämodynamischen Parametern auch diese Biomarker bestimmt werden.

3.2.1. Gießener Kohorte

Für die Baseline-Erhebung der Biomarker lagen die entsprechenden Werte von 731 Gießener Patienten vor (Tabelle 11). Die IPAH-Patienten der Gießener Kohorte erreichten bei der ersten Erhebung im Median ein γ -GT von 34 U/l [18; 82], in der Gruppe der CTEPH-Patienten lag der mediane Wert bei 42 U/l [22; 95]. Die NLR lag bei den IPAH-Patienten median bei 2,7 [2,0; 3,9] und bei den CTEPH-Patienten bei 2,9 [2,0; 4,1]. Der AST/ALT-Quotient erreichte in der IPAH-Gruppe einen Wert von 0,9 [0,8; 1,2] und in der CTEPH-Gruppe einen Wert von 1,0 [0,8; 1,3].

Tabelle 11:
Baseline

Gießen (Ableitungskohorte)

Parameter	Gesamt (n = 731)	IPAH (n = 227)	CTEPH (n = 504)
γ -GT (U/l)	40 [21; 91] n = 731	34 [18; 82] n = 227	42 [22; 95] n = 504
NLR	2,9 [2,0; 4,1] n = 731	2,7 [2,0; 3,9] n = 227	2,9 [2,0; 4,1] n = 504
AST/ALT	1,0 [0,8; 1,3] n = 731	0,9 [0,8; 1,2] n = 227	1,0 [0,8; 1,3] n = 504

IPAH: Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; γ -GT: γ -Glutamyltransferase; NLR: Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Rate; AST/ALT: Quotient aus Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase.

Für das Follow-up standen die Daten von 480 Gießener Patienten zur Verfügung (Tabelle 12). Die γ -GT lag in der IPAH-Gruppe im Median bei 40 U/l [21, 101] und bei den CTEPH-Patienten ergab sich im Median ein Wert von 33 U/l [18, 75]. Die NLR lag bei den IPAH-Patienten im Median bei 3,0 [2,1; 4,8] und bei den CTEPH-Patienten lag sie bei 2,6 [1,9; 3,8]. Der AST/ALT-Quotient erreichte in der IPAH-Gruppe einen Wert von 1,1 [0,8; 1,2] und in der CTEPH-Gruppe einen Wert von 1,0 [0,8; 1,4].

Tabelle 12:
Follow-up

Gießen (Ableitungskohorte)

Parameter	Gesamt (n = 480)	IPAH (n = 122)	CTEPH (n = 358)
------------------	-----------------------------	---------------------------	----------------------------

γ -GT (U/l)	33 [19; 78] n = 480	40 [21; 101] n = 122	33 [18; 75] n = 358
NLR	2.7 [1.9; 4.1] n = 480	3.0 [2.1; 4.8] n = 122	2.6 [1.9; 3.8] n = 358
AST/ALT	1.1 [0.8; 1.3] n = 480	1.1 [0.8; 1.2] n = 122	1.0 [0.8; 1.4] n = 358

IPAH Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; γ -GT: γ -Glutamyltransferase; NLR: Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Rate; AST/ALT: Quotient aus Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase.

3.2.2. Hamburger Kohorte

Auch bei den 311 Hamburger Patienten lagen entsprechende Laborparameter für die Bestimmung der Biomarker vor. Die PAH-Patienten der Hamburger Kohorte erreichten bei der ersten Erhebung im Median einen γ -GT-Wert von 49 U/l [18, 82] und die Gruppe der CTEPH-Patienten erreichte einen medianen Wert von 54 U/l [22, 95]. Die NLR lag bei den PAH-Patienten im Median bei 3,8 [2,4; 5,5] und bei den CTEPH-Patienten bei 3,7 [2,8; 5,2]. Der AST/ALT-Quotient lag in der PAH-Gruppe bei 1,1 [0,9; 1,4] und in der CTEPH-Gruppe bei 1,0 [0,8; 1,3] (Tabelle 13).

Tabelle 13:
Baseline

Hamburg (Validierungskohorte)

Parameter	Gesamt (n = 311)	PAH (n = 234)	CTEPH (n = 77)
γ -GT (U/l)	49 [21; 91] n = 311	49 [18; 82] n = 234	54 [22; 95] n = 77
NLR	3,7 [2,6; 5,5] n = 311	3,8 [2,4; 5,5] n = 234	3,7 [2,8; 5,2] n = 77
AST/ALT	1,1 [0,9; 1,4] n = 311	1,1 [0,9; 1,4] n = 234	1,0 [0,8; 1,3] n = 77

PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; γ -GT: γ -Glutamyltransferase; NLR: Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Rate; AST/ALT: Quotient aus Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase.

Für das Follow-up standen die Daten von 223 Hamburger Patienten zur Verfügung. Der mediane γ -GT-Wert lag in der PAH-Gruppe bei 41 U/l [26, 82] U/l und in der CTEPH-Gruppe wurde ein Wert von 35 U/l [24, 72] erreicht. Die NLR ergab bei den PAH-Patienten im Median einen Wert von 3,9 [2,5; 5,9] und bei den CTEPH-Patienten einen Wert von 3,2 [2,0; 5,6]. Der Median der AST/ALT-Quotienten lag in der PAH-Gruppe bei 1,1 [0,8; 1,5] und in der CTEPH-Gruppe bei 1,0 [0,8; 1,2] (Tabelle 14).

Tabelle 14:
Follow-up

Hamburg (Validierungskohorte)

Parameter	Gesamt (n = 223)	PAH (n = 179)	CTEPH (n = 44)
γ -GT (U/l)	39 [25; 80] n = 223	41 [26; 82] n = 179	35 [24; 72] n = 44
NLR	3.8 [2.3; 5.9] n = 223	3.9 [2.5; 5.9] n = 179	3.2 [2.0; 5.6] n = 44
AST/ALT	1.0 [0.8; 1.4] n = 223	1.1 [0.8; 1.5] n = 179	1.0 [0.8; 1.2] n = 44

PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie; CTEPH: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; γ -GT: γ -Glutamyltransferase; NLR: Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Rate; AST/ALT: Quotient aus Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase.

3.3. Das Überleben der Patienten

3.3.1. Gießener Kohorte

Durch die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 1) wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gießener IPAH- bzw. CTEPH-Patienten stratifiziert anhand der jeweiligen Risikogruppen und ab der Baseline-Untersuchung dargestellt. Anhand des neuen Risiko-Scores konnten die Patienten entweder der Gruppe mit einem Niedrig-Risiko, der Gruppe mit einem mittleren Risiko oder der Gruppe mit einem Hoch-Risiko zugeordnet werden. Die dargestellte Beobachtungsdauer lag dabei bei 60 Monaten.

Diese Analyse konnte bei insgesamt 714 Patienten durchgeführt werden. 17 Patienten wurden vorher wegen eines fehlenden Überlebensstatus ausgeschlossen („lost-to-follow-up“). 122 der 714 Patienten wurden der Niedrig-Risikogruppe, 480 der mittleren Risikogruppe und 112 der Hoch-Risikogruppe zugeordnet. Nach einem Jahr waren noch 119 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 448 Patienten der mittleren Risikogruppe und 96 Patienten der Hoch-Risikogruppe am Leben. Nach 3 Jahre lebten noch 116 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 395 Patienten der mittleren Risikogruppe und 72 Patienten der Hoch-Risikogruppe. 5 Jahre nach der Baseline-Untersuchung waren noch 111 der Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 354 der Patienten der mittleren Risikogruppe und 55

Patienten der Hoch-Risikogruppe am Leben. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gruppen unterscheiden sich statistisch signifikant durch ein log-rank $p < 0,001$.

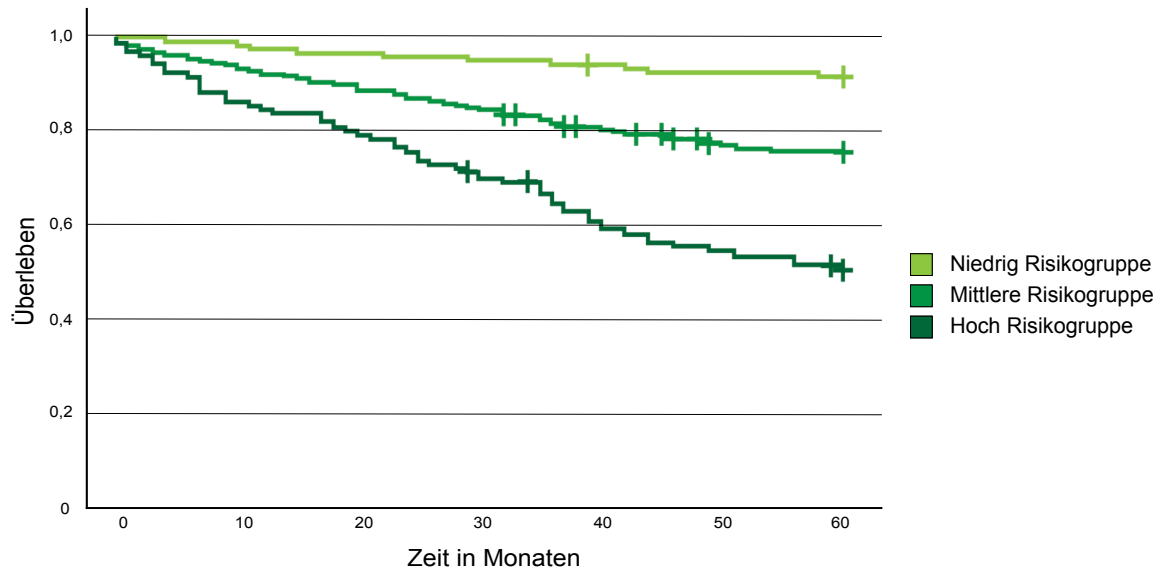


Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des neu erstellten Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, AST/ALT und NLR im Rahmen der Baseline-Erhebung bei den Gießener IPAH- und CTEPH-Patienten.

Durch die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 2) wurde auch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gießener Patienten mit IPAH oder CTEPH ab dem Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen stratifiziert dargestellt. Anhand des neu erstellten Risiko-Scores konnten auch diese Patienten in eine Niedrig-Risikogruppe, eine mittlere Risikogruppe und eine Hoch-Risikogruppe eingeteilt werden. Die Beobachtungsdauer lag dabei ebenfalls bei 5 Jahren.

Insgesamt 479 Patienten der Follow-up-Untersuchung wurden in dieser Graphik berücksichtigt. 78 der 479 Patienten konnten der Niedrig-Risikogruppe, 317 der mittleren Risikogruppe und 84 der Hoch-Risikogruppe zugeordnet werden. Ein Jahr nach der Follow-up-Untersuchung waren noch 75 der Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 292 der Patienten der mittleren Risikogruppe und 65 Patienten der Hoch-Risikogruppe am Leben. Nach 3 Jahren lebten noch 74 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 268 Patienten der mittleren Risikogruppe und 48 Patienten der Hoch-Risikogruppe. Nach dem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren waren noch 74 der ursprünglich 78 Patienten der

Niedrig-Risikogruppe, 248 der vorher 317 Patienten der mittleren Risikogruppe und 42 der ursprünglich 84 Patienten der Hoch-Risikogruppe am Leben. Die Kaplan-Meier-Kurven sind statistisch signifikant mit einem $p < 0,001$.

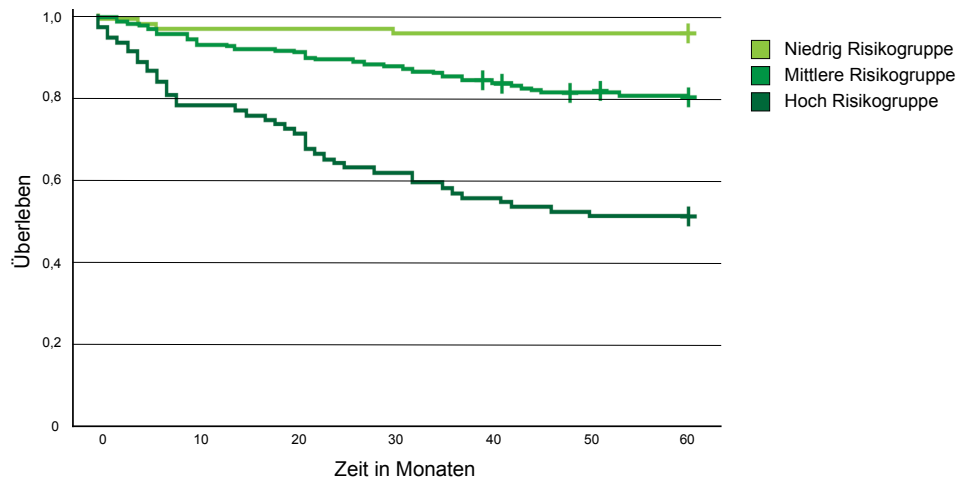


Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des neu erstellten Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, AST/ALT und NLR im Rahmen der Follow-up-Untersuchung bei den Gießener IPAH- und CTEPH-Patienten.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gießener IPAH-Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung werden in der Abbildung 3 A dargestellt. Insgesamt konnten 223 IPAH-Patienten stratifiziert dargestellt werden. Anhand des neuen Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, dem AST/ALT-Quotienten und der NLR konnten diese Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt werden. Der Niedrig-Risikogruppe wurden 50, der mittleren Risikogruppe 139 und der Hoch-Risikogruppe 34 Patienten zugeordnet. Nach einem Jahr lebten noch 47 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 126 Patienten der mittleren Risikogruppe und 30 Patienten der Hoch-Risikogruppe. 3 Jahre nach der Baseline-Untersuchung waren noch 45 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 104 Patienten der mittleren Risikogruppe und 25 Patienten der Hoch-Risikogruppe am Leben. Nach dem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren waren noch 43 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 93 der mittleren Risikogruppe und 19 der Hoch-Risikogruppe am Leben.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den unterschiedlichen Risikogruppen erwiesen sich als statistisch signifikant.

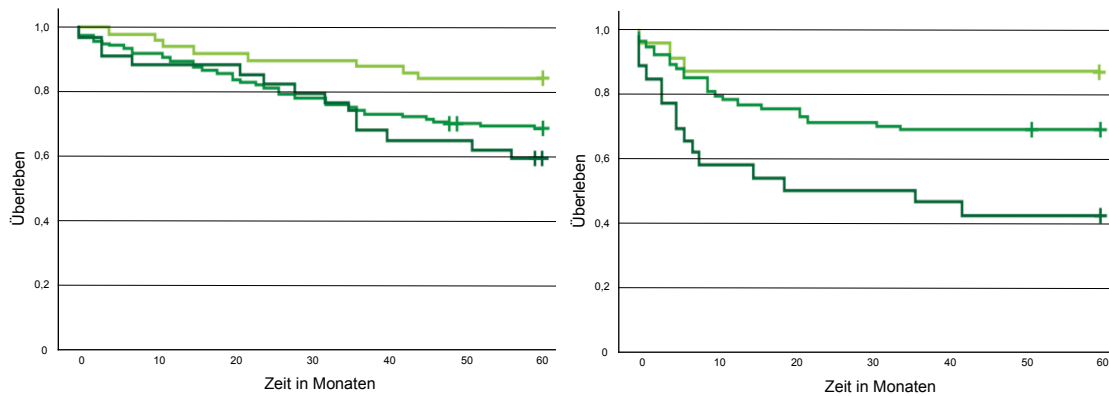


Abbildung 3 A (links) und 3 B (rechts): Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des neu erstellten Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, AST/ALT und NLR im Rahmen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung bei den Gießener IPAH-Patienten.

Bei 121 der inzidenten Gießener IPAH-Patienten wurde anschließend eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt (Abbildung 3 B). Dabei wurden anhand des Risiko-Scores 22 der Niedrig-Risikogruppe, 73 der mittleren Risikogruppe und 26 der Hoch-Risikogruppe zugeordnet. Nach dem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren waren noch 19 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 49 der mittleren Risikogruppe und 11 der Hoch-Risikogruppe am Leben. Auch diese Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den Risikogruppen erwiesen sich als statistisch signifikant.

In der Kohorte der CTEPH-Patienten konnten im Rahmen der Baseline-Untersuchung wie bei den inzidenten IPAH-Patienten Kaplan-Meier-Kurven zur Beschreibung des Überlebens erstellt werden (Abbildung 4 A). Von insgesamt 491 inzidenten Gießener CTEPH-Patienten konnten bei der Baseline-Untersuchung 72 der Niedrig-Risikogruppe, 341 der mittleren Risikogruppe und 78 der Hoch-Risikogruppe zugeordnet werden. Ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung lebten noch 72 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 233 Patienten der mittleren Risikogruppe und 66 Patienten der Hoch-Risikogruppe. Nach 3 Jahren waren noch 71 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 291 Patienten der mittleren Risikogruppe und 47 Patienten der Hoch-Risikogruppe am Leben. 5 Jahre nach der Diagnosestellung lebten noch 69 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 261 der mittleren Risikogruppe und 36 der Hoch-Risikogruppe.

Bei 358 der inzidenten CTEPH-Patienten konnte eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt werden (Abbildung 4 B). Anhand des Risiko-Scores konnten dabei 56 CTEPH-Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 244 der mittleren Risikogruppe und 58 der Hoch-Risikogruppe zugeordnet werden. Ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung lebten in der Niedrig-Risikogruppe noch 56 Patienten, in der mittleren Risikogruppe noch 235 Patienten und in der Hoch-Risikogruppe noch 50 Patienten. Nach 3 Jahren waren noch 55 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 218 Patienten der mittleren Risikogruppe und 35 Patienten der Hoch-Risikogruppe am Leben. Nach 5 Jahren lebten noch 55 der Niedrig-Risikopatienten, 199 Patienten der mittleren Risikogruppe und 31 Patienten der Hoch-Risikogruppe.

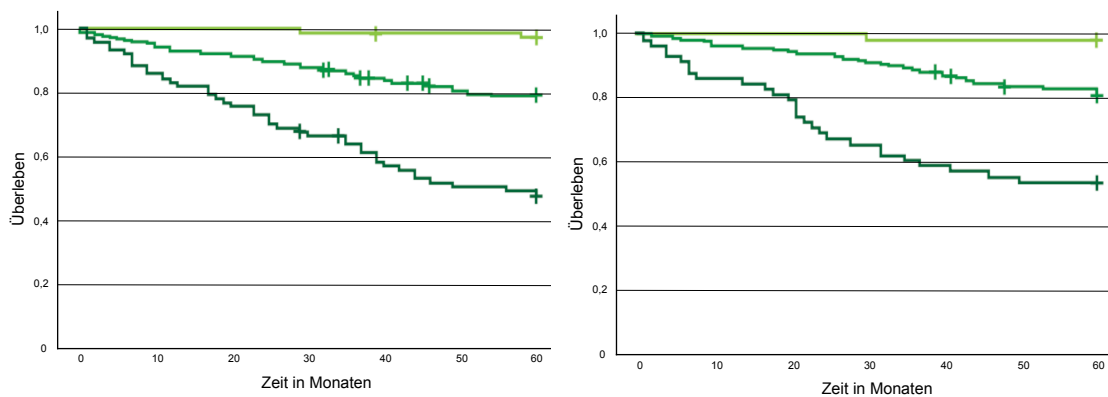


Abbildung 4 A (links) und 4 B (rechts): Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des neu erstellten Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, AST/ALT und NLR im Rahmen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung bei den Gießener CTEPH-Patienten.

3.3.1.2. Hamburger Kohorte

Wie für die Gießener Patienten konnte auch bei der Hamburger Kohorte eine Risikostratifizierung der Patienten anhand des neu erstellten Risiko-Scores durch Kaplan-Meier-Kurven erstellt werden. Auch in diese Analyse wurden sowohl PAH- als auch CTEPH-Patienten einbezogen. Die Patienten wurden anhand des Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, dem AST/ALT und der NLR entweder einer Niedrig-, einer mittleren oder einer Hoch-Risikogruppe zugeordnet. In der Hamburger Kohorte überlebten im Vergleich mit der Gießener Kohorte deutlich mehr Patienten. Daher konnte dabei keine

zielführende Analyse in den entsprechenden Einzelgruppen der PAH- und CTEPH-Patienten durchgeführt werden.

Insgesamt konnten bei der Baseline-Untersuchung 311 Patienten der Hamburger Kohorte den drei Risikogruppen zugeordnet werden (Abbildung 5 A). Dabei wurden 17 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 207 der mittleren Risikogruppe und 87 der Hoch-Risikogruppe zugeteilt. Nach dem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren lebten noch 15 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 195 der mittleren Risikogruppe und 71 der Hoch-Risikogruppe.

Außerdem konnte eine Follow-up-Untersuchung bei insgesamt 169 Patienten der Hamburger Kohorte durchgeführt werden (Abbildung 5 B). Bei dieser Follow-up-Untersuchung wurden 22 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 104 der mittleren Risikogruppe und 43 Patienten der Hoch-Risikogruppe zugeordnet. Nach 5 Jahren waren noch 20 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 92 Patienten der mittleren Risikogruppe und 31 der Hoch-Risikogruppe am Leben.

Diese Überlebenszeitanalyse konnte auch bei den PAH- und CTEPH-Patienten durchgeführt werden, bei denen die Baseline-Untersuchung auch der Diagnosezeitpunkt war (Abbildung 6). Dies war bei insgesamt 258 Patienten der Hamburger Kohorte der Fall. 10 Patienten konnten mit dem neu erstellten Risiko-Score der Niedrig-Risikogruppe, 173 der mittleren Risikogruppe und 75 der Hoch-Risikogruppe zugeordnet werden. Den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren überlebten 8 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 166 der mittleren Risikogruppe und 59 der Hoch-Risikogruppe.

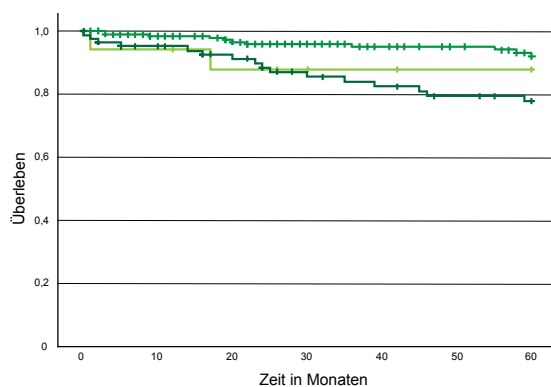


Abbildung 5 A

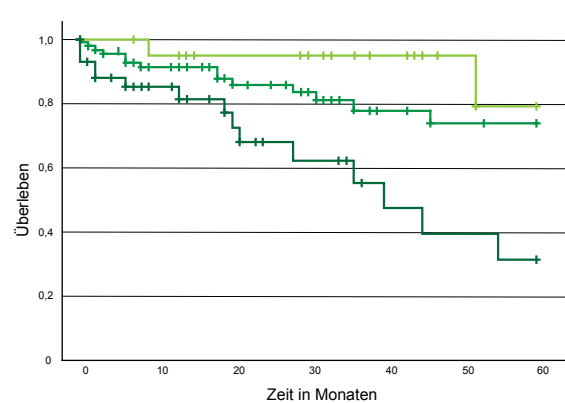


Abbildung 5 B

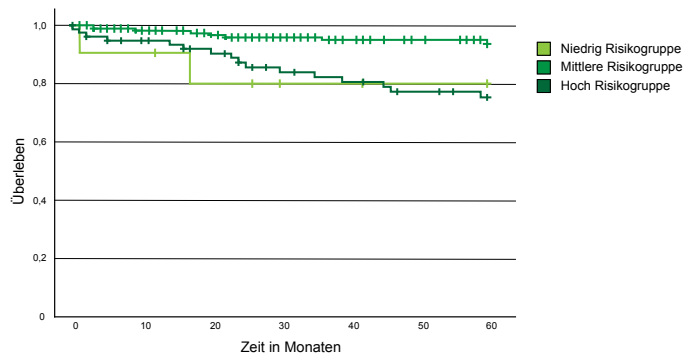


Abbildung 6

Abbildung 5 A und 5 B: Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des neu erstellten Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, AST/ALT und NLR im Rahmen der Baseline- (5 A) und der Follow-up-Untersuchung (5 B) bei den Hamburger PAH- und CTEPH-Patienten.

Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des neu erstellten Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, AST/ALT und NLR im Rahmen der Baseline-Untersuchung bei den Hamburger inzidenten PAH- und CTEPH-Patienten.

3.3.2. Cox-Regressionsanalyse des neu erstellten Risiko-Scores

Durch eine univariate Cox-Regressionsanalyse konnte beim Vergleich der unterschiedlichen Risikogruppen die Aussagekraft des neu erstellten Risiko-Scores bestätigt werden.

Bei der Baseline-Untersuchung wiesen die Gießener Patienten der mittleren Risikogruppe ein um den Faktor 3,2 höheres Mortalitätsrisiko auf als die Patienten der Niedrig-Risikogruppe. Das 95%ige Konfidenzintervall (KI) lag dabei bei 1,7-6,2. In der Hoch-Risikogruppe ergab sich im Vergleich mit der Niedrig-Risikogruppe ein um den Faktor 7,6 höheres Mortalitätsrisiko mit einem KI von 3,9-15,0.

Bei der Follow-up-Untersuchung wurde im Vergleich mit der Niedrig-Risikogruppe ein 4,6-fach höheres Risiko der mittleren Risikogruppe mit einem KI von 1,7-12,5 festgestellt. Die Hoch-Risikogruppe wies mit einem KI von 4,8-37,1 ein 13,3-fach höheres Mortalitätsrisiko auf als die Niedrig-Risikogruppe.

3.3.3. Bekannte Einflussgrößen auf das Überleben

Für eine Bewertung von eventuell relevanten Störfaktoren, die bei der Baseline- und Follow-up-Untersuchung einen zusätzlichen Einfluss auf das Überleben der Patienten haben könnten, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Wegen der geringeren Anzahl der verfügbaren Patienten in der Hamburger Kohorte konnte diese Regressionsanalyse allerdings nur zielführend in der Gießener Kohorte eingesetzt werden. Als Störfaktoren wurden auch in anderen Zusammenhängen bekannte Einflussgrößen für das Überleben betrachtet, wie Alter, PVR, 6MWD, CI und Geschlecht.

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung zeigte sich, dass bis auf den 6MWD alle anderen der genannten Einflussgrößen keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Mortalität der Patienten hatten. Nur der 6MWD war im Rahmen der Baseline-Untersuchung der Gießener Kohorte signifikant mit einer geringeren Mortalität der Patienten assoziiert (Tabelle 15).

Tabelle 15:
Multivariate Cox-
Regression
(Baseline)

Gießen

Parameter	Hazard Ratio	Konfidenzintervall (95%ig)	p-Wert
Alter	0,988	[0,960; 1,017]	0,412
Geschlecht	1,541	[0,805; 2,949]	0,191
PVR	1	[0,999; 1,001]	0,503
Herzindex	0,956	[0,481; 1,896]	0,897
6MWD	0,994	[0,991; 0,997]	0,001

Auch im Rahmen der Follow-up-Untersuchung konnte eine multivariate Cox-Regressionanalyse durchgeführt werden. Dabei ergab sich eine Korrelation der PVR mit einer höheren Mortalität der Patienten (Tabelle 16). Wie bei der Baseline-Untersuchung

waren höhere Werte des 6MWDs auch bei der Follow-up-Untersuchung mit einer geringeren Mortalität der Patienten assoziiert.

Tabelle 16:
Multivariate Cox-
Regression
(Follow-up)

Gießen

Parameter	Hazard Ratio	Konfidenzintervall (95%ig)	p-Wert
Alter	0,993	[0,974; 1,012]	0,456
Geschlecht	1,673	[0,973; 2,877]	0,063
PVR	1,001	[1; 1,002]	0,001
Herzindex	1,217	[0,699; 2,117]	0,488
6MWD	0,996	[0,994; 0,998]	< 0,001

3.4. Die Aussagekraft der einzelnen Routinelaborparameter hinsichtlich des Überlebens

Durch die Cox-Regressionsanalyse konnte der Einfluss der untersuchten Routinelaborparameter auf das Überleben der PAH- und CTEPH-Patienten nachgewiesen werden. Dabei konnte die Vorhersagekraft der γ -GT-, der AST/ALT- und der NLR-Werte sowohl bei der Baseline- als auch bei der Follow-up-Untersuchung bestätigt werden.

Bei der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte bei der Baseline-Untersuchung eine statistisch signifikante Hazard Ratio (HR) von 1,001 mit einem 95%igen Konfidenzintervall (KI) von 1,0-1,003 ermittelt werden (Tabelle 17). Für den Quotienten aus AST und ALT konnte eine signifikant höhere Mortalität mit einer HR von 1,477 und einem KI von 1,217-1,793 berechnet werden. Außerdem konnte für die NLR eine signifikante Vorhersagekraft für das Überleben nachgewiesen werden. Die HR lag bei der univariaten Cox-Regressionsanalyse bei 1,134 mit einem KI von 1,092-1,178.

Auch bei der Follow-up-Untersuchung konnte eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt werden. Für die γ -GT ergab sich wie bei der Baseline-Untersuchung eine

signifikante HR von 1,004 mit einem KI von 1,002-1,005. Der AST/ALT wies bei der Follow-up-Untersuchung kein Signifikanzniveau größer als 0,05 auf. Die HR konnte mit 1,169 berechnet werden, es ergab sich allerdings ein nicht signifikantes KI von 0,997-1,372. Die NLR war wiederum signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert. Die HR lag bei 1,139 mit einem KI von 1,088-1,193.

Bei der Baseline-Untersuchung konnte bei der multivariaten Cox-Regressionsanalyse anhand der γ -GT eine höhere Mortalität der Patienten ermittelt werden (Tabelle 17). Die HR lag bei 1,001 mit einem KI von 1,0-1,003. Der AST/ALT-Quotient war mit einer HR von 1,482 ebenfalls mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Das KI erwies sich mit 1,206-1,821 als signifikant. Außerdem war die NLR bei der Baseline-Untersuchung ein Prädiktor für eine höhere Mortalität mit einer berechneten HR von 1,133 und einem KI von 1,090-1,177.

Bei der Follow-up-Untersuchung konnte bei der γ -GT eine HR von 1,003 mit einem KI von 1,001-1,005 bestimmt werden. Auch der Quotient aus AST und ALT konnte die Mortalität mit einer HR von 1,499 und einem KI von 1,164-1,931 vorhersagen. Für die NLR konnte bei der multivariaten Regressionsanalyse eine HR von 1,127 mit einem KI von 1,072-1,185 ermittelt werden.

**Tabelle 17: Cox-
Regressionsanalyse**

Gießen

Parameter	Hazard Ratio	Konfidenzintervall (95%ig)	p-Wert
Univariate Analyse/Baseline			
γ – GT	1,001	[1,0; 1,003]	0,009
AST/ALT	1,477	[1,217; 1,793]	< 0,001
NLR	1,134	[1,092; 1,178]	< 0,001
Univariate Analyse/Follow-up			
γ – GT	1,004	[1,002; 1,005]	< 0,001

AST/ALT	1,169	[0,997; 1,372]	0,055
NLR	1,139	[1,088; 1,193]	< 0,001
Multivariate Analyse/Baseline			
γ – GT	1,001	[1,0; 1,003]	0,013
AST/ALT	1,482	[1,206; 1,821]	< 0,001
NLR	1,133	[1,090; 1,177]	< 0,001
Multivariate Analyse/Follow-up			
γ – GT	1,003	[1,001; 1,005]	< 0,001
AST/ALT	1,499	[1,164; 1,931]	0,002
NLR	1,127	[1,072; 1,185]	< 0,001

3.4.1. Korrelation der Parameter γ -GT, AST/ALT und NLR mit prognostisch relevanten Risikofaktoren

Zwischen den untersuchten Biomarkern und prognostisch wichtigen Parametern konnten Korrelationen nachgewiesen werden (Tabelle 18). Dabei korrelierten die γ -GT-Werte bei der Baseline-Untersuchung mit steigenden mPAP-, PVR-, RAP- und BNP-Werten. Mit einem Faktor von 0,408 konnte die stärkste Korrelation zwischen dem RAP und den γ -GT-Werten nachgewiesen werden. Eine inverse Korrelation konnte zwischen der γ -GT und dem Herzindex und der SvO₂ ermittelt werden. Der Quotient aus AST und ALT wies ebenfalls eine signifikante Korrelation mit dem RAP und den BNP-Werten auf. Für die SvO₂ konnte bei AST/ALT wie bei γ -GT eine inverse Korrelation nachgewiesen werden. Die NLR korrelierte bei der Baseline-Untersuchung mit den mPAP-, RAP- und BNP-Werten. Eine negative Korrelation konnte zwischen der NLR und der SvO₂ ermittelt werden.

Tabelle 18:
Signifikante
Korrelationen
Baseline (n = 731)

Gießen

Parameter	$\gamma - GT$	AST/ALT	NLR
mPAP (mm Hg)	0,171 (< 0,001)	-	0,109 (0,013)
PVR (dyn * s/cm ⁵)	0,247 (< 0,001)	-	-
Herzindex (l/min * m ²)	- 0,310 (< 0,001)	-	-
RAP (mm Hg)	0,408 (< 0,001)	0,160 (< 0,001)	0,123 (0,005)
SvO ₂ (%)	-0,312 (< 0,001)	- 0,167 (< 0,001)	-0,160 (<0,001)
BNP (pg/ml)	0,322 (< 0,001)	0,205 (< 0,001)	0,216 (< 0,001)

Bei der Follow-up-Untersuchung konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der γ -GT, dem PVR, dem Herzindex, dem RAP und dem BNP ermittelt werden (Tabelle 19). Die stärkste Korrelation zeigte sich mit einem Faktor von 0,452 zwischen dem BNP und der γ -GT. Der AST/ALT-Quotient war ebenfalls positiv mit dem PVR, dem RAP und der BNP korreliert. Zwischen der SvO₂ und dem AST/ALT konnte bei der Follow-up-Untersuchung ebenfalls eine Korrelation nachgewiesen werden. Eine signifikante Korrelation konnte zwischen der NLR und dem PVR und der BNP ermittelt werden.

Tabelle 19:
Signifikante
Korrelationen Follow-
up (n = 480)

Gießen

Parameter	$\gamma - GT$	AST/ALT	NLR
mPAP (mm Hg)	-	-	-
PVR (dyn * s/cm ⁵)	0,285 (< 0,001)	0,132 (0,015)	0,154 (0,004)
Herzindex (l/min * m ²)	0,328 (< 0,001)	-	-

RAP (mm Hg)	0,381 (< 0,001)	0,113 (0,037)	-
SvO ₂ (%)	-	0,128 (0,018)	-
BNP (pg/ml)	0,452 (< 0,001)	0,339 (< 0,001)	0,201 (0,002)

3.5. Einzelanalyse der IPAH- und CTEPH-Patienten der Gießener Kohorte

Auch bei der Einzelanalyse der IPAH- und CTEPH-Patienten der Gießener Kohorte konnten bei der Baseline-Untersuchung Korrelationen zwischen den untersuchten Biomarkern und prognostisch relevanten Risikofaktoren identifiziert werden (Tabelle 20). Im Folgenden werden nur die Korrelationen mit einer statistischen Signifikanz mit einem $p < 0,05$ angegeben.

Dabei zeigte sich bei IPAH-Patienten eine Korrelation zwischen der γ -GT und den PVR-, RAP- und BNP-Werten. Eine inverse Korrelation ergab sich zwischen der γ -GT und dem CI und der SvO₂. Der AST/ALT-Quotient korrelierte im Kollektiv der IPAH-Patienten mit dem BNP und dem RAP. Eine negative Korrelation ergab sich mit dem Herzindex und der SvO₂. Die NLR wies im IPAH-Kollektiv eine Korrelation mit dem BNP und eine inverse Korrelation mit der SvO₂ auf.

Im CTEPH-Kollektiv konnte eine Korrelation zwischen der γ -GT und dem mPAP, dem PVR, dem RAP und dem BNP festgestellt werden. Eine inverse Korrelation ergab sich zwischen der γ -GT und dem CI und der SvO₂. Der AST/ALT-Quotient korrelierte bei der CTEPH-Kohorte mit dem RAP und dem BNP und eine inverse Korrelation zeigte sich mit der SvO₂. Die NLR wies signifikante Korrelationen mit dem mPAP, dem PVR, dem RAP und dem BNP und eine negative Korrelation mit der SvO₂ auf.

Tabelle 20: Korrelationen bei den IPAH- und CTEPH-Patienten bei der Baseline-Untersuchung

Parameter	γ -GT	AST/ALT	NLR
IPAH (n = 227)			
mPAP (mm Hg)	-	-	-
PVR (dyn * s/cm ⁵)	0,264 (< 0,001)	-	-
Herzindex (l/min * m ²)	-0,374 (< 0,001)	- 0,197 (0,010)	-
RAP (mm Hg)	0,462 (< 0,001)	0,155 (0,042)	-
SvO ₂ (%)	-0,396 (< 0,001)	- 0,205 (0,007)	-0,171 (0,025)
BNP (pg/ml)	0,390 (< 0,001)	0,250 (0,012)	0,293 (0,003)
CTEPH (n = 504)			
mPAP (mm Hg)	0,241 (< 0,001)	-	0,164 (0,002)
PVR (dyn * s/cm ⁵)	0,292 (< 0,001)	-	0,138 (0,009)
Herzindex (l/min * m ²)	-0,295 (< 0,001)	-	-
RAP (mm Hg)	0,381 (< 0,001)	0,151 (0,004)	0,124 (0,019)
SvO ₂ (%)	-0,271 (< 0,001)	-0,144 (0,007)	-0,155 (0,003)
BNP (pg/ml)	0,430 (< 0,001)	0,300 (< 0,001)	0,227 (< 0,001)

3.6. Vergleich des neu erstellten Risiko-Scores mit dem ESC/ERS-Goldstandard

Für einen Vergleich des neu erstellten Risiko-Scores mit den Parametern γ -GT, AST/ALT und NLR mit dem Goldstandard der ESC/ERS-Leitlinie konnten in der Gießener Kohorte beide Risikostratifizierungsschemata angewendet werden. Dabei wurde eine bereits in anderen Studien verwendete und vereinfachte ESC/ERS-Risikoeinteilung eingesetzt (Boucly et al., 2017; Delcroix et al., 2018; Hoeper, Kramer, et al., 2017; Yogeswaran, Tello, et al., 2020). Bei der vereinfachten ESC/ERS-Risikoeinteilung konnten die Patienten mit den Parametern RAP, CI, SvO₂, BNP, der

WHO-FC und dem 6MWD einer jeweiligen Risikogruppe zugeordnet werden. In der Hamburger Kohorte wurde diese Analyse wegen der bereits genannten unzureichenden Datenlage nicht durchgeführt.

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung konnte bei insgesamt 552 Patienten der Gießener Kohorte neben dem neuen Risikoscore auch der ESC/ERS-Risikoscore eingesetzt werden. Anhand des ESC/ERS-Risikoschemas konnten 108 Patienten (20 %) der Niedrig-Risikogruppe, 321 (58 %) der mittleren Risikogruppe und 123 Patienten (22 %) der Hoch-Risikogruppe zugeordnet werden. Die 5-Jahresüberlebensraten der Patienten lagen in der Niedrig-Risikogruppe bei 89 %, in der mittleren Risikogruppe bei 76 % und in der Hoch-Risikogruppe bei 56 % (Tabelle 22).

Durch eine Cox-Regressionsanalyse konnte das Mortalitätsrisiko bei den Risikogruppen miteinander verglichen werden. Patienten der mittleren Risikogruppe verstarben dabei 2,4-mal [95%iges KI: 1,3; 4,4] häufiger als Patienten der Niedrig-Risikogruppe. Im Vergleich mit der Niedrig-Risikogruppe konnte in der Hoch-Risikogruppe mit einer HR von 4,9 [95%iges KI: 2,6; 9,2] eine statistisch signifikant höhere Mortalität nachgewiesen werden.

Bei der Follow-up-Untersuchung konnte bei insgesamt 368 Patienten zusätzlich der ESC/ERS-Risikoscore erhoben werden. Mit dem Risikoschema konnten 99 Patienten (27 %) der Niedrig-Risikogruppe, 202 der mittleren Risikogruppe (55 %) und 67 Patienten (18 %) der Hoch-Risikogruppe zugeordnet werden. In der Niedrig-Risikogruppe lebten 5 Jahre nach der Follow-up-Untersuchung noch 85 % der Patienten. In der mittleren Risikogruppe lebten noch 65 % und in der Hoch-Risikogruppe lebten noch 43 % (Tabelle 22). Bei der Cox-Regressionsanalyse ergab sich in der mittleren Risikogruppe im Vergleich mit der Niedrig-Risikogruppe ein 2,6-fach höheres Mortalitätsrisiko [95%iges KI: 1,5; 4,5]. Bei der Hoch-Risikogruppe war das Mortalitätsrisiko im Vergleich mit der Niedrig-Risikogruppe um den Faktor 5,3 höher [95%iges KI: 2,9; 9,7].

Für eine Bewertung und Charakterisierung und für einen Vergleich der jeweiligen Risikoscores miteinander wurden neben dem Konkordanz-Koeffizienten auch das Informationskriterium nach Akaike und nach Bayes und auch der Log-Likelihood-Test

eingesetzt. Dabei ergab sich im Vergleich mit dem ESC/ERS-Risikoscore eine ähnlich gute Vorhersagekraft des neu entwickelten Risikoscores (Tabelle 21).

Tabelle 21: 5-Jahresüberlebensraten im Vergleich zwischen den Risikoscores

Gießen

Parameter	Neu erstellter Risikoscore	ESC/ERS Risikoscore
Baseline (n = 552)		
Konkordanz-Koeffizient	0,629 ± 0,019	0,625 ± 0,020
AIC	1,669	1,678
BIC	1,675	1,684
Log-likelihood	-844	-837
Follow-up (n = 332)		
Konkordanz-Koeffizient	0,642 ± 0,023	0,625 ± 0,024
AIC	1,147	1,160
BIC	1,153	1,166
Log-Likelihood (p < 0,001)	-572	-578

Tabelle 22: 5-Jahresüberlebensraten im Vergleich zwischen den Risikoscores

Gießen

Risikogruppen	Neu erstellter Risikoscore	ESC/ERS-Risikoscore
Baseline	n = 731	n = 552
Niedrig	92 %	89 %
Mittlere	76 %	76 %

Hoch	51 %	56 %
Follow-up	n = 480	n = 332
Niedrig	95 %	85 %
Mittlere	78 %	65 %
Hoch	50 %	43 %

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Korrelation zwischen den Routinelaborparameter γ -GT, NLR und AST/ALT bei PAH- und CTEPH-Patienten mit hämodynamischen Parametern und etablierten Risikofaktoren, die für die Einschätzung der Prognose des Überlebens relevant sind, nachgewiesen werden. Dabei konnten diese drei kostengünstigen Biomarker sowohl bei den Baseline- als auch bei den Follow-up-Untersuchungen als unabhängige Prädiktoren des Überlebens identifiziert werden.

Patienten, die mit dem neu erstellten Risiko-Score als Hochrisiko-Patienten eingestuft wurden, wiesen im Vergleich mit den Patienten der Niedrig-Risikogruppen bei den Ersterhebungen ein 8-fach und bei den Follow-up-Untersuchungen ein 13-fach höheres Mortalitätsrisiko auf. Nach der Gruppierung der identischen Patienten anhand des Risikoschemas der ESC/ERS-Leitlinie von 2015 ergab sich beim Vergleich mit der ESC/ERS-Niedrig-Risikogruppe für die Patienten der ESC/ERS-Hochrisikogruppe nur ein um den Faktor 4 höheres Mortalitätsrisiko. Im Follow-up konnte ein Anstieg des Mortalitätsrisikos um den Faktor 8 festgestellt werden.

Anhand der Hamburger-Kohorte konnte validiert werden, dass der neu entworfene Score mit den Parametern γ -GT, NLR und dem AST-ALT-Quotienten sowohl bei den Baseline- als auch bei den Follow-up-Untersuchungen auch extern über eine prognostische Relevanz für das Überleben der PAH- und CTEPH- Patienten verfügt.

4.1. Korrelationen von γ -GT, AST/ALT und NLR mit etablierten Risikofaktoren

In der vorliegenden Arbeit konnten signifikante Korrelationen der Biomarker γ -GT, AST/ALT und NLR mit für PAH und CTEPH relevanten hämodynamischen Parametern sowohl bei den Baseline- als auch bei den Follow-up-Untersuchungen nachgewiesen werden. Dabei ergab sich eine weitgehende Kohärenz mit den Ergebnissen anderer Studien.

In einer Studie aus dem Jahr 2020 mit 338 IPAH-Patienten konnte wie in der vorliegenden Arbeit belegt werden, dass die γ -GT positiv mit den Werten des NT-proBNPs korreliert (Lu et al., 2020). Lu et al. konnten weitere Korrelationen zwischen der γ -GT und dem mittleren Druck des rechten Atriums (RAP) und der Größe des rechten Atriums nachweisen (Lu et al., 2020). In der vorliegenden Arbeit wurde eine Korrelation zwischen der γ -GT und dem RAP erschlossen, weshalb die Ergebnisse der Studie von Lu et al. mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit übereinstimmen (Lu et al., 2020; Vincent, 2008). Übereinstimmende Ergebnisse konnten auch hinsichtlich der negativen Korrelation der γ -GT mit der SvO₂ festgestellt werden (Lu et al., 2020).

In einer weiteren Studie von Lu et al. aus dem Jahr 2021 mit 307 PH-Patienten konnte eine Korrelation zwischen der γ -GT und dem mPAP und der PVR ermittelt werden (Lu, G. et al. 2021). Die Ergebnisse von Lu et al. stimmen mit den Erkenntnissen in der vorliegenden Arbeit überein, wobei in dieser Studie allerdings nur männliche Patienten mit einer PH aufgrund einer Lungenerkrankung untersucht wurden (Lu, G. et al., 2021). Zu einer Korrelation zwischen dem Herzindex und der γ – GT wurden bisher keine expliziten Erkenntnisse publiziert. Es ist allerdings bekannt, dass der Schweregrad einer Herzinsuffizienz mit der γ -GT korreliert, weil der Herzindex wiederum ein erwiesener Indikator der Herzfunktion ist (Poelzl et al., 2009; Täger et al., 2015). Eine Korrelation zwischen dem Herzindex und der γ -GT, wie sie in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen wurde, erscheint also als plausibel.

Außerdem ergab sich in der vorliegenden Arbeit eine positive Korrelation des AST/ALT-Quotienten mit dem BNP. Eine ähnliche Korrelation konnte in einer Studie von Ewid et

al. mit 105 Linksherzinsuffizienz-Patienten ermittelt werden (Ewid et al., 2020). Darüber hinaus wurde in einer anderen Arbeit eine Assoziation zwischen dem AST/ALT-Quotienten und dem RAP bei Herzinsuffizienz beschrieben (van Deursen et al., 2010). Da vor allem die Rechtsherzinsuffizienz eine wichtige pathophysiologische Folge von PAH und CTEPH darstellt und in der vorliegenden Arbeit auch eine Assoziation zwischen dem AST/ALT-Quotienten und dem RAP nachgewiesen werden konnte, werden dadurch die eigenen Annahmen bestätigt (van Deursen et al., 2010). Eine Korrelation zwischen der SvO₂ und dem AST/ALT-Quotienten wurde bisher in keiner anderen Studie beschrieben.

Wie die γ -GT und der AST/ALT-Quotient korrelierte auch die NLR mit dem Laborparameter BNP. Diese Korrelation der NLR mit dem BNP wurde bereits in der Studie von Harbaum et al. beschrieben (Harbaum et al., 2017). Auch Harbaum et al. konnten wie in der vorliegenden Arbeit eine Korrelation zwischen der NLR und dem RAP nachweisen (Harbaum et al., 2017). In den eigenen Untersuchungen konnte darüber hinaus eine positive Korrelation der NLR mit dem mPAP und eine negative Korrelation mit der SvO₂ ermittelt werden. Die Ergebnisse von Harbaum et al. waren allerdings statistisch nicht signifikant, weil deutlich weniger Patienten und ausschließlich PAH-Patienten untersucht wurden. Deshalb kann angenommen werden, dass die Signifikanz-Unterschiede auf die unterschiedlichen Studiengrößen zurückzuführen sind. Harbaum et al. konnten wie in der vorliegenden Arbeit auch keine signifikante Korrelation zwischen der NLR und der PVR und dem CI feststellen.

4.2. Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der Biomarker

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte anhand der Cox-Regressionsanalyse eine prognostische Relevanz der Biomarker γ -GT, AST/ALT und NLR bestätigt werden. Sowohl bei der uni- als auch bei der multivariaten Regressionsanalyse verfügten alle drei Biomarker bei der Baseline-Untersuchung über eine signifikante Aussagekraft hinsichtlich des Mortalitätsrisikos der Patienten (Tabelle 17).

Die prognostische Relevanz der γ -GT konnte bereits von Lu et al. 2020 bei PAH-, aber nicht bei CTEPH-Patienten beobachtet werden (Lu et al., 2020). Der AST/ALT-Quotient war in der vorliegenden Arbeit mit einer höheren Mortalität assoziiert. Bisher gibt es

keine Studien, in denen die Bedeutung der AST/ALT bei der PH untersucht wurde. Dennoch konnte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen der AST/ALT-Quotient von Wenig et al. als prognostisch wichtiger Risikoparameter nachgewiesen werden (Weng et al., 2015). Eine relevante Aussagekraft der NLR für die Prognose von PH-Patienten wurde bereits von Harbaum et al. bestätigt (Harbaum et al., 2017). Auch bei Follow-up-Untersuchungen konnte die Relevanz der drei Biomarker für das Mortalitätsrisiko ermittelt werden. Die Bedeutung der prognostischen Relevanz der untersuchten Biomarker γ -GT, AST/ALT und NLR konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nur belegt werden, es konnten auch plausible Zusammenhänge mit den Erkenntnissen anderer Untersuchungen hergestellt und Einordnungen in den Kontext der aktuellen Studienlage vorgenommen werden. Darüber hinaus konnten durch die Einteilung in Tertiale sinnvolle und prognostisch relevante Grenzwerte für die Biomarker festgelegt werden, die es in dieser Form bisher noch nicht gab.

4.3. Validierung des neu erstellten Risiko-Scores

Der neu erstellte Risiko-Score, der auf den Tertialen der untersuchten Biomarker γ -GT, AST/ALT und NLR basiert, konnte in der Gießener Kohorte sinnvoll und statistisch signifikant für die Risikobeurteilung der PAH- und CTEPH-Patienten herangezogen werden. Sowohl bei den Baseline- als auch bei den Follow-up-Untersuchungen konnten eindeutige Unterschiede zwischen den Mortalitätsrisiken der Risikogruppen festgestellt werden.

Da der Risiko-Score in dieser Form bisher noch nicht eingesetzt wurde, war nur ein Vergleich mit der Hamburger Validierungskohorte möglich, deren Patienten anhand der Cut-off-Werte (Tabelle 6) ebenfalls drei Risikogruppen zugeordnet wurden. Die Hamburger Patienten der Hoch-Risikogruppe wiesen zwar ein 3,2-fach höheres Risiko auf, zu versterben, als die Patienten der mittleren Risikogruppe, es konnte aber dennoch keine suffiziente Regressionsanalyse für die Niedrig-Risikogruppe durchgeführt werden, da nur 17 (5 %) der Patienten in die Niedrig-Risikogruppe eingeordnet werden konnten.

Außerdem stehen die Ergebnisse im Widerspruch dazu, dass die 5-Jahresüberlebensraten der Gießener Kohorte mit steigender Risikogruppe abnahmen. Denn die 5-Jahresüberlebensrate in der Hamburger Kohorte war mit 88 % in der Niedrig-

Risikogruppe geringer als in der mittleren Risikogruppe mit 92 %. Eine mögliche Erklärung könnte auch dabei die sehr geringe Anzahl der Patienten in der Niedrig-Risikogruppe sein, wobei auch beachtet werden sollte, dass die Hamburger Patienten generell höhere NLR-Werte aufwiesen. Im Median lag dieser Wert bei 3,7. Da dies hinsichtlich der Cut-off-Werte der Hoch-Risikogruppe in der Gießener Gruppe entspricht, wurden die Patienten der Hamburger Kohorte tendenziell eher einer höheren Risikogruppe zugeordnet.

Bei den Follow-up-Untersuchungen der Gießener-Kohorte konnten im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren den einzelnen Risikogruppen nicht nur eindeutig unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten zugeordnet werden, es ergaben sich auch in der Regressionsanalyse signifikant unterschiedliche Mortalitätsrisiken (Kapitel 3.3.3).

Auch bei den Ergebnissen der Follow-up-Untersuchungen der Hamburger-Kohorte ergaben sich bei den 5-Jahresüberlebensraten der drei Risikogruppen mit 79 % in der Gruppe mit Niedrig-Risiko, 74 % in der Gruppe mit einem mittleren Risiko und 32 % in der Hoch-Risikogruppe deutliche Unterschiede. Dabei konnten immerhin 11 % der Hamburger Patienten bei der Follow-up-Untersuchung der Niedrig-Risikogruppe zugeordnet werden. Deshalb kann angenommen werden, dass bei der Follow-up-Untersuchung eine ausreichende Anzahl von Patienten der Niedrig-Risikogruppe zugeordnet werden konnte, sodass die 5-Jahresüberlebensraten im Vergleich mit der Baseline-Untersuchung plausibel dargestellt werden konnten. Bei der Regressionsanalyse konnte im Vergleich mit der Niedrig-Risikogruppe ein 2,3-faches Mortalitätsrisiko in der mittleren Risikogruppe und ein 6,5-fach höheres Mortalitätsrisiko in der Hoch-Risikogruppe berechnet werden.

4.4. Vergleich des neuen Risiko-Scores mit dem ESC/ERS-Risiko-Score

In der vorliegenden Arbeit konnten die Patienten mit dem neu erstellten Risiko-Score sowohl bei den Baseline- als auch bei den Follow-up-Untersuchungen zielführend einer Risikogruppe zugeordnet werden, woraus sinnvolle Aussagen über ihre Mortalitätsrisiken abgeleitet werden konnten. Darüber hinaus konnte beim Vergleich des neu erstellten Risiko-Scores mit dem Risiko-Score der ESC/ERS-Leitlinie nachgewiesen

werden, dass der neue Score hinsichtlich der Risikogruppeneinteilung als zumindest gleichwertig zu betrachten ist.

Bei den Baseline-Untersuchungen ergab sich anhand des neuen Risiko-Scores im Vergleich mit der Niedrig-Risikogruppe in der mittleren Risikogruppe ein 3,2-fach höheres Mortalitätsrisiko, während anhand der Risikostratifizierung der ESC/ERS-Leitlinie nur ein 2,4-fach höheres Mortalitätsrisiko festgestellt werden konnte. Beim Vergleich der Hochrisiko-Gruppe mit der Niedrig-Risikogruppe ergab sich nach der eigenen Risikostratifizierung sogar ein 7,6-fach höheres Risiko, während bei der Risikostratifizierung anhand der ESC/ERS-Leitlinie nur ein 4,9-fach höheres Mortalitätsrisiko ermittelt werden konnte.

Auch bei den Follow-up-Untersuchungen konnte die klare Aussagekraft des neu erstellten Risiko-Scores belegt werden. Beim Vergleich der jeweiligen mittleren Risikogruppen mit den jeweiligen Niedrig-Risikogruppen ergab sich beim neuen Risiko-Score ein 4,6-fach höheres Mortalitätsrisiko, wobei beim Einsatz des ESC/ERS-Scores nur ein 2,6-fach höheres Mortalitätsrisiko festgestellt werden konnte. Noch eindeutigere Ergebnisse konnten bei den Follow-up-Untersuchungen beim Vergleich der Hoch-Risikogruppen mit den jeweiligen Niedrig-Risikogruppen erzielt werden. Dabei ergab sich mit dem eigenen Risiko-Score ein 13-fach höheres Mortalitätsrisiko, während nach dem Schema der ESC/ERS-Leitlinie nur ein 5-fach höheres Mortalitätsrisiko identifiziert werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Patienten, die nach dem neuen Risikostratifizierungsschema einer höheren Risikogruppe zugeordnet wurden, auch ein höheres Mortalitätsrisiko als die Patienten der höheren Risikogruppe des ESC/ERS-Schemas aufwiesen. Dadurch können in der klinischen Praxis Patienten mit einem höheren Mortalitätsrisiko besser erkannt werden, wodurch Patienten mit einer besonderen Dringlichkeit im Rahmen einer intensivierten Diagnostik und Therapie adäquater identifiziert und behandelt werden können.

4.5. Separate Betrachtung der Mortalitätsrisiken bei PAH und CTEPH

Da in der vorliegenden Arbeit die PAH- und CTEPH-Patienten nicht nur als Kollektiv betrachtet wurden, sondern auch die einzelnen PH-Entitäten analysiert wurden, konnte auch nachgewiesen werden, dass der neu erstellte Risiko-Score auch individuell für PAH- oder CTEPH-Patienten eingesetzt werden kann. Mit den Kaplan-Meier-Kurven konnte belegt werden, dass der neu erstellte Risiko-Score die Patienten zielführend einer Risikogruppe zuordnen und das Überleben der Patienten prognostizieren kann.

Außerdem konnten mit der Cox-Regressionsanalyse (Kapitel 3.5) Korrelationen zwischen den einzelnen Biomarkern γ -GT, AST/ALT und NLR bei PAH und CTEPH mit den etablierten Risikomarkern PVR, CI, RAP, SvO₂ und BNP ermittelt werden. Dabei ergaben sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Korrelationen von γ -GT, AST/ALT und NLR mit den etablierten Risikomarkern PVR, CI, RAP, SvO₂ und BNP zwischen PAH und CTEPH.

Weil neben den Ähnlichkeiten aber auch Unterschiede auftraten, könnten mögliche zukünftige Studien sich damit beschäftigen, ob diese Unterschiede dennoch einen relevanten Beitrag für eine individuelle Risikostratifizierung bei den beiden Hauptgruppen leisten können. Dies könnte möglicherweise dazu führen, dass die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Biomarker γ -GT, AST/ALT und NLR eventuell über unterschiedliche Wertigkeiten für PAH und CTEPH verfügen, sodass sie bei der Risikostratifizierung unterschiedlich gewichtet werden sollten.

4.6. Pathophysiologische Einordnung der Erkenntnisse

Die gravierendste Konsequenz einer pulmonalen Hypertonie ist die Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz und letztendlich eines Rechtsherzversagens (Rosenkranz et al., 2020). Deshalb ist die Funktion bzw. Dysfunktion des rechten Ventrikels zugleich auch eine der wichtigsten Variablen für die Prognose der Patienten (Tello et al., 2019).

Pathophysiologisch ist bekannt, dass bei einem höheren vaskulären Widerstand in der Pulmonalarterie auch die Belastung auf den rechten Ventrikel zunimmt. Dieser höhere PVR, der mit einem größeren mPAP verbunden ist, gilt als pathognomonisch für die PH (Vonk Noordegraaf et al., 2017). In frühen Stadien der PH kann diese Druckbelastung auf den rechten Ventrikel durch eine verstärkte Kontraktilität und Hypertrophie des

rechten Ventrikels kompensiert werden (Rako et al., 2023). Wenn die Kontraktionskraft des rechten Ventrikels aber die chronisch-ansteigende Nachlast, die sich durch den stärkeren Widerstand in der PA ergibt, nicht mehr kompensieren kann, dann kommt es zu einer Dekompensation des rechten Ventrikels mit konsekutiver Dilatation, was dann insgesamt zu einer insuffizienten Inotropie des rechten Ventrikels führt (Rosenkranz et al., 2020; Vonk Noordegraaf et al., 2017)

Neben der dysfunktionalen Kontraktilität wird durch die resultierende Hypertrophie auch die Lusitropie des rechten Ventrikels eingeschränkt (Tello et al., 2020). Diese rechtsventrikuläre Dysfunktion führt neben einer eingeschränkten Füllung des rechten Ventrikels auch zu einem Rückfluss des Blutes während der Diastole in den rechten Vorhof (Rako et al., 2023). Dieser pathophysiologische Rückfluss ist mit einer eingeschränkten Reservefunktion des rechten Vorhofes verbunden, wodurch der kontinuierliche venöse Rückstrom zum Herzen eingeschränkt wird (Yogeswaran, Zedler, et al., 2023). Diese Dysfunktion des rechten Vorhofes kann durch einen größeren RA-Durchmesser bei steigender Volumenbelastung dargestellt werden (Tello et al., 2020).

Außerdem wird durch die stärkere Druckbelastung nicht nur Blut in den rechten Vorhof aufstaut, der Rückstau erfolgt auch weiter retrograd in der Vena cava inferior (Marcus et al., 2019; Yogeswaran, Rako, et al., 2023). Der damit verbundene größere Durchmesser der Vena cava inferior, der auf eine Volumenbelastung hinweist, korreliert wiederum mit einer stärkeren Belastung des rechten Vorhofs (Tello et al., 2020). Insgesamt führen diese Dysfunktionen zu einem systemischen Rückstau in die Vena cava und damit in das venöse System (Tello et al., 2020).

Die Leber ist besonders von diesem venösen Rückstau betroffen, da bereits unter physiologischen Umständen ca. 25 % des venösen Rückstroms zum Herzen über die Venae hepaticae in die Vena cava inferior transportiert werden (WW., 2009). Da sich die Leber anatomisch und dem venösen Strom folgend in unmittelbarer Nähe zum rechten Ventrikel befindet, erscheint ein Aufstau in dieses Organ als besonders plausibel. Einige Studien konnten zeigen, dass dieser systemische und dabei vor allem hepatische Aufstau sogar von prognostischer Relevanz sein kann (Hoeper, Kramer, et al., 2017; Yogeswaran, Richter, et al., 2020).

Außerdem ist bekannt, dass das Versagen des rechten Ventrikels und der damit verbundene systemische venöse Aufstau sich negativ auf die Funktion der Nieren auswirkt (Marcus et al., 2019; Mullens et al., 2009; Testani et al., 2010). Dieser venöse Rückstau ist der wichtigste Faktor, der zu einer Verringerung der Nierenfunktion führt (Mullens et al., 2009). Denn die Nieren weisen mit 15-25 % des gesamten venösen Rückflusses einen ähnlich großen Rückfluss zum Herzen auf wie die Leber (Klinke, 2010). Außerdem drainieren die Nieren wie die Leber, ohne ein dazwischen geschaltetes Kapillarnetzwerk direkt in die Vena cava inferior.

4.6.1. γ -GT

Für die Erfassung und Quantifizierung des venösen Aufstaus in das gesamte venöse System und die Leber ist neben einer kardiovaskulären Magnetresonanztomographie auch ein RHK erforderlich (Marcus et al., 2019). Dieses Vorgehen ist nicht nur kosten- und zeitintensiv, sondern durch den RHK auch invasiv und mit der Gefahr von Komplikationen verbunden (Marcus et al., 2019).

Um diese Kosten-, Zeit- und Risikofaktoren umgehen zu können, werden Biomarker benötigt, mit denen der pathophysiologische Mechanismus repräsentativ dargestellt werden kann. Bei der γ -GT handelt es sich um einen solchen Biomarker, weil sie nicht nur mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz, sondern vor allem auch mit dem RAP und damit mit dem Umfang des Aufstaus in der Vena cava inferior korreliert (Dalos et al., 2019; Maleki et al., 2011). Nach anderen Studien ist die γ -GT nicht nur für die venöse Stauung bei Herzinsuffizienz relevant, sondern generell ein Biomarker für pathologische Veränderungen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Die γ -GT-Werte sind bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz nicht nur grundsätzlich erhöht, die γ -GT korreliert dabei auch mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (Täger et al., 2015). Außerdem korreliert die γ -GT bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen als Prädiktor der Mortalität mit der Gesamtmortalität (Dalos et al., 2019; Ndrepepa, Holdenrieder, et al., 2018; Ndrepepa & Kastrati, 2016; Poelzl et al., 2009; Yao et al., 2019).

Generell sind höhere γ -GT-Werte mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren und dabei insbesondere mit oxidativem Stress und systemischen Entzündungen assoziiert

(Ndrepepa, Colleran, et al., 2018). Weitere Assoziationen bestehen zwischen der γ -GT und arterieller Gefäßsteifigkeit und der damit verbundenen arteriellen Pulswellengeschwindigkeit (Jung et al., 2011; Song et al., 2007). Die arterielle Gefäßsteifigkeit vor allem der Pulmonalarterie ist wiederum ein bekannter Pathomechanismus bei pulmonaler Hypertonie, die einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung zu haben scheint (Sun & Chan, 2018).

Trotz dieser eindeutigen Parallelen zwischen der pulmonalen Hypertonie und den Pathomechanismen, die durch den Biomarker γ -GT repräsentiert werden, gibt es bisher keine umfangreicheren Untersuchungen zur Funktion der γ -GT bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Die Relevanz der inflammatorischen Prozesse bei der Pathogenese der PH ist allgemein bekannt (Klouda & Yuan, 2021; Ni et al., 2022). Deshalb kann angenommen werden, dass die γ -GT mit ihrer essentiellen Funktion der Regulation des intrazellulären Glutathion-Haushalts auch bei Entzündungsprozessen der PH relevant ist (Gressner & Gressner, 2018; Whitfield, 2001). Denn Glutathion schützt die Zellen vor oxidativem Stress, indem es potenziell schädliche freie Sauerstoffradikale eliminiert (Forman et al., 2009).

Bei Entzündungsprozessen, die durch langanhaltenden oxidativen Stress hervorgerufen werden, erhöht sich die Aktivität der γ -GT (Ndrepepa & Kastrati, 2016). Da die γ -GT als Enzym fast ubiquitär im Körper vorkommt und deshalb auch in der Lunge enzymatisch aktiv ist, erscheint es als plausibel, dass sie als Biomarker mit prognostischer Aussagekraft auch mögliche inflammatorische Prozesse und den Grad von Entzündungen der Lunge im Rahmen einer PH erfassen kann (Gressner & Gressner, 2018; Rahman, 1999). Der Anstieg der γ -GT könnte allerdings auch durch den Blutaufstau in die Leber erklärt werden (Dalos et al., 2019), wobei sich aber auch beide Annahmen keineswegs gegenseitig ausschließen. Denn die den beiden Erklärungsansätzen zugrundeliegenden Pathomechanismen können sowohl zusammen als auch einzeln den Anstieg der γ -GT bei der PH verursachen.

4.6.2. AST/ALT-Quotient

Als zweiter Biomarker wurde der AST/ALT-Quotient untersucht. Dabei handelt es sich um einen bekannten Marker der Hepatitis und im Allgemeinen auch um einen Marker für die funktionelle Beeinträchtigung der Leber (De Ritis et al., 1957).

Weder die AST noch die ALT sind leberspezifische Enzyme, aber die ALT kommt vor allem in der Leber vor (Gressner & Gressner, 2019a). Deshalb wird eine Erhöhung der ALT hauptsächlich auf pathologische Prozesse in der Leber zurückgeführt (Gressner & Gressner, 2019a). Die AST kommt fast ubiquitär im menschlichen Körper vor, es finden sich aber besonders hohe Konzentrationen des Enzyms im Myokard und in der Leber.

Im Unterschied zur ALT haben extrahepatische Erkrankungen wie Myokardinfarkte einen relevanten Einfluss auf die Erhöhung der AST (Gressner & Gressner, 2019b). Auch bei Erkrankungen, die akut oder chronisch eine Belastung für das Herz darstellen, wie Lungenembolien oder Myokarditiden, kann eine Erhöhung der AST beobachtet werden (Gressner & Gressner, 2019b).

Die Belastung des rechten Herzens durch eine Lungenembolie ist ein wichtiger Aspekt, der mit der PH verbunden ist. Deshalb spielt die Lungenembolie eine wichtige Rolle bei der Entstehung der CTEPH. Da die AST auch in hohen Konzentrationen in den Myokardzellen exprimiert wird, können Schädigungen des Myokards durch Myokardinfarkte, Lungenembolien und Myokarditiden zu einer Erhöhung des Quotienten aus AST und ALT führen (Gressner & Gressner, 2019b, 2019c). Dadurch kann die prognostische Relevanz des Quotienten hinsichtlich des Überlebens betroffener Patienten erklärt werden, wobei höhere AST/ALT-Werte mit einer höheren Gesamtmortalität und einer höheren kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert sind (Koehler et al., 2014; Yokoyama et al., 2016).

Die prognostische Aussagekraft des AST/ALT-Quotienten, die in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte, kann dadurch erklärt werden, dass der Quotient bekanntermaßen mit der Herzinsuffizienz korreliert und die Herzinsuffizienz und dabei besonders die Rechtsherzinsuffizienz wiederum eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der PH spielt. Die Eignung des AST/ALT-Quotienten als Prädiktor für das Überleben konnte bereits bei Myokardinfarkt-Patienten erkannt und für eine Optimierung der Risikostratifizierung verwendet werden (Steininger et al., 2018).

4.6.3. NLR

Auch die NLR als der dritte untersuchte Biomarker gilt als weitverbreiteter Marker systemischer Entzündungen (Sewell, 2019). Außerdem ist die NLR auch ein wichtiger Prädiktor für den Schweregrad von Herzinsuffizienzen (Avcı et al., 2014). Die NLR korreliert zum einen mit den NYHA-Stadien und zum anderen auch mit hämodynamischen Parametern der PH, wie etwa dem systolischen Pulmonal arteriellen Druck (Avcı et al., 2014).

Auch andere Studien konnten bereits die Bedeutung der NLR als Prädiktor der Mortalität bei PAH- und CTEPH-Patienten zeigen, wobei allerdings kleinere Studienpopulationen und kürzere Beobachtungszeiten verwendet wurden (Harbaum et al., 2017; Özpelit et al., 2015; Yanartas et al., 2015). In der vorliegenden Untersuchung wurde dagegen mit einer großen Studienpopulation und einer Validierung in einem externen Zentrum gearbeitet. Dadurch konnte der prognostische Wert der NLR bei PAH- und CTEPH-Patienten bestätigt und verdeutlicht werden.

4.6.4 Störfaktoren der Biomarker

Es sollte allerdings auch beachtet werden, dass die AST-, ALT-, γ -GT- und NLR-Konzentrationen natürlich durch eventuelle Störfaktoren beeinflusst werden können, die sich auf die Aktivität der Enzyme und das Vorkommen der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten auswirken können.

Dabei wirken sich etwa bestimmte Medikamente, die für die Standardtherapie der PH eingesetzt werden, bekanntermaßen auf die Leber und dadurch auch auf die Enzyme der Leber aus. Wichtige Standardtherapeutika für die Behandlung der PH sind etwa Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie Macitentan und Bosentan (Galiè et al., 2016; Zhang et al., 2019). Eine weitere Medikamentengruppe, die γ -GT, AST und ALT beeinflussen kann und bei vielen PH-Patienten eingesetzt wird, ist die Gruppe der Antihypertensiva, zu denen die ACE-Hemmer, Sartane, Thiaziddiuretika und Calcium-Kanalblocker gehören (*LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Antihypertensive Agents. [Updated 2017 Jul 20]., 2012*). Außer

den genannten Medikamenten gibt es viele weitere Arzneimittel mit Effekten auf die Leberfunktionen und Leberenzyme, die bei PH-Erkrankungen und Komorbiditäten eingesetzt werden (*LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>, 2012).*

Außerdem gibt es auch PH-Entitäten, die mit Lebererkrankungen verbunden sind, wie die portale Hypertension, Bindegewebserkrankungen und die in unseren Breitengraden seltenere Schistosomiasis (Tabelle 1; Galiè et al., 2016). Eine weitere PAH-Entität, die sich auf die untersuchten Biomarker und dabei insbesondere auf die NLR auswirken kann, ist eine PAH, die mit einer HIV-Infektion verbunden ist (Tabelle 1). Denn eine Infektion mit HI-Viren ist typischerweise mit höheren NLR-Werten assoziiert (Raffetti et al., 2017).

Trotz der unterschiedlichen Möglichkeiten für eine Beeinträchtigung der Werte der untersuchten Biomarker konnte die prognostische Relevanz von γ -GT, AST/ALT und NLR nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurden keine Patienten ausgeschlossen, die Medikamente eingenommen haben, was den Realitäten des Alltags entspricht. Insofern hätte ein Ausschluss dieser Patienten aus der vorliegenden Untersuchung den Nutzen der ausgewählten Biomarker gerade für die alltägliche klinische Praxis eingeschränkt.

In die Gießener Kohorte wurden zwar nur IPAH-Patienten einbezogen, wodurch Patienten mit den oben genannten PAH-Entitäten und möglichen Effekten auf die Biomarker ausgeschlossen wurden, aber in die Validierungskohorte wurden alle Entitäten der PAH einbezogen. Mit dieser Validierungskohorte konnte die prognostische Relevanz der Biomarker auch für die breitere Gruppe der PAHs nachgewiesen werden.

4.7. Limitationen

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung und der Auswertung war die ESC/ERS-Leitlinie von 2015 noch aktuell, sodass nach deren Definition erst ab einem mPAP von ≥ 25 mm Hg eine pulmonale Hypertonie vorlag. In der neuen ESC/ERS-Leitlinie vom August 2022

wurde diese Definition verändert, sodass bereits ab einem mPAP von > 20 mm Hg eine PH vorliegt. Deshalb wurden PH-Patienten mit mPAP-Werten von 21-24 mm Hg noch nicht in die vorliegende Arbeit einbezogen. Daher konnte auch kein Vergleich mit der ebenfalls neuen Risikostratifizierung der ESC/ERS-Leitlinie von 2022 durchgeführt werden, weshalb der Vergleich nur mit der damals aktuellen Risikostratifizierung der ESC/ERS-Leitlinie von 2015 durchgeführt wurde. Ein entsprechender Vergleich hinsichtlich der neuen PH-Definition und der geringfügig veränderten Risikostratifizierung von 2022 könnte insofern in zukünftigen Untersuchungen vorgenommen werden.

Außerdem unterliegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, trotz der großen Zahl an eingeschlossenen Patienten, dadurch einer gewissen Limitation, dass die Datenerhebung retrospektiv durchgeführt wurde. Dadurch können eventuell relevante Störfaktoren vernachlässigt werden, die durch ein prospektives Design erfasst werden könnten. Deshalb sind weitere Untersuchungen mit einem prospektiven Studiendesign zu empfehlen, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verifizieren zu können. Dabei sollte zukünftig beachtet werden, dass Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, wie chronischen Hepatitiden oder Steatohepatitiden, und gegebenenfalls lebertoxischen Medikationen aus der Studienpopulation ausgeschlossen oder hinsichtlich der möglichen Folgen für die Biomarker gesondert betrachtet werden.

Für künftige weiterführende Untersuchungen könnte es auch sinnvoll sein, detailliert auch neben der PAH oder CTEPH eventuelle Komorbiditäten der Patienten in die Betrachtung der Prognosen einzubeziehen. In diesem Zusammenhang sollte auch noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Validierungs- und die Ableitungskohorte hinsichtlich bestimmter Charakteristika inhomogen waren. Die Hamburger Kohorte bestand zu 75 % aus PAH- und zu 25 % aus CTEPH-Patienten, während die Gießener Kohorte zu 31 % aus Patienten mit einer idiopathischen PAH und zu 69 % aus Patienten mit einer CTEPH bestand. Das mediane Alter lag in der Gießener Kohorte als Ableitungskohorte bei der Baseline-Untersuchung bei 60 Jahren, während das mediane Alter der Hamburger-Kohorte als Validierungskohorte bei 68 Jahren lag.

Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass in den Zentrallaboren der beiden Universitätskliniken standardmäßig entweder im UKGM der BNP bzw. im UKE der NT-

proBNP gemessen wurde. Darüber hinaus lag die NLR im Median in der Hamburger Kohorte bei 3,7, aber in der Gießener Kohorte bei 2,9. Selbstverständlich muss die Möglichkeit von labortechnischen Abweichungen der Werte in der Hamburger und Gießener Kohorte erwogen werden, da es bei Messungen in unterschiedlichen Laboren per se zu messtechnischen Abweichungen kommen kann.

4.8. Schlussfolgerungen

Grundsätzlich konnte in der vorliegenden Arbeit anhand einer großen Studienpopulation mit Validierung in einem externen Zentrum nachgewiesen werden, dass γ -GT, AST/ALT und NLR über eine prognostische Aussagekraft bei PAH und CTEPH verfügen. Die Anwendbarkeit und prognostische Relevanz des auf den Tertialen dieser drei Biomarker basierenden und neu erstellten Risiko-Scores konnten ebenfalls belegt werden. Hinsichtlich des prognostischen Goldstandards der ESC/ERS-Leitlinie kann der neue Risiko-Score eine ergänzende oder möglicherweise ersetzende Funktion bei der Risikostratifizierung von PAH- und CTEPH-Patienten übernehmen.

Der eindeutige Vorteil des neuen Risiko-Scores im Vergleich mit dem Goldstandard ist die Simplizität. Denn für seine Erstellung sind insgesamt nur fünf Laborparameter erforderlich, die in vielen routinemäßigen Blutentnahmen ohnehin erhoben werden. Nicht nur die benötigten Laborparameter sind sehr einfach und kostengünstig zugänglich. Auch die Berechnung des Risiko-Scores ist sehr einfach. Es müssen lediglich die drei Biomarker γ -GT, AST/ALT und NLR jeweils in ein unteres, ein mittleres oder ein oberes Tertial eingeteilt (Tabelle 6) und dann mit 1, 2 oder 3 bewertet werden. Anhand des dadurch berechneten Mittelwerts erfolgt die Einteilung in eine der drei Risikogruppen „Niedrig-Risiko“, „mittleres Risiko“ und „Hoch-Risiko“.

Ein Vergleich des neuen Risiko-Scores mit dem Goldstandard der ESC/ERS-Leitlinie von 2015 (Tabelle 5), der aus insgesamt neun Prognoseparametern besteht, macht deutlich, dass er sehr viel komplexer und deshalb auch deutlich kosten- und zeitintensiver als der neu erstellte Risiko-Score ist (Galiè et al., 2016). Außerdem wurden die meisten der Risikoparameter der ESC/ERS-Leitlinie nur für IPAH-Patienten validiert (Galiè et al., 2016). Generell sollte beachtet werden, dass für eine Risikobeurteilung der Patienten nicht alle Prognoseparameter erhoben werden müssen (Hoepfer, Kramer, et al., 2017;

Yogeswaran, Tello, et al., 2020). Dennoch ist bereits wegen der Anzahl der erforderlichen Parameter die Risikostratifizierung anhand der Leitlinie deutlich komplizierter.

4.8.1. Praktikabilität und Nutzen in der Praxis

Hinsichtlich der Kosten bei der Umsetzung des Risiko-Scores der ESC/ERS-Leitlinie im Vergleich mit dem neu erstellten Risiko-Score anhand eines einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) des Bewertungsausschusses des Spitzenverbandes der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) ergeben sich gewisse Unterschiede (Einheitlicher Bewertungsmaßstab - EBM. Bewertungsausschuss. Stand: 06.11.2016. Letzter Zugang: 25.04.2022 15:00; URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/e/einheitlicher-bewertungsmaassstab-ebm.html>, n. d.). Allein für die Bestimmung des BNP/NT-proBNP können pauschal 19,40 € über die GKV abgerechnet werden ("Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Gebührenordnung Basisuntersuchungen," n. d.). Weitaus kostenintensiver wird es dann, wenn der benötigte RHK, die Bildgebung und die Spiroergometrie etc. in die Rechnung einbezogen werden (Tabelle 5) (Galiè et al., 2016).

Für die Erhebung der neuen Risiko-Scores werden mit γ -GT, AST, ALT, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten insgesamt fünf Laborparameter benötigt. Nach EBM können für die Erhebung dieser Laborparameter pauschal 0,25 € jeweils für die γ -GT, die AST und die ALT und 0,40 € für ein Differenzial-Blutbild abgerechnet werden, das die Neutrophilen und Lymphozyten umfasst ("Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Gebührenordnung Basisuntersuchungen," n. d.). Dies ergibt aufsummiert 1,15 € für die Erhebung aller Parameter, wobei bei dieser einfachen Rechnung noch nicht berücksichtigt wird, dass vor allem die γ -GT-, AST- und ALT-Werte unabhängig von der Risikobeurteilung bei vielen Patienten ohnehin bestimmt werden.

Außerdem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass bei den Kosten des Risiko-Scores der Leitlinie natürlich auch der RHK bereits im Rahmen der Diagnosestellung durchgeführt und auch das BNP/NT-proBNP häufig routinemäßig erhoben wird. Dennoch sollten dadurch die Kostendimensionen skizziert werden, die für diese beiden Risiko-Scores relevant sind.

Neben den Kosten kann in diesem Zusammenhang auch das Argument der unterschiedlichen Ausstattung der medizinischen Einrichtungen einbezogen werden (Galiè et al., 2016). Es gibt zwar in Deutschland immerhin 38 spezialisierte Expertenzentren für pulmonale Hypertonie. Dennoch leben nur wenige Patienten in Deutschland in unmittelbarer Nähe dieser Zentren, in denen eine leitliniengerechte Risikostratifizierung durchgeführt wird (PH-Expertenzentren-Liste; Pulmonale Hypertonie e.V. Deutschland, n. d.). Mit dem neuen Risiko-Scores kann die Risikostratifizierung anhand einer einzigen Blutentnahme bei allen niedergelassenen Ärzten erstellt werden. Gerade weil sich die Zahl der Krankenhäuser, in denen die diagnostischen Mittel für eine leitliniengerechte Risikostratifizierung zur Verfügung stehen, seit dem Jahr 2000 um ca. 15 % reduziert hat und tendenziell noch weiter abnehmen wird, kann die ambulant mögliche Risikostratifizierung mit dem neuen Score mit einem entscheidenden Nutzen für die PH-Patienten verbunden sein und zwar besonders im ländlichen Raum (*Krankenhäuser: Einrichtungen, Betten Und Patientenbewegung; Destatis - Statistisches Bundesamt, 2022*).

Auch die demographische Entwicklung sollte berücksichtigt werden. Die PH-Prävalenz bei über 65-jährigen Patienten liegt bei ca. 10 % (Hoepfer et al., 2016). Hinsichtlich einer älter werdenden Gesellschaft und der dabei zu erwartenden Zunahme der PH-Krankheitsfälle wird die Bedeutung der Risikostratifizierung im ambulanten Bereich immer wichtiger werden (Nowossadeck, 2012).

Schließlich kann sich die prognostische Aussagekraft des neuen Risiko-Scores als günstige, wenig invasive und leicht zugängliche Risikostratifizierungsmöglichkeit auch in weniger entwickelten Ländern als finanziell und organisatorisch vorteilhaft bei der Behandlung von PH-Patienten erweisen (Hoepfer et al., 2016). Ein solcher Risiko-Score wurde explizit bereits von Iannuzzi et al. 2019 für eine bessere Versorgung und ein effektiveres Krankheitsmanagement der PH-Patienten gefordert (Iannuzzi et al., 2019).

4.9. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die untersuchten Routinelaborparameter γ -GT, AST/ALT und NLR über eine prognostische Aussagekraft für das Überleben von PAH- und CTEPH-Patienten verfügen. Diese prognostische Relevanz konnte im Unterschied zu vorherigen Studien erstmals mit einer großen Studienpopulation und einer Validierung in einem externen Zentrum belegt werden. Im Vergleich mit einer Risikostratifizierung nach der ESC/ERS-Leitlinie, die bisher als Goldstandard gilt, konnten die großen Vorteile der untersuchten Biomarker und des neu erstellten Risiko-Scores verdeutlicht werden.

Dabei hat sich der neue Risiko-Score als einfache, kostengünstige und risikoarme Möglichkeit der Risikostratifizierung erwiesen. Die dafür verwendeten Biomarker können wegen ihrer weiten Verbreitung als Routinelaborparameter und ihrer kaum invasiven Erhebungsart auch in medizinischen Einrichtungen erhoben werden, die nicht über die finanziellen und strukturellen Möglichkeiten komplexerer diagnostischer Instrumente und Methoden verfügen. Dies kann sich zukünftig insbesondere auch angesichts der knapper werdenden finanziellen Ressourcen im deutschen Gesundheitswesen und dabei insbesondere bei der zunehmend schwieriger werdenden adäquaten Gesundheitsversorgung im ländlichen Raum als hilfreich erweisen. Dadurch könnte zukünftig auch die Gesundheitsversorgung der PAH- und CTEPH-Patienten in weniger entwickelten Ländern der Welt verbessert werden.

In diesem Zusammenhang soll und darf keinesfalls die wesentliche Anbindung von PAH- und CTEPH-Patienten an übergeordnete spezialisierte Zentren in Frage gestellt werden. Demgegenüber soll die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Methode der Risikostratifizierung die Möglichkeit des Einsatzes auch in weniger spezialisierten Praxen und Institutionen ermöglichen, um dadurch nicht zuletzt die möglicherweise erforderliche Intensivierung der Diagnose und Therapie besonders gefährdeter Patienten umsetzen zu können.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwerwiegende Erkrankung mit unterschiedlichen Ursachen, die die Lebenserwartung der Patienten stark beeinflusst. PH-Patienten können nach der Risikostratifizierung der ESC/ERS-Leitlinie anhand etablierter Parameter einer Risikogruppe zugeordnet werden, wodurch eine Aussage über das Überleben der Patienten getroffen werden kann. Die γ -Glutamyltransferase (γ -GT), der Quotient aus der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT) und die Neutrophilen-Lymphozyten-Rate (NLR) sind bekannte Biomarker mit einer prognostischen Aussagekraft bei kardiovaskulären Erkrankungen, wobei allerdings ein möglicher Nutzen dieser Biomarker bei der pulmonalen Hypertonie bisher noch nicht untersucht wurde.

Methodik:

Insgesamt wurden 1042 Patienten retrospektiv analysiert, bei denen durch einen Rechtsherzkatheter entweder eine pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) oder eine chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) diagnostiziert wurde. 731 dieser Patienten stammten dabei aus der Ableitungskohorte (Gießen) und 311 aus der Validierungskohorte (Hamburg). Bei weiteren 703 Patienten wurde zusätzlich eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt.

Die Patienten konnten mit dem neu erstellten Risiko-Score, der aus der γ -GT, dem AST/ALT-Quotienten und der NLR besteht, stratifiziert werden und die Ergebnisse konnten mit dem Goldstandard der ESC/ERS-Leitlinie verglichen werden.

Ergebnisse:

Die Routinelaborparameter γ -GT, NLR und der AST/ALT-Quotient korrelierten bei PAH- und CTEPH-Patienten mit etablierten und für die Überlebensprognose relevanten Parametern. Darüber hinaus konnten die drei Biomarker als unabhängige Prädiktoren des Überlebens sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-up-Untersuchung identifiziert werden. Der neue Risikoscore, der aus γ -GT, dem AST/ALT-Quotienten und der NLR besteht, hatte eine ähnliche Aussagekraft wie der Risikoscore der ESC/ERS-Leitlinie von 2015. Anhand der Hamburger Kohorte konnte diese prognostische Relevanz in einem externen Zentrum bestätigt werden.

Schlussfolgerungen:

γ -GT, AST/ALT und NLR zeigten eine prognostische Relevanz für das Überleben von PAH- und CTEPH-Patienten in der Baseline- und in der Follow-up-Untersuchung. Im Vergleich mit der Risikostratifizierung nach der ESC/ERS-Leitlinie von 2015 hatte der neue Risiko-Score eine ähnliche Vorhersagekraft für das Überleben von PAH- und CTEPH-Patienten.

6. Summary

Background:

Pulmonary hypertension (PH) is a serious disease with various causes that has a major impact on patients' life expectancy. According to the risk stratification of the ESC/ERS guideline, PH patients can be assigned to a risk group on the basis of established parameters and thus a statement can be made regarding the mortality of the patients. The gamma-glutamyltransferase (γ -GT), the quotient of the aspartate aminotransferase (AST) and the alanine aminotransferase (ALT), as well as the neutrophil lymphocyte rate (NLR) are known biomarkers with prognostic relevance in cardiovascular diseases, but the benefit of these biomarkers in pulmonary hypertension is not known.

Methodology:

A total of 1042 patients diagnosed with either pulmonary arterial hypertension (PAH) or chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) were retrospectively analysed. 731 of these patients came from the derivation cohort (Giessen) and 311 from the validation cohort (Hamburg). A follow-up examination was carried out on 703 patients.

The patients were stratified using the newly created risk score, which consists of the γ -GT, the AST/ALT quotient and the NLR, the results were compared with the gold standard of the ESC/ERS guideline.

Results:

The biomarkers γ -GT, NLR and AST/ALT correlated with established parameters relevant for survival prognosis in PAH and CTEPH patients. In addition, the three biomarkers were identified as independent predictors of survival in both the baseline and follow-up examinations. The new risk score, consisting of γ -GT, AST/ALT ratio and NLR, had a similar predictive power to the risk score of the ESC/ERS guideline of 2015. Using the Hamburg cohort, this prognostic relevance could be confirmed in an external center.

Conclusions:

γ -GT, AST/ALT and NLR showed prognostic relevance for the survival of PAH and CTEPH patients in the baseline and in the follow-up examination. Compared to risk stratification according to the 2015 ESC/ERS guideline, the new risk score had similar predictive power for the survival of PAH and CTEPH patients.

7. Publikationsverzeichnis

Konferenzbeitrag (Abstract)

Gamma-Glutamyltransferase in pulmonary hypertension: A reliable biomarker?

European Respiratory Journal 2020 56: 1525; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1525

Jonas Lund, Athiththan Yogeswaran, Khodr Tello, Natascha Sommer, Jan Grimminger, Lars Harbaum, Jan K. Hennigs, Hans Klose, Hossein A. Ghofrani, Werner Seeger, Manuel J. Richter, Henning Gall.

Publikation

Risk assessment in pulmonary hypertension based on routinely measured laboratory parameters.

J Heart Lung Transplant. 2022 Mar;41(3):400-410. doi: 10.1016/j.healun.2021.10.018. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34857454.

Yogeswaran A, Tello K, Lund J, Klose H, Harbaum L, Sommer N, Oqueka T, Hennigs JK, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA, Richter MJ, Gall H.

8. Literaturverzeichnis

- Arbel, Y., Finkelstein, A., Halkin, A., Birati, E. Y., Revivo, M., Zuzut, M., Shevach, A., Berliner, S., Herz, I., Keren, G., & Banai, S. (2012). Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009>
- Avci, A., Alizade, E., Fidan, S., Yesin, M., Guler, Y., Kargin, R., & Esen, A. M. (2014). Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Scandinavian Cardiovascular Journal*.
<https://doi.org/10.3109/14017431.2014.932922>
- Banks, D. A., Pretorius, G. V. D., Kerr, K. M., & Manecke, G. R. (2014). Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 18(4), 319–330.
<https://doi.org/10.1177/1089253214536621>
- Barst, R. J., Chung, L., Zamanian, R. T., Turner, M., & McGoon, M. D. (2013). Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest*.
<https://doi.org/10.1378/chest.12-2417>
- Bloos, F., & Reinhart, K. (2004). Zentralvenöse Sauerstoffsättigung zur Abschätzung der Gewebeoxgenierung. *Dtsch Med Wochenschr*, 2601.
- Bösch, D., & Criece, CP. (2020). 6-Minuten-Gehtest. In *Lungenfunktionsprüfung* (p. 200). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Boucly, A., Weatherald, J., Savale, L., Jaïs, X., Cottin, V., Prevot, G., Picard, F., De Groote, P., Jevnikar, M., Bergot, E., Chaouat, A., Chabanne, C., Bourdin, A., Parent, F., Montani, D., Simonneau, G., Humbert, M., & Sitbon, O. (2017). Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
- Budhiraja, R., Tuder, R. M., & Hassoun, P. M. (2004). Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. In *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50>
- Corciova, F. C., & Arsenescu-Georgescu, C. (2012). Prognostic factors in pulmonary hypertension. *Maedica*.
- Crapo, R. O., Casaburi, R., Coates, A. L., Enright, P. L., MacIntyre, N. R., McKay, R. T., Johnson, D., Wanger, J. S., Zeballos, R. J., Bittner, V., & Mottram, C. (2002). ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- Dalos, D., Binder, C., Duca, F., Aschauer, S., Kammerlander, A., Hengstenberg, C., Mascherbauer, J., Reiberger, T., & Bonderman, D. (2019). Serum levels of gamma-glutamyltransferase predict outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55116-8>
- De Ritis, F., Coltorti, M., & Giusti, G. (1957). An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: The transaminase serum activities. *Clinica Chimica Acta*.
[https://doi.org/10.1016/0009-8981\(57\)90027-X](https://doi.org/10.1016/0009-8981(57)90027-X)
- Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J., Jansa, P., D'Armini, A. M., Snijder, R., Bresser, P., Torbicki, A., Mellekjaer, S., Lewczuk, J., Simkova, I., Barberà, J. A., De

- Perrot, M., Hoepfer, M. M., Gaine, S., Speich, R., Gomez-Sanchez, M. A., Kovacs, G., Jais, X., ... Simonneau, G. (2016). Long-Term Outcome of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Results from an International Prospective Registry. *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>
- Delcroix, M., Staehler, G., Gall, H., Grünig, E., Held, M., Halank, M., Klose, H., Vonk-Noordegraaf, A., Rosenkranz, S., Pepke-Zaba, J., Opitz, C. F., Gibbs, J. S. R., Lange, T. J., Tsangaris, I., Huscher, D., Pittrow, D., Olsson, K. M., & Hoepfer, M. M. (2018). Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018>
- Einheitlicher Bewertungsmaßstab - EBM. Bewertungsausschuss. Stand: 06.11.2016.*
Letzter Zugang: 25.04.2022 15:00; URL:
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/e/einheitlicher-bewertungsmaassstab-ebm.html>. (n.d.).
 Bundesgesundheitsministerium Der Bundesrepublik Deutschland.
- Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Gebührenordnung Basisuntersuchungen. (n.d.). In *Stand: 1. Quartal 2022; Kassenärztliche Bundesvereinigung; Körperschaft des öffentlichen Rechts, Bewertungsausschuss der Bundesrepublik Deutschland* (pp. 705-707,).
- Escribano-Subias, P., Blanco, I., López-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C. J., Roman, A., Morales, P., Castillo-Palma, M. J., Segovia, J., Gómez-Sanchez, M. A., & Barbera, J. A. (2012). Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00101211>
- Ewid, M., Sherif, H., Allihimy, A. S., Alharbi, S. A., Aldrewesh, D. A., Alkuraydis, S. A., & Abazid, R. (2020). AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Research Notes*, *13*(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05031-3>
- Farber, H. W., Miller, D. P., Poms, A. D., Badesch, D. B., Frost, A. E., Muros-Le Rouzic, E., Romero, A. J., Benton, W. W., Elliott, C. G., McGoon, M. D., & Benza, R. L. (2015). Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL registry. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0300>
- Fijalkowska, A., Kurzyna, M., Torbicki, A., Szewczyk, G., Florczyk, M., Pruszczyk, P., & Szturmowicz, M. (2006). Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*.
<https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1313>
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
- Forman, H. J., Zhang, H., & Rinna, A. (2009). Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. In *Molecular Aspects of Medicine*.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.006>
- Fukui, S., Ogo, T., Goto, Y., Ueda, J., Tsuji, A., Sanda, Y., Kumasaka, R., Arakawa, T., Nakanishi, M., Fukuda, T., Takaki, H., Yasuda, S., Ogawa, H., & Nakanishi, N. (2015). Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.187>

- Fukui, S., Ogo, T., Morita, Y., Tsuji, A., Tateishi, E., Ozaki, K., Sanda, Y., Fukuda, T., Yasuda, S., Ogawa, H., & Nakanishi, N. (2014). Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012914>
- Fuso, L., Baldi, F., & Di Perna, A. (2011). Therapeutic strategies in pulmonary hypertension. *Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00021>
- Galiè, N., Channick, R. N., Frantz, R. P., Grünig, E., Jing, Z. C., Moiseeva, O., Preston, I. R., Pulido, T., Safdar, Z., Tamura, Y., & McLaughlin, V. V. (2019). Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
- Galiè, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J. L., Barbera, J. A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J. S., Gomez-Sanchez, M. A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., & Simonneau, G. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.00139009>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., ... Sirenko, Y. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Gall, H., Felix, J. F., Schneck, F. K., Milger, K., Sommer, N., Voswinckel, R., Franco, O. H., Hofman, A., Schermuly, R. T., Weissmann, N., Grimminger, F., Seeger, W., & Ghofrani, H. A. (2017). The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>
- Gan, C. T., McCann, G. P., Marcus, J. T., van Wolferen, S. A., Twisk, J. W., Boonstra, A., Postmus, P. E., & Vonk-Noordegraaf, A. (2006). NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 28(6), 1190–1194. <https://doi.org/10.1183/09031936.00016006>
- Ghofrani, H. A., D'Armini, A. M., Grimminger, F., Hoeper, M. M., Jansa, P., Kim, N. H., Mayer, E., Simonneau, G., Wilkins, M. R., Fritsch, A., Neuser, D., Weimann, G., & Wang, C. (2013). Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
- Gressner, A. M., & Gressner, O. A. (2018). γ -Glutamyltransferase. In *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (pp. 1–3). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Gressner, A. M., & Gressner, O. A. (2019a). Alanin-Aminotransaminase. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (pp. 53–55). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_128
- Gressner, A. M., & Gressner, O. A. (2019b). Aspartat-Aminotransaminase. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (pp. 212–214). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_308
- Gressner, A. M., & Gressner, O. A. (2019c). De-Ritis-Quotient. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (p. 673). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_852

- Guignabert, C., Tu, L., Le Hiress, M., Ricard, N., Sattler, C., Seferian, A., Huertas, A., Humbert, M., & Montani, D. (2013). Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: Lessons from cancer. In *European Respiratory Review*. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007513>
- Harbaum, L., Baaske, K. M., Simon, M., Oqueka, T., Sinning, C., Glatzel, A., Lüneburg, N., Sydow, K., Bokemeyer, C., & Klose, H. (2017). Exploratory analysis of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*, *17*(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0407-5>
- Herold, G. (2019). Reaktive Veränderungen. In *Innere Medizin 2019*. <https://doi.org/10.1515/9783110660401>
- Herold, G. (2020). Lymphozyten. In *Innere Medizin 2020*. <https://doi.org/10.1515/9783110688481>
- Hoepfer, M. M., Ghofrani, H. A., Grünig, E., Klose, H., Olschewski, H., & Rosenkranz, S. (2017). Pulmonary hypertension. *Deutsches Arzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0073>
- Hoepfer, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z. C., & Gibbs, J. S. R. (2016). A global view of pulmonary hypertension. In *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
- Hoepfer, M. M., Huscher, D., Ghofrani, H. A., Delcroix, M., Distler, O., Schweiger, C., Grünig, E., Staehler, G., Rosenkranz, S., Halank, M., Held, M., Grohé, C., Lange, T. J., Behr, J., Klose, H., Wilkens, H., Filusch, A., Germann, M., Ewert, R., ... Pittrow, D. (2013). Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
- Hoepfer, M. M., Kramer, T., Pan, Z., Eichstaedt, C. A., Spiesshoefer, J., Benjamin, N., Olsson, K. M., Meyer, K., Vizza, C. D., Vonk-Noordegraaf, A., Distler, O., Opitz, C., Gibbs, J. S. R., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Huscher, D., Pittrow, D., Rosenkranz, S., & Grünig, E. (2017). Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
- Hoepfer, M. M., Pittrow, D., Opitz, C., Gibbs, J. S. R., Rosenkranz, S., Grünig, E., Olsson, K. M., & Huscher, D. (2018). Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, *51*(3), 1702606. <https://doi.org/10.1183/13993003.02606-2017>
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoepfer, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Group, E. S. D. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*, *43*(38), 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Iannuzzi, G. L., D'Alto, M., Formisano, R., & Maniscalco, M. (2019). Biomarkers in clinical management of pulmonary hypertension: has the emperor no clothes? A

- call for action. *Biomarkers in Medicine*, 13(4), 235–238.
<https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0491>
- Jung, C. H., Yu, J. H., Bae, S. J., Koh, E. H., Kim, M.-S., Park, J.-Y., Kim, H.-K., & Lee, W. J. (2011). Serum gamma-glutamyltransferase is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Clinical Endocrinology*, 75(3), 328–334.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04060.x>
- Kim, N. H., Delcroix, M., Jais, X., Madani, M. M., Matsubara, H., Mayer, E., Ogo, T., Tapson, V. F., Ghofrani, H. A., & Jenkins, D. P. (2019). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
- Klinke. (2010). *Physiologie, 10.3.2 Renale Durchblutung* (6. Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Klouda, T., & Yuan, K. (2021). Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1303, 351–372.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-63046-1_19
- Koehler, E. M., Sanna, D., Hansen, B. E., van Rooij, F. J., Heeringa, J., Hofman, A., Tiemeier, H., Stricker, B. H., Schouten, J. N. L., & Janssen, H. L. A. (2014). Serum liver enzymes are associated with all-cause mortality in an elderly population. *Liver International*. <https://doi.org/10.1111/liv.12311>
- Koenig, G., & Senef, S. (2015). Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. In *Disease Markers*.
<https://doi.org/10.1155/2015/818570>
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 34(4), 888 LP – 894.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
- Krankenhäuser: Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung; Destatis - Statistisches Bundesamt.* (2022). , Stand: 23.03.2022, URL:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/_inhalt.html
- Kylhammar, D., Kjellström, B., Hjalmarsson, C., Jansson, K., Nisell, M., Söderberg, S., Wikström, G., & Rådegran, G. (2018). A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>
- Lajoie, A. C., Lauzière, G., Lega, J. C., Lacasse, Y., Martin, S., Simard, S., Bonnet, S., & Provencher, S. (2016). Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00027-8)
- Lan, N., Massam, B., Kulkarni, S., & Lang, C. (2018). Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases*.
<https://doi.org/10.3390/diseases6020038>
- Langheinrich, M., Schellerer, V., Weber, K., Merkel, S., Grützmann, R., & Kersting, S. (2018a). Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio als Stadien-unabhängiger Prognosefaktor beim Kolonkarzinom. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*.
<https://doi.org/10.1055/s-0038-1668895>
- Langheinrich, M., Schellerer, V., Weber, K., Merkel, S., Grützmann, R., & Kersting, S. (2018b). Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio als Stadien-unabhängiger Prognosefaktor beim Kolonkarzinom. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*.
<https://doi.org/10.1055/s-0038-1668895>

- Langsenlehner, T., Thurner, E. M., Krenn-Pilko, S., Langsenlehner, U., Stojakovic, T., Gerger, A., & Pichler, M. (2015). Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European prostate cancer patients. *World Journal of Urology*. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1494-7>
- Lapp, Harald, Krakau, I. (2014). *Das Herzkatheterbuch* (4. Auflage). Thieme Verlagsgruppe.
- Leuchte, H. H., Holzappel, M., Baumgartner, R. A., Ding, I., Neurohr, C., Vogeser, M., Kolbe, T., Schwaiblmair, M., & Behr, J. (2004). Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(5), 764–770. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.051>
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Antihypertensive Agents. [Updated 2017 Jul 20]. (2012).*
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>. (2012).*
- Lu, G., Y. Liu, C. Li, S. Gong, L. Wang, R. Z. (2021). Serum Gamma-Glutamyltransferase in Male Patients with Chronic Lung Disease Associated Pulmonary Hypertension: A Promising Biomarker Related to Disease Severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:A3590 *Internet Address: [Www.Atsjournals.Org](http://www.atsjournals.org)*.
- Lu, G.-H., Gong, S.-G., Li, C., Zhao, Q.-H., Jiang, R., Luo, C.-J., Wang, L., & Zhang, R. (2020). Prognostic Value of Gamma-Glutamyltransferase in Male Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.580908>
- Luchner, A., Von Haehling, S., Holubarsch, C., Keller, T., Knebel, F., Zugck, C., & Laufs, U. (2017). Einsatzgebiete und praktischer Nutzen der kardialen Marker BNP und NT-proBNP. In *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. <https://doi.org/10.1055/s-0042-117368>
- Magder, S. (2017). Right Atrial Pressure in the Critically Ill: How to Measure, What Is the Value, What Are the Limitations? In *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.026>
- Maleki, M., Vakilian, F., & Amin, A. (2011). Liver diseases in heart failure. *Heart Asia*, 3(1), 143–149. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2011-010023>
- Marcus, J. T., Westerhof, B. E., Groeneveldt, J. A., Bogaard, H. J., de Man, F. S., & Vonk Noordegraaf, A. (2019). Vena cava backflow and right ventricular stiffness in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, 54(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.00625-2019>
- Maries, L., & Manitiu, I. (2013). Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). In *Cardiovascular Journal of Africa*. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2013-055>
- McLaughlin, V. V., & McGoon, M. D. (2006). Pulmonary arterial hypertension. In *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503540>
- McLaughlin, V. V., Presberg, K. W., Doyle, R. L., Abman, S. H., McCrory, D. C., Fortin, T., & Ahearn, G. (2004). Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. https://doi.org/10.1378/chest.126.1_suppl.78S
- Miyamoto, S., Nagaya, N., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Fujita, M., Nakanishi, N., & Miyatake, K. (2000). Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and*

- Critical Care Medicine*, 161(2 I), 487–492.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9906015>
- Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, G. S., Sokos, G., Taylor, D. O., Starling, R. C., Young, J. B., & Tang, W. H. W. (2009). Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(7), 589–596.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.068>
- Ndrepepa, G., Colleran, R., & Kastrati, A. (2018). Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 476, 130–138.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.026>
- Ndrepepa, G., Holdenrieder, S., Cassese, S., Fusaro, M., Xhepa, E., Laugwitz, K.-L., Schunkert, H., & Kastrati, A. (2018). A comparison of gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase as prognostic markers in patients with coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 28(1), 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.005>
- Ndrepepa, G., & Kastrati, A. (2016). Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Annals of Translational Medicine*.
<https://doi.org/10.21037/atm.2016.12.27>
- Ni, S., Ji, T., Dong, J., Chen, F., Feng, H., Zhao, H., Chen, D., & Ma, W. (2022). Immune Cells in Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart, Lung & Circulation*.
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2022.02.007>
- Nickel, N., Golpon, H., Greer, M., Knudsen, L., Olsson, K., Westerkamp, V., Welte, T., & Hoeper, M. M. (2012). The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092311>
- Nowossadeck, E. (2012). Population aging and hospitalization for chronic disease in Germany. *Deutsches Arzteblatt International*, 109(9), 151–157.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0151>
- Ogo, T. (2015). Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *Current Opinion in Pulmonary Medicine*.
<https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000188>
- Olsson K., H. M. (2016). Pulmonale Hypertonie. In *Lehnert H. et al. (eds) DGIM Innere Medizin. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg* (pp. 1–8).
- Olsson, K. M., Corte, T. J., Kamp, J. C., Montani, D., Nathan, S. D., Neubert, L., Price, L. C., & Kiely, D. G. (2023). Pulmonary hypertension associated with lung disease: new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management. In *The Lancet Respiratory Medicine* (Vol. 11, Issue 9). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00259-X)
- Olsson, K. M., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Tiede, H., Huscher, D., Speich, R., Grünig, E., Staehler, G., Rosenkranz, S., Halank, M., Held, M., Lange, T. J., Behr, J., Klose, H., Claussen, M., Ewert, R., Opitz, C. F., Vizza, C. D., Scelsi, L., ... Hoeper, M. M. (2014). Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526>
- Özpelit, E., Akdeniz, B., Özpelit, M. E., Tas, S., Bozkurt, S., Tertemiz, K. C., Sevinç, C., & Badak, Ö. (2015). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in

- pulmonary arterial hypertension. *Journal of International Medical Research*, 43(5), 661–671. <https://doi.org/10.1177/0300060515589394>
- Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., Lang, I., Mayer, E., Jansa, P., Ambroz, D., Treacy, C., D'Armini, A. M., Morsolini, M., Snijder, R., Bresser, P., Torbicki, A., Kristensen, B., Lewczuk, J., Simkova, I., Barberà, J. A., De Perrot, M., Hoeper, M. M., Gaine, S., ... Simonneau, G. (2011). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
- PH-Expertenzentren-Liste; pulmonale Hypertonie e.V. Deutschland. (n.d.). Abgerufen: 22.04.2022, 16:00; URL: <https://www.phev.de/Ph-Spezialisierte-Expertenzentren/>.
- Poelzl, G., Eberl, C., Achraimer, H., Doerler, J., Pachinger, O., Frick, M., & Ulmer, H. (2009). Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circulation. Heart Failure*, 2(4), 294–302. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826735>
- Raffetti, E., Donato, F., Casari, S., Castelnovo, F., Sighinolfi, L., Bandera, A., Maggiolo, F., Ladisa, N., di Pietro, M., Fornabaio, C., Digiambenedetto, S., & Quiros-Roldan, E. (2017). Systemic inflammation-based scores and mortality for all causes in HIV-infected patients: a MASTER cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2280-5>
- Rahman, I. (1999). Inflammation and the regulation of glutathione level in lung epithelial cells. *Antioxidants & Redox Signaling*, 1(4), 425–447. <https://doi.org/10.1089/ars.1999.1.4-425>
- Rako, Z. A., Kremer, N., Yogeswaran, A., Richter, M. J., & Tello, K. (2023). Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. In *ESC Heart Failure* (Vol. 10, Issue 2). <https://doi.org/10.1002/ehf2.14233>
- Rosales, C. (2018). Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? In *Frontiers in Physiology*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>
- Rosenkranz, S., Howard, L. S., Gomberg-Maitland, M., & Hoeper, M. M. (2020). Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*, 141(8), 678–693. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>
- Savarese, G., Paolillo, S., Costanzo, P., D'Amore, C., Cecere, M., Losco, T., Musella, F., Gargiulo, P., Marciano, C., & Perrone-Filardi, P. (2012). Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>
- Schmidt, K. H., Bikou, O., Blindt, R., Bruch, L., Felgendreher, R., Hohenforst-Schmidt, W., Holt, S., Ladage, D., Pfeuffer-Jovic, E., Rieth, A., Schmeisser, A., Schnitzler, K., Stadler, S., Steringer-Mascherbauer, R., Yogeswaran, A., & Kuebler, W. M. (2023). Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen (Gruppe 2). *Pneumologie*, 77(11), 926–936. <https://doi.org/10.1055/a-2145-4792>
- Sewell, A. C. (2019). Transaminierung. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (p. 2332). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_3080
- Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R. F., Olschewski, H., Robbins, I. M., & Souza, R. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>

- Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G., & Souza, R. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- Simonneau, G., Torbicki, A., Dorfmüller, P., & Kim, N. (2017). The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *European Respiratory Review*. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>
- Snir, A. D., Ng, M. K., Strange, G., Playford, D., Stewart, S., & Celermajer, D. S. (2023). The prognostic significance of stroke volume index in low gradient severe aortic stenosis: from the national echo database of Australia. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 39(9). <https://doi.org/10.1007/s10554-023-02886-y>
- Sommer, N., Richter, M. J., Tello, K., Grimminger, F., Seeger, W., Ghofrani, H. A., & Gall, H. (2017). Update pulmonaler Hypertonie. *Der Internist*, 58(9), 937–957. <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0301-5>
- Song, S. H., Kwak, I. S., Kim, Y. J., Kim, S.-J., Lee, S. B., Lee, D. W., & Lee, B. E. (2007). Can gamma-glutamyltransferase be an additional marker of arterial stiffness? *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 71(11), 1715–1720. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1715>
- Stamm, J. A., Risbano, M. G., & Mathier, M. A. (2011). Overview of current therapeutic approaches for pulmonary hypertension. In *Pulmonary Circulation*. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.83444>
- Steininger, M., Winter, M.-P., Reiberger, T., Koller, L., El-Hamid, F., Forster, S., Schnaubelt, S., Hengstenberg, C., Distelmaier, K., Goliash, G., Wojta, J., Toma, A., Niessner, A., & Sulzgruber, P. (2018). De-Ritis Ratio Improves Long-Term Risk Prediction after Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.3390/jcm7120474>
- Sun, W., & Chan, S. Y. (2018). Pulmonary Arterial Stiffness: An Early and Pervasive Driver of Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Medicine*, 5, 204. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00204>
- Täger, T., Fröhlich, H., Franke, J., Slottje, K., Horsch, A., Zdunek, D., Hess, G., Dösch, A., Katus, H. A., Wians, F. H., & Frankenstein, L. (2015). Biological variation of the cardiac index in patients with stable chronic heart failure: inert gas rebreathing compared with impedance cardiography. *ESC Heart Failure*, 2(3), 112–120. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12040>
- Taichman, D. B., McGoon, M. D., Harhay, M. O., Archer-Chicko, C., Sager, J. S., Murugappan, M., Chakinali, M. M., Palevsky, H. I., & Gallop, R. (2009). Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clinic Proceedings*. <https://doi.org/10.4065/84.7.586>
- Tello, K., Dalmer, A., Vanderpool, R., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Roller, F., Seeger, W., Wiegand, M., Gall, H., & Richter, M. J. (2020). Right ventricular function correlates of right atrial strain in pulmonary hypertension: a combined cardiac magnetic resonance and conductance catheter study. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 318(1), H156–H164. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00485.2019>
- Tello, K., Gall, H., Richter, M., Ghofrani, A., & Schermuly, R. (2019). Right ventricular function in pulmonary (arterial) hypertension. *Herz*, 44(6), 509–516. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4815-6>
- Tello, K., Seeger, W., Naeije, R., Vanderpool, R., Ghofrani, H. A., Richter, M., Tedford, R. J., & Bogaard, H. J. (2021). Right heart failure in pulmonary

- hypertension: Diagnosis and new perspectives on vascular and direct right ventricular treatment. *British Journal of Pharmacology*, 178(1), 90–107.
<https://doi.org/10.1111/bph.14866>
- Testani, J. M., Khera, A. V., St John Sutton, M. G., Keane, M. G., Wiegers, S. E., Shannon, R. P., & Kirkpatrick, J. N. (2010). Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 105(4), 511–516. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.020>
- Thenappan, T., Shah, S. J., Rich, S., Tian, L., Archer, S. L., & Gomberg-Maitland, M. (2010). Survival in pulmonary arterial hypertension: A reappraisal of the NIH risk stratification equation. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00072709>
- Tuder, R. M., Archer, S. L., Dorfmueller, P., Erzurum, S. C., Guignabert, C., Michelakis, E., Rabinovitch, M., Schermuly, R., Stenmark, K. R., & Morrell, N. W. (2013). Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.025>
- van Deursen, V. M., Damman, K., Hillege, H. L., van Beek, A. P., van Veldhuisen, D. J., & Voors, A. A. (2010). Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*, 16(1), 84–90.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.08.002>
- Vincent, J.-L. (2008). Chapter 4 - Arterial, Central Venous, and Pulmonary Artery Catheters. In J. E. Parrillo & R. P. Dellinger (Eds.), *Critical Care Medicine (Third Edition)* (Third Edition, pp. 53–64). Mosby.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-032304841-5.50006-6>
- Vonk Noordegraaf, A., Chin, K. M., Haddad, F., Hassoun, P. M., Hemnes, A. R., Hopkins, S. R., Kawut, S. M., Langleben, D., Lumens, J., & Naeije, R. (2019). Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *The European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01900-2018>
- Vonk Noordegraaf, A., Westerhof, B. E., & Westerhof, N. (2017). The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047>
- Warwick, G., Thomas, P. S., & Yates, D. H. (2008). Biomarkers in pulmonary hypertension. In *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00160307>
- Weatherald, J., Boucly, A., Chemla, D., Savale, L., Peng, M., Jevnikar, M., Jaïs, X., Taniguchi, Y., O'Connell, C., Parent, F., Sattler, C., Hervé, P., Simonneau, G., Montani, D., Humbert, M., Adir, Y., & Sitbon, O. (2018). Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 137(7).
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254>
- Weber, M., & Hamm, C. (2006). Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-PROBNP in clinical routine. In *Heart*. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071233>
- Weng, S. F., Kai, J., Guha, I. N., & Qureshi, N. (2015). The value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in cardiovascular disease risk assessment. *Open Heart*, 2(1), e000272. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000272>
- Whitfield, J. B. (2001). Gamma glutamyl transferase. In *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. <https://doi.org/10.1080/20014091084227>

- Wilkins, H., Konstantinides, S., Lang, I. M., Bunck, A. C., Gerges, M., Gerhardt, F., Grgic, A., Grohé, C., Guth, S., Held, M., Hinrichs, J. B., Hoeper, M. M., Klepetko, W., Kramm, T., Krüger, U., Lankeit, M., Meyer, B. C., Olsson, K. M., Schäfers, H. J., ... Mayer, E. (2018). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>
- WW., L. (2009). *Chapter 2, Overview. Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology*. Morgan & Claypool Life Sciences;
- Yanartas, M., Kalkan, M. E., Arslan, A., Tas, S. G., Koksall, C., Bekiroglu, N., & Yildizeli, B. (2015). Neutrophil/lymphocyte ratio can predict postoperative mortality in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *21*(3), 229–235.
<https://doi.org/10.5761/atcs.0a.14-00190>
- Yao, T., Li, J., Long, Q., Li, G., Ding, Y., Cui, Q., & Liu, Z. (2019). Association between Serum Gamma-glutamyl transferase and Intracranial Arterial Calcification in Acute Ischemic Stroke Subjects. *Scientific Reports*, *9*(1), 19998. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56569-7>
- Yogeswaran, A., Rako, Z. A., Yildiz, S., Ghofrani, H. A., Seeger, W., da Rocha, B. B., Gall, H., Kremer, N. C., Douschan, P., Papa, S., Vizza, C. D., Filomena, D., Tedford, R. J., Naeije, R., Richter, M. J., Badagliacca, R., & Tello, K. (2023). Echocardiographic evaluation of right ventricular diastolic function in pulmonary hypertension. *ERJ Open Research*, *9*(5). <https://doi.org/10.1183/23120541.00226-2023>
- Yogeswaran, A., Richter, M. J., Sommer, N., Ardeschir Ghofrani, H., Seeger, W., Gall, H., & Tello, K. (2020). Evaluation of pulmonary hypertension by right heart catheterisation: does timing matter? In *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01892-2019>
- Yogeswaran, A., Tello, K., Faber, M., Sommer, N., Kuhnert, S., Seeger, W., Grimminger, F., Ghofrani, H. A., Richter, M. J., & Gall, H. (2020). Risk assessment in severe pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation : The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, *39*(10), 1118–1125.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.06.014>
- Yogeswaran, A., Zedler, D., Richter, M. J., Steinke, S., Rako, Z. A., Kremer, N. C., Grimminger, F., Seeger, W., Ghofrani, H. A., Gall, H., & Tello, K. (2023). Hepatorenal dysfunction in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Frontiers in Medicine*, *10*.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1207474>
- Yokoyama, M., Watanabe, T., Otaki, Y., Takahashi, H., Arimoto, T., Shishido, T., Miyamoto, T., Konta, T., Shibata, Y., Daimon, M., Ueno, Y., Kato, T., Kayama, T., & Kubota, I. (2016). Association of the aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio with BNP level and cardiovascular mortality in the general population: The Yamagata study 10-year follow-up. *Disease Markers*.
<https://doi.org/10.1155/2016/4857917>
- Zahorec, R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské Lekárske Listy*.
- Zhang, Y.-J., Wang, N., Gu, Z.-C., Wei, A.-H., Cheng, A.-N., Fang, S.-S., Du, H.-L., Wang, L.-Z., & Zhang, G.-Q. (2019). A network meta-analysis for safety of

endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension.
Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 9(3), 239–249.
<https://doi.org/10.21037/cdt.2019.03.02>

9. Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten-Gehtest
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BNP	B-Typ-natriuretisches Peptid
BPA	Ballonangioplastie
CI	Herzindex
CMR	Herz-Magnetresonanztomographie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
PH-LHD	Pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankungen
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DPG	Diastolischer Druckgradient
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
GSH	Glutathion
HMV	Herzminutenvolumen
HPAH	Hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie
HR	Hazard Ratio
HWZ	Halbwertszeit
IPAH	Idiopathisch pulmonale arterielle Hypertonie
KI	95%iges Konfidenzintervall
mPAP	Mittlerer pulmonal arterieller Druck
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Rate
NT-proBNP	N-terminales proBNP
NYHA	Klassifikation der New York Heart Association
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PAWP	Lungenkapillarenverschlussdruck
PDE5	Phosphodiesterase-5-Inhibitor Pulmonale Endarteriektomie
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-LD	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung

PH-LHD	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP	Rechts-atrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
sGC	Lösliche Guanylatzyklase
sPAP	Systolischer Pulmonal-arterieller-Druck
SvO ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
WHO-FC	Funktionsklassen der World Health Organization
γ-GT	γ -Glutamyltransferase

10. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort/Datum

Unterschrift

11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Henning Gall für die Themenfindung und die ausgezeichnete Betreuung danken. Seine Expertise und sein Feedback haben diese Arbeit maßgeblich geprägt. Er ist mir ein Vorbild in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn PD Dr. Hans Klose, ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Insbesondere danke ich auch Herrn Dr. Athiththan Yogeswaran für seine stets wertvollen Anregungen, den kritischen Diskurs sowie seine unermüdliche Unterstützung zu jeder Zeit.

Ich danke meiner Familie, meiner Freundin und meinen Freunden, die mir in schwierigen Zeiten stets zur Seite standen. Vorrangig danke ich meinen Eltern und meiner Schwester für ihre immerwährende Inspiration und Motivation.