

*Demographie, Medikation und Krankheitsschwere des Patientenkollektivs der
Pulmonalen-Hypertonie-Ambulanz Gießen von 1997 - 2007*

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

Vorgelegt von Simone Marlies Kierok
aus Trier

Gießen 2013

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Zentrums für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Seeger
Gutachter: Prof. Dr. Kreuder
Prüfungsvorsitz: Prof. Dr. Kießling
Prüfungsmitglied: Prof. Dr. Zimmer
Tag der Disputation: 07.05.2013

Erklärung

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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

Inhalt

1	EINLEITUNG	8
1.1	GESCHICHTE, DEFINITION UND KLASSIFIKATION DER PULMONALEN HYPERTONIE	8
1.1.1	GESCHICHTLICHER HINTERGRUND	8
1.1.2	DEFINITION	8
1.1.3	KLASSIFIKATION	9
1.2	KLINIK UND PATHOPHYSIOLOGIE	13
1.2.1	KLINIK	13
1.2.2	PATHOPHYSIOLOGIE	13
1.3	DIAGNOSTIK	14
1.3.1	RECHTSHERZKATHETER	15
1.4	SCHWEREGRAD DER PH	16
1.4.1	FUNKTIONELLE KLASSIFIKATION DER WHO	16
1.4.2	PROGNOSTISCHE FAKTOREN	17
1.4.3	6-MINUTEN-GEHTEST	17
1.5	KLINISCHE CHEMIE	19
1.5.1	BNP UND NT-PROBNP	19
1.5.2	HARNSÄURE	20
1.5.3	GOT UND GPT	20
1.5.4	KREATININ	21
1.6	THERAPIE	21
1.6.1	KONSERVATIVE THERAPIE	21
1.6.2	CALCIUMKANALANTAGONISTEN (CCB)	23
1.6.3	PROSTACYCLINE	23
1.6.4	ENDOTHELIN-REZEPTORANTAGONISTEN	24
1.6.5	PHOSPHODIESTERASE-5-HEMMER	25
1.6.6	L-ARGININ	26
1.6.7	NEUE THERAPEUTIKA	26
1.7	CHIRURGISCHE THERAPIEFORMEN	26
1.7.1	ATRIALE SEPTOSTOMIE	26

1.7.2	LUNGENTRANSPLANTATION	26
1.7.3	PULMONALE ENDARTEREKTOMIE	27
1.8	PROBLEMSTELLUNG	27
1.9	ZIELSETZUNG	27
2	METHODIK.....	28
2.1	STUDIENDESIGN	30
2.2	KOLLEKTIV	30
2.3	ZIELPARAMETER UND EINFLUSSGRÖßEN.....	30
2.4	STATISTIK.....	31
3	ERGEBNISSE.....	32
3.1	BASISDATEN.....	32
3.2	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.....	32
3.2.1	1 EPIDEMIOLOGIE.....	32
3.2.1.1	Alter aller Patienten bei Erstvorstellung.....	32
3.2.1.2	Alter der PAH Patienten bei Erstvorstellung.....	34
3.2.2	GESCHLECHTERVERTEILUNG	35
3.2.2.1	Geschlechterverteilung aller Patienten.....	35
3.2.2.2	Geschlechterverteilung der PAH-Patienten.....	36
3.2.2.3	Ätiologie aller Patienten	37
3.2.2.4	Ätiologie der PAH-Patienten	43
3.2.3	MEDIKAMENTE	48
3.2.3.1	Medikation aller Patienten.....	48
3.2.3.2	Medikation der PAH-Patienten.....	54
3.2.4	SCHWERE DER ERKRANKUNG	56
3.2.4.1	Funktionelle Klassifikation der WHO aller Patienten.....	56
3.2.4.2	Funktionelle Klassifikation der WHO - PAH-Patienten	59
3.2.4.3	6-Minuten-Gehtest aller Patienten	61
3.2.4.4	6-Minuten-Gehtest der PAH-Patienten	63
3.2.4.5	Hämodynamische Daten aller Patienten.....	65
3.2.4.6	Hämodynamische Werte der PAH-Patienten.....	75

3.2.4.7	3.4. Klinische Chemie aller Patienten	84
3.2.4.8	Klinische Chemie der PAH-Patienten	87
4	DISKUSSION	95
4.1	GESCHLECHTERVERTEILUNG	95
4.1.1	GESCHLECHTERVERTEILUNG PH	95
4.1.2	GESCHLECHTERVERTEILUNG PAH	95
4.2	ALTERSVERTEILUNG	95
4.2.1	ALTER PH	95
4.2.2	ALTER PAH	96
4.3	ÄTIOLOGIE	97
4.3.1	ÄTIOLOGIE PH	97
4.3.2	ÄTIOLOGIE PAH	97
4.4	MEDIKAMENTE	98
4.4.1	MEDIKAMENTE PH	98
4.4.2	MEDIKAMENTE PAH	99
4.5	KRANKHEITSSCHWERE	99
4.5.1	SCHWERE DER PH	99
4.5.2	SCHWERE DER PAH	99
4.6	KLINISCHE CHEMIE	101
4.6.1	KLINISCHE CHEMIE DER PH	101
4.7	STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER STUDIE	101
4.8	BEDEUTUNG DER STUDIE	102
5	ZUSAMMENFASSUNG	104
6	SUMMARY	105
7	LITERATURVERZEICHNIS	107
8	ANHANG	116
8.1	ZUSÄTZLICHE ABBILDUNGEN	116

8.2	ZUSÄTZLICHE TABELLEN	126
8.3	ABKÜRZUNGEN	132
8.4	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	134
8.5	TABELLENVERZEICHNIS	138
8.6	LEBENS LAUF.....	140
8.7	DANKSAGUNG.....	141

1 Einleitung

1.1 Geschichte, Definition und Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie

1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Romberg beschrieb 1891 als erster die idiopathische pulmonale Hypertonie in einer Veröffentlichung über die ‚pulmonal vaskuläre Sklerose‘, die er in einer Autopsie festgestellt hatte. 1940 wurde von Cournand und Richards die Entwicklung von Rechtsherzkathetern vorangetrieben, die für ihre Forschung im Bereich der kardiopulmonalen Medizin mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden (Richards, 1956; Cournand, 1956). Jetzt konnten erstmals durch Druckmessungen neue Erkenntnisse erlangt werden. David Dresdale prägte 1951 den Begriff der primären pulmonalen Hypertonie. Durch eine Substanz die als Appetitzügler eingesetzt wurde (Aminorex-Fumarat) kam es 1965 zu einer Häufung von Pulmonale Hypertonie-Fällen. Wagenvoort beschrieb 1970 verschiedene Ätiologien, die zu einer Pulmonalen Hypertonie (PH) führen können. 1973 wurde von der WHO die erste PH-Konferenz in Genf einberufen. In Evian (1998), in Venedig (2003) und Dana Point (2008) folgten weitere PH-Konferenzen, die Strukturierung und Forschung der PH voran brachten.

1.1.2 Definition

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine fortschreitende Erkrankung der kleinen arteriellen Gefäße. In der Lungenstrombahn kommt es durch Gefäßkonstriktion und –umbauten zu einer Erhöhung des arteriellen Widerstandes (Humbert et al., 2004). Das führt zu einer verstärkten Rechtsherzbelastung, die zum cor pulmonale und damit zum Rechtsherzversagen führen kann. Frauen sind häufiger betroffen als Männer in dem Verhältnis 1,7:1 (Rich et al., 1987). Die körperliche Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten sind eingeschränkt. Bisher ist die PH nicht zu heilen. Bevor die spezifischen Therapien angewandt wurden, betrug die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung 2,8 Jahre. Dies bedeutet für die Patienten eine Überlebensrate von 70 % für ein Jahr, von knapp 50 % für drei Jahre und von weniger als 30 % nach fünf Jahren (Humbert et

al., 2004; D'Alonzo et al., 1991). Mit den heutigen Therapiemöglichkeiten ist das Überleben laut Studien für das erste Jahr auf 85 % und das Drei-Jahresüberleben auf 60 % gestiegen (McLaughlin et al., 2005). Allerdings werden Patienten mit einer dekompensierten PH und damit einer geringen Lebenserwartung nicht in Studien eingeschlossen.

Die manifeste PH ist definiert als ein pulmonaler Mitteldruck (mPAP) in Ruhe von über 25 mm Hg. Der Druck bei Gesunden liegt zwischen 9 – 18 mm Hg. Eine Borderline-PH liegt vor, wenn der mPAP zwischen 21 – 25 mm Hg liegt. Diese Grenzwerte wurden 2008 bei der 4. Weltkonferenz für PH in Dana Point, Californien, festgelegt. Davor sprach man auch von einer PH, wenn der mPAP unter Belastung 30 mm Hg überschritten hat (Olschewski et al., 2007). Voelkel und Tuder unterschieden 1999 die milde PH mit einem Druck von 25 – 45 mm Hg von der schweren PH, die einen Druck von über 45 mm Hg aufweist. Eine latente PH liegt vor, wenn der pulmonal-arterielle Mitteldruck in Ruhe normal ist und unter Belastung übermäßig ansteigt.

1.1.3 Klassifikation

Die Klassifikation der pulmonalen Hypertonie: Diese Einteilung wurde während der 4. PH-Weltkonferenz in Dana Point (2008) beschlossen (Simonneau et al, 2009) und ersetzt die Evian-Klassifikation von 1998 (Simonneau, et al., 2004):

1 Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

1.1 Idiopathisch (IPAH)

1.2 Hereditäre (HPAH); (vorher Familiäre (FPAH))

1.2.1 BMPR 2-Mutationen

1.2.2 ALK1, Endoglin-Mutation

1.2.3 unbekannte Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie)

1.3 Assoziiert mit Medikamenten und Giftstoffen

1.4 Assoziiert mit

1.4.1 Bindegewebserkrankungen

1.4.2 HIV-Infektion

1.4.3 portaler Hypertension

- 1.4.4 kongenitale Herzerkrankungen
- 1.4.5 Schistosomias
- 1.4.6 chronischer hämolytischer Anämie
- 1.5 Persistierende pulmonale Hypertension beim Neugeborenen
- 1.6 Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale Kapilläre Hämangiomatose (PCH)

2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz

- 2.1 Systolische Dysfunktion
- 2.2 Diastolische Dysfunktion
- 2.3. Klappenerkrankungen

3 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und / oder Hypoxie

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischter restriktiver und obstruktiver Komponente
- 3.4 Schlafapnoe
- 3.5 Alveolare Hypoventilation
- 3.6 Chronische Höhenkrankheit
- 3.7 Anlagebedingte Fehlbildungen

4 Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH)

5 Pulmonale Hypertension unklarer multifaktorieller Mechanismen

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen: myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose: Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis
- 5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheiten, Gaucher-Erkrankung, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4 Andere (Tumor, Mediastinitis, dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz)

Gruppe 1, PAH: Hierunter werden die idiopathische (IPAH) und die hereditäre PH (HPAH) zusammengefasst. Der Unterschied zwischen der IPAH und HPAH (früher FPAH) ist das Auftreten von mindestens zwei betroffenen Familienmitgliedern (Olschewski et al., 2007). Für die PAH konnten bisher zwei Gene gefunden werden, deren Mutationen bei ca. 20 % der Betroffenen zur Erkrankung führten. Es handelt sich um Defekte des BMPR-2 (Bone Morphogenetic Protein Rezeptor-2) und Defekte des ALK-1-Gens (Deng Z., et al 2000).

Im Jahr 2004 wurden die Untergruppen 1.3, sowie die Untergruppe 1.4 der jetzigen Klassifikation von Dana Point (Simonneau et al, 2009) als APAH (PAH assoziiert mit Risikofaktoren) zusammengefasst (Simonneau et al., 2004). Bei der Gruppe der APAH sind die kleinen muskularisierten Arteriolen betroffen und die histomorphologischen Befunde sowie die Klinik und Therapiemöglichkeiten mit Prostanoiden, Endothelin-Rezeptorantagonisten und PDE-5-Hemmern annähernd gleich (Simonneau et al., 2004).

Die PH als Folgeerkrankung bei Kollagenosen findet man bei der Sklerodermie, Mischkollagenosen und dem systemischen Lupus erythematodes. Das Auftreten der PH auf Grund einer HIV-Infektion kann noch nicht erklärt werden. Wenn die Ätiologie einer portalen Hypertension besteht, kann sie sich nach erfolgter Transplantation zurückbilden. Moderne Appetitzügler wie Dexphenfluramin und Fenfluramin stellen ein 10- bis 20-faches Risiko für eine Erkrankung dar (Olschewski et al., 2007).

Verschiedene Linksherzerkrankungen können zu einer PH führen. Man unterscheidet Herzinsuffizienzen mit reduzierter linksventrikulären Funktion wie ischämische oder dilatative Kardiomyopathie von Herzinsuffizienzen mit erhaltener linksventrikulären Funktion. Hierzu gehört die hypertensive Herzerkrankung, KHK, Kardiomyopathien (hypertrophe, restriktive, diabetische) oder Pericarditis constrictiva. Zudem können auch Klappenerkrankungen (Insuffizienz oder Stenose) an Aorten- oder Mitralklappe zur pulmonalen Hypertonie führen. Rhythmusstörungen wie z. B. Vorhofflimmern oder die seltenen Myxome können ebenso ursächlich sein (S. Rosenkranz et al., 2010). Resultiert die pulmonale Druckerhöhung aus einem rein passiven Rückstau in die Lungenstrombahn, so ist der transpulmonale Gradient (TPG), der sich als

Differenz zwischen pulmonal-arteriellem Mitteldruck und pulmonal-kapillärem Verschlussdruck berechnet, mit ≤ 12 mmHg normal. Jedoch kann es als Folge der pulmonalen Stauung zu reaktiven Veränderungen der Lungengefäße kommen, so dass der pulmonal-arterielle Druck stärker ansteigt als der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck. Dies geht mit einer Erhöhung des transpulmonalen Gradienten auf >12 mmHg sowie mit einem erhöhten pulmonal vaskulären Widerstand einher (S. Rosenkranz et al., 2010).

Die hämodynamische Definition verschiedener PH-Formen basiert auf unterschiedlichen Kombinationen der Messwerte für den pulmonal-kapillären Verschlussdruck (PAWP), den pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) und das Herzzeitvolumen (HZV). Bei der präkapillären PH beträgt der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck ≤ 15 mmHg, der pulmonal vaskuläre Widerstand ist in der Regel auf > 3 Wood-Einheiten erhöht. Bei der postkapillären PH ist der pulmonal kapilläre Verschlussdruck auf Werte > 15 mmHg erhöht. (Eine präkapilläre PH liegt bei den klinischen Gruppen 1, 3, 4 und 5 vor, während die postkapilläre PH durch die klinische Gruppe 2 repräsentiert wird (S. Rosenkranz et al., 2010)).

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist die häufigste Ursache von PH und cor pulmonale in den Industrienationen (Olschewski et al., 2007). Die COPD ist charakterisiert durch eine Atemwegsobstruktion, die nicht vollständig reversibel ist. Diese Atemwegsobstruktion ist typischerweise progredient. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die durch Partikel oder Gase ausgelöst und in erster Linie durch Zigarettenrauch verursacht wird. Zu den genuinen krankheitsauslösenden Faktoren gehört die genetische Prädisposition (z. B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel) oder die bronchiale Hyperreaktivität.

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung der COPD sind die erworbene Faktoren: inhalativer Tabakkonsum, berufsbedingte Stäube, allgemeine Luftverschmutzung oder häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit. Der Krankheitsverlauf der COPD ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität gekennzeichnet, insbesondere hervorgerufen durch rezidivierende Exazerbationen. Die Erkrankung gliedert sich in vier Schweregrade von leicht bis sehr schwer. Chronischer Husten ist oft das Initialsymptom der COPD. Weltweit ist

diese Erkrankung gegenwärtig die vierthäufigste Todesursache. (COPD-Leitlinie, Vogelmeier et al., 2007)

1.2 Klinik und Pathophysiologie

1.2.1 Klinik

Die Symptome der Pulmonalen Hypertonie beginnen schleichend, so dass es bei Erkrankungsbeginn keine spezifischen Frühsymptome gibt. Auf Grund der unspezifischen Symptome wird die PH meist erst spät erkannt. Die ersten Symptome, die den Patienten bewusst werden, sind Dyspnoe bei Belastung (60%), Erschöpfung und Müdigkeit (20%), Husten, Kreislaufstörungen wie z. B. Synkopen und Schwächeanfälle (12 %), thorakale Schmerzen (7 %), Beinödeme (3 %), Zyanose oder Raynaud-Symptomatik (10 %) (D'Alonzo et al., 1991).

1.2.2 Pathophysiologie

Die wichtigsten Prozesse bei der Entwicklung der Gefäßobstruktion sind die überschießende Vasokonstriktion, Remodelling der Gefäßwände und vaskuläre Thromben (Rubin et al., 1997).

Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zum Ungleichgewicht zwischen verschiedenen Mediatoren. So ist die Balance zwischen Vasokonstriktion (bedingt durch Thromboxan A, Endothelin) und Vasodilatation (Substanzen wie NO, Prostazyklin, ANP) gestört, was zu einer vermehrten Engstellung der Gefäße führt und damit zu einem erhöhten Druck. Ebenfalls aus dem Gleichgewicht geraten thrombophile und antithrombotische Faktoren, die zu Thromben in den kleinen Pulmonalgefäßen führen können (Farber et al., 2004). Dadurch kommt es zu einer Abnahme des Gefäßquerschnittes bis hin zur Okklusion. Bei einer Überproduktion von Wachstumsfaktoren und gleichzeitig fehlenden Wachstumsinhibitoren kommt es zu einer Hypertrophie und Proliferation der glatten Muskelzellen und der Endothelzellen (Rubin et al., 1997; Cool et al., 1999).

Histologisch liegen eine Verdickung der Media durch Zunahme von Bindegewebe und glatten Muskelzellen, eine Fibrosierung der Intima, eine Verdickung der Adventitia durch extrazelluläre Matrix und Fibroblasten und eine durchgehende

Muskularisierung auch von kleinen Gefäßen (de novo Muskularisierung) (Olschewski et al., 2001) vor. Dieser lumenverengende Umbau wird als Remodelling und in seiner ausgeprägtesten Form als plexiforme Läsion der Gefäße bezeichnet (Pietra et al. 1990). Dies führt zu einer Abnahme der Gefäßelastizität und zu einer Zunahme des Gefäßwiderstandes.

Allgemeine Faktoren wie Hypoxie, Entzündungen (Dorfmueller et al., 2003), Toxine oder Scherkräfte (Humbert et al., 2004) fördern weiter das Remodelling.

Die daraus resultierende Druckerhöhung im Lungenkreislauf führt zu einer Druckbelastung des rechten Ventrikels. Dieser reagiert zunächst mit einer Hypertrophie, die bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung in eine Dilatation mündet. Das Auswurfvolumen wird geringer, es kommt zum Vorwärtsversagen des rechten Herzens.

1.3 Diagnostik

Zur Diagnosestellung werden neben der Anamnese (FPAH) und körperlicher Untersuchung (Jugularvenenstauung, Hepatomegalie, Ödeme, akzentuierter 2. Herzton wegen lautem Schluß der Pulmonalklappe mit erhöhtem Druck, Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger, Herzgeräusche wie holosystolisches Geräusch bei Trikuspidal- und Mitralinsuffizienz, oder ein Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz) folgende Untersuchungen durchgeführt:

Zur technischen Diagnostik zählt das EKG, in dem u. a. Rechtsherzbelastungszeichen wie Rechtslagetyp, ST-Streckenveränderungen (schaufelartig), inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock, P-pulmonale oder T-Negativierung in Ableitung II, III, AVF, V2-V5 erkannt werden. Pulmonary Hypertension Ambulace Giessen finden sich bei 87 % der Patienten mit idiopathischer PAH (Rich et al., 1987). Im Röntgen-Thorax sowie CT-Thorax werden die Herzgröße, interstitielle Zeichnungsvermehrung bei Fibrose und venöse Stauung oder Ergüsse in der Lunge abgebildet. Die hochauflösende CT gibt Hinweise auf die selten vorliegende pulmonal veno-okklusive Erkrankung (PVOD). Um Septumbewegungen, Vitien wie Trikuspidalinsuffizienz, Volumina von z. B. dilatiertem rechten Vorhof oder

Ventrikel zu sehen oder um den Druck in der Pulmonalarterie abzuschätzen, sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden. Sie gehört zu den wichtigen Screeningmethoden. In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigen sich Restriktion, Obstruktion und Diffusionskapazität. Belastungstests wie der 6-Minuten-Gehtest oder die Spiroergometrie machen die Leistungsminderung der Patienten deutlich und weisen auf eine verminderte Kreislaufleistung hin. Dadurch können Rückschlüsse auf Schweregrad, Verlauf und Prognose gezogen werden. Als nicht-invasive Screening-Methode zur Früherkennung bei vermuteter PH dient die transthorakale Echokardiographie. Neben der Messung hämodynamischer Parameter kann bei dieser Untersuchung ein Herzfehler identifiziert werden. Zu der invasiven Diagnostik zählt die Blutgasanalyse (pH, pO₂, pCO₂) und Labor (BNP, NT-proBNP, Harnsäure, Creatinin, GOT, GPT), sowie der Rechtsherzkatheter (RHK). Der RHK ist die wichtigste Untersuchung und zeigt den Schweregrad der PH. Gleichzeitig können Vasoreaktivitätstests durchgeführt werden. Zu den spezielleren Untersuchungen gehört die HIV- und Hepatitis-Serologie, ANA- und ANCA-Screening sowie die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie bei thromboembolischen Geschehen.

1.3.1 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter dient dazu, hämodynamische Werte im Lungenkreislauf zu erfassen. Dazu wird ein vierlumiger Katheter vom Swan-Ganz-Typ benutzt. In Lokalanästhesie und mit Hilfe der Seldinger Technik wird der Katheter entweder über die V. basilica oder zentral durch die vena subclavia oder vena jugularis interna über den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel in die Lungenstrombahn (Pulmonalarterie) vorgeschoben. Während des Vorschiebens des Katheters wird kontinuierlich der Druck gemessen, um den Katheter lokalisieren zu können. Zur Messung des PAWP wird der Ballon soweit aufgeblasen, dass er das Gefäß okkludiert. Der distal des Ballons herrschende pulmonalarterielle Verschlussdruck (Wedge-Druck, PAWP) entspricht ungefähr dem linksatrialen Druck und dient daher der Diagnose von linksatrialen und linksventrikulären Erkrankungen. 15 – 30 Minuten nach Einlegen des Katheters können die hämodynamischen Werte unter Ruhebedingungen gemessen werden, da jetzt die physiologisch vorkommenden Schwankungen, die durch das Einlegen des Katheters entstehen, abgeklungen sind.

Auf diese Weise konnte der mPAP (mittlerer pulmonalarterielle Druck), der PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand = $(mPAP - PAWP) / CO$), der CI (Cardiac Index = $CO/Körperoberfläche$), der zentralvenöse Druck (CVP) und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung der Pulmonalarterie (ven SO_2) ermittelt werden. Das Herzzeitvolumen (cardiac output, CO) wurde über die Thermodilutionsmethode bestimmt. Eine andere Möglichkeit der Berechnung des CO wäre das Fick'sche Prinzip, welches beispielsweise bei der Spiroergometrie angewandt wird ((gemessene) O_2 -Aufnahme / Sauerstoffdifferenz zwischen arteriellen und pulmonalem O_2 -Gehalt).

1.4 Schweregrad der PH

1.4.1 Funktionelle Klassifikation der WHO

Der Schweregrad der PAH wird anhand der funktionellen Klassifikation der WHO in vier Schwereklassen eingeteilt.

Tabelle 1: Funktionelle Klassifikation der WHO mit dazugehörigen Beschwerden

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

Aus der funktionellen Klassifikation der WHO ergeben sich für den Patienten die Therapiewahl und die weitere Prognose. So haben unbehandelte Patienten der funktionellen Klasse I und II eine Überlebensrate von fast fünf Jahren. Patienten der funktionellen Klasse III haben eine geringere Lebenserwartung von ca. 32 Monaten, und bei Patienten der funktionellen Klasse IV ist die Überlebenszeit auf ca. sechs Wochen reduziert (D'Alonzo et al., 1991). Bei hinzukommenden Begleiterkrankungen, Kindern oder sehr alten und damit gebrechlichen Menschen ist die funktionelle Klassifikation der WHO schwer anwendbar (Olschewski et al., 2001).

1.4.2 Prognostische Faktoren

Zu den Prognosefaktoren gehört die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Gehstrecken < 332 m (Mijamoto et al., 2000), bzw. < 270 m (Sitbon et al., 2002) gelten als negativer prognostischer Wert. Zu den Prognosefaktoren gehört auch die VO₂max aus der Spiroergometrie. Hier gilt ein Wert unter 10,4 ml/kg/min als ungünstig. Ein weiterer prognostischer Wert, der in der Spiroergometrie gemessen wird, ist der systolische Blutdruck bei maximaler Belastung. Dieser Wert sollte bei maximaler Belastung nicht unter 120 mm Hg sinken, denn das weist auf eine low-output Situation bei Belastung hin. Auch die klinische Chemie trägt zur Prognose bei. So gilt ein BNP über 150 pg/ml vor Therapie bzw. 180 pg/ml unter Therapie als prognostisch ungünstig (Nagaya et al., 2000). Da der BNP-Wert im Blut sowohl steigt, wenn er vermehrt ausgeschüttet wird als auch bei erniedrigter Ausscheidung über die Niere, sollte die Nierenfunktion hier berücksichtigt werden.

1.4.3 6-Minuten-Gehtest

Der erstmals von Guyatt 1984 durchgeführte 6-Minute-Walk-Test (6MWT) ist ein submaximaler körperlicher Belastungstest, der gut reproduzierbar, objektiv, günstig und einfach durchzuführen ist. Da er nicht zu einer Ausbelastung (wie bei der Spiroergometrie) führt, kann er erfassen, in wie weit die Patienten bei der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind. Der 6MWT zeigt über die Veränderung der

Gehstrecke die Belastbarkeit der Patienten, den Schweregrad der Erkrankung, den Therapieverlauf und er kann prognostische Hinweise geben (Runo et al., 2003; Solway et al., 2001; Miyamoto et al., 2000).

Durchführung: Die Strecke an der dieser Test durchgeführt wird sollte in einer Ebene wie z. B. einem Krankenhausflur liegen und eine Strecke von 30 m Distanz zum ungehinderten Gehen aufweisen. Die Strecke ist alle 3 Meter sowie an den jeweiligen Umkehrpunkten markiert. In sechs Minuten geht der Patient in einem ihm noch angenehmen Tempo so weit wie möglich. Pausen sind dabei erlaubt, denn der Patient darf nicht überfordert werden, rennen ist somit nicht erlaubt. Zu den Abbruchkriterien gehören Thoraxschmerzen, starke Dyspnoe, Beinkrämpfe, Stolpern, bleiche oder aschgraue Erscheinung (American Thorax Society, 2002). Da bei den Patienten ein Lerneffekt nach mehrmaliger Durchführung des Tests beobachtet wurde, liefert erst der dritte 6MWT zuverlässige Resultate (Guyatt et al., 1985). Der Test sollte immer um die gleiche Tageszeit von demselben Untersucher durchgeführt werden und der Patient zehn Minuten vor Beginn ruhen und bis zu zwei Stunden vorher keine anstrengenden Tätigkeiten durchgeführt haben (Enright et al., 2003).

Es werden die gegangene Wegstrecke, die Herzfrequenz, der arterielle systemische Blutdruck und die arterielle Sauerstoffsättigung gemessen. Zudem gibt der Patient auf einer Skala (Borg-Skala) seine subjektiv empfundene Anstrengung an.

Normwerte: Gesunde, trainierte Personen können in diesem Test eine Wegstrecke von bis zu 1000 m zurücklegen, untrainierte schaffen eine Distanz von 700 bis 800 m.

Die Gehstrecke weist einen Zusammenhang mit der funktionellen Klassifikation der WHO auf. So gehen Patienten mit einem funktionellen WHO-Stadium von III ca. 20 % weniger als solche im funktionellen WHO-Stadium II (Opasich 2001). Zudem gibt es einen Zusammenhang mit der Mortalität: Patienten, die weniger als 332 Meter zurücklegen können, weisen niedrigere Überlebensraten auf als solche mit höheren Wegstrecken im 6MWT (Miyamoto et al., 2000). Nach Paciocco haben Patienten mit einem 6MWT unter 300 Metern ein 2,4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (Paciocco et al., 2001). Des Weiteren fand er heraus, dass Patienten mit einem Abfall der arteriellen O₂-Sättigung von mehr als 10 % ein 2,9-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko

haben. Nootens zeigte 1995, dass bei den Patienten unter der körperlichen Anstrengung eine Erhöhung des Schlagvolumens ausbleibt. Daher bleibt ihnen als Kompensationsmechanismus nur die Erhöhung der Herzfrequenz. Dies könnte zu einer geringeren Gehstrecke im 6MWT führen (Provencher et al., 2006).

Der 6MWT war und ist primärer Endpunkt zahlreicher Therapiestudien bei der PAH (Grünig et al., 2010).

1.5 Klinische Chemie

Erhöhte Plasma-Werte von Brain natriuretic peptide (BNP), NT-pro Brain natriuretic peptide (pBNP) und der Harnsäure haben eine negative prognostische Bedeutung (Olschewski et al., 2007).

1.5.1 BNP und NT-proBNP

Das Brain natriuretic peptide ist ein Peptid aus 32 Aminosäuren. Es wurde ursprünglich in Schweinehirn gefunden, was zu seinem Namen geführt hat. Da man heute weiß, das BNP hauptsächlich vom Ventrikelmyokard gebildet wird nennt man es auch „B-type-peptide“. Den zweiten Teil seines Namens (natriuretic) kommt daher, dass es die Natriumausscheidung in den Nieren fördert. Vorstufe ist das pBNP (pro BNP), welches in die Spaltprodukte BNP (aktives Peptid) und dem inaktiven NT-proBNP (76 Aminosäuren) zerlegt wird.

Das Prohormon BNP wird ausgeschüttet, wenn die Herzwand durch erhöhten hämodynamischen Stress bei Dilatation oder Hypertrophie gedehnt wird (Daniels, lb. et al., 2007). Das ist bei der PH im rechten Ventrikel durch erhöhtes Ventrikelvolumen aufgrund der Dilatation des rechten Ventrikels der Fall. Das Prohormon wird im Blutstrom von Endoproteasen in die beiden oben genannten Polypeptide gespalten. Das BNP führt dann zur arteriellen Vasodilatation, erhöhten Wasserausscheidung, bremst das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und reduziert die Aktivität des Sympathikus (Braunwald, 2008). Das BNP ist ein Parameter für die Herzinsuffizienz. Ausgeschieden werden die natriuretischen Peptide über die Nieren. Daher steigt ihr Wert bei Niereninsuffizienz an, was

besonders für das NT-pro-BNP gilt (Vickery, S. et al., 2005). Der BNP-Wert steigt mit zunehmendem Alter an, was auch auf eine zunehmende Dysfunktion der Nieren und eine zunehmende Myokardfibrose zurückzuführen ist (Tang, WH. et al., 2007).

Das BNP korreliert mit den hämodynamischen Schweregrad, funktionaler Beeinträchtigung und der Prognose der Patienten (Leuchte et al., 2006; Nagaya et al., 2000; Leuchte et al., 2004). Eine Studie von 2007 wies eine Korrelation zwischen dem BNP, den hämodynamischen Werten und dem Serum-Kreatinin nach. Vor allem das NT-pro-BNP spielt als Vorhersage-Marker für die Mortalität eine wichtige Rolle (Leuchte et al., 2007).

1.5.2 Harnsäure

Die Harnsäure ist das Endprodukt des Nukleinsäureabbaues. Es handelt sich um das Abbauprodukt der Purinbasen und wird zum größten Teil über die Niere ausgeschieden. Erhöhte Harnsäurewerte entstehen durch verminderte Ausscheidung über die Nieren, genetische Defekte mit Überproduktion oder durch vermehrten Zelluntergang. Die Harnsäure gilt zudem als Marker des verminderten oxidativen Metabolismus des ischämischen peripheren Gewebes. Hohe Harnsäurespiegel weisen auf eine ungünstige Prognose bei Patienten mit idiopathischer PAH hin. (Grünig et al.;2010; Voelkel et al, 2000). Da der Harnsäurespiegel vielen Einflussfaktoren wie der Gabe von Allopurinol oder Diuretika unterliegt, eignet er sich weniger gut zum Verlaufsmonitoring (Grünig et al.; 2010)

1.5.3 GOT und GPT

Die GOT (Glutamat-Oxalacetat-Tansaminase) oder AST (Aspartataminotransferase) ist ein Enzym das in der Leber, im Myocard und im Skelettmuskel vorkommt. Dabei kommt es vor allem in den Mitochondrien und zu einem kleineren Anteil im Cytoplasma vor. Es hat diagnostische Bedeutung bei Lebererkrankungen, Herzinfarkt und Muskelerkrankungen.

Die GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) oder ALT (Alaninaminotransferase) kommt hauptsächlich im Cytoplasma der Leber vor und dient daher vor allem zur Diagnose von Lebererkrankungen.

1.5.4 Kreatinin

Das Kreatinin liegt bei gesunden Männern unter 1,1 mg/dl, bei Frauen unter 0,9 mg/dl. Es ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels und wird renal ausgeschieden. Da es vor allem durch glomeruläre Filtration und weniger durch tubuläre Sekretion eliminiert wird kann es zur endogenen Clearance-Messung verwendet werden. Erst bei einer Einschränkung der Nierenfunktion ab 50 % steigt das Kreatinin im Serum an. Wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist, steigt die natriuretischen Peptide an, die nur renal ausgeschieden werden können.

Ein NT-proBNP und BNP-Level über das 2,5-fache über Normwert und eine Kreatinin-Clearance von unter 60 mL/min, also eine Niereninsuffizienz erhöht das Sterberisiko (Leuchte et al., 2007).

1.6 Therapie

1.6.1 Konservative Therapie

Eine kurative Therapie gibt es bisher nicht, jedoch können die Lebenserwartung, körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität verbessert werden (Olschewski et al., 2007). Bei einigen Patienten führt erst die Kombination aus verschiedenen Therapien zu einer Besserung. Die Therapie gliedert sich in die Basistherapie und die Spezifische Therapie.

Leitlinien zur Behandlung der PAH liegen von der European Society of Cardiology und dem American College of Chest Physicians vor.

Basistherapie

Zu den allgemeinen Maßnahmen der Basistherapie zählt die angemessene und regelmäßige körperliche Aktivität, die einen Leistungsabbau des Patienten verhindern soll (McLaughlin et al., 2004).

2006 konnte gezeigt werden dass eine speziell für die PH konzipierte Rehabilitation die Gehstrecke der Patienten signifikant verbessern kann (Mereles et al., 2006).

Eine weitere Maßnahme ist die Sauerstoffgabe. Durch den Euler-Liljestrand-Effekt kann die pulmonale Hämodynamik verbessert werden. Mc Laughlin et al empfahlen 2004 die arterielle Sättigung nicht unter 90 % sinken zu lassen. Eine Langzeitsauerstofftherapie sollte bei arteriellen pO₂-Werten < 65 mmHG durchgeführt werden (Voswinckel et al, 2009)

Einige Patienten benötigen ein Diuretikum, um einer Volumenüberlastung vor allem bei Rechtsherzinsuffizienz / -belastung (Pleuraergüsse, Aszites...) entgegen zu wirken. Hier werden Schleifendiuretika oder langwirksame kaliumsparende Medikamente eingesetzt. Eine Antikoagulation ist bei Patienten mit CTEPH (Cohan, M. et al., 1986), PAH (Rich et al., 1992), Appetitzügler-assoziiierter PH (Frank et al., 1993) sinnvoll, um Thrombosierungen zu verhindern (Fuster et al., 1984).

Um Infekte zu vermeiden, sollte regelmäßig gegen Influenza und Pneumokokken geimpft werden. Bei bakteriellen Infekten muss schnell mit einer Antibiotikabehandlung begonnen werden. Da eine Schwangerschaft zu einer Dekompensation der Erkrankung führt, wird Frauen eine Kontrazeption empfohlen.

Zugrunde liegende Erkrankungen wie z.B. Kollagenosen oder HIV-Infektionen sollten optimal therapiert werden.

Spezifische Therapien:

Vor Einführung dieser neuen spezifischen Therapieformen betrug die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung nur 2,8 Jahre (Humbert et al., 2004; D'Alonzo et al., 1991). Spezifische Zulassungen für die Behandlung der PAH liegen für Pharmaka aus den Substanzgruppen der Prostazyklinanloga, der Endothelinrezeptorantagonisten und der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren vor (Voswinckel et al, 2009).

1.6.2 Calciumkanalantagonisten (CCB)

Die ersten CCB wurden 1987 von Rich und Brundage getestet und es konnte ein Abfall des mPAP und PVR bei 61 % der Patienten gezeigt werden. Die CCB hemmen den Einstrom von Calcium in die glatten Muskelzellen und bewirken somit eine Vasodilatation. Die am meisten eingesetzten CCB sind Verapamil, Nifedipin, Diltiazem und Amlodipin (Olschewski et al., 2007). Die Applikation erfolgt oral. Sie werden für Patienten verwendet, bei denen vor allem eine reversible Vasokonstriktion vorliegt. Wenn als entscheidender pathologischer Prozess eine Vasoproliferation vorliegt, sollte bei fehlendem Erfolg der CCB eine Therapieumstellung erfolgen (Lee et al., 2005). Da die CCB nicht selektiv für L-Typ-Calcium-Kanäle sind, wirken sie systemisch, was zu einer Hypotonie und damit zu der unerwünschten Nebenwirkung Schwindel führen kann. Weitere Nebenwirkungen sind Ödeme und Gesichtsrötung (Arzneimitteltherapie 25. Jahrgang Heft 10, 2007). Da es in der Vergangenheit kaum Therapeutika zur Behandlung der PH gab, sind die CCB sehr oft angewendet worden, obwohl sie nicht für die Behandlung der PAH zugelassen sind. Diese Medikamentengruppe kann jedoch nur einer kleinen Zahl von Patienten, den sogenannten Respondern, wirksam helfen. Diese Patientengruppe wird heute mittels einer Vasoreagibilitätstestung in einer Rechtsherzkatheteruntersuchung ermittelt (Voswinckel et al, 2009).

1.6.3 Prostacycline

Hierzu gehören die Substanzen Iloprost, Beraprost, Treprostinil und Epoprostenol.

Durch die verminderte Produktion von Prostazyklin kommt es zu einem Ungleichgewicht mit dem Gegenspieler Thromboxan A₂. Dies führt zu vermehrter Vasokonstriktion, Thrombosierung und Inflammation (Voswinckel et al, 2009).

Die Prostazykline bewirken einen Anstieg von intrazellulärem cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat), was einen relaxierenden Effekt auf die glatten Muskelzellen hat (Tuder et al., 1999). Zudem wirkt es hemmend auf die Proliferation von Gefäßmuskelzellen und die Plättchenaggregation (Gerber et al., 1980). Zu den unerwünschten Nebenwirkungen gehören Kiefer- und Kopfschmerzen, Durchfall, Gesichtsrötung, Schwindel und Übelkeit (Arzneimitteltherapie 25. Jahrgang Heft 10,

2007). Iloprost (90 Minuten Wirkdauer) führt dabei zu einer verbesserten Leistungsfähigkeit und verringerten Dyspnoe (Olschewski et al., 2002). Beraprost verbessert ebenfalls die Leistungsfähigkeit bei Patienten der NYHA-Klasse II – III (Galei et al., 2002).

Die Applikation der Medikamente erfolgt über einen zentralvenösen oder subcutanen Dauerkatheter, oral, oder inhalativ. Komplikationen entstehen bei der Applikation über die venösen Katheter durch Infektionen oder Katheterthrombosen. Des weiteren ist die Halbwertszeit von z. B. Epoprostenol kurz, so dass es bei Unterbrechung der Therapie (z. B. durch Katheterdislokation) zu überschießenden Lungenhochdruck oder kardialer Dekompensation kommen kann (Voswinckel et al, 2009). Aus diesem Grunde wurde die Dauertherapie mit Treprostinil subkutan entwickelt. Hier tritt vor allem die Erythembildung an der Infusionsstelle als limitierende Nebenwirkung auf. (Voswinckel et al, 2009). Die orale Gabe von Beraprost hat sich bisher nur in Japan etabliert. In Europa hat sich diese Therapieform nicht durchgesetzt. Eine amerikanische Studie konnte keinen signifikanten langfristigen Therapieeffekt bezüglich Belastbarkeit und hämodynamischer Parameter nachweisen (Barst et al. 2003). Die inhalative Therapie mit Iloprost oder Treprostinil bietet neben dem Vorteil des nicht-invasiven Verfahrens die organspezifische Anreicherung der Substanz. Dies führt zu einer verbesserten Anpassung von Ventilation und Perfusion, da es besonders in den ventilierten Lungenbereichen zu einer Vasodilatation kommt (Voswinckel et al, 2009). Die Prostanoiden sind für die Therapie der PAH im WHO-Stadium III und IV zugelassen.

1.6.4 Endothelin-Rezeptorantagonisten

Das Endothelin 1 ist das relevanteste Peptid aus der Gruppe der Endotheline. Es bewirkt eine Vasokonstriktion und wirkt proinflammatorisch sowie proliferativ. Es entfaltet seine Wirkung über zwei Rezeptoren: ET_A und ET_B. Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie zeigen erhöhte Plasma- und Gewebespiegel von ET-1 (Giaid et al. 1993; Morelli et al. 1995).

Die oral applizierten Medikamente dieser Substanzklasse sind der duale Rezeptorblocker Bosentan (gegenüber ET_A und ET_B) und die selektiven Blocker

Sitaxentan und Ambrisentan (gegenüber ET_A). Sie bewirken eine Hemmung der Proliferation von Gefäßmuskelzellen und antagonisieren die vasokonstriktiv wirksamen Endothelin-A und -B-Rezeptoren an den Gefäßmuskelzellen (Lee et al., 2005; Iwamuro 1999). Nebenwirkungen treten in Form von Beinödemen oder hepatozellulären Schädigungen auf (McLaughlin et al., 2005). Daher ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberenzyme notwendig. Bei Erhöhung reicht es meist, die Dosis zu reduzieren (Lee et al., 2005). Bosentan führt zu einer Verbesserung der WHO-Klasse, kann den mPAP deutlich senken (Channick et al., 2001) und das Überleben deutlich verlängern (McLaughlin et al., 2005). Bosentan wird zweimal täglich, Sitaxentan und Ambrisentan einmal täglich verabreicht.

1.6.5 Phosphodiesterase-5-Hemmer

Hierzu gehört das oral applizierbare und meist gut verträgliche Sildenafil. Zugelassen ist es für das funktionelle WHO-Stadium Grad II-IV. Es hemmt die Phosphodiesterase 5 (PDE-5) in der glatten Muskelzelle, welche cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) inaktiviert. Das nun ansteigende cGMP wirkt als second messenger in der Zelle und bewirkt eine Vasodilatation. Aktiviert wird das cGMP über NO (Stickstoffmonoxid) (Michaelakis et al., 2002). Bei der PAH wurde eine geringere Expression und Aktivität des NO-produzierenden Enzyms und geringere cGMP-Mengen gefunden. Sildenafil verbessert signifikant die Leistungsfähigkeit, die WHO-Klasse und die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest im Mittel um 51 Meter. (Ghofrani et al., 2003; Sastry et al 2004). Ein positiver Effekt in Bezug auf die Lebenszeit konnte ebenfalls nachgewiesen werden (Voswinckel et al, 2009). Zu den Nebenwirkungen gehörten Epistaxis, Kopfschmerzen und Visusstörungen (Arzneimitteltherapie 25. Jahrgang Heft 10, 2007).

Ein weiterer PDE5-Inhibitor ist das Tadalafil. Die Gabe erfolgt einmal täglich. Der Unterschied zwischen Sildenafil und Tadalafil liegt in der Blockade weiterer Phosphodiesterasen. Das Sildenafil inhibiert zusätzlich die PDE1 (Ghofrani 2006), welche eine Rolle in der Proliferation von Gefäßzellen in der PA spielt (Schermyly et al. 2007).

1.6.6 L-Arginin

L-Arginin wird zu NO metabolisiert, ist also das Vorprodukt von NO. Wenn aus hämolytischen Erythrozyten (Sichelzellanämie) vermehrt Argininase austritt, wird L-Arginin gespalten und kann daher nicht mehr zu NO synthetisiert werden (Morris et al., 2004; Vichinsky et al., 2004). Mit der oralen Gabe von L-Arginin beschäftigten sich einige Studien (Nagaya et al., 2001).

1.6.7 Neue Therapeutika

Zur Zeit werden auf der Basis neuer pathobiologischer Erkenntnisse neue, primär antiproliferativ wirkende Substanzen geprüft, die in mehreren Patientenstudien evaluiert werden (Voswinckel et al, 2009). Dazu gehört der Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib, die lösliche Guanylatzyklase Riociguat, das vasoaktive intestinale Peptid, der Serotoninrezeptoragonist Terguride sowie ein neuer dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (Macitentan) (Voswinckel et al, 2009).

1.7 Chirurgische Therapieformen

1.7.1 Atriale Septostomie

Lebenszeitverlängernd wirkt sich ein offenes Foramen ovale oder ein Vorhofseptumdefekt aus. Daher kann es sinnvoll sein in einem Katheterlabor diesen risikoreichen Eingriff vorzunehmen (Barst et al., 2000). Ziel ist eine verbesserte Leistungsfähigkeit und der Schutz vor Rechtsherzversagen (Kerstein et al., 1995; Barst et al., 2002). In vielen Fällen verbessert sich die rechtsventrikuläre Funktion (Reichenberger et al., 2003).

1.7.2 Lungentransplantation

Diese Therapie der letzten Wahl wird bei Patienten angewendet, denen mit einer medikamentösen Therapie nicht geholfen werden kann (Pasque et al., 1991; Reitz et al., 1982).

1.7.3 Pulmonale Endarterektomie

Von dieser potenziell kurativen Therapie profitieren Patienten, die an einer chronisch-thromboembolischen PH leiden. Hierbei werden proximal liegende Thromben entfernt (Archibald et al., 1999).

1.8 Problemstellung

In den letzten 20 Jahren hat sich in der Diagnose und Therapie viel getan. Man hat herausgefunden, dass es verschiedene Pathomechanismen und damit Ätiologien gibt, die zu einer PH führen (Simonneau et al., 2004). Heute kann man mit spezielleren Therapien die PH behandeln, was zu mehr Lebensqualität und längerem Überleben führt (Humbert et al., 2004). Es ist aber noch nicht klar, ob die Aufmerksamkeit für die Erkrankung heute höher ist als früher und damit die Patienten heute früher einer speziellen Therapie zugeführt werden.

In einer französischen (Humbert et al., 2006) und einer amerikanischen Arbeit (Tehnapan et al., 2007) wurde gezeigt, dass Patienten, die an einer PH leiden, erst spät erkannt werden. Sie suchen daher spät Zentren auf, die sich auf die Diagnostik und Behandlung der PH spezialisiert haben. Vom Erkrankungsbeginn bis zur Diagnosestellung vergehen oft Jahre.

1.9 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse multipler demographischer, klinischer und medizinischer Parameter aller Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH), die sich in den Jahren 1996 bis 2007 erstmalig in der Abteilung für Pulmonale Hypertonie des Universitätsklinikums Giessen, des größten deutschen spezialisierten Zentrums, vorstellten. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung werden Daten über Demographie, die Vormedikation und die Schwere der Erkrankung erhoben. Dies wird für die fünf Hauptgruppen der PH (nach der WHO-Klassifikation von 2008) und im speziellen für die PAH (Gruppe 1) dargestellt.

Ziele:

- Darstellung der demographischen Patientendaten zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung (Alter, Geschlechterverteilung und Ätiologie der Erkrankung)
- Analyse der spezifischen Therapie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im spezialisierten Zentrum
- Darstellung des Schweregrades der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung anhand von 6-Minuten Gehstest, funktionelle Klasse, pulmonaler Hämodynamik und klinischer Chemie

2 Methodik

Die Registrierung der Patienten erfolgte mit Hilfe einer Microsoft-Access-Datenbank an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Medizinische Klinik II. Hier wurden nach informierter Einwilligung alle Patienten die einen Rechtsherzkatheter bekommen hatten aufgenommen. Bis ins Jahr 2005 wurden die Daten der Patienten zeitgleich zu ihren Untersuchungen erfasst und nur Patienten mit einem mPAP von über 25 mm Hg in die Datenbank aufgenommen. Anschließend entstand eine Eingabepause bis zum Jahresende 2007. In dieser Zeit wurden nur von bereits in der Datenbank bestehenden Patienten weiter Daten eingegeben, neue Patienten wurden nicht erfasst. Ab 2008 wurden rückwirkend alle Patienten, die eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung bekommen hatten, ohne Hinsicht auf den mPAP-Wert in die Datenbank aufgenommen. Alle Patienten wurden nach Ätiologie ihrer Erkrankung in die folgende Gruppen eingeteilt: PAH, left heart disease, lung disease and hypoxemia, thromb.-embolische Ursache, latente PH, keine PH und andere Ursachen.

Für diese Auswertung wurden die Daten von Patienten der Gruppe „keine PH“ nicht bearbeitet.

Folgende Werte der Patienten wurden in der Datenbank über den ersten und folgende Besuche (Visits) gesammelt:

Das Geburtsdatum und damit das Alter der Patienten bei ihrem ersten Besuch in der PH-Ambulanz, die Geschlechterverteilung männlich / weiblich, die Gehstrecke im

Sechs-Minuten-Gehtest und die funktionellen Klassifikation der WHO. Durch die Rechtsherzkatheter wurden hämodynamische Werte wie mPAP (mittlerer pulmonalarterielle Druck), PAWP (pulmonal arterieller Verschlussdruck), CVP (zentralvenöser Druck), CI (cardiac index), ven SO₂ (zentralvenöse Sauerstoffsättigung der Pulmonalarterie), PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand) und PVRI ermittelt. Das Herzzeitvolumen wurde per Thermodilutionsmethode bestimmt.

Zudem wurden verschiedene Daten aus der Klinischen Chemie erfasst: BNP, pBNP, Creatinin, Harnsäure, GOT und GPT.

Um herauszufinden ob die Patienten bereits eine Therapie zum Zeitpunkt ihres ersten Visits bekamen wurde die aktuelle Therapie aus den Arztbriefen der Jahre 2001 – 2007 des jeweils ersten Visits verwendet. Dabei wurde folgende Medikation berücksichtigt:

- Calciumkanalblocker: Dilzem (Diltiazem), Amlodipin (Norvasc), Nifedipin (Adalat), Verapamil (Isoptin)
- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten: Bosentan (Tracleer)
- Prostacycline: Ilomedin, Iloprost (Ventavis)
- Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil, (Revatio, Viagra)
- Patienten die nicht vorthesapiert waren: ohne Medikation

Die Diagnosestellung erfolgte meist im Rahmen der ersten RHK-Untersuchung, nur wenige Patienten kamen mit der definitiven und klassifizierenden Diagnose einer PH in das spezialisierte Zentrum Giessen. Um den RHK durchzuführen, kamen die Patienten innerhalb von drei Monaten nach ihrem ersten Visit zur stationären Aufnahme. In diesen drei Monaten wurde an der spezifischen Medikation nichts verändert. Daher beziehen sich die Werte aus dem Rechtsherzkatheter und in einigen Fällen die Strecke des 6-Minute-Walks auf den Zeitpunkt des zweiten Visits.

Wenn bei einem Patienten ein Wert von einer 6-Minuten-Gestrecke zum Zeitpunkt des ersten Visits bekannt war, aber funktionelle Klasse nach WHO fehlte, so wurde diese im Nachhinein vom 6MW folgendermaßen abgeleitet: 0 – 150 Meter = funktionelle Klasse IV, 151 – 450 Meter = funktionelle Klasse III, > 450 Meter =

funktionelle Klasse II und wenn keine Symptome vorlagen funktionelle Klasse I. Diese Zuordnung wurde in eigener Definition nach Erfahrung mit diesen Patienten festgelegt.

Das erfasste Patientenkollektiv von Patienten, die an einer pulmonalen Hypertonie leiden, besteht zur Zeit aus insgesamt 1600 Patienten. Die Auswertung erfolgte für das komplette Patientenkollektiv und speziell für die Gruppe 1, PAH der PH-Klassifikation.

2.1 Studiendesign

Retrospektive, statistische Studie anhand der Patientendaten des spezialisierten Zentrums Gießen.

2.2 Kollektiv

Gesamtkollektiv aller Patienten der PH-Ambulanz Gießen.

2.3 Zielparameter und Einflussgrößen

- Epidemiologie: Alter der Patienten in Jahren, Geschlecht männlich / weiblich
- Hämodynamische Daten: mPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck, Normwert 9-18 mm Hg), PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand, Normwert 90 - 150 dyn x sec/cm⁵), CI (Cardiac Index, Normwert 2,5 - 4 L/min/m²), CVP (zentralvenöser Druck, Normwert 3 - 8 mm Hg), venSO₂ (gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, Normwert 60 - 80 %), PVRI (pulmonal vaskulärer Widerstand Index, Normwert 140 - 250 mm Hg / L / min / m²), PAWP (pulmonal arterieller wedge pressure, Normwert 4 - 12 mm Hg).
- Klinische Chemie: GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Frauen unter 15 U/L, Männer unter 18 U/L), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Frauen unter 17 U/L, Männer unter 22 U/L), Kreatinin (Männer unter 1,1 mg/dl, Frauen unter 0,9 mg/dl), Harnsäure (Frauen zwischen 2,5 - 6 mg/dl, Männer zwischen 3,5 - 7 mg/dl), BNP (Brain natriuretic peptide), pBNP (pro BNP).

2.4 Statistik

Die Abbildungen sind mit Hilfe von Microsoft Excel 03 erstellt worden. Mit SPSS wurde die deskriptive Statistik, die sich aus Mittelwert, Standardabweichung und Anzahl der Patienten zusammensetzt, erstellt. Die jeweilige Signifikanz, die als Differenz der Erwartungswerte die Gleichheit von zwei Parametern zeigt, wurde ebenfalls mit Hilfe von SPSS errechnet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant angenommen. Dabei wurde der zweiseitige Student t-Test und die Auswertung nach Bonferroni angewendet.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Über alle 5 Hauptgruppen der PH wurden von 1598 Patienten die Daten ausgewertet. Das Patientenkollektiv der PH setzt sich aus 944 Frauen und 654 Männern zusammen. 588 Patienten gehören der Gruppe PAH an die sich auf 8 Ätiologien verteilen. Bei 66 Patienten der PAH-Gruppe ist die endgültige Ätiologie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nicht sicher festgelegt. Diese gehören der Gruppe „unklar“ an. Von 98 Patienten der anderen Ätiologien ist ebenfalls keine sichere Ätiologie nach der ersten Vorstellung festgelegt (unklar). Von 1526 Patienten konnte eine WHO-Klasse zum Zeitpunkt des ersten Visits erhoben werden. Von diesem Kollektiv konnte auch die Strecke im 6-Minuten-Gehtest festgestellt werden.

Über alle Gruppen konnte von 1191 Patienten die Harnsäure, von 1284 Patienten das Kreatinin, von 1265 Patienten die GOT, von 1266 Patienten die GPT, von 462 Patienten das BNP und von 455 Patienten das pBNP ermittelt werden. Die Klinische Chemie konnte von den 588 Patienten der Gruppe 1 in 519 Fällen bestimmt werden.

Bei 860 Patienten wurde zum Zeitpunkt des ersten Visits ein Rechtsherzkatheter durchgeführt, um die hämodynamischen Daten zu erhalten. In der Gruppe 1 konnten für 337 Patienten diese Daten erhoben werden.

Von 1312 Patienten konnte im Nachhinein die Vormedikation nachvollzogen werden. Davon gehörten 588 der Gruppe PAH an.

3.2 Untersuchungsergebnisse

3.2.1 1 Epidemiologie

3.2.1.1 Alter aller Patienten bei Erstvorstellung

Es wurden über allen Hauptgruppen die Daten von 1599 Patienten ausgewertet:

Alter- und Geschlechterverteilung aller Patienten bei Erstvorstellung

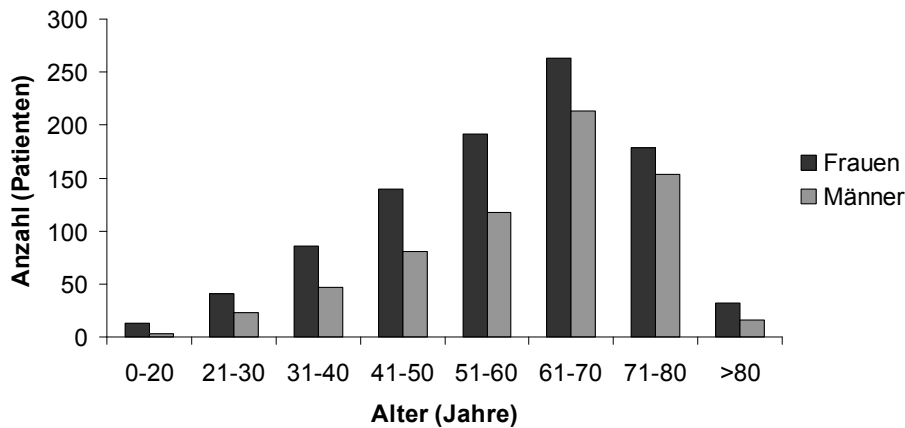


Abbildung 1: Alter und Geschlechterverteilung

Alters- und Geschlechterverteilung männlich (grau) / weiblich (schwarz) bei Erstvorstellung aller 5 Hauptgruppen der PH. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Altersklassen an von 0 Jahren bis zu den über 80-jährigen, die Y-Achse die Anzahl der Patienten der jeweiligen Altersklasse in absoluten Zahlen.

In Abb. 1 kann man sehen, dass die PH in jedem Alter auftreten kann. Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose unabhängig ob weiblich oder männlich im Alter zwischen 61 – 70 Jahren. Sie bilden ein Kollektiv von 476 Patienten, was 29,77 % entspricht. Die wenigsten Patienten (1 %) kommen im Alter von 0 – 20 Jahren. Man erkennt einen kontinuierlichen Anstieg an Patientenzahlen bis zu der Altersgruppe von 61 – 70 Jahren. (21 – 30 Jahre = 4 %, 31 – 40 Jahre = 8,3 %, 41 – 50 Jahre = 13,82 %, 51 – 60 Jahre = 19,32 %). Danach kommt es zu einem Rückgang an Neupatienten über 20,7 % bei den 71 – 80 Jährigen bis hin zu 3 % in der Altersgruppe der über 80-Jährigen.

Das gemittelte Alter über alle Gruppen in Gießen liegt bei 58 +/- 14 Jahren.

Signifikant zeigten sich die Altersunterschiede im Vergleich der Ätiologien PH mit einem Mittelwert von 49 Jahren und einer Standardabweichung von 19 gegen LHD

mit einem Mittelwert von 57 Jahren und einer Standardabweichung von 24 Jahren. Signifikant ist auch der Vergleich der PAH gegen die LD mit einem Mittelwert von 60 Jahren und einer Standardabweichung von 17 Jahren, sowie die PAH gegen die thromboembolische Ätiologie mit einem Mittelwert von 59 Jahren und einer Standardabweichung von 28 Jahren. (siehe hierzu 8.2 Zusätzliche Tabellen, Tab. Anhang 1, Signifikante Altersunterschiede)

3.2.1.2 Alter der PAH Patienten bei Erstvorstellung

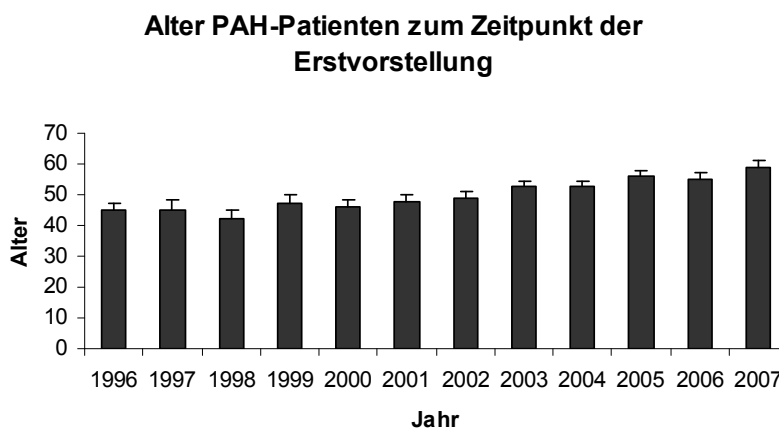


Abbildung 2: Alter PAH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Alter der PAH-Patienten (WHO-Gruppe 1) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung pro Jahr von 1996 bis 2007. Die X-Achse zeigt das jeweilige Jahr, die Y-Achse das Alter der Patienten. Standardfehler angegeben.

Auch die PAH-Patienten kommen in immer höherem Alter. 1997 bis 2003 waren sie im Mittel unter 50 Jahre alt. In den Jahren danach bis 2007 erreichen sie fast die 60-Jahres-Grenze. Am jüngsten waren die Patienten, die 1998 kamen, am ältesten die Patienten in 2007.

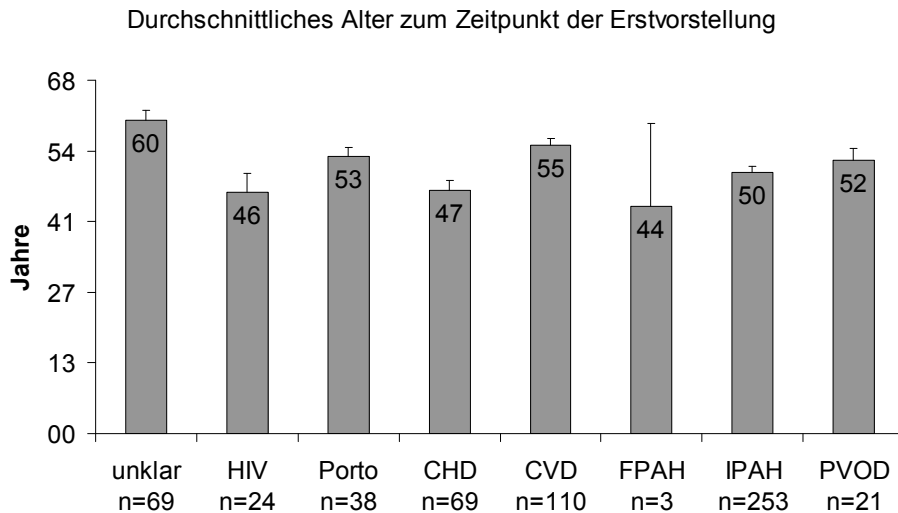


Abbildung 3: Durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Durchschnittliches Alter von Patienten der PAH-Subgruppen nach Ätiologie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Die X-Achse zeigt die jeweilige Ätiologie und die Anzahl der Patienten (n) in absoluten Zahlen, die Y-Achse das Alter der Patienten. Standardfehler angegeben.

Die PAH-Patienten kommen im Alter zwischen 44 und 55 Jahren, wobei die meisten älter als 50 Jahre alt sind. Am Ältesten sind abgesehen von Patienten mit unklarer Ätiologie diejenigen mit CVD, die auch die größte Patientenanzahl darstellen. Die jüngsten Patienten haben bis auf eine kleine Gruppe von 3 Patienten mit FPAH (=HPHA) die Diagnose HIV.

3.2.2 Geschlechterverteilung

3.2.2.1 Geschlechterverteilung aller Patienten

Geschlechterverteilung alle 5 Hauptgruppen siehe Abb. 1.

Frauen sind häufiger von der PH betroffen als Männer. Das Patientenkollektiv von 1599 Personen setzt sich aus 944 Frauen und 654 Männern zusammen. Daraus ergibt

sich ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 1,5:1. Frauen machen 60 % und Männer 40 % der Patienten aus.

Das Verhältnis der Geschlechter schwankt zwischen den verschiedenen Altersgruppen. In der Altersgruppe der 71 – 80 Jährigen ist der Unterschied zwischen den Geschlechtern nicht so hoch wie in den übrigen Altersklassen. Hier machen Frauen 53,8 % und Männer 46,2 % aus, was einem Verhältnis von 1,2 :1 entspricht.

3.2.2.2 Geschlechterverteilung der PAH-Patienten

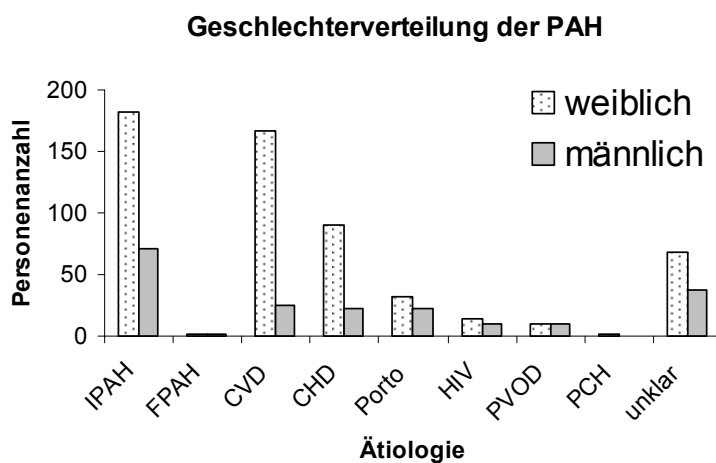


Abbildung 4: Geschlechterverteilung der PAH

Geschlechterverteilung der PAH (WHO-Gruppe 1) nach Subgruppen aufgeteilt. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Anzahl an Patienten männlich (grau) und weiblich (Punkte).

Besonders bei den Ätiologien PPH (=IPAH, idiopathische Form), CVD (Kollagenosen) und CHD (Herzerkrankungen) sind Frauen öfter betroffen als Männer. Das Verhältnis weiblich / männlich der IPAH beträgt 2,5:1, der CVD 6,68:1 und bei CHD 4,1:1. Nur bei der PVOD (pulmonale veno-okklusive Erkrankung) ist

das Verhältnis mit 1:1 ausgeglichen. Hier ist die Patientenzahl mit insgesamt 20 Patienten kleiner als bei den anderen Ätiologien.

1.3 Ätiologie der PH

3.2.2.3 Ätiologie aller Patienten

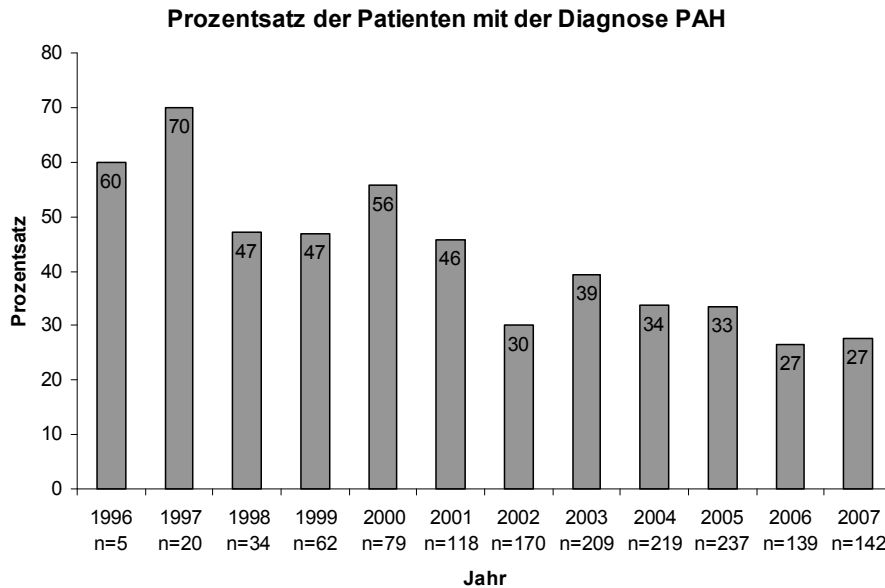


Abbildung 5: Prozentsatz der Patienten mit der Diagnose PAH

Prozentsatz aller Patienten mit der Diagnose WHO-Gruppe 1 pro Jahr. Die X-Achse zeigt die Jahre von 1996 bis 2007 und die Anzahl der Patienten (n) in absoluten Zahlen, die Y-Achse den Prozentsatz der Patienten die an der PAH leiden. In dem Balken sind die genauen Prozentwerte angegeben. Patienten anderer Ursachen sind mit berücksichtigt (n=17), Patienten unklarer Ätiologie (bei Erstvorstellung nicht festgelegt; PAH n= 66, sonstige Patienten n= 98) sind nicht berücksichtigt.

Abbildung 6: Prozentsatz der Patienten mit der Diagnose LHD

LHD = left heart disease. Prozentsatz aller Patienten mit der Diagnose WHO-Gruppe 2 pro Jahr. Die X-Achse zeigt die Jahre von 1996 bis 2007 und die Anzahl der

Patienten (n) in absoluten Zahlen, die Y-Achse den Prozentsatz der Patienten die an der LHD leiden. In dem Balken sind die genauen Prozentwerte angegeben.

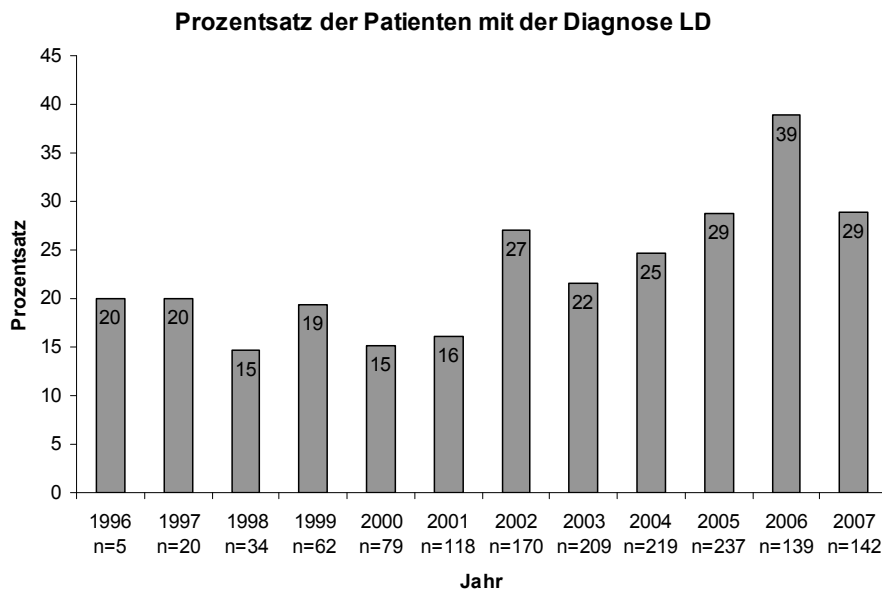


Abbildung 7: Prozentsatz der Patienten mit LD

LD = lung disease. Prozentsatz aller Patienten mit der Diagnose WHO-Gruppe 3 pro Jahr. Die X-Achse zeigt die Jahre von 1996 bis 2007 und die Anzahl der Patienten (n) in absoluten Zahlen, die Y-Achse den Prozentsatz der Patienten die an der LD leiden. In dem Balken sind die genauen Prozentwerte angegeben

Prozentsatz der Patienten mit thromboembolischer Ätiologie

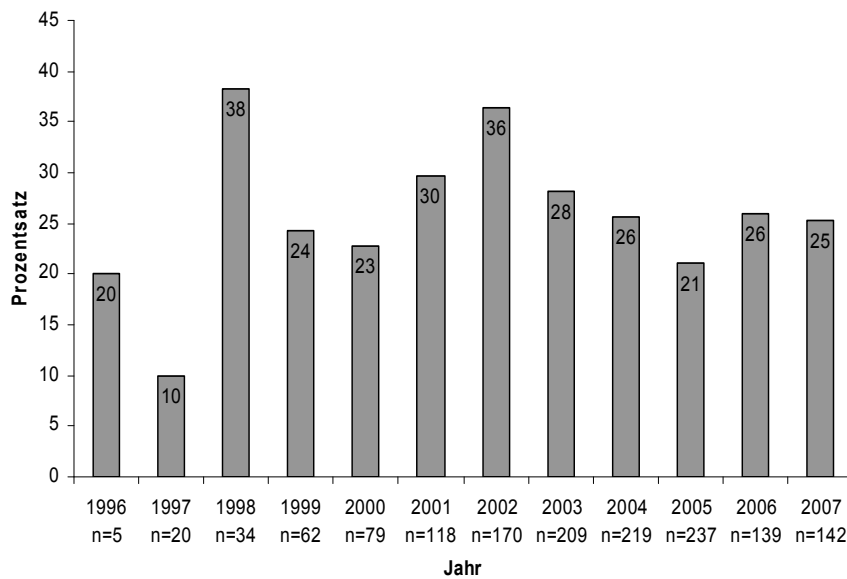


Abbildung 8: Prozentsatz der Patienten mit thromboembolischer Ätiologie

Prozentsatz aller Patienten mit der Diagnose WHO-Gruppe 4 pro Jahr. Die X-Achse zeigt die Jahre von 1996 bis 2007 und die Anzahl der Patienten (n) in absoluten Zahlen, die Y-Achse den Prozentsatz der Patienten die an der thromboembolischen Ätiologie leiden. In dem Balken sind die genauen Prozentwerte angegeben.

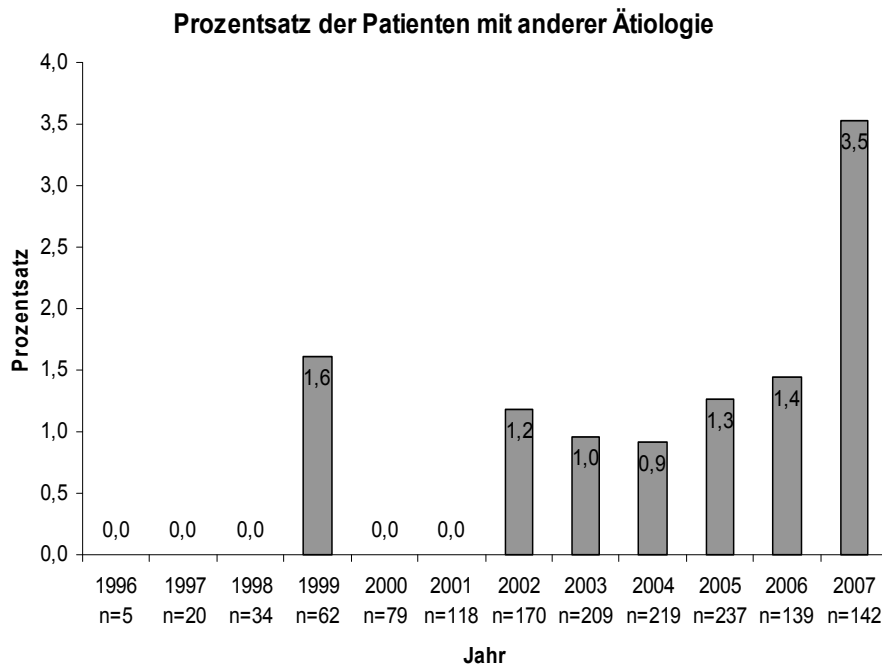


Abbildung 9: Prozentsatz der Patienten mit anderer Ätiologie

Prozentsatz aller Patienten mit der Diagnose WHO-Gruppe 5 pro Jahr. Die X-Achse zeigt die Jahre von 1996 bis 2007 und die Anzahl der Patienten (n) in absoluten Zahlen, die Y-Achse den Prozentsatz der Patienten die an den Anderen Ätiologien leiden. In dem Balken sind die genauen Prozentwerte angegeben

Der Anteil der PAH verglichen mit den anderen vier Ätiologien fällt von 60 % im Jahr 1996 ab auf unter die Hälfte in den Jahren 2006 und 2007 mit 27 %. Nach einer Plateauphase in 1998 und 1999 von 47 % steigt die Anzahl der Patienten in 2000 noch einmal an auf 56 % um anschließend bis zum Jahr 2006 kontinuierlich abzufallen. Im Jahre 2002 erkennt man einen starken Rückgang auf 30 %.

Die Ätiologie der dagegen ansteigenden LHD wird erst ab dem Jahr 1999 diagnostiziert. Sie erreicht in den Jahren 2004, 2005 und 2007 mit 15 % – 16 % ihren höchsten Stand und mit 5 % im Jahr 2005 ihren niedrigsten Wert. Im Jahr 2006 ist die Zahl der Patienten auffallend gering mit 7 % verglichen mit den Vor- und dem Folgejahr.

Ansteigend ist auch die Diagnose der LD. Sie schwankt in den Jahren von 1996 und 2001 zwischen 15 und 20 %. Von 2003 bis 2004 steigt die Anzahl der Diagnosen von 22 % bis 39 % stetig an. Peaks finden sich in den Jahren 2002 mit 27 % und 2006 mit 39 %. Das letzte Jahr der Auswertung (2007) führt wieder zu einem Rückgang auf 29 % wie im Jahr 2005.

Der Prozentsatz an Patienten mit thromboembolischer Ätiologie hat seinen Tiefstand von 10 % im Jahre 1997 und ein Jahr darauf einen Höchststand mit 38 % erreicht. Auch um das Jahr 2002 liegen erhöhte Prozentsätze vor, während um das Jahr 2005 die Zahlen geringer sind.

Die Gruppe der anderen Ätiologien wird bis zum Jahr 2002 mit einer Ausnahme im Jahr 1999 von 1,6 % nicht diagnostiziert. Ihr Anteil bleibt auch bis zum Jahr 2006 weiterhin gering mit Werten bis zu 1,4 %. Erst im Jahr 2007 steigt die Anzahl der Patienten auf den Höchstwert von 3,5 % an.

Tabelle 2: Vergleich der 5 Hauptätiologien der PH pro Jahr von 1996 bis 2007 in %

In %	PAH	Left heart disease	Lung disease/hypoxemia	Thromboembolisch	andere Ursachen
1996	60	0	20	20	0
1997	70	0	20	10	0
1998	47	0	15	38	0
1999	47	8	19	24	2
2000	56	6	15	23	0
2001	46	8	16	30	0
2002	30	5	27	36	1
2003	39	10	22	28	1
2004	34	15	25	26	1
2005	33	16	29	21	1
2006	27	7	39	26	1
2007	27	15	29	25	4

Das Jahr 1999 ist das erste, in dem alle Ätiologien vorliegen.

In allen Jahren außer in 2002, 2006 und 2007 stellt die PAH den größten Anteil an Ätiologien. Über den ganzen Zeitraum hat sie einen Anteil von 36 %. Nur in 2002

wird sie von der thromboembolischen Ätiologie überholt und in den Jahren 2006 und 2007 sind die Prozentsätze für LD höher.

Die zweithäufigste Ätiologie über die Jahre ist die thromboembolische mit 27 %. Sie wird nur in den Jahren 1997 und 2005 - 2007 von der LD auf den dritten Platz verwiesen. Diese stellt in den Jahren 1996, 1998 – 2004 die dritthäufigste Ätiologie mit 25 % dar. Herzerkrankungen werden erst ab dem Jahr 1999 diagnostiziert und stellen die vierthäufigste Ätiologie mit 11 % vor der kleinsten Gruppe der anderen Ätiologien mit 1 % dar.

Im Jahr 2007 machen PAH, LD und thromboembolische Ätiologie 81 % der Diagnosen aus. In den Jahren 1996 bis 1998 waren es 100 %.

Häufigkeit der 5 Hauptgruppen der PH über den Zeitraum von 1996 bis 2007

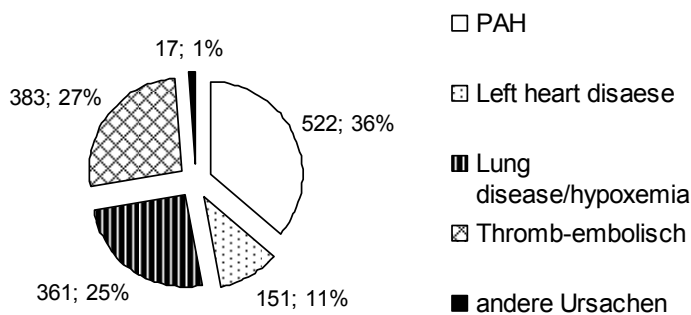


Abbildung 10: Häufigkeit der 5 Hauptgruppen der PH über den Zeitraum von 1996 bis 2007

Die Häufigkeitsverteilung aller Patienten der PH-Ambulanz Gießen über die 5 Hauptgruppen der PH (PAH = weiß, LHD = gepunktet, LD = gestreift, thromboembolisch = kariert, andere Ursachen = schwarz). Absolute und relative Zahlen über den Zeitraum von 1996 – 2007. Die Patienten der unklaren Ätiologie der Gruppe 1 (n = 66 Patienten) sind in der Graphik nicht mit einbezogen.

Die PAH stellt mit 36 % aller Patienten die größte Ätiologiegruppe über alle Jahre dar. Mit je 25 und 27 % sind in den Gruppen der thromboembolischen Ätiologie und LD ähnlich viele Patienten diagnostiziert. Die wenigsten Patienten sind mit 1 % der Gruppe Andere Ursachen zugeteilt.

3.2.2.4 Ätiologie der PAH-Patienten

Ätiologie der PAH über den Zeitraum von 1996 bis 2007

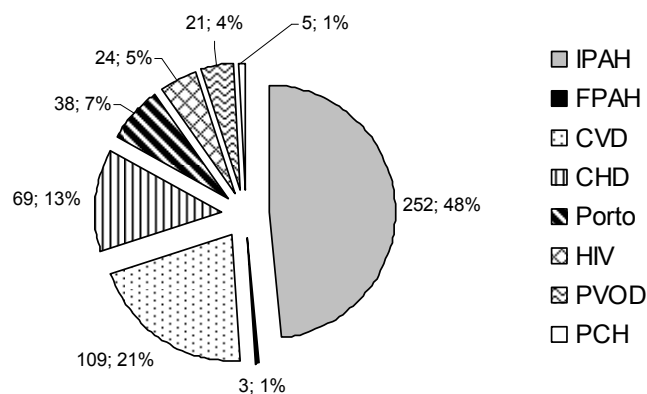


Abbildung 11: Ätiologie der PAH über den Zeitraum von 1996 bis 2007

Ätiologieverteilung der WHO-Gruppe 1, PAH (IPAH = grau, FPAH = schwarz, CVD = gepunktet, CHD = gestreift, Porto = fett gestreift, HIV = kariert, PVOD = wellig, PCH = weiß) über den Zeitraum von 1996 – 2007 in % und absoluten Zahlen. Die PAH-Patienten unklarer Genese (n=66) werden in der Graphik nicht extra aufgeführt.

Tabelle 3: Prozentuale Verteilung der verschiedenen Ätiologien der WHO-Gruppe 1 (PAH-Subgruppe) für jedes einzelne Jahr von 1996 bis 2007

In %	FPAH	PCH	PVOD	HIV	Porto	CHD	CVD	IPAH
1996	0	0	0	0	0	0	33,3	66,7
1997	0	0	0	7,7	0	0	7,7	84,6
1998	6,3	0	0	12,5	0	0	18,8	62,5
1999	3,4	0	3,4	3,4	24,1	3,4	10,3	51,7
2000	0	0	0	2,3	6,8	25	25	40,9

2001	1,9	1,9	1,9	5,8	0	17,3	26,9	44,2
2002	0	0	3,2	4,8	11,1	12,7	22,2	46
2003	0	0	4,4	2,2	8,8	15,4	27,5	41,8
2004	0	0	3,7	2,4	4,9	18,3	15,9	54,9
2005	0	7,4	7,4	11,1	7,4	16,7	18,5	31,5
2006	0	0	4,5	4,5	11,4	0	20,5	59,1
2007	0	0	13,3	3,3	0	6,7	16,7	60

Die Ätiologie der IPAH hat jedes Jahr den höchsten Prozentsatz. Mit insgesamt 48 % über den ganzen Zeitraum stellt sie die häufigste Diagnose dar. Die FPAH kommt nur in den Jahren 1998, 1999 und 2001 vor und erreicht dabei im Jahre 1998 mit 6,3 % ihren Höchststand. Über den ganzen Zeitraum gesehen macht sie 1 % der PAH-Ätiologien aus. HIV-Patienten kommen erst ab 1997 vor, treten aber dann in jedem Jahr auf und machen 5 % der Diagnosen aus. Die Ätiologie der CVD (21 % über den gesamten Zeitraum) kommt in jedem Jahr vor und stellt mit der PAH zusammen im Jahr 1996 die beiden einzigen diagnostizierten Ätiologien dar. 2001 und 2005 sind die beiden einzigen Jahre in denen die Diagnose PCH vorkommt, sie hat daher nur einen geringen Anteil von 1 % über den Zeitraum von 1996 bis 2007. Ein portaler Hochdruck wurde bei 7 % der Patienten diagnostiziert. Ein breites Spektrum an Diagnosen gab es in den Jahren 2005 mit allen Diagnosen außer der FPAH und 1999 mit allen Diagnosen bis auf die PCH. Die CHD macht 13 % der Ätiologien über den gesamten Zeitraum aus.

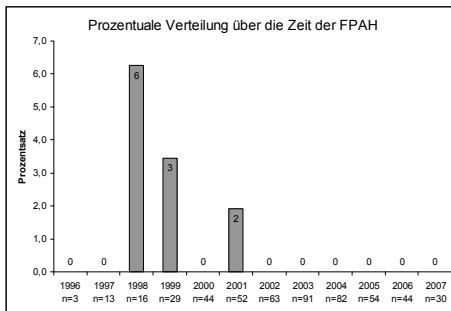


Abb. 12

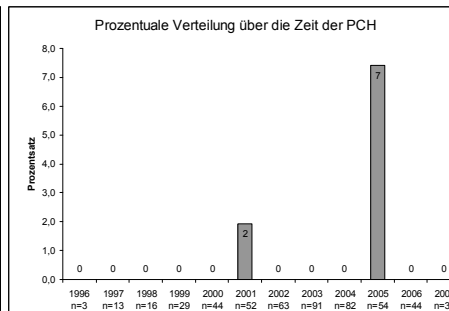


Abb. 13

Abbildung 12: Prozentuale Verteilung über die Zeit der FPAH

Prozentuale Verteilung über die Subätiologie FPAH (familiäre Form der PH) der WHO-Gruppe 1. Die X-Achse zeigt die Jahre und die Patientenzahl n. Die Y-Achse zeigt den Prozentsatz der Ätiologie. Im Balken selbst der genaue Prozentsatz.

Abbildung 13: Prozentuale Verteilung über die Zeit der PCH

Prozentuale Verteilung über die Subätiologie PCH (pulmonal-kapilläre Hämangiomatose) der WHO-Gruppe 1. Die X-Achse zeigt die Jahre und die Patientenzahl n. Die Y-Achse zeigt den Prozentsatz der Ätiologie. Im Balken selbst der genaue Prozentsatz.

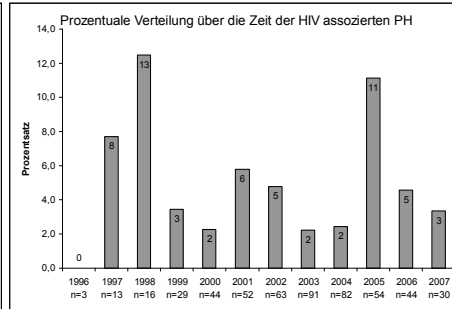
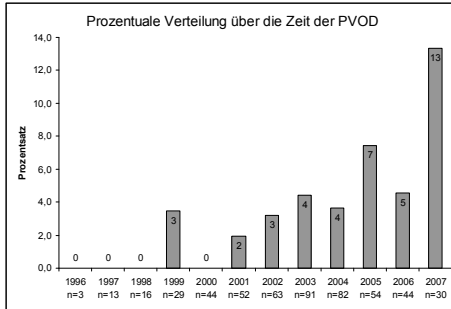


Abb. 14

Abb. 15

Abbildung 14: Prozentuale Verteilung über die Subätiologie PVOD (pulmonale veno-okklusive Erkrankung) der WHO-Gruppe 1. Die X-Achse zeigt die Jahre und die Patientenzahl n. Die Y-Achse zeigt den Prozentsatz der Ätiologie. Im Balken selbst der genaue Prozentsatz.

Abbildung 15: Prozentuale Verteilung über die Subätiologie der HIV-assoziierten PH der WHO-Gruppe 1. Die X-Achse zeigt die Jahre und die Patientenzahl n. Die Y-Achse zeigt den Prozentsatz der Ätiologie. Im Balken selbst der genaue Prozentsatz.

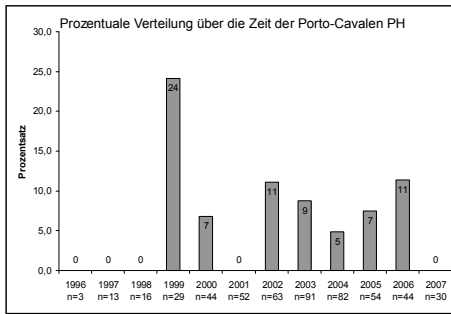


Abb. 16

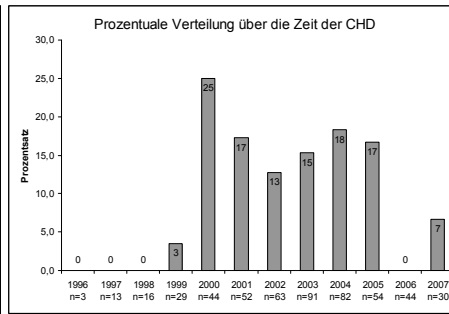


Abb. 17

Abbildung 16: Prozentuale Verteilung über die portopulmonale Subätiologie der WHO-Gruppe 1. Die X-Achse zeigt die Jahre und die Patientenanzahl n. Die Y-Achse zeigt den Prozentsatz der Ätiologie. Im Balken selbst der genaue Prozentsatz.

Abbildung 17: Prozentuale Verteilung über die Subätiologie CHD (kongenitale systemisch-pulmonale-shunts) der WHO-Gruppe 1. Die X-Achse zeigt die Jahre und die Patientenanzahl n. Die Y-Achse zeigt den Prozentsatz der Ätiologie. Im Balken selbst der genaue Prozentsatz.

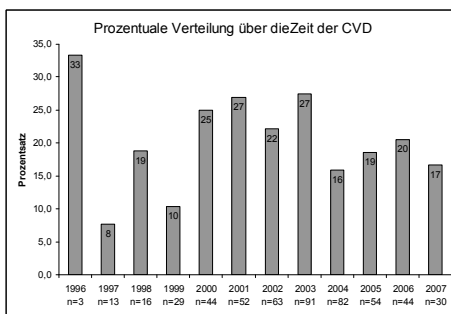


Abb. 18

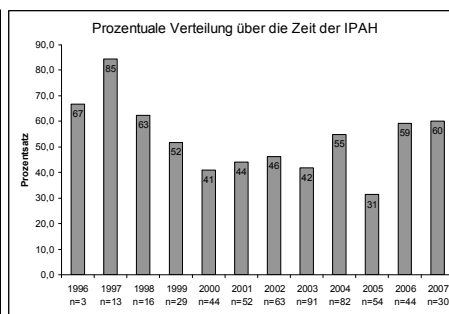


Abb. 19

Abbildung 18: Prozentuale Verteilung über die Zeit der CVD (Kollagenosen) Prozentuale Verteilung über die Subätiologie CVD der WHO-Gruppe 1. Die X-Achse zeigt die Jahre und die Patientenanzahl n. Die Y-Achse zeigt den Prozentsatz der Ätiologie. Im Balken selbst der genaue Prozentsatz.

Abbildung 19: Prozentuale Verteilung über die Zeit der IPAH (idiopathische Form) Prozentuale Verteilung über die Subätiologie IPAH der WHO-Gruppe 1. Die X-Achse zeigt die Jahre und die Patientenanzahl n. Die Y-Achse zeigt den Prozentsatz der Ätiologie. Im Balken selbst der genaue Prozentsatz.

Die meisten Ätiologien treten zunächst mit hohen Werten auf, um dann in mindestens dem ersten Folgejahr abzunehmen. So verringert sich deutlich der Prozentsatz der CVD, der portalen Hypertension, der PVOD und der FPAH. Bei der IPAH, CHD und HIV-Patienten ist es genau umgekehrt. Hier steigt der Prozentsatz vom ersten diagnostizierten Jahr auf einen hohen Peak im Folgejahr.

Der Prozentsatz der IPAH nahm von 1997 bis ins Jahr 2000 von 85 % bis zu 41 % ab. Dieses Niveau blieb ungefähr gleich bis ins Jahr 2003. Danach stieg diese Ätiologie der PH wieder an, um in den Jahren 2006 und 2007 konstant bei ca. 60 % zu bleiben. Ein starker Rückgang auf 31 % zeigt das Jahr 2005.

Die FPAH kommt als Ätiologie nicht oft vor. Nur in den Jahren 1998, 1999 und 2001 gibt es Patienten mit dieser Diagnose, die über diese Zeit einen Rückgang von 8 % auf 2 % aufweist.

Unregelmäßig schwankende Werte gibt es bei der CVD, deren Werte mit einem Peak von 33 % im Jahr 1996 beginnen. Von 1997 bis 2007 ist insgesamt eine Zunahme zu sehen.

Erst im Jahr 1999 taucht die Diagnose CHD auf und hat fast zu Beginn im Jahr 2000 mit 25 % einen Peak. Dieser fällt 2002 wieder ab. Von 2003 bis 2005 existiert ein Niveau zwischen 15 % - 18 %. Im Jahr 2006 tritt die Diagnose nicht auf.

Auch die Porto-pulmonale Ätiologie hat ihre höchsten Werte in ihrem ersten Jahr 1999. Der niedrigste Wert wird mit 5 % im Jahr 2004 erreicht, in 2001 und 2007 werden keine Patienten mit dieser Ätiologie diagnostiziert.

Die ersten Patienten mit HIV-Ätiologie treten erst 1997 auf. In 1998 und 2005 sind jeweils Peaks von 11 % und 13 % zu verzeichnen. In den übrigen Jahren schwanken die Werte zwischen 2 % und 5 %.

PVOD tritt erst ab 1999 auf und steigt dann bis zu einem Peak in 2007 an.

Die PCH wird als Ätiologie nur in den Jahren 2001 mit 2 % und 2005 mit 7 % diagnostiziert.

3.2.3 Medikamente

3.2.3.1 Medikation aller Patienten

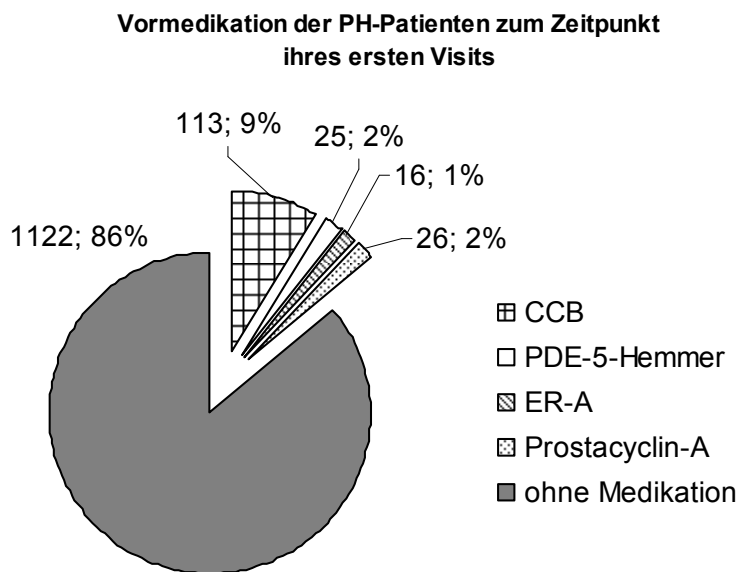


Abbildung 20: Vormedikation der PH-Patienten zum Zeitpunkt ihres ersten Visits
Spezielle Vormedikation aller PH-Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung in der PH-Ambulanz Gießen. In absoluten Zahlen und prozentual über die Jahre von 2001 bis 2007. Nur Patienten mit definierter funktioneller Klassifikation der WHO sind berücksichtigt. (Kariert Calcium-Kanal-Blocker (CCB), weiß Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer), gestreift Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ER-A), gepunktet Prostacyclin-Agonisten (Prostacyclin-A), grau ohne Medikation).

Über den kompletten Zeitraum von 2001 – 2007 gesehen kamen die meisten Patienten (86 %) ohne medikamentöse Vorbehandlung. Wenn bereits eine Vormedikation vorhanden war, bestand sie meistens aus CCB, was bei 9 % der Patienten der Fall war. An zweiter und dritter Stelle standen die Prostacyclin-Analoga mit 26 % und die PDE-5-Hemmer mit 25 %. Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten stellten mit 1 % die am seltensten vorkommende Medikation dar.



Abbildung 21: Prozentsatz der Patienten, die bei ihrem ersten Visit bereits mit einem CA-Antagonisten therapiert wurden

Prozentsatz der Patienten über die Jahre von 2001 bis 2007 die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits mit einem Calcium-Canal-Blocker vorthherapiert waren. Die Y-Achse zeigt das Jahr, die X-Achse die Prozentangabe der therapierten Patienten. Über den Balken steht der genaue Prozentsatz.

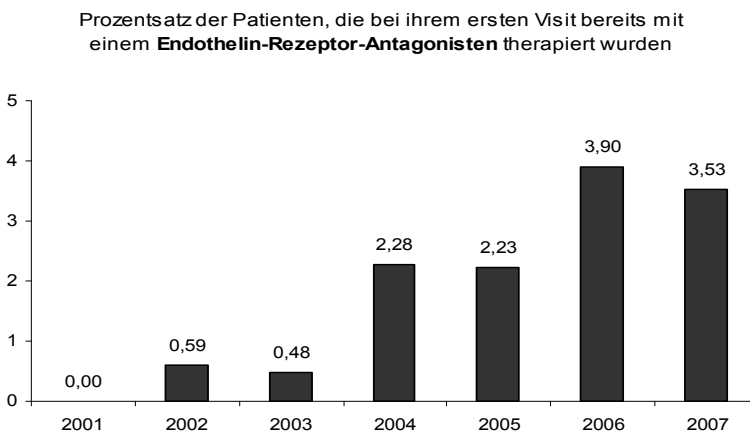


Abbildung 22: Prozentsatz der Patienten, die bei ihrem ersten Visit bereits mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagoisten therapiert wurden

Prozentsatz der Patienten über die Jahre von 2001 bis 2007 die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten vorthherapiert

waren. Die Y-Achse zeigt das Jahr, die X-Achse die Prozentangabe der therapierten Patienten. Über den Balken steht der genaue Prozentsatz.

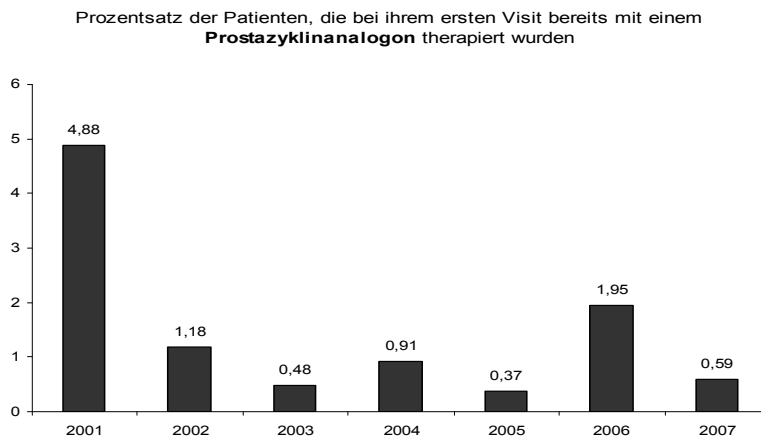


Abbildung 23: Prozentsatz der Patienten, die bei ihrem ersten Visit bereits mit einem Prostazyklinanalogon therapiert wurden

Prozentsatz der Patienten über die Jahre von 2001 bis 2007 die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits mit einem Prostacyclin-Analogon vorthherapiert waren. Die Y-Achse zeigt das Jahr, die X-Achse die Prozentangabe der therapierten Patienten. Über den Balken steht der genaue Prozentsatz.

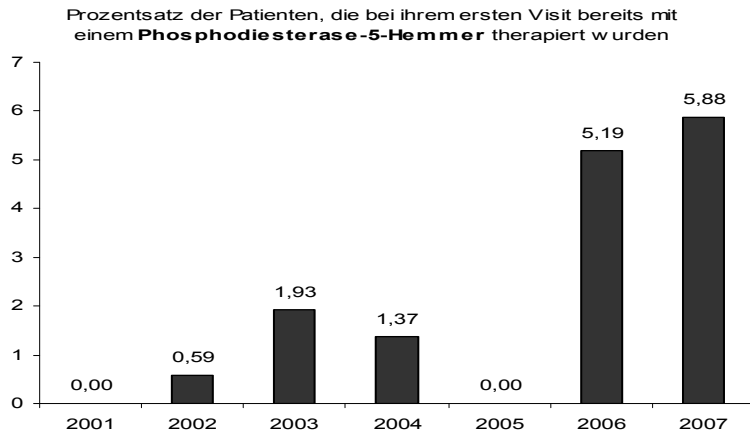


Abbildung 24: Prozentsatz der Patienten, die bei ihrem ersten Visit bereits mit einem PDE-5-Hemmer therapiert wurden

Prozentsatz der Patienten über die Jahre von 2001 bis 2007 die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits mit einem PDE-5-Hemmer vortherapiert waren. Die Y-Achse zeigt das Jahr, die X-Achse die Prozentangabe der therapierten Patienten. Über den Balken steht der genaue Prozentsatz.

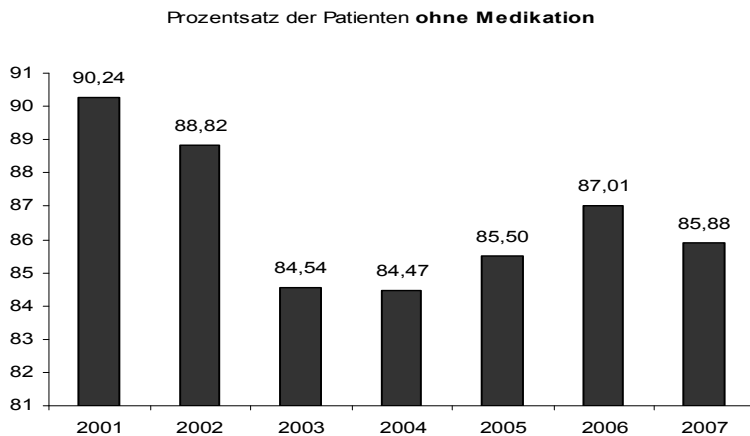


Abbildung 25: Prozentsatz der Patienten ohne Medikation

Prozentsatz der Patienten über die Jahre von 2001 bis 2007 die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nicht vortherapiert waren. Die Y-Achse zeigt das Jahr, die X-Achse die Prozentangabe der therapierten Patienten. Über den Balken steht der genaue Prozentsatz.

Die überwiegende Zahl an Patienten kam ohne Vortherapie. Vor allem in den Jahren 2001 und 2002 war ihr Prozentsatz mit 90,24 % und 88,82 % am höchsten. In den Jahren 2003 und 2004 kamen um die 84 % der Patienten ohne Vormedikation, d. h. in diesen zwei Jahren kamen die meisten Patienten die schon vorbehandelt waren. Die am meisten verordneten Medikament in den beide Jahren sind in 2003 die CCB und die PDE-5 Antagonisten und im Jahr 2004 Prostazyklinanaloga, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und die CCB mit einem leichten Rückgang zum Vorjahr. Die Zahl der unbehandelten Patienten stieg in den nächsten zwei Jahren wieder an um in 2007 leicht abzufallen.

Die Zahl an Patienten die mit einem PDE-5-Antagonisten behandelt wurde stieg vor allem in den Jahren 2006 und 2007 auf knapp über 5 % an. Von 2001 bis 2005 kamen zwischen 0 und 1,93 % aller Patienten mit dieser Medikation.

Mit Prostazyklinanaloga vorbehandelte Patienten kamen besonders oft in 2001 mit 4,88 %. In allen darauf folgenden Jahren konnte dieser Wert nicht mehr erreicht werden, sondern blieb zwischen 0,48 % und 1,95

Ca-Antagonisten stiegen von 2001 (4,88 %) bis 2003 (12,56 %) und blieben auf ungefähr diesem Niveau bis 2005. Ab 2006 kam es zu einem steilen Rückgang auf 1,95 % in 2006 und 4,12 % in 2007. Damit sind sie die über die Zeitspanne gesehen am meisten verordneten Medikamente.

Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten stiegen alle 2 Jahre leicht an und blieben dann für diese 2 Jahre annähernd konstant mit leichtem Abfall im zweiten Jahr. So nahmen sie ab 2002 mit einem Prozentsatz von 0,59 % kontinuierlich zu bis ins Jahr 2006 mit 3,53 %.

Tabelle 4: Spezielle Vormedikation aller 5 Hauptätiologien

Spezielle Vormedikation (Calcium-Antagonisten, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostazyclinanaloga, Phosphodiesterase-5-Hemmer, ohne Medikation) aller 5 Hauptätiologien zum Zeitpunkt der Erstvorstellung pro Jahr von 2001 bis 2007 in %.

%	CA- Antagonisten	Endoth.-Rezept.- Antagonisten	Prostazyklin- analoga	PDE5- Antagonisten	Patienten ohne Medikation
2001	4,88	0,00	4,88	0,00	90,24
2002	8,82	0,59	1,18	0,59	88,82
2003	12,56	0,48	0,48	1,93	84,54
2004	10,96	2,28	0,91	1,37	84,47
2005	11,90	2,23	0,37	0,00	85,50
2006	1,95	3,90	1,95	5,19	87,01
2007	4,12	3,53	0,59	5,88	85,88

Im Jahr 2002 sind zum ersten Mal alle Medikamentengruppen in der Vortherapie vorhanden. In jedem Jahr kommen Patienten die mit Ca-Antagonisten oder Prostazyklinanaloga behandelt sind. Die anderen Medikamente kommen nicht durchgehend in jedem Jahr von 2001 bis 2007 vor.

3.2.3.2 Medikation der PAH-Patienten

Von 588 PAH-Patienten konnte rückwirkend die Medikation erfasst werden:

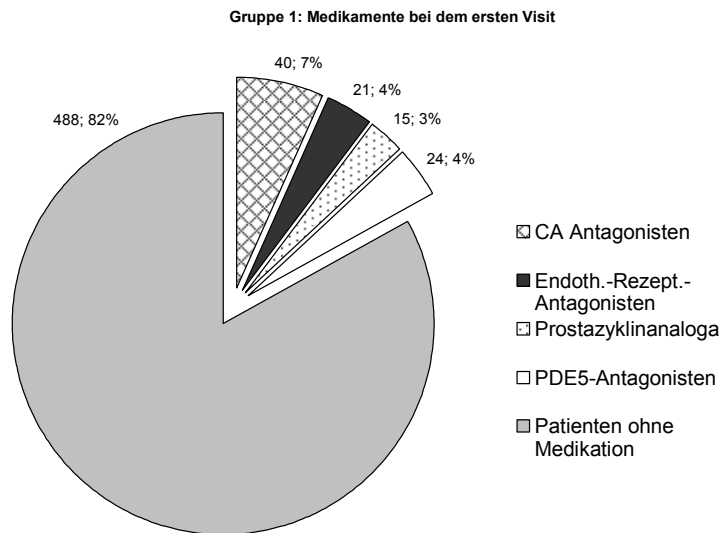


Abbildung 26: Gruppe 1, Medikation bei dem ersten Visit

Häufigkeitsverteilung der speziellen PH-Medikation von Ca-Antagonisten (kariert), Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (schwarz), Phosphodiesterase-5-Hemmer (weiß) und Patienten ohne Medikation (grau) in % und absoluten Zahlen der WHO-Gruppe 1 (PAH) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

Die meisten der Patienten kamen ohne spezielle Medikation und machten 84 % aus.

Ca-Antagonisten bekamen mit 7 % die meisten Patienten. Dem folgten die PDE-5-Hemmer mit 4 % und die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten mit 3 %. Am seltensten waren die Patienten mit Prostazyklinanaloga vortherapiert (2 %). Diese Häufigkeitsverteilung der Medikamente in der Therapie der PAH weicht damit von der oben gezeigten Vortherapie aller PH-Patienten ab, bei denen die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten am seltensten in der Vortherapie zu finden waren. Bei beiden Kollektiven stellen die CCB die größte Medikamentengruppe dar.

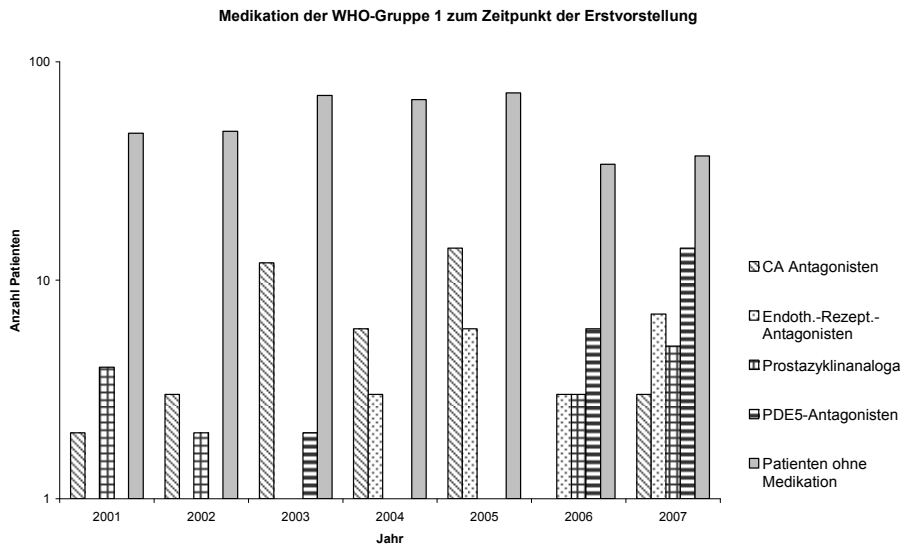


Abbildung 27: Medikation der WHO-Gruppe 1 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung
 Mit spezifischer PH-Medikation vortheraierte Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Ca-Antagonisten quer gestreift, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten gepunktet, Prostazyklin-Analoga kariert, Phosphodiesterase-5-Hemmer fett gestreift, Patienten ohne Medikation grau) der WHO-Gruppe 1 (PAH) pro Jahr. Die X-Achse zeigt die Jahre von 2001 bis 2007, die Y-Achse zeigt in logarithmischer Darstellung die Häufigkeit der verschiedenen Medikamente.

Vor dem Jahr 2000 gibt es kaum Daten zu Vormedikationen.

In 2001 sind Patienten mit Ca-Antagonisten und Prostazyklinanaloga (verschwinden in den Jahren 2003 – 2005) therapiert. Die Ca-Antagonisten sinken nach 2005 wieder ab, von 2002 – 2005 sind sie die am häufigsten gegebene Medikamentengruppe.

Ab 2002 kommen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten mit dazu die 2007 ihren höchsten Stand erreichen und PDE-5 Hemmer, welche in letzten 2 Jahren (06 und 07) von allen Medikamenten am meisten gegeben werden.

2001 waren die Patienten am meisten mit Prostazyklinanaloga vorbehandelt. Dieses Medikament zeigte einen Rückgang in 2003 – 2005 und erreicht in 2007 seinen höchsten Stand.

3.2.4 Schwere der Erkrankung

3.2.4.1 Funktionelle Klassifikation der WHO aller Patienten

Funktionelle Klassifikation der WHO der PH-Patienten zum Zeitpunkt des ersten Visits über die Jahre 1996 bis

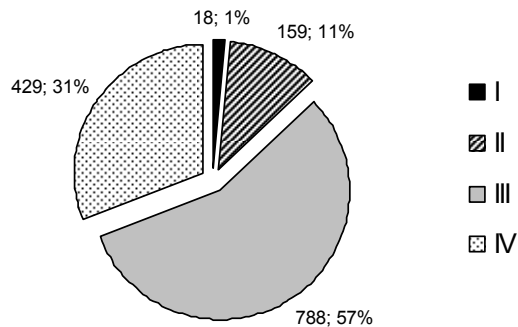


Abbildung 28: funktionelle Klassifikation der WHO der PH-Patienten zum Zeitpunkt des ersten Visits

Häufigkeitsverteilung der 4 WHO-Klassen aller Patienten der PH-Ambulanz Gießen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung über die Jahre 1996 – 2007 in Prozent und absoluten Zahlen. (schwarz: WHO I, gestreift: WHO II, grau: WHO III, gepunktet: WHO IV)

Über den Zeitraum der Datenerhebung kamen die meisten PH-Patienten mit 57 % im WHO-Stadium III. In 31 % der Fälle waren die Patienten schon im funktionellen WHO Stadium IV. Das heißt, über $\frac{3}{4}$ der Patienten kamen im funktionellen WHO-Stadium III bis IV. Im WHO Stadium II kamen 11 %, und keine Symptome und somit WHO Stadium I hatten nur 1 % der Patienten.

Durchschnittswert der funktionellen Klassifikation der WHO beim ersten Visit

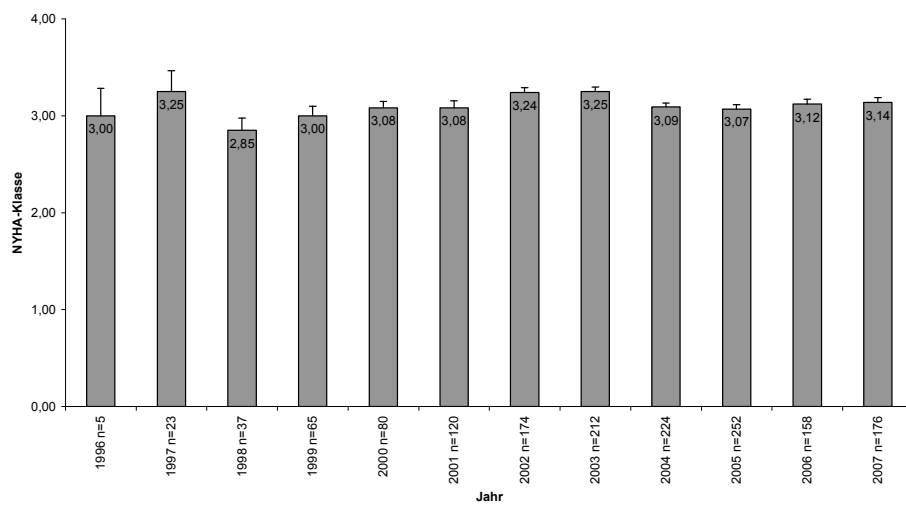
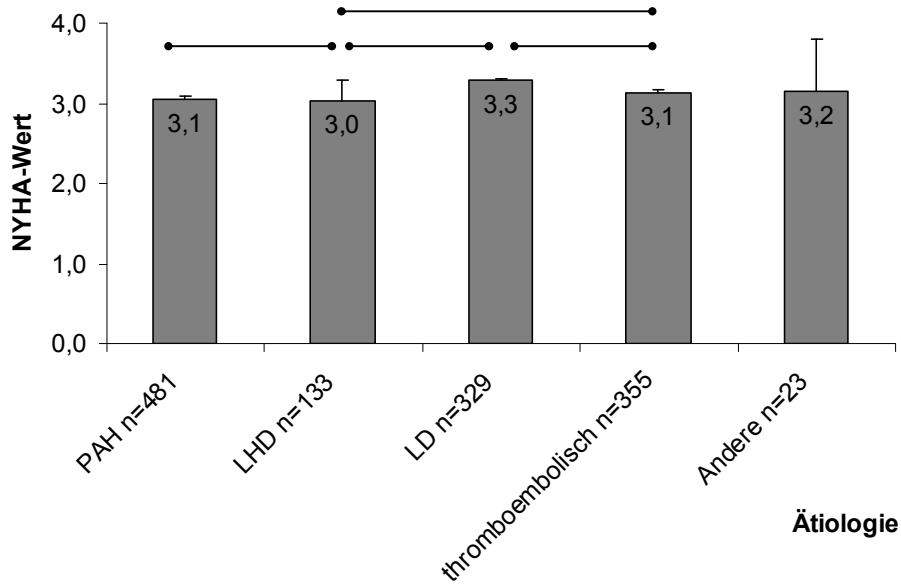


Abbildung 29: Durchschnittswert der funktionellen Klassifikation der WHO beim ersten Visit

Durchschnittliche WHO-Klasse aller 5 PH-Hauptetiologien in jedem Jahr von 1996 bis 2007 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Die X-Achse zeigt das jeweilige Jahr und die Anzahl an Patienten (n). Die Y-Achse zeigt die WHO-Klasse. Im Balken steht die genaue WHO-Zahl. Standardfehler angegeben.

Die WHO-Klasse aller PH-Patienten liegt im Mittel über dem Zeitraum von 1996 bis 2007 in jedem Jahr um 3. 1998 weist sie mit einem Mittelwert von 2,85 den niedrigsten Wert auf. Dies ist das einzige Jahr, in dem eine WHO-Klasse unter 3 vorkommt. In den zwei Jahren 1997 und 2003 liegt sie mit je 3,25 am höchsten.

WHO-Stadium-Werte der 5 Hauptgruppen der PH



● — ● signifikante Unterschiede,

Abbildung 30: funktionellen Klassifikation der WHO der 5 Hauptätiologien der PH Werte der Funktionellen Klassifikation der WHO der 5 Hauptätiologien (PAH, LHD, LD, thromboembolische Ätiologie und Andere) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die vier funktionellen Klassifikationen der WHO. Standardfehler angegeben, in dem Balken die jeweilige genaue funktionelle Klassifikation der WHO. Die Ätiologien mit signifikanten Unterschieden zueinander sind durch die Linie gekennzeichnet.

$p \leq 0,05$

Bei allen 5 Hauptgruppen liegt die funktionellen Klassifikation der WHO im Wert um 3. Mit einer funktionellen Klassifikation der WHO von 3,0 weisen die LHD den geringsten Wert auf. Der höchste Wert wird mit 3,3 von der Ätiologie der LD erreicht.

Signifikante Unterschiede in der funktionellen Klassifikation der WHO ergaben sich im Vergleich von PAH zu LHD, von LHD zu LD, von LHD zu thromboembolischer Ätiologie und von LD zu thromboembolischer Ätiologie.

3.2.4.2 Funktionelle Klassifikation der WHO - PAH-Patienten

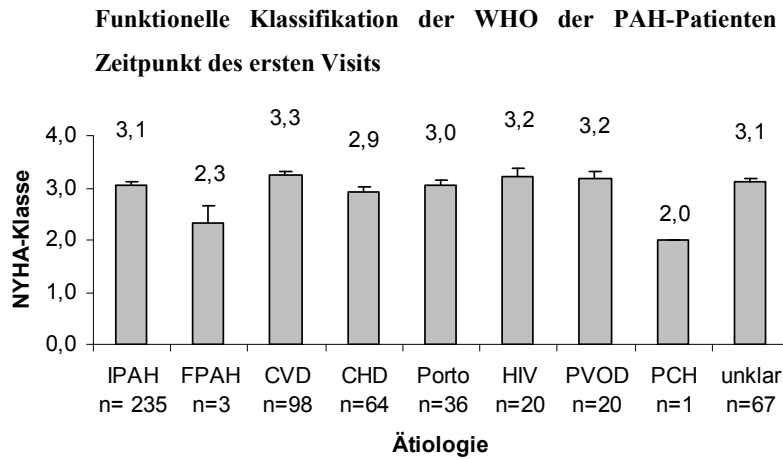


Abbildung 31: Funktionelle Klassifikation der WHO der PAH-Patienten zum Zeitpunkt des ersten Visits

Funktionelle Klassifikation der WHO der WHO-Gruppe 1 (PAH) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nach PAH-Subgruppen sortiert. Die Y-Achse zeigt die jeweilige Subgruppe (IPAH, FPAH, CVD, CHD, Porto, HIV, PVOD, PCH und unklare Ätiologie) mit Patientenanzahl (n). Die X-Achse zeigt die dazugehörige durchschnittliche funktionelle Klassifikation der WHO. Über dem Balken die jeweils genaue Klassifikation. Standardfehler angegeben.

Die Patienten der PAH kommen pro Subgruppe gesehen im Mittel im WHO-Stadium III. Der höchste Wert liegt mit 3,3 bei der Ätiologie der CVD. Abgesehen von der PCH und der FPAH, die nur eine geringe Anzahl an Patienten vorweisen, hat die CHD den geringsten Wert der funktionellen Klassifikation der WHO.

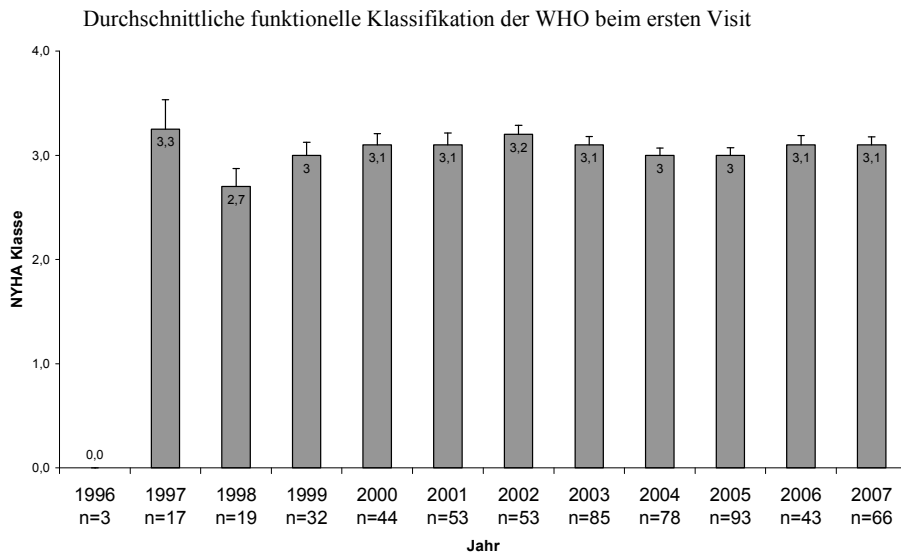


Abbildung 32: Durchschnittliche funktionelle Klassifikation der WHO beim ersten Visit

Die durchschnittliche funktionelle Klassifikation der WHO der WHO-Gruppe 1 (PAH-Patienten) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung pro Jahr von 1996 bis 2007. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das Jahr und die Patientenzahl (n). Die Y-Achse zeigt die 4 funktionellen Klassifikationen der WHO. Im Balken die genaue Zahl.

Wie bei dem Diagramm der PAH-Patienten liegt hier auch der Wert der funktionellen Klassifikation nach WHO um 3. Nur im Jahr 1998 ist er mit 2,7 etwas geringer.

3.2.4.3 6-Minuten-Gehtest aller Patienten

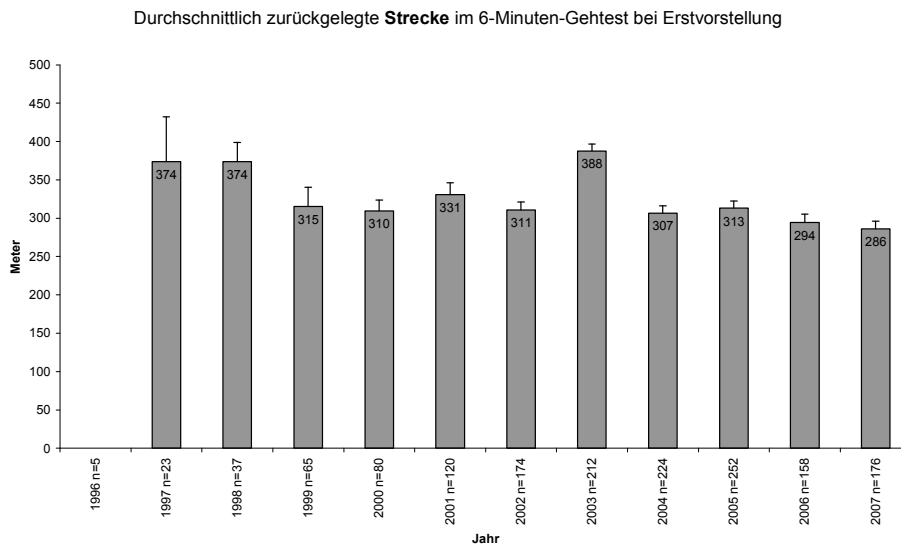


Abbildung 33: Durchschnittlich zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest bei Erstvorstellung

Strecke des 6MWT aller Patienten über die Jahre 1996 bis 2007. Standardfehler angegeben. Die Y-Achse zeigt das jeweilige Jahr und die Patientenanzahl (n). Die X-Achse zeigt die zurückgelegten Meter. Im Balken selbst steht die genaue Anzahl an Metern.

Daten zum 6MWT lagen erst ab 1997 vor. Über die Jahre gesehen nimmt die Wegstrecke die Patienten zum Zeitpunkt des ersten Visits laufen können ab. In den Anfangsjahren 1997 und 1998 lag die Strecke bei durchschnittlich 374 m. Im Jahr 2006 sinkt die Zahl erstmals knapp unter 300 m, was sich im darauf folgenden Jahr mit einem weiteren Absinken fortsetzt. Einen Anstieg gibt es nur im Jahr 2003, in dem ein Peak von 388 m vorliegt.

Strecke im 6MWT aller Patienten bei Erstvorstellung

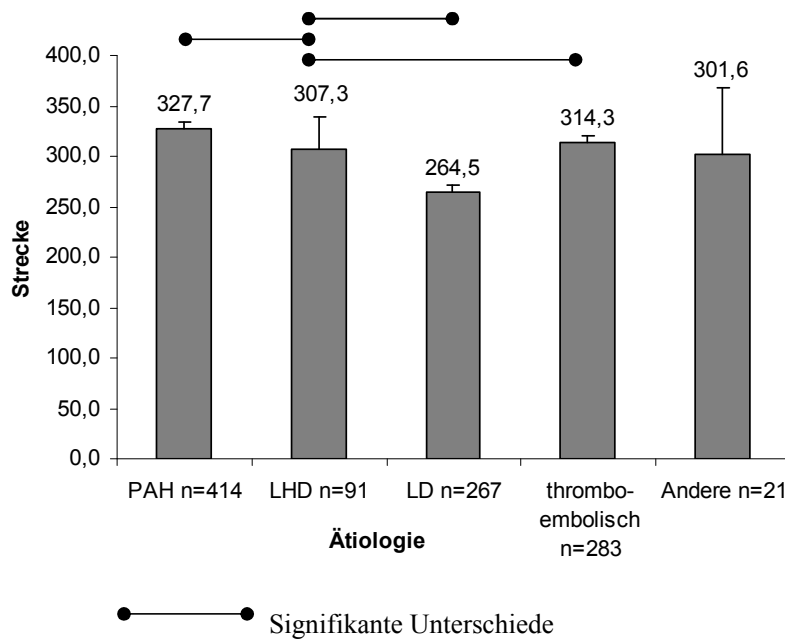


Abbildung 34: Strecke im 6MWT aller Patienten bei Erstvorstellung

Strecke im 6-Minuten-Gehtest der 5 Hauptgruppen der PH zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die 5 Ätiologien der PH (PAH, LHD, LD, thromboembolisch, Andere) und die Patientenanzahl (n). Die Y-Achse zeigt die zurückgelegte Anzahl an Metern. Über dem Balken die genaue Anzahl an Metern. Signifikante Unterschiede durch Linie gekennzeichnet. $p \leq 0,05$. Von 460 Patienten, bei denen ein 6MWT nachvollzogen werden konnte, sind hier 46 Patienten mit bei Erstvorstellung unklarer Genese der Gruppe PAH nicht mit eingerechnet ($460 - 46 = 414$ Patienten).

Alle Ätiologien weisen eine ähnlich weite Strecke zwischen 260 m – 330 m im 6MWT auf. Die Patienten der Gruppe PAH gehen die längste Strecke zum Zeitpunkt ihres ersten Visits. Die kürzeste Strecke gehen die Patienten der LD. Unter 250 Meter und mehr als 350 Meter geht keine Patientengruppe.

Einen signifikanten Unterschied in der Strecke weisen die LHD mit 276,91 m gegen die thromboembolische Ätiologie mit 309,14 m, gegen die LD mit 315,18 m und gegen die LHD mit 267,91 m auf.

3.2.4.4 6-Minuten-Gehtest der PAH-Patienten

Von den 588 Patienten mit PAH konnten bei 460 ein 6MWT am Tag des ersten Visits durchgeführt werden.

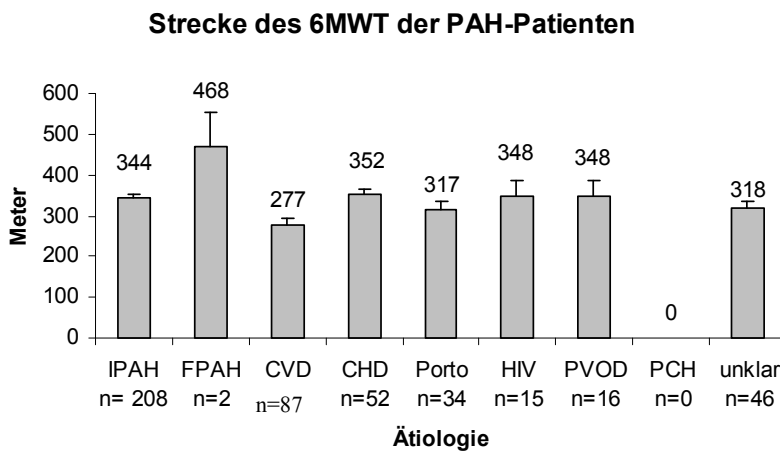


Abbildung 35: Strecke des 6MWT der PAH-Patienten

zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest in Metern aller WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien der PAH (IPAH, FPAH, CVD, CHD, Porto, HIV, PVOD, PCH, unklare Ätiologie) und die Patientenzahl (n). Die Y-Achse zeigt die Meter. Über den Balken die genaue Anzahl an Metern. Patienten der Gruppe PAH mit bei Erstvorstellung unklarer Genese werden unter dem Punkt „unklar“ mit einbezogen (Patientenzahl PHA n=414, mit 46 Patienten der Gruppe „Unklar“ insgesamt 460 Patienten).

Bis auf die CVD-Patienten, die im Mittel nur 277 Meter weit im 6MWT gehen, schaffen alle Gruppen eine Strecke von über 300 Meter. Die FPAH-Patienten gehen

die größte Strecke, sind aber auch nur 2 Personen. Die zweitweiteste Strecke gehen die CHD-Patienten mit 352 Metern.

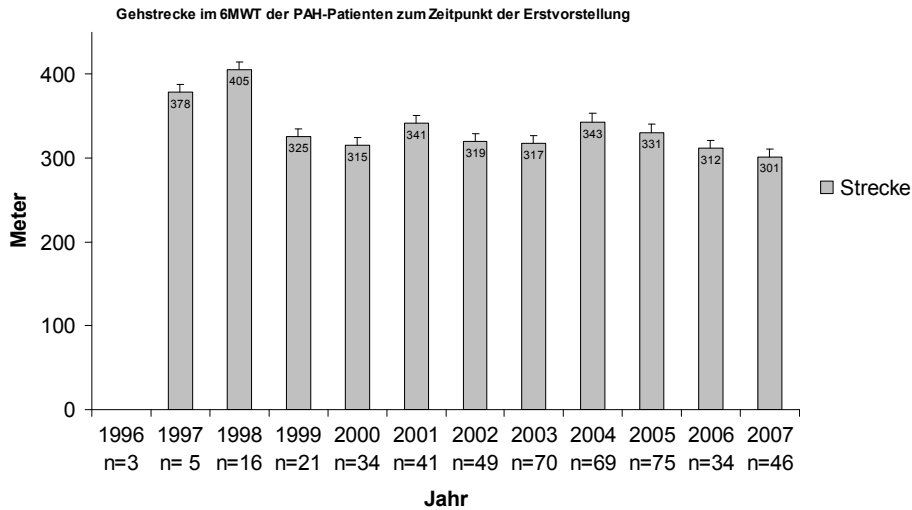


Abbildung 36: Gehstrecke im 6MWT der PAH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Zurückgelegte Strecken der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung von 1996 bis 2007. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das jeweilige Jahr und die Patientenzahl (n), die Y-Achse zeigt die zurückgelegten Meter. Im Balken die genaue Anzahl an Metern. Die 46 Patienten mit bei Erstvorstellung unklarer Genese der Gruppe PAH sind mit eingerechnet.

Auch in der ersten Hauptgruppe sinkt die Strecke des 6MWT von einem Peak in 1997 auf ein Minimum von 301 m in 2007. Die Werte pendeln in den dazwischen liegenden Jahren zwischen 300 m und 350 m.

3.2.4.5 Hämodynamische Daten aller Patienten

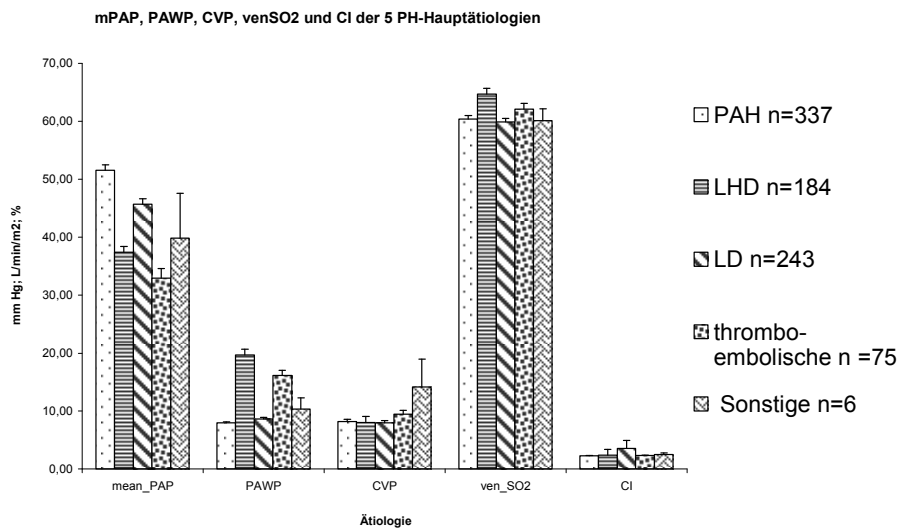


Abbildung 37: mPAP, PAWP, CVP, venSO₂ und CI der 5 PH-Hauptätiologien

Die hämodynamischen Werte (mPAP, PAWP, CVD, venSO₂ und CI) der 5 Hauptätiologien der PH (PAH = gepunktet, LHD = gestreift, LD = fett gestreift, thromboembolisch fett gepunktet, Sonstige = kariert). Standardabweichung angegeben. Die Y-Achse zeigt die hämodynamischen Parameter, die X-Achse die Werte von mPAP, PAWP, CVP in mm Hg; den CI in L/min/m² und das venSO₂ in %.

Der mPAP ist bei Patienten mit LHD und thromboembolischer Ätiologie am niedrigsten, bei der PAH am höchsten. Der PAWP ist in allen Ätiologien ungefähr gleich bleibend, bei den LHD-Patienten ist er am höchsten, der thromboembolischen Ätiologie ist er erhöht. Unter 10 bleibt der CVP, bis auf bei der sonstigen Ätiologie, wo er die 10 deutlich überschreitet.

Ven SO₂ ist auch ungefähr gleich bleibend, am höchsten bei LHD. Der CI bleibt ebenfalls ungefähr gleich, bei LD ist er am höchsten

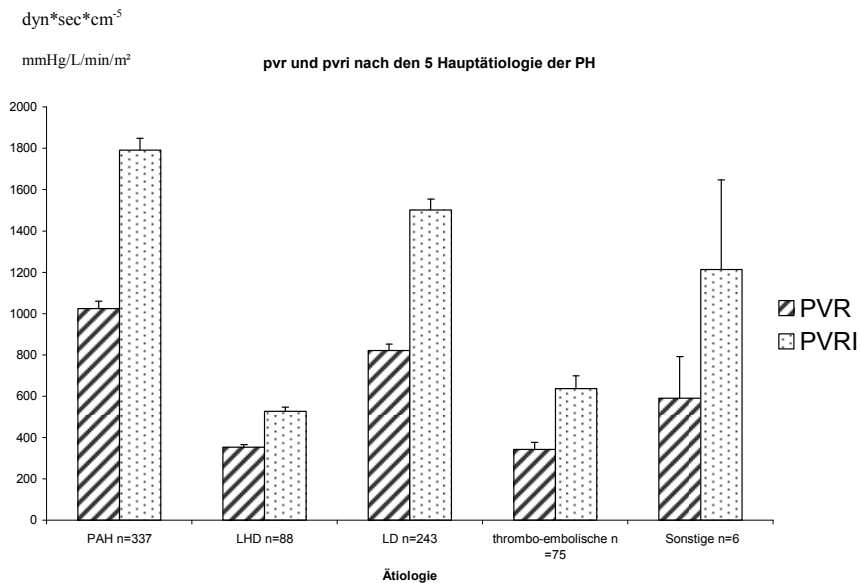


Abbildung 38: pvr und pvri nach den 5 Hauptätiologien der PH

Die hämodynamischen Werte PVR (gestreift) und PVRI (gepunktet) der 5 Hauptätiologien der PH (PAH, LHD, LD, thromboembolisch, Sonstige). Standardabweichung angegeben. Die Y-Achse zeigt die hämodynamischen Parameter, die X-Achse die Werte von PVR in $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ und PVRI $\text{mmHg}/\text{h}/\text{min}/\text{m}^2$.

Mit einem Wert von knapp über 1000 ist der PVR bei der PAH am höchsten. Die thromboembolische Ätiologie weist den niedrigsten Wert mit unter 400 auf. Die gleiche Häufigkeitsverteilung hat auch der PVRI.

Die PAH hat die höchsten Werte von PVR, PVRI und mPAP und den kleinsten CI. Der venSO₂ ist mit am geringsten und mit der LD zu vergleichen. Auch CVP und PAWP sind ähnlich der LD.

Den niedrigsten Wert der PVR hat die thromboembolische Ätiologie. Der CI ist vergleichbar mit der PAH. Das venSO₂ ist im Vergleich zu den anderen Ätiologien noch recht hoch. Der PAWP ist bei der thromboembolische Ätiologie am höchsten.

Die LHD ist die Ätiologie mit dem höchsten SO₂ und PAWP.

Eine Signifikanz der Werte des mPAP liegt vor beim Vergleich der Ätiologien PAH mit 51,54 mm Hg gegen LHD mit 36,39; gegen LD mit 45,71; gegen TE mit 32,9 und LHD mit 36,39 gegen LD, sowie LD gegen TE

Eine Signifikanz der Werte des PAWP liegt vor beim Vergleich der Ätiologie PAH mit 7,95 mm Hg gegen LD mit 8,629; PAH gegen thromboembolische Ätiologie mit 16,130, sowie LHD mit 19,67 gegen die thromboembolische Ätiologie.

Eine Signifikanz der Werte des CVP liegt vor beim Vergleich der Ätiologie PAH mit 8,222 mm Hg gegen LHD mit 4,717 und LHD gegen LD mit 8,016, sowie LHD gegen die thromboembolische Ätiologie von 9,429.

Eine Signifikanz der Werte des PVR liegt vor beim Vergleich der Ätiologie PAH mit 1025,35 mm Hg gegen LHD mit 539,62, PAH gegen LD mit 822,16, PAH gegen thromboembolische Ätiologie (TE) mit 342,40, LHD gegen LD, CHD gegen TE und LD gegen TE.

Eine Signifikanz der Werte des ven SO₂ liegt vor beim Vergleich der Ätiologie PAH mit 60,34 % gegen LHD von 64,31 und LHD gegen LD mit 59,87. Bei dem CI, PVR sowie PVRI treten keine Signifikanzen auf.

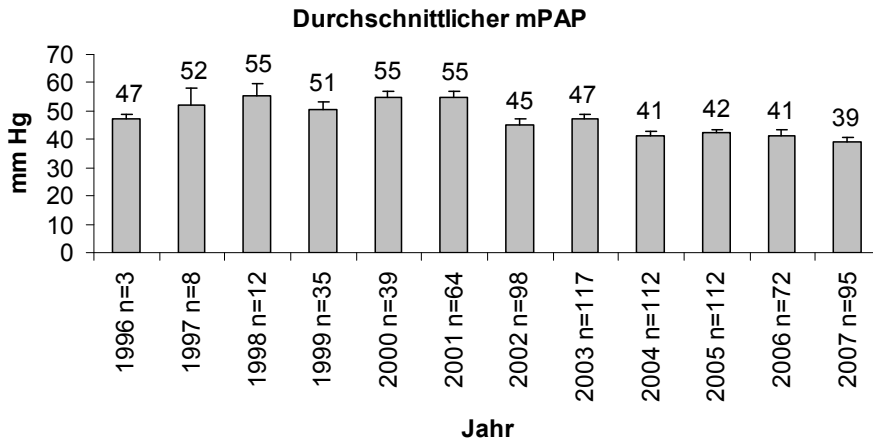


Abbildung 39: Durchschnittlicher mPAP

Durchschnittlicher mPAP (mittlerer pulmonalerterieller Druck) über die Jahre 1996 – 2007 aller PH-Patienten zum Zeitpunkt des Erstkontakts. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das Jahr und die Patientenanzahl (n). Die Y-Achse die jeweiligen Wert in mm Hg. Über den Balken der genaue Wert.

Der mPAP ist bis 2001 ungefähr gleich bleibend, sinkt anschließend über die Jahre kontinuierlich ab, um im Jahr 2007 einen Tiefststand von 39 mm Hg erreicht zu haben. Die Jahre mit dem höchsten Wert von 55 mm Hg finden sich in 1998, 2000 und 2001.

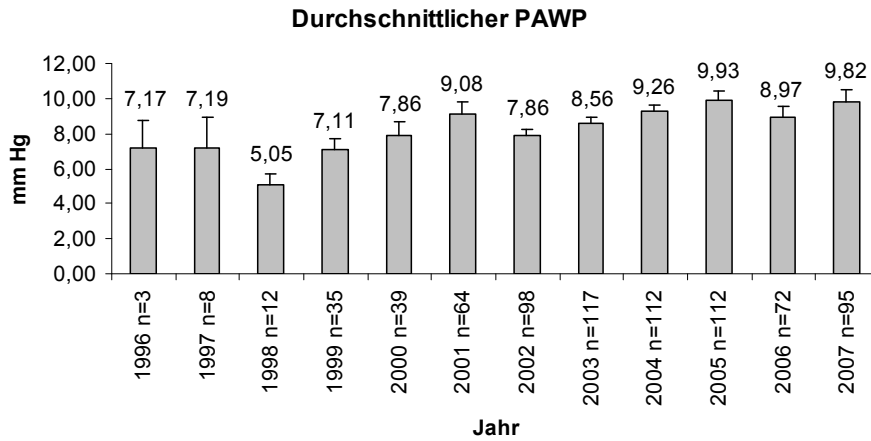


Abbildung 40: Durchschnittlicher PAWP

Durchschnittlicher PAWP (Pulmonal arterial wedge pressure) über die Jahre 1996 – 2007 aller PH-Patienten zum Zeitpunkt des Erstkontakts. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das Jahr und die Patientenzahl (n). Die Y-Achse die jeweiligen Wert in mm Hg. Über den Balken der genaue Wert.

Der PAWP steigt über die Jahre von 7 mm Hg auf knapp 10 mm Hg an. Einen auffallend geringen Wert zeigt das Jahr 1998 mit 5,05 mm Hg. Hier ist die Patientenzahl mit 12 aber eher gering.

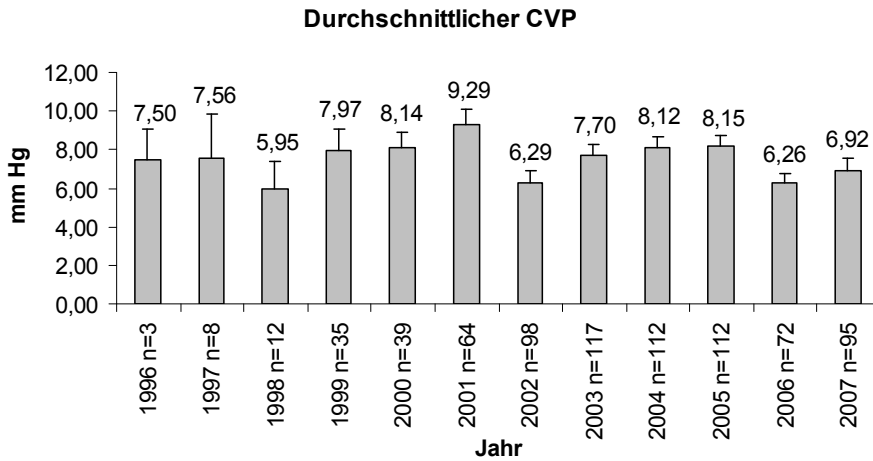


Abbildung 41: Durchschnittlicher CVP

Durchschnittlicher CVP (zentralvenöser Druck) über die Jahre 1996 – 2007 aller PH-Patienten zum Zeitpunkt des Erstkontakts. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das Jahr und die Patientenanzahl (n). Die Y-Achse die jeweiligen Wert in mm Hg. Über den Balken der genaue Wert.

Die CVP-Werte schwanken unregelmäßig über die Jahre zwischen knapp 6 mm Hg und knapp 10 mm Hg. In 1998, 2002, 2006 und 2007 befindet sich der Wert an der unteren Grenze, in 2001 an der oberen Grenze. Nach einem niedrigen Wert steigen die Werte in den kommenden Jahren kontinuierlich wieder an.

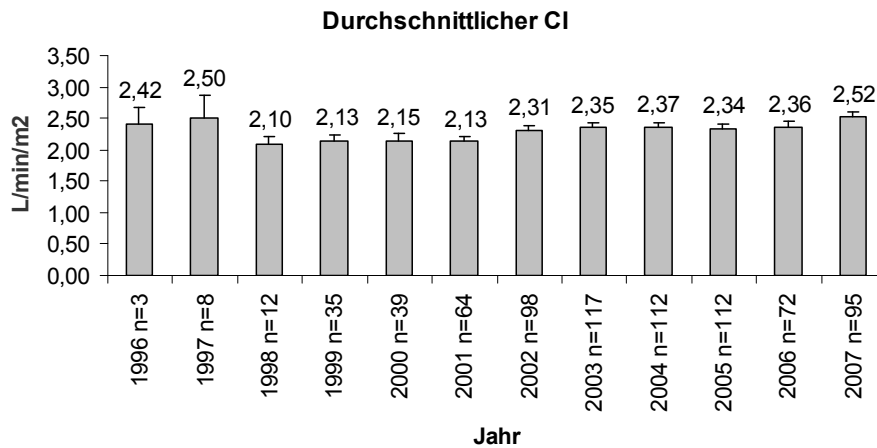


Abbildung 42: Durchschnittlicher CI

Durchschnittlicher CI (Cardiac Index) über die Jahre 1996 – 2007 aller PH-Patienten zum Zeitpunkt des Erstkontakts. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das Jahr und die Patientenzahl (n). Die Y-Achse die jeweiligen Wert in L/min/m². Über den Balken der genaue Wert.

Der Cardiac-Index verlässt von 1998 bis 2001 den 2,1-er Bereich nicht. Danach kommt es von 2002 bis 2006 zu einem Anstieg in den 2,3-er Bereich und erreicht 2007 den 2,5-er Bereich. Der Wert steigt ab 1998 also kontinuierlich an. Die etwas höheren Werte in 1996 und 1997 können durch die geringe Patientenzahl zustande gekommen sein.

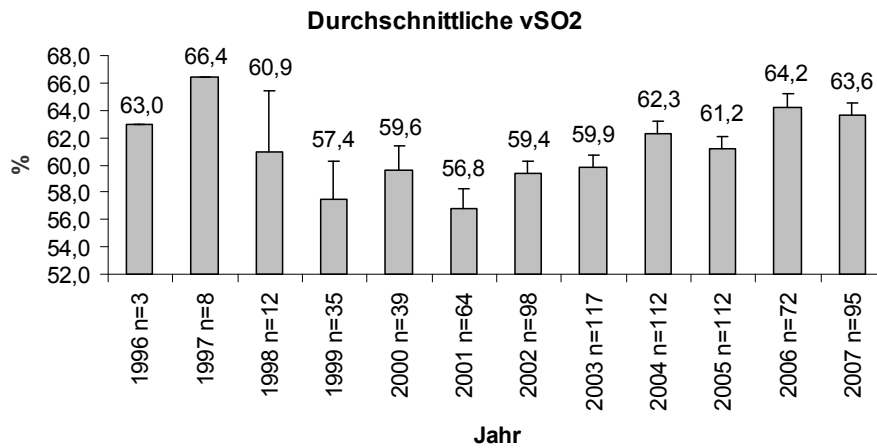


Abbildung 43: Durchschnittliche venSO₂

Durchschnittliche venSO₂ (zentralvenöse Sauerstoffsättigung) über die Jahre 1996 – 2007 aller PH-Patienten zum Zeitpunkt des Erstkontakts. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das Jahr und die Patientenanzahl (n). Die Y-Achse die jeweiligen Wert in %. Über den Balken der genaue Wert.

Hier kann man einen Abfall von 1997 (höchster Wert) bis 2001 (niedrigster Wert) erkennen. Ab 2002 kommt es wieder zu einem Anstieg bis auf 64,2 in 2006. Die Werte von 1996 bis 1998 könnten auf Grund der geringen Patientenanzahl erhöht sein.

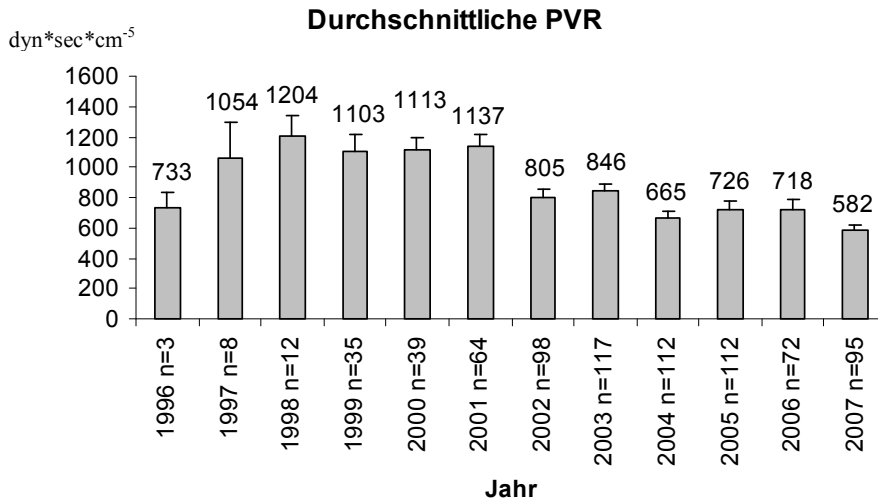


Abbildung 44: Durchschnittlicher PVR

Durchschnittlicher PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand) über die Jahre 1996 – 2007 aller PH-Patienten zum Zeitpunkt des Erstkontakts. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das Jahr und die Patientenzahl (n). Die Y-Achse die jeweiligen Wert dyn*sec*cm⁻⁵. Über den Balken der genaue Wert.

Bei dem PVR kommt es von 1996 bis 1998 zu einem Anstieg der bis ins Jahr 2001 ein ungefähr gleich bleibendes Niveau bildet. Nach 2001 kommt es zu einem kontinuierlichen Rückgang bis ins Jahr 2007, in welchem der niedrigste Stand zu sehen ist. Der PVR nimmt also kontinuierlich ab.

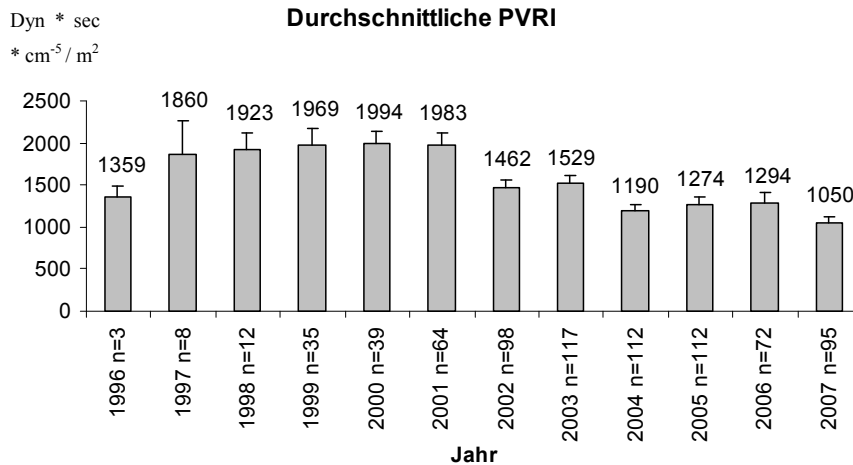


Abbildung 45: Durchschnittlicher PVRI

Durchschnittlicher PVRI (pulmonal vaskulärer Widerstand Index) über die Jahre 1996 – 2007 aller PH-Patienten zum Zeitpunkt des Erstkontakts. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt das Jahr und die Patientenanzahl (n). Die Y-Achse die jeweiligen Wert in mm Hg/L/min/m². Über den Balken der genaue Wert.

Der PVRI verhält sich wie der PVR. Bis 2001 bleibt der Wert auf einem Niveau über 1800 Dyn * sec * cm⁻⁵ / m².

Ab dem Jahr 2002 liegt der Wert immer unter 1530 und sinkt bis ins Jahr 2007 weiter ab auf den niedrigsten Wert von 1050.

3.2.4.6 Hämodynamische Werte der PAH-Patienten

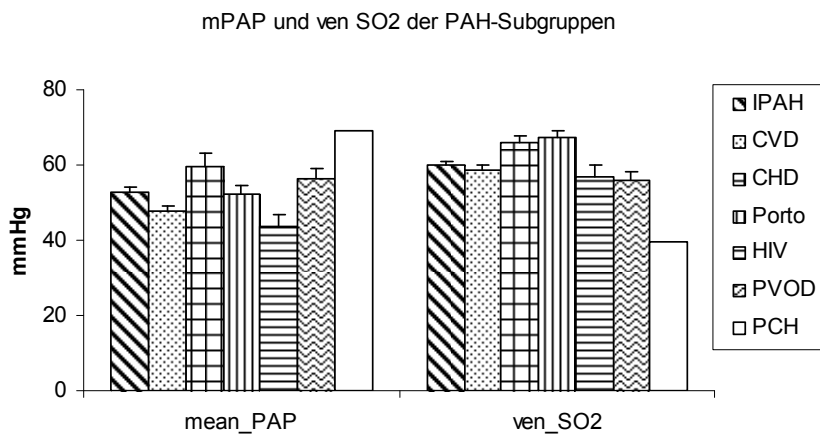


Abbildung 46: mPAP und ven SO2 der PAH-Subgruppe

Die hämodynamischen Daten mPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck) und venSO2 (zentralvenöse Sauerstoffsättigung) nach PAH-Subgruppen (IPAH =schräg gestreift, CVD = gepunktet, CHD = kariert, Porto = längs gestreift, HIV = quer gestreift, PVOD = wellig, PCH = kariert). Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt den mPAP und die venSO2, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mm Hg. Patientenanzahl (n) bei denen die jeweiligen Werte nachvollzogen werden konnten: mPAP: CVD n=74, HIV n=15, IPAH n=150, PCH n=1, Porto n=27, PVOD n=18, CHD n=37. VenSO2: IPAH n=126, CVD n=66, CHD n=30, Porto n=20, HIV n=13, PVOD n=16, PCH n=1.

CVP, PAWP und CI der PAH-Subgruppen

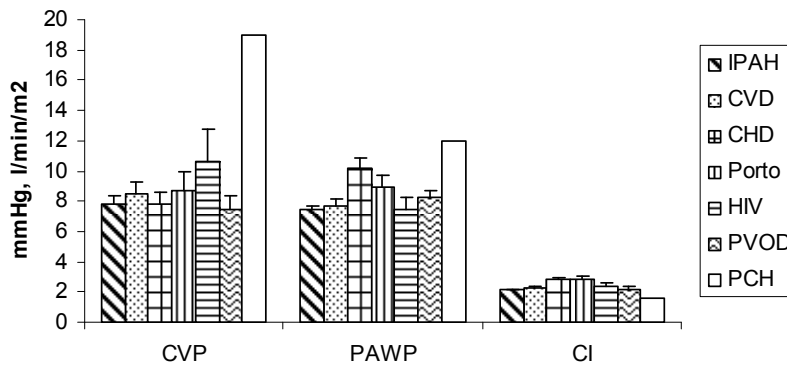


Abbildung 47: PAWP, CVP, CI der PAH-Subgruppe

Die hämodynamischen Daten PAWP (pulmonal arterieller Wedge Druck), CVP (zentralvenöser Druck), CI (Cardiac Index) nach PAH-Subgruppen (Chemo = schwarz, CVD = gepunktet, hereditary = grau, HIV = quer gestreift, PAH = schräg gestreift, PCH = weiß, Porto = längst gestreift, PVOD = wellig, kongenitale systemisch-pulmonase shunts = kariert). Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt den mPAP und die venSO₂, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mm Hg. Patientenanzahl n PAWP: IPAH n=148, CVD n=74, CHD n=37, Porto n=27, HIV n=15, PVOD n=18, PCH n=1. Patientenanzahl n CVP: siehe PAWP, Patientenanzahl n CI: siehe PAWP ausser CHD 36 statt 37 Personen.

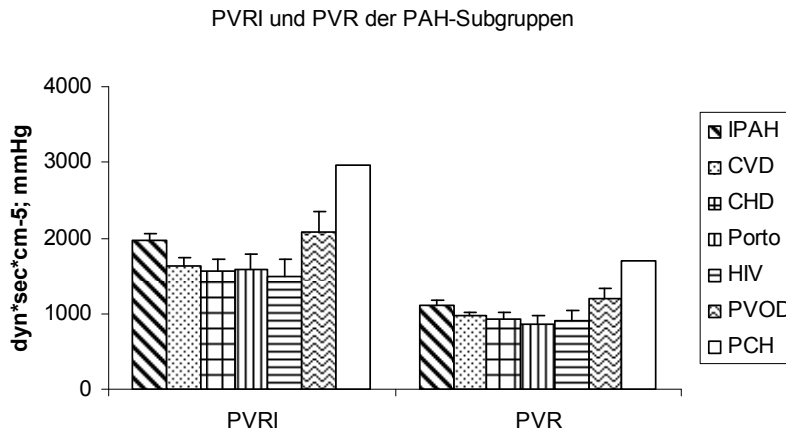


Abbildung 48: PVR und PVRI der PAH-Subgruppe

Abb. 43: Die hämodynamischen Daten PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand), PVRI (pulmonal vaskulärer Widerstand Index) nach PAH-Subgruppen (Chemo = schwarz, CVD = gepunktet, hereditary = grau, HIV = quer gestreift, PAH = schräg gestreift, PCH = weiß, Porto = längst gestreift, PVOD = wellig, kongenitale systemisch-pulmonase shunts = kariert). Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt den mPAP und die venSO₂, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mm Hg. Patientenanzahl n: IPAH n=148, CVD n=74, CHD n=36, Porto n=27, HIV n=15, PVOD n=18, PCH n=1.

Die Daten der Subgruppe FPAH konnten bei den drei Patienten dieser Ätiologie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung leider nicht nachvollzogen werden.

Den höchsten PVR und PVRI weist die PCH auf. Bei den anderen Ätiologien schwanken die Werte um 1000 mm Hg beim PVR und um 2000 mm Hg beim PVRI. Der ven SO₂ schwankt um die 60. Den Höchstwert weist die portopulmonale PH auf. Zwischen zwei und drei schwankt der CI. Auch hier weist die portopulmonale Hypertonie den höchsten Wert auf. Der mPAP zeigt recht unterschiedliche Werte bei den verschiedenen Ätiologien zwischen 40 mm Hg und 70 mm Hg auf. Der CVP schwankt zwischen 7 und 11 mm Hg, die HIV-Patienten haben hier den Höchstwert. Der PAWP weist Werte zwischen 7 und 10 mm Hg auf. Die höchsten Werte in mPAP und PAWP weist die Diagnose CHD auf.

mPAP und ven SO₂ der WHO-Gruppe 1 nach Jahren

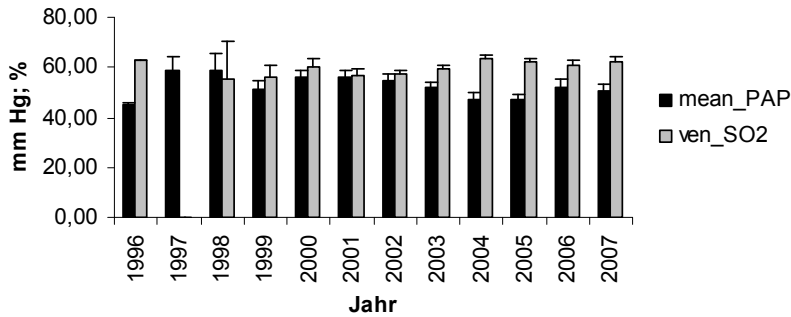


Abbildung 49: mPAP und ven SO₂ der WHO-Gruppe 1 nach Jahren

mPAP (mittlerer arterieller Druck, schwarz) und ven SO₂ (gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, grau) der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Standardfehler angegeben, in frühen Jahren wegen geringen n groß. Die X-Achse zeigt die Jahre von 1996 bis 2007, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mm Hg und %.

Der mPAP bleibt über die Jahre annähernde gleich. Von 2001 bis 2005 sinkt er leicht ab. Die venSO₂ schwankt von Jahr zu Jahr. Dabei nimmt sie leicht aber kontinuierlich über die Jahre gesehen zu.

PVR und PVRI der WHO-Gruppe 1 nach Jahren

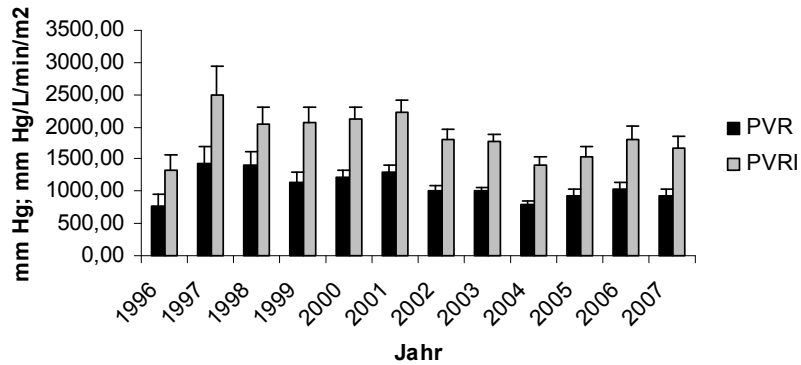


Abbildung 50: PVR und PVRI der WHO-Gruppe 1 nach Jahren

PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand, schwarz), PVRI ((pulmonal vaskulärer Widerstand Index, grau) der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Standardfehler angegeben, in frühen Jahren wegen geringen n groß. Die X-Achse zeigt die Jahre von 1996 bis 2007, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mm Hg und mm Hg/L/min/m².

Der PVR und PVRI sinken insgesamt beide über die Jahre ab. Die Höchstwerte liegen in 1997, der niedrigsten Werte im Jahr 2004.

PAWP, CVP, CI der WHO-Gruppe 1 nach Jahren

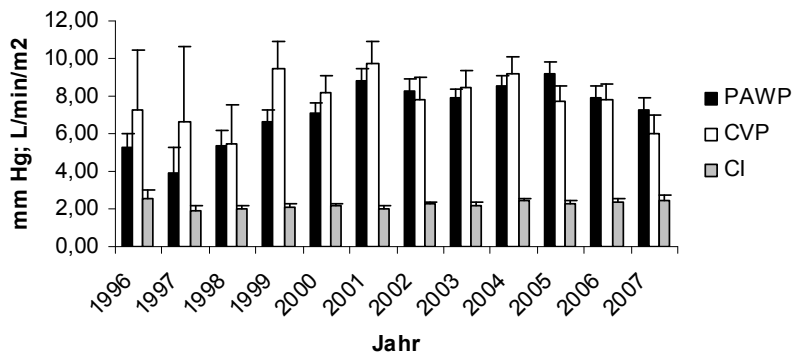


Abbildung 51: PAWP, CVP, CI der WHO-Gruppe 1 nach Jahren

PAWP (pulmonal arterieller wedge Druck, schwarz), CVP (zentralvenöser Druck, weiß) und CI (Cardiac Index, grau) der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Standardfehler angegeben, in frühen Jahren wegen geringen n groß. Die X-Achse zeigt die Jahre von 1996 bis 2007, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mm Hg und L/min/m².

Der PAWP steigt bis ins Jahr 2001 an, sinkt für die nächsten zwei Jahre noch mal ab und steigt dann bis ins Jahr 2005 wieder an. Von da an sinkt er kontinuierlich bis 2007. Der CVP steigt ebenfalls an. Er steigt bis ins Jahr 2001, um dann nach einem Abfall in 2002 wieder anzusteigen. Seit 2004 ist er kontinuierlich gesunken. Der CI steigt leicht aber kontinuierlich über alle Jahre an und hat seinen Höchstwert in 2007.

Tabelle 5: Mittelwerte der PH-Patienten

Mittelwerte (Mean), Standardabweichung (Std. Deviation) und Patientenanzahl (N) von hämodynamischen Daten, Alter, und WHO-Klasse aller PH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

Tabelle 6: Mittelwerten der PAH-Patienten

Mittelwerte (Mean), Standardabweichung (Std. Deviation) und Patientenanzahl (N) von hämodynamischen Daten, Alter, und Funktionellen Klassifikation der WHO Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

Tab. 5: PH-Patienten

	Mean	Std. Deviation	N
NYHA_Zahl	3,15	0,673	1082
Alter	56,58	22,54	1634
mean_PAP	44,80	16,583	847
PAWP	8,949	5,0464	842
CI	3,45	2,38	843
ven_SO2	61,29	9,918	763
CVP	7,552	5,9885	845
PVR	796,11	553,993	843
PVRI	1422,66	949,033	841

Tab. 6: PAH-Patienten

	Mean	Std. Deviation	N
NYHA	3,	0,6903	404
Alter	50,505	15,8152	560
mean_PAP	51,5430	17,09250	337
PAWP	7,9551	3,61255	334
CI	2,2750	,81889	334
ven_SO2	60,3370	10,96599	287
CVP	8,2224	6,11374	335
PVR	1025,3539	622,31334	335
PVRI	1791,0675	1048,31255	334

Unterschiede in den Mittelwerten der PH-Patienten und der PAH-Patienten:

Die WHO-Zahlen zwischen beiden Kollektiven schwanken nicht, beide haben die Klasse 3.

Die PH-Patienten kommen aber in einem höheren Alter von fast 57 Jahren, während die PAH-Patienten nur 50 Jahre alt sind.

Hämodynamische Daten: Der mPAP ist mit 51 mm Hg bei den PAH-Patienten deutlich höher, als bei den PH-Patienten mit 44,8 mm Hg. Der PAWP, der CI, das ven SO2 ist im PAH-Kollektiv niedriger als im PH-Kollektiv. Der CVP, PVR, PVRI und der PVR sind bei den PH-Patienten niedriger als bei den PAH-Patienten.

Tabelle 7: Korrelation von hämodynamischen Daten, Alter und funktionelle Klasse

Klasse der PAH-Patienten. Zeitpunkt der Erstvorstellung

p = 0,01	FK	Alter	mPAP	PAWP	CVP	CI	venSO ₂	PVR	PVRI
FK		0,257			0,260	-0,272	-0,336	0,212	0,192
Alter	0,257		-0,304					-0,232	-0,239
mPAP		-0,304			0,269	-0,278	-0,363	0,759	0,764
PAWP					0,305	0,154			
CVP	0,260		0,296	0,305		-0,332			
CI	-0,272		-0,278	0,154	-0,332		-0,670	-0,682	-0,701
Ven SO₂	-0,336		-0,363		-0,419	0,670		-0,654	-0,661
PVR	0,212	-0,232	0,759		0,365	-0,682	-0,654		0,976
PVRI	0,192	-0,239	0,764		0,393	-0,701	-0,661	0,976	

Der Wert der Funktionellen Klassifikation der WHO (FK) korreliert positiv mit dem Alter, CVP und PVR. Eine negative Korrelation besteht zum CI und venSO₂. Das Alter korreliert negativ mit dem mPAP, dem PVR und PVRI. Bis auf mit dem PAWP korreliert der PVR mit allen hämodynamischen Werten. Auch der CI korreliert außer mit dem Alter mit allen Werten. Die wenigsten Korrelationen weist der PAWP auf. P<= 0,01)

Tabelle 8: Korrelation von hämodynamischen Daten, Alter und Funktionelle

Klassifikation der WHO der PH-Patienten. Zeitpunkt der Erstvorstellung

P = 0,01	FK	Alter	Strecke	mPAP	PAWP	CVP	CI	Ven SO ₂	PVR	PVRI
FK		0,199	-0,549			0,113		-0,237	0,153	0,141
Alter	0,199		-0,289	-0,345	0,108	-0,115			-0,287	-0,287
mPAP		-0,345				0,383		-0,372	0,793	0,802
PAWP		0,108				0,394			-0,196	-0,194

CVP	0,113	-0,115	-0,115	0,383	0,394		-0,397	0,345	0,365
CI							0,168		
venSO₂	-0,237		0,230	-0,372		-0,397	0,168		-0,541
PVR	0,153	-0,287		0,793	-0,196	0,345		-0,541	0,980
PVRI	0,141	-0,287		0,802	-0,194	0,365		-0,552	0,980

Bei den PH-Patienten korreliert der Wert der Funktionellen Klassifikation nach WHO mit dem Alter, also je älter die Patienten sind, je höher ist der Wert der funktionellen Klassifikation nach WHO. Der Wert der funktionellen Klassifikation nach WHO korreliert auch mit der Strecke, da die Patienten in einer höheren Klasse nur eine kürzere Strecke laufen können. Positiv korrelieren auch der Wert der funktionellen Klassifikation WHO mit CVP, PVR und PVRI, während das venSO₂ negativ korreliert. Die älteren Patienten haben demnach schlechtere hämodynamische Werte als Jüngere.

Die hämodynamischen Daten korrelieren auch untereinander. So korreliert der mPAP positiv mit CVP und PVR, negativ mit venSO₂. Der CVP, venSO₂ und PVR korreliert mit mehreren Werten, während der CI nur mit dem venSO₂ korreliert.

Unterschiede in den Korrelationen beider Kollektive:

Bei den PAH-Patienten korreliert der CI negativ mit der funktionellen Klassifikation nach WHO (-0,272), PAWP (0,154), CVP (-0,332), PVR (-0,682), mPAP (-0,278) und PVRI (-0,701). Eine Korrelation vom CI kommt bei dem Kollektiv aller PH-Patienten nur in dem Fall gegen venSO₂ (0,168) vor und hier ist die Korrelation positiv.

Bei den PH-Patienten korreliert das Alter positiv mit PAWP (0,108) und negativ mit CVP (-0,115). Außerdem korreliert PAWP negativ mit PVR (-0,196) und PVRI (-0,194).

Das CVP korreliert positiv mit PVR (0,345), PVRI (0,365), negativ mit dem ven SO2 (-0,397) und mit dem Alter(-0,115). Im PAH-Kollektiv kommen keine Korrelationen zwischen den genannten Daten auf.

3.2.4.7 3.4. Klinische Chemie aller Patienten

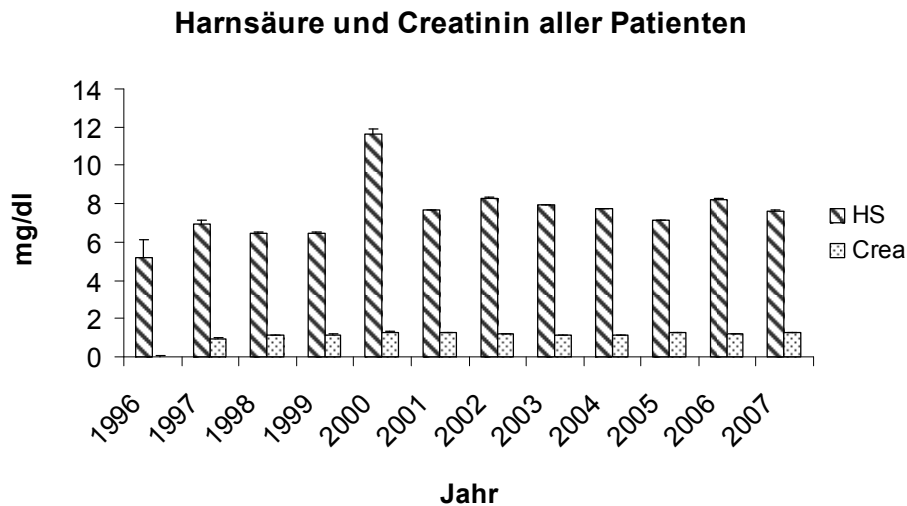


Abbildung 52: Harnsäure und Creatinin aller Patienten

Harnsäure (HS, gestreift) und Creatinin (Crea, gepunktet) aller 5 PH-Hauptgruppen über die Jahre 1996 – 2007 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Die X-Achse zeigt die Jahre, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mg/dl.

Die HS schwankt in jedem Jahr zwischen 5 und 10 mg/dl. Eine Ausnahme bildet nur das Jahr 2000, in dem die Harnsäure diese Grenze mit 11,63 mg/dl überschreitet. Über alle Jahre gesehen steigt der Wert leicht an.

Der höchste Wert des Creatinins liegt auch im Jahr 2000 mit 1,31 mg/dl, ansonsten beträgt es 1,1 oder 1,2 mg/dl und schwankt daher recht wenig.

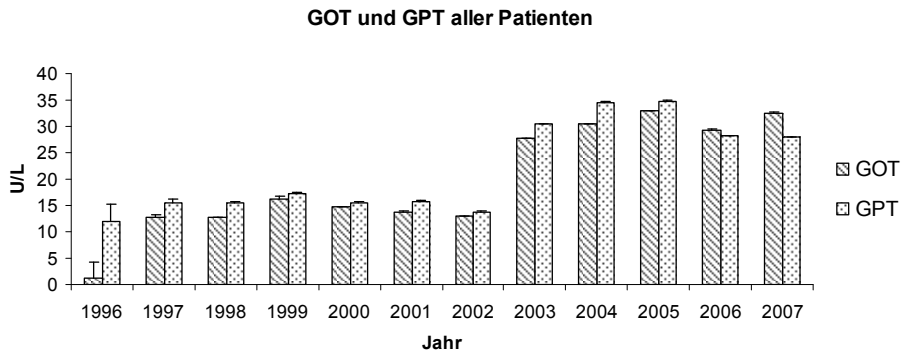


Abbildung 53: GOT und GPT aller Patienten

GOT (Glutamat-Oxalacetat-Tansaminase, gestreift) und GPT (Aspartataminotransferase, gepunktet) aller 5 PH-Hauptgruppen über die Jahre 1996 – 2007 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Die X-Achse zeigt die Jahre, die Y-Achse den jeweiligen Wert in U/L.

Beide Werte liegen bleiben in den Jahren 1997 bis 2002 recht konstant zwischen 12 und 16 U/L. Ab dem Jahr 2003 kommt es zu einem Anstieg bis zu ihrem Höchststand mit knapp 35 U/L bei der GPT und knapp 33 U/L bei der GOT. Die Werte sinken noch mal leicht ab in den Jahren 2006 und 2007, bleiben aber immer über 27 U/L.

BNP und pBNP aller Patienten

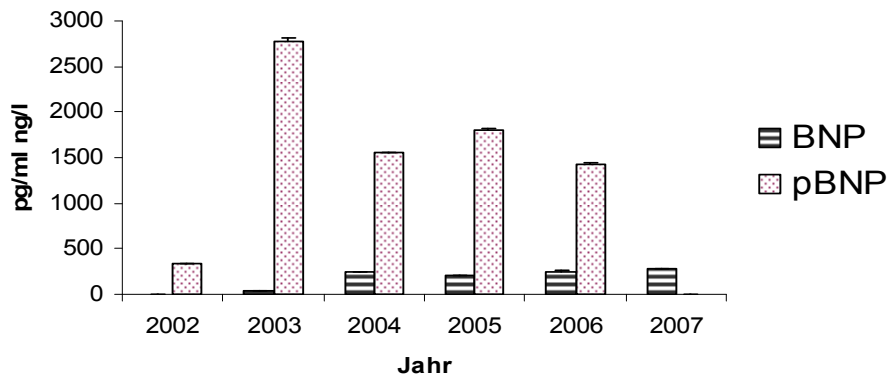


Abbildung 54: BNP und pBNP aller Patienten

BNP (Brain Natriuretic Peptide, gestreift) und pBNP (Pro BNP, gepunktet) aller 5 PH-Hauptgruppen über die Jahre 1996 – 2007 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Die X-Achse zeigt die Jahre, die Y-Achse den jeweiligen Wert in pg/ml und ng/l.

Vor dem Jahr 2003 liegen keine Werte für das BNP vor. Der BNP-Wert steigt ab dem Jahr 2004 an und erreicht im Jahr 2007 einen Höchstwert von 283,43 pg/ml. Das pBNP nimmt im Jahr 2003 im Vergleich zum Vorjahr stark zu und bleibt dann für die nächsten drei Jahre zwischen 200 und 250 ng/l. Im Jahr 2007 wird der Wert von pBNP nicht mehr ermittelt.

3.2.4.8 Klinische Chemie der PAH-Patienten

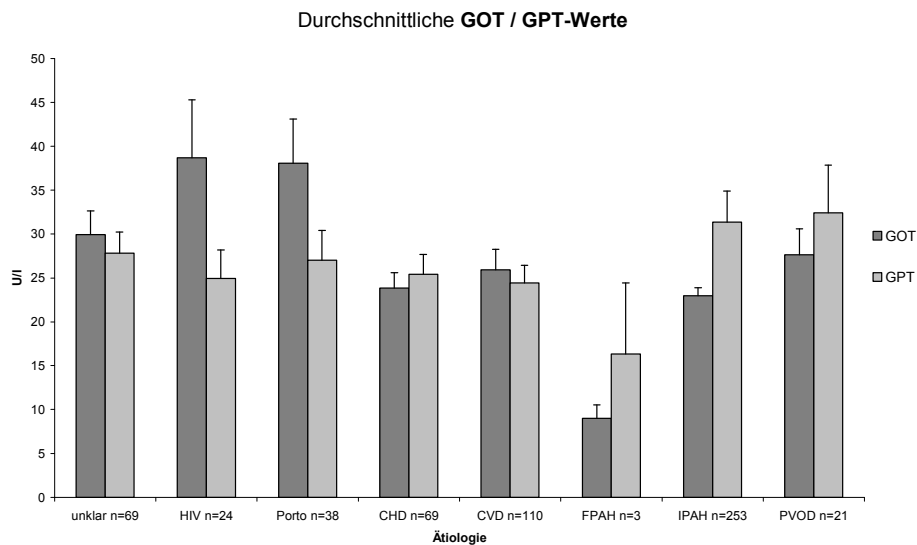


Abbildung 55: Durchschnittliche GOT / GPT-Werte

GOT (Glutamat-Oxalacetat-Tansaminase, dunkelgrau) und GPT-Werte (Aspartataminotransferase, hellgrau), der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten aufgeteilt nach PAH-Subgruppen. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die einzelnen Subgruppen, die Y-Achse den Wert in U/L.

Die GOT weist ihre höchsten Werte bei HIV-Patienten auf, gefolgt von Patienten mit portaler Hypertonie. Der niedrigste Mittelwert kommt bei der FPAH vor, wobei hier die Anzahl der Patienten mit 3 recht gering ist. Die restlichen Ätiologien liegen zwischen 25 und 30 U/L.

Der höchste Wert der GPT beträgt knapp über 30 U/l bei der PVOD der IPAH. Den niedrigsten Wert liefert wie bei der GOT die familiäre FPAH. Die restlichen Ätiologien liegen eng zusammen zwischen knapp 25 bis 27 U/l.

GOT und GPT der PAH-Patienten

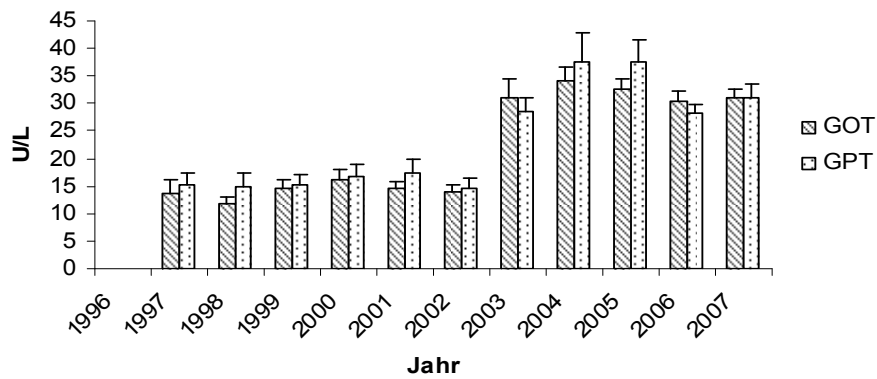


Abbildung 56: GOT und GPT der PAH-Patienten

GOT (Glutamat-Oxalacetat-Tansaminase, gestreift) und GPT (Aspartataminotransferase, gepunktet) der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nach Jahren. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Jahre, die Y-Achse den jeweiligen Wert in U/L. Von 1996 liegen keine Werte vor.

Bis ins Jahr 2003 bleiben Werte von GOT und GPT immer unter 20 U/L. Im Jahr 2003 steigen sie dann plötzlich an bis auf 30 U/L und halten dieses hohe Niveau kontinuierlich bis 2007.

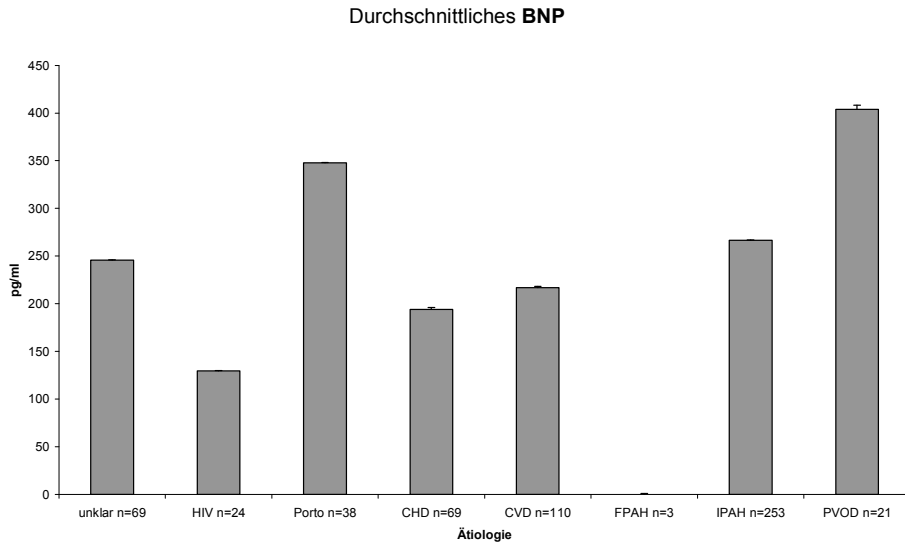


Abbildung 57: Durchschnittliches BNP (Brain Natriuretic Peptide)

BNP-Werte der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten aufgeteilt nach PAH-Subgruppen. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die einzelnen Subgruppen, die Y-Achse den Wert in pg/ml.

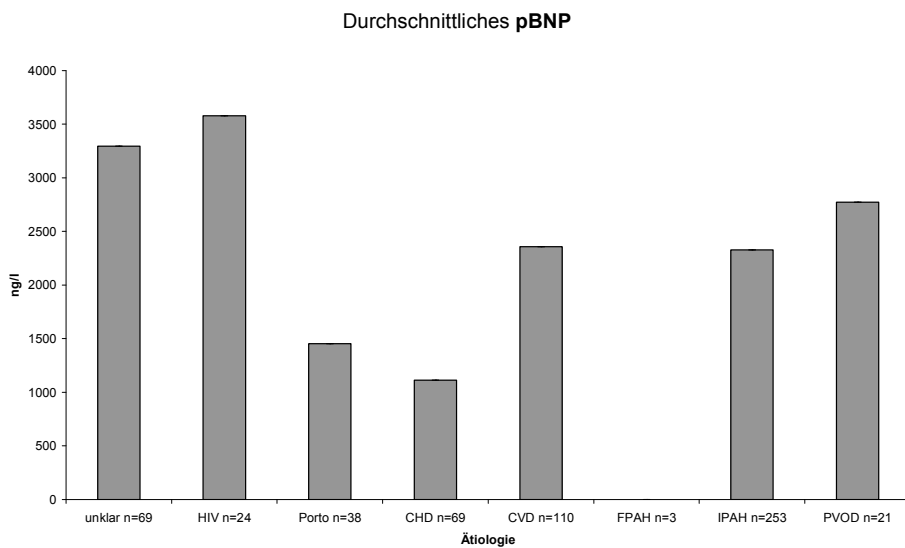


Abbildung 58: Durchschnittliches pBNP (pro Brain Natriuretic Peptide)

pBNP-Werte der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten aufgeteilt nach PAH-Subgruppen. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die einzelnen Subgruppen, die Y-Achse den Wert in ng/l.

Das BNP ist bei den Patienten mit portaler Hypertonie mit 348 pg/ml und bei der Ätiologie der PVOD mit 404 pg/ml am höchsten. Den niedrigsten Wert von 130 pg/ml weist das BNP bei den Patienten mit HIV auf. Die anderen Ätiologien schwanken zwischen knapp 200 bis 280 pg/ml.

Bei PCH und FPAH liegen wegen der kleinen Anzahl von insgesamt nur 4 Patienten auch beim pBNP keine Daten vor.

Die höchsten Werte für pBNP kommen bei Patienten mit HIV vor und liegen bei über 3500 ng/l. Die niedrigsten Werte wurden mit weit unter der Hälfte des Wertes für HIV-Patienten bei CHD mit knapp über 1100 ng/l gemessen. CVD, IPAH und PVOD liegen in einem Bereich über 2000 ng/l. Patienten mit einer portalen Hypertonie haben die zweitniedrigsten Werte mit ca. 1400 ng/l.

Die Unterschiede zum BNP liegen darin, dass beim BNP die Höchstwerte bei anderen Ätiologien liegen (Porto+PVOD).

BNP und pBNP der PAH-Patienten

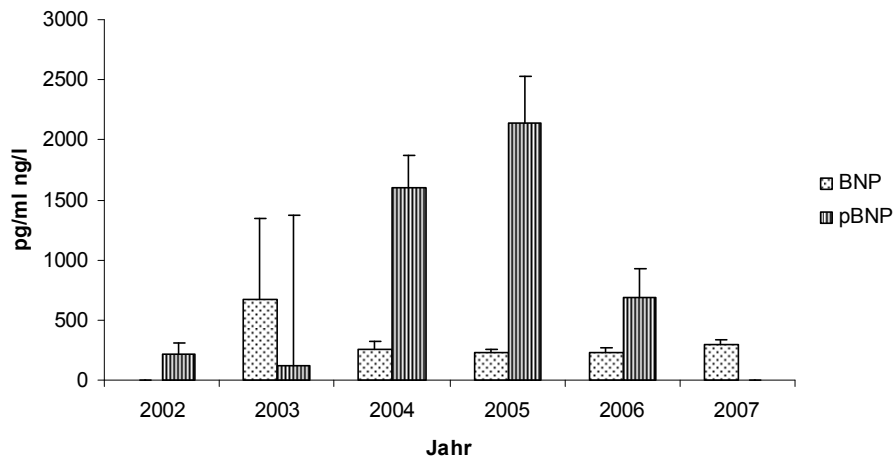


Abbildung 59: BNP und pBNP der PAH-Patienten

BNP (Brain Natriuretic Peptide, gepunktet) und pBNP (pro BNP, gestreift) der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nach Jahren. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Jahre, die Y-Achse den jeweiligen Wert in pg/ml und ng/l.

Vor 2003 liegen keine Werte für BNP vor. Das pBNP wird nach 2006 nicht mehr ermittelt. Außer einem Peak mit über 500 pg/ml in 2003 bleibt das BNP in den Folgejahren um 250. Das pBNP nimmt bis zum Jahr 2005 zu.

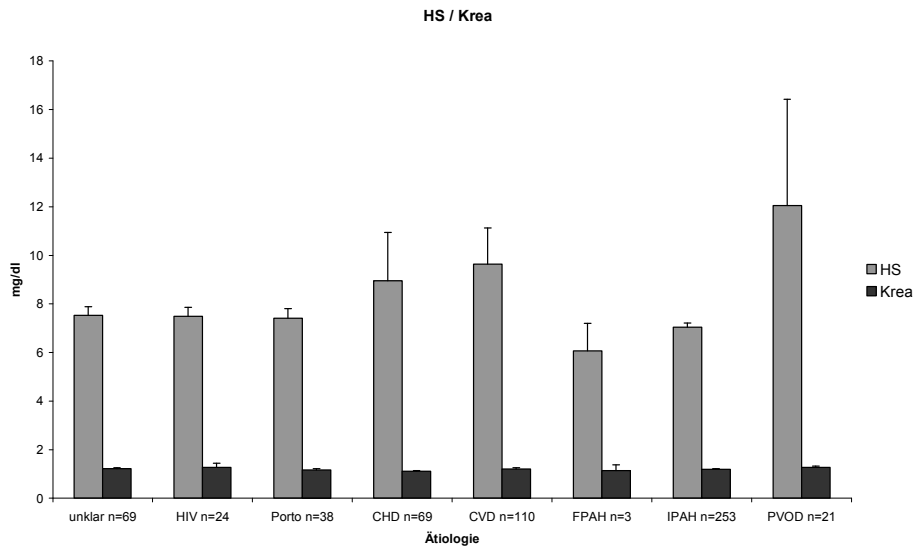


Abbildung 60: Harnsäure und Kreatinin

Harnsäure (grau) und Kreatinin (schwarz) der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten aufgeteilt nach PAH-Subgruppen. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die einzelnen Subgruppen, die Y-Achse den Wert in mg/dl.

Bei den Patienten mit portalem Hochdruck, HIV, familiärer PAH und IPAH liegen die Werte der Harnsäure zwischen 7 und 7,5 mg/dl. Höhere Werte bis zu knapp 10 mg/dl kommen bei der CHD und CVD vor. Besonders hoch mit 12,1 mg/dl liegt der Wert für Harnsäure bei den Patienten mit der Ätiologie PVOD.

Das Creatinin ist über alle Ätiologien recht konstant zwischen 1,1 und 1,3 mg/dl. Die höchsten Werte mit 1,3 weisen die Ätiologien PVOD und HIV auf.

Harnsäure über alle Jahre der PAH-Patienten

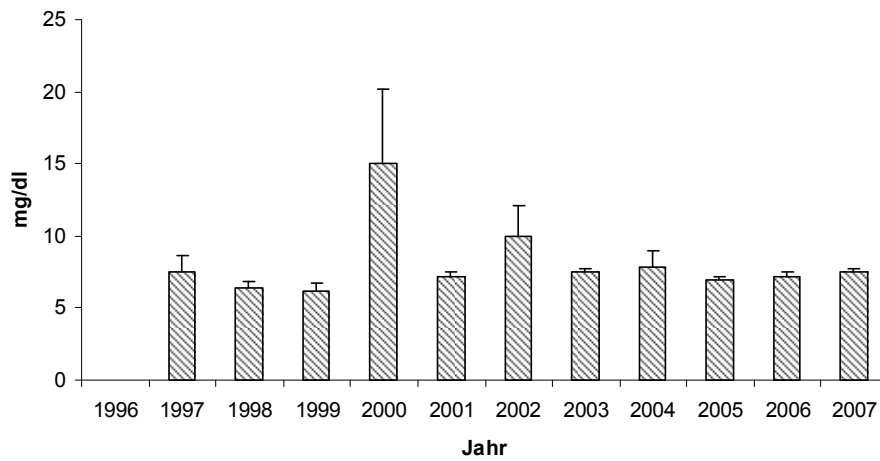


Abbildung 61: Harnsäure über alle Jahre der PAH-Patienten

Harnsäure der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nach Jahren. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Jahre, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mg/dl. Von 1996 liegen keine Werte vor.

Über die Jahre bleibt die Harnsäure annähernd gleich zwischen 5 und 10 mg/dl. Sie weist einen Peak im Jahr 2000 auf und eine leichte Erhebung in 2002.

Kreatinin der PAH-Patienten

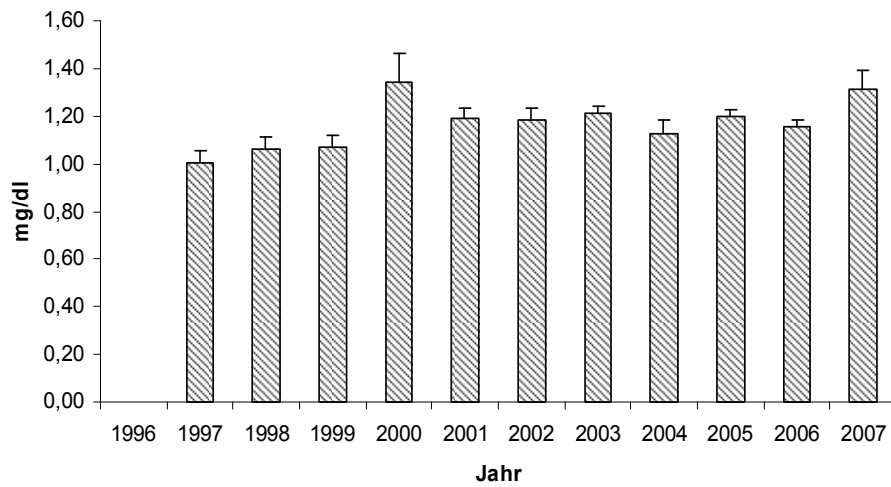


Abbildung 62: Kreatinin der PAH-Patienten

Abb. 57 Kreatinin der WHO-Gruppe 1 (PAH) Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nach Jahren. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Jahre, die Y-Achse den jeweiligen Wert in mg/dl.

Das Kreatinin steigt über die Jahre etwas an. Es hat wie die Harnsäure einen Peak in 2000. Von 1996 liegen keine Werte vor. Von 2001 bis 2006 bildet es ein Plateau von um die 1,2 mg/dl.

4 Diskussion

4.1 Geschlechterverteilung

4.1.1 Geschlechterverteilung PH

Über das gesamten Patientenkollektiv ergibt sich ein Verhältnis weiblich / männlich von 1,5:1. Das bestätigt die Aussage von Rich et al in 1987, der ein Verhältnis von 1,7:1 ermittelt hat, dass mehr Frauen von der PH betroffen sind. Nur in den Jahren 2000 und 2006 ist die Anzahl an Patienten ausgeglichen. Bei den 71 – 80 jährigen ist der Unterschied mit 1,2:1 nicht ganz so stark wie in den übrigen Altersgruppen.

4.1.2 Geschlechterverteilung PAH

Die Arbeit bestätigt auch die Aussage aus den USA (Thenappan T., et al. 2007) und Frankreich (Humbert M, et al. 2005), dass Frauen häufiger von der PAH betroffen sind als Männer. Das ist vor allem bei der PPH, CVD und CHD der Fall. Im Gegensatz zu deren Studien dominieren die Frauen in Gießen auch die beiden Ätiologien der portalen Hypertonie und der HIV.

4.2 Altersverteilung

4.2.1 Alter PH

Knapp 30 % der Patienten kommen ab dem Alter von 60 Jahren. Das sind mehr als in den USA (Thenappan T., et al. 2007), wo 25 % der PAH-Patienten über 60 Jahre alt sind. In Gießen kommen die Patienten in einem gemittelten Alter von 58 +/- 14 Jahren, was älter ist als die PAH-Patienten in den USA oder Frankreich (Humbert M, Sitbon O., et al. 2005).

Über die Jahre gesehen haben die Patienten zum Zeitpunkt ihres ersten Visits ein immer höheres Alter. Das Alter korreliert mit der abnehmenden Strecke im 6MWT. Das liegt vielleicht daran, dass die Patienten auf Grund des Alters gebrechlicher werden und ihnen dann das Gehen schwerer fällt. Die WHO-Klasse dagegen verbessert sich in den Jahren ganz leicht, bleibt aber die ganze Zeit um 3. Die hämodynamischen Daten von mPAP, CVP und PVR korrelieren negativ mit dem Alter. Es sieht so aus, als ob diese Werte bei älteren Patienten nicht automatisch

schlechter sind. Auch das spricht dafür dass die geringere Strecke eher dem gehen selber zuzuordnen ist als einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium.

Ein signifikant jüngeres Gesamt-Alter über alle Jahre weist die PAH mit 49 Jahren gegen die LHD mit 57 Jahren, gegen die thromboembolische Ätiologie mit 59 Jahren und gegen die LD mit 60 Jahren. Das könnte daran liegen, dass an den verschiedenen Grunderkrankungen der PAH oft schon jüngere Personen leiden. So können z. B. eine HIV-Infektion oder bestimmte Medikamente wie Appetitzügler schon früh eine PH entstehen lassen. Zu einer COPD und damit LD dagegen kommt es meist erst nach jahrelangem Rauchen und daher eher bei älteren Patienten.

4.2.2 Alter PAH

Wenn man sich das durchschnittliche Alter der Patienten in jedem Jahr anschaut, fällt auf, dass die Patienten vor 2003 mit unter 50 Jahren in einem jüngeren Alter kamen als nach 2003 mit über 50 Jahren. Vielleicht sind mittlerweile die Behandlungsmöglichkeiten außerhalb von spezialisierten Zentren besser geworden, so dass die Patienten erst später im Verlauf der Erkrankung kommen. Dafür spricht, dass ab 2003 mehr Patienten schon vorbehandelt waren.

Bestätigt werden konnte die amerikanische Aussage (Thenappan T., et al. 2007), dass sich eine PH in jedem Alter entwickeln kann und es daher Patienten gibt die erst mit über 80 Jahren die PH diagnostiziert bekommen (3 % aller Patienten in Gießen, 8,5 % in den USA).

Wie auch in den USA (Thenappan T., et al. 2007) gehören die CVD-Patienten zu den Patienten, die in erst in höherem Alter ein PH-Zentrum aufsuchen, während die FPAH-, HIV- und CHD-Ätiologien die Patienten früher in die Ambulanz führen. Patienten der FPAH könnten die Erkrankung von Angehörigen kennen und daher sensibilisierter für die Symptome sein.

Das Gesamt-Alter aller Jahre korreliert bei den PAH-Patienten mit dem Gesamt-WHO-Wert. Dies bedeutet, das ältere Patienten einen schlechteren WHO-Wert haben als jüngere. Verglichen mit jedem einzelnen Jahr nimmt der WHO-Wert leicht ab, bleibt aber immer um 3. Das Alter korreliert wie auch in der PH-Gruppe negativ mit mPAP und PVR, was ein Hinweis darauf ist, dass trotz des höheren Alters in dem die

Patienten kommen die hämodynamischen Werte nicht unbedingt schlechter sein müssen, was wiederum zu dem leicht abnehmenden WHO-Wert pro Jahr passt.

4.3 Ätiologie

4.3.1 Ätiologie PH

Im Vergleich der fünf Hauptätiologien in Prozent nimmt die PAH als Diagnose über die Zeit ab. Dafür steigen die LHD und LD an, während die thromboembolische Ätiologie annähernd gleich bleibt. Der Anstieg der LD könnte mit einem Anstieg der COPD zu tun haben als Folge davon, dass mittlerweile mehr Frauen rauchen als früher. Auch die Gruppe der anderen Ätiologien steigt leicht an was daran liegen könnte, dass man jetzt mehr über die auslösenden Erkrankungen weiß.

Die einzelnen Ätiologien unterscheiden sich in den hämodynamischen Werten. So weist die PAH mit einem mPAP von im Mittel 51,54 einen signifikant höheren Wert auf als die thromboembolische Ätiologie mit 32,9 mm Hg. Genauso ist es bei dem PVR, dessen Höchstwert bei der PAH und niedrigster Wert bei die thromboembolische Ätiologie gemessen wurde. Die Krankheitsschwere variiert also mit der jeweiligen Ätiologie.

4.3.2 Ätiologie PAH

Um die 34 % der Patienten weisen über den gesamten Zeitraum eine PH assoziiert mit anderen Erkrankungen auf. Die Anzahl dieser PAH-Patienten steigt über die Jahre immer weiter an. Die Anzahl der Subgruppe CVD steigt über die Jahre wie auch in den USA (Thenappan T., et al. 2007) und Frankreich (Humbert M, et al. 2005) an. T. Thenappan et al äußerten den Verdacht, dass die Rheumatologen der Erkrankung mittlerweile eine erhöhte Aufmerksamkeit entgegenbringen, was zu häufigeren Diagnosen führt. Trotz möglichen Screeninguntersuchungen werden die CHD oder thromboembolischen Erkrankungen nicht häufiger diagnostiziert, wie es in den USA der Fall ist. Auch in Frankreich ist der Anteil der CHD unterrepräsentiert. Marc Humbert et al schreiben, dass diese Patienten nur dann ein PH-Zentrum aufsuchen, wenn sie eine spezielle Therapie oder Transplantation brauchen. Der Rückgang der IPAH könnte daran liegen, dass man mittlerweile mehr

über die verschiedenen Ätiologien der PH weiß, so dass Patienten, die früher als IPAH diagnostiziert wurden, heute einer anderen Ätiologie zugeordnet werden. Die CVD-Patienten kommen wie auch in den USA (Thenappan T., et al. 2007) in einem klinisch schlechteren Zustand. Sie weisen die höchste WHO-Klasse auf. Mit den USA vergleichbare Werte liegen auch bei der CHD und portalem Hochdruck vor. Es sind die beiden Subgruppen, die abgesehen von der FPAH mit der besten WHO-Gruppe kommen. Die Anzahl der HIV-Patienten in Gießen liegt zwischen den Werten von Frankreich (Humbert M, Sitbon O., et al. 2005) und den USA.

4.4 Medikamente

4.4.1 Medikamente PH

Die Mehrheit der Patienten kommt ohne Vormedikation. Wenn sie bereits vortherapiert sind, dann meistens (zu 9 %) mit Ca-Antagonisten. Verglichen mit den PAH-Patienten aus Frankreich (unter 20 %) (Humbert M, Sitbon O., et al. 2005) und den USA (32 %) (Thenappan T., et al. 2007) sind das weniger Patienten. Dabei konnte Sitbon O. et al 2005 und 2004 zeigen, dass die CCB nur bei eine kleinen Gruppe von Patienten den gewünschten Effekt bringen. Wahrscheinlich sank deshalb der Prozentsatz an CCB vortherapierten Patienten von knapp 12 % auf knapp 2 % in 2006. Das spricht dafür, dass sie mittlerweile gezielter eingesetzt werden und neue Medikamente dazugekommen sind.

Die an zweithäufigster Stelle stehenden Medikamente (je 2 %) sind die PDE-5-Hemmer und die Prostazykline. Ab 2006 steigt die Zahl der mit PDE-5-Hemmern vortherapierten Patienten stark an. Das wird daran liegen dass die PDE-5-Inhibitoren im Jahr 2005 ihre Zulassung bekommen haben. Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten machen mit nur 1 % die kleinste Gruppe an Medikamenten aus. Das kommt daher, dass es diese Medikamentengruppe erst seit 2003 gibt. Dafür steigt ihre Zahl aber kontinuierlich weiter an. Im Jahr 2002 sind zum ersten Mal alle 4 Medikamentengruppen vertreten. Da nach 2002 mehr vortherapierte Patienten kommen zeigt, dass die PH und ihre Therapieformen bekannter geworden sind. Seit 2006 kommen wieder mehr Patienten ohne Therapie.

4.4.2 Medikamente PAH

Nur wenige Patienten erhielten eine spezielle Vormedikation. Die Prozentzahlen in Gießen sind dabei ähnlich wie die in den USA (Thenappan T., et al. 2007). CCB stellen die häufigste Medikation dar. In beiden Arbeiten kommen 2 % der Patienten mit Prostazyklinen und 3 % mit Endothelin-Antagonisten. Ein Unterschied besteht in der Medikation mit PDE-5-Hemmern. Diese wurden in den USA in einem Prozent der Fälle und in Gießen in 4 % der Fälle gesehen. Auch werden in den USA im Gegensatz zu Gießen seit 2002 keine Prostazykline mehr beobachtet. Die speziellen Therapien werden demnach hauptsächlich in speziellen Zentren angewendet.

4.5 Krankheitsschwere

4.5.1 Schwere der PH

Über 3 / 4 der Patienten kamen mit der Funktionellen Klassifikation der WHO 3 bis 4. Frankreich (Humbert M, Sitbon O., et al. 2005) hat die gleichen Zahlen mit 75 % für seine PAH-Patienten. Die Funktionelle Klassifikation nach WHO blieb über alle Jahre mit leichten Schwankungen um 3 immer gleich. Die niedrigsten Werte weist mit die LHD auf, während die LD die höchsten Werte haben. Das könnte daran liegen, dass die LHD (z. B bei Klappenfehlern) früh durch Echokardiographie erkannt werden können.

Über den gesamten Zeitraum gesehen sind die hämodynamischen Daten der Patienten immer besser geworden. Der mPAP ist gesunken, der CI gestiegen, das venSO₂ gestiegen und der PVR gesunken. Gleichzeitig ist der PAWP ab 1999 gestiegen. Das könnte daran liegen dass ab diesem Jahr die Anzahl an PVOD, CHD und Patienten mit portaler Hypertonie zum ersten Mal diagnostiziert werden und diese drei Gruppen die höchsten Werte beim PAWP aufweisen.

4.5.2 Schwere der PAH

Die höchsten Werte der Funktionellen Klassifikation der WHO haben die HIV-, CVD- und PVOD-Patienten. Auch in Frankreich gehören die Patienten mit HIV-

Infektion zu denen mit den höchsten Werten (Humbert M, Sitbon O., et al. 2005). Am besten schneiden wie in Gießen die FPAH, CHD und die portopulmonale Ätiologie ab. Viele Patienten kommen also in einem späten Stadium, wenn ihr Alltag von der Dyspnoe schon stark eingeschränkt ist. Seit 1999 verbesserte sich der Wert der Funktionellen Klassifikation nach WHO über die Jahre leicht. Er korreliert dabei mit verschiedenen hämodynamischen Daten wie vermindertem CI, venSO₂, oder steigendem PVR. Diese hämodynamischen Parameter führen zur Dyspnoe, welche wiederum den Wert der Funktionellen Klassifikation nach WHO bestimmt.

Die Strecke des 6-Minuten-Gehtests bleibt über die Jahre gesehen gleich bis leicht abfallend. Wie in den USA (Thenappan T., et al. 2007) auch können die FPAH-Patienten die weiteste Strecke zurücklegen, was auch dazu passt, dass sie die niedrigsten WHO-Werte haben. Dies könnte daran liegen, dass sie zu den jüngsten Patienten gehören und daher nicht so gebrechlich sind wie andere. Auch hämodynamisch haben sie meist die besseren Werte, wie den niedrigsten mPAP, PAWP, CVP und PVR. Die Parameter der klinischen Chemie wie HS, GOT und GPT sind bei ihnen ebenfalls niedrig. In der französischen Arbeit (Humbert M, Sitbon O., et al. 2005) stehen die FPAH-Patienten nicht ganz so gut da und in den USA (Thenappan T., et al. 2007) sind es die Patienten mit dem höchsten mPAP. Das könnte daran liegen, dass die Anzahl der FPAH-Patienten aufgrund der extrem niedrigen Inzidenz gering ist.

Vor allem die PVOD-Patienten zeigen schlechte Werte in der klinischen Chemie. Sie haben die höchsten Werte beim BNP, der HS, und den Leberwerten GOT und GPT. Sie weisen zudem die geringste O₂-Sättigung und Höchstwerte beim PVR auf. Diese Ätiologie ist nicht Bestandteil der amerikanischen und französischen Arbeiten (Humbert M, Sitbon O., et al. 2005).

Mit dem höchsten mPAP und PAWP kommen in Gießen die Patienten der CHD. Sie gehören mit zu den jüngeren Patienten und ihre Werte der klinischen Chemie sind bei Creatinin und pBNP die niedrigsten. Vielleicht könnten auch sie durch nicht-invasive Verfahren wie die Echokardiographie früher erkannt werden.

Wie auch in Frankreich (Humbert M, Sitbon O., et al. 2005) und den USA (Thenappan T., et al. 2007) haben die Patienten mit einer portalen Hypertonie den besten Wert des CI. Allerdings ist bei ihnen die GOT mit am höchsten.

4.6 Klinische Chemie

4.6.1 Klinische Chemie der PH

Das BNP ist seit dem Jahr 2005 kontinuierlich gestiegen. Das könnte mit dem zunehmenden Alter der Patienten zusammenhängen, da dieser Wert im Alter physiologisch etwas ansteigt. Das Kreatinin als Marker für eine Niereninsuffizienz die zu einem erhöhten BNP führt, ist nämlich über die Jahre konstant geblieben. Im Jahr 2007 kamen mehr Patienten mit der Ätiologie PVOD. Diese Patienten weisen die durchschnittlich höchsten BNP-Werte auf. Auch die Patienten mit der Ätiologie des portalen Hochdruckes haben erhöhte BNP-Werte. Sie kamen im Jahr 2006 häufiger in die Ambulanz als die drei Jahre zuvor.

Leicht angestiegen ist auch die Harnsäure.

Ab dem Jahre 2003 sind die GOT und GPT über alle Patienten stark angestiegen und auf diesem neuen Niveau geblieben. Zu dieser Zeit sind aber nicht mehr Patienten mit der PAH-Ätiologie portaler Hochdruck oder HIV-Infektion gekommen, was einen GOT / GPT-Anstieg erklären könnte. Der Anstieg könnte mit der Verordnung von Endothelin-Rezeptor-Blockern in Zusammenhang stehen. 2002 kam Bosentan neu auf den Markt, welches in 5 – 7 % einen Anstieg der Transaminasen verursacht.

4.7 Stärken und Limitationen der Studie

Da die Patientendaten teilweise retrospektiv erhoben wurden, wird es zu Datenverlusten gekommen sein. So konnte nicht mehr jedem Patienten rückwirkend die Funktionelle Klassifikation der WHO zugeordnet werden mit der er / sie zum ersten Mal die PH-Ambulanz besuchte. Diese Zahl wurde dann im Nachhinein von der 6-Minuten-Gehstrecke des ersten Besuches abgeleitet. Auch konnte nicht mehr bei allen Patienten die Vormedikation festgestellt werden.

Eine Stärke der Studie liegt in der im internationalen Vergleich sehr großen Patientenzahl des spezialisierten PH-Zentrums in Giessen. Es existiert seit 1996 eine spezialisierte Ambulanz, durch die die adäquate komplexe Diagnostik und Therapie gesichert wurde. Die Patienten können sowohl ambulant zur Verlaufskontrolle als auch stationär zur Therapieein- und -umstellung kommen.

4.8 Bedeutung der Studie

Die zunehmende Aufmerksamkeit bezüglich des Krankheitsbildes pulmonale Hypertonie führte in den letzten Jahren zu mehr Zuweisungen in die PH-Ambulanz als zu Beginn der Datenerfassung. Auch die Häufigkeit der verschiedenen Ätiologien ändert sich mit dem Wissenszuwachs über die Krankheit.

Die Studie zeigt auf, dass trotzdem die Mehrheit der Patienten noch immer in einem späten Krankheitsstadium diagnostiziert und initial nicht spezifisch therapiert wird, welches mit einer unvorteilhaften Prognose verbunden ist.

Eine erhöhte Aufmerksamkeit für die Erkrankung zu schaffen ist wichtig, um überhaupt an diese Diagnose zu denken. Die Symptome bei der körperlichen Untersuchung sind zwar zunächst unspezifisch, doch Herzgeräusche, Hepatomegalie, Jugularvenenstauung, Ödeme oder Aszites sowie kühle Extremitäten zeichnen ein fortgeschrittenes Stadium aus. Um die Ursache der PH zu finden ist es wichtig die zu Grunde liegende Krankheit zu erkennen. So sollten z. B. Ulzerationen an Fingern an Sklerodermie denken lassen, oder die verschiedenen Leberhautzeichen zu einer Abklärung der portalen Hypertension (Gahe N., et al.2009). Die vermehrte Aufmerksamkeit, sowie konsequentes Screening der Risikogruppen könnte dazu führen, dass mehr Patienten in frühen Stadien entdeckt werden und einer spezifischen Therapie zugeführt werden können.

Um die Diagnose der pulmonalen Hypertonie zu stellen, existieren eine Reihe von apparativen Untersuchungsmöglichkeiten, die für Screening-Untersuchungen wichtig sind. Zu den nicht-invasiven Untersuchungen gehört das EKG, ein Röntgenbild des Thorax, die Echokardiographie, Lungenfunktionstests und Blutgasuntersuchungen, CT sowie MRT, die Sonographie des Abdomens und einige Bluttests. Eine invasive Untersuchungsmethode stellt der RHK dar.

Im EKG lassen sich Belastungen des Herzens, Hypertrophien oder Rhythmusstörungen aufdecken. Rechtsherzvergrößerungen kann man in fortgeschrittenem Stadium mit Hilfe eines Röntgenbildes des Thorax darstellen. Hier kann auch eine Erweiterung der Pulmonalarterien gesehen werden. Mit Hilfe der Lungenfunktionstests lassen sich eine COPD oder interstitielle Lungenerkrankungen als Ursache der PH feststellen. Die intestestinalen Erkrankungen oder Emphyseme werden auch durch eine MRT- oder CT-Untersuchung deutlich. Herzklappenerkrankungen oder systolische und diastolische Dysfunktionen, lassen sich mittels Echokardiographie nachweisen. Durch diese Untersuchung lässt sich zudem der pulmonal-arterielle systolische Druck abschätzen. Eine gute Darstellung der Morphologie des Herzens zeigt auch in einer MRT-Untersuchung. Die Ätiologie der CTEPH kann durch eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie gezeigt werden. In verschiedenen Bluttests können Infektionen wie Hepatitis oder HIV aufdecken. Zudem zeigen verschiedene Antikörper das Vorliegen von Sklerodermie (Anti-Nuclearer-Antikörper), Lupus erythematodes (z. B. AK gegen Doppelstrang-DNA, Anti-Cardiolipin-AK) oder Thrombophilie (Anti-Phospholipid-Antikörper), die Ursachen der PH sind. Eine Leberzirrhose oder portale Hypertension kann dann weiter über die Sonographie des Abdomens abgeklärt werden (Gahe N, et al. 2009).

5 Zusammenfassung

Die PH ist eine Krankheit, die in einem Verhältnis von 1,5:1 mehr Frauen trifft als Männer und in jedem Alter auftreten kann. Dies ist beides in jeder Altersklasse von 0 Jahren bis zu den über 80-jährigen der Fall. Nur pro Ätiologie gesehen kann der Anteil männlich / weiblich etwas schwanken, was z. B. bei der PVOD der Fall ist, in dem das Verhältnis ausgeglichen ist.

Man kann sagen, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung immer älter werden. Das könnte daran liegen, dass die Patienten schon anderswo in Therapie sind. Dies würde auch erklären dass seit 2003 mehr Patienten bereits vorbehandelt kommen.

Das erhöhte Alter wirkt sich negativ auf die Strecke im 6MWT aus, die kontinuierlich kürzer wird. Gleichzeitig hat sich die WHO-Klasse über die Zeit leicht verbessert, wenn sie auch weiterhin um 3 bleibt. Dieser Wert zeigt, dass die Patienten erst in einem späten Krankheitsstadium die PH-Ambulanz in Gießen aufsuchen. Bei einem WHO-Wert von 3 sind die Patienten bereits in ihrem Alltag sehr eingeschränkt.

Über die Jahre haben sich auch die Ätiologien geändert, denn mittlerweile weiß man mehr über die auslösenden Ursachen der PH. So hat die PAH kontinuierlich abgenommen, während LHD und LD angestiegen sind. Die Ätiologien unterscheiden sich auch in der Strecke des 6MWT. Hier schneiden die CVD-Patienten am schlechtesten ab, während die CHD und FPAH-Patienten die weiteste Strecke zurücklegen können. Der NYHA-Wert schwankt wenig zwischen den einzelnen Ätiologien und bleibt um 3. Besser geworden sind auch die hämodynamischen Werte über die Jahre. So sind der mPAP, und der PVR gesunken. Gestiegen sind der CI, das venöse SO₂ aber auch der PAWP. Diese Werte schwanken ebenfalls zwischen den verschiedenen Ätiologien. So hat die PAH den höchsten mPAP und PVR, der höchste PAWP kommt bei der thromboembolischen Ätiologie vor. Der höchste venSO₂- und CI-Wert wurde bei der LHD gefunden.

Der größte Teil der Patienten kommt unbehandelt in die PH-Ambulanz Gießen. Bei der Vormedikation machen die CCB den größten Anteil aus. Das liegt vor allem an den Jahren vor 2006, in denen sie am häufigsten verwendet wurden. Die Endothelin-

Rezeptor-Antagonisten und PDE-5-Hemmer tauchen vor allem seit 2006 vermehrt in der Vortherapie auf.

In der klinischen Chemie gilt das BNP als Prognosefaktor für die Mortalität. Es wird bei einer Rechtsherzbelastung vermehrt freigesetzt und da es nur renal ausgeschieden werden kann korreliert es mit dem Kreatinin-Wert. Erhöhte Werte von GPT oder GOT weisen auf die Ätiologien der portalen Hypertonie oder HIV-Infektion hin. Die Harnsäure ist vor allem bei der PVOD erhöht. BNP, GOT, GPT und Harnsäure steigen über die Jahre von 1996 bis 2007 an.

6 Summary

PH is a disease more frequent in women than in men by a ratio of 1,5:1. It occurs in patients of any age. Both these facts apply for any age group from 0 years to above 80 years of age. The male/female ratio may, however, fluctuate slightly per aetiology, e.g. in case of PVOD, where the ratio is even.

It could be said that the patients' age at initial presentation increases. This may be because patients are already being treated elsewhere. This would also explain why a higher number of patients have already been treated before since 2003.

The increased age has a negative effect on the 6MWT distance, which becomes continually shorter. At the same time, the NYHA class slightly improved over time, even though it continues to remain at about 3. The value shows that patients only come to the PH clinic in Gießen in a late stage of the disease. A NYHA value of 3 already strongly impairs patients in their everyday lives.

The aetiologies changed over the years as well. We now know more about the causes of PH. PAH continually decreased, while LHD and LD increased. The aetiologies also differ in 6MWT distance. CVD patients have the lowest outcome here, while CHD and FPAH patients are able to cover the longest distance. The NYHA value fluctuates only little between the different aetiologies and remains at around 3. The haemodynamic values have also improved over the years. The mPAP and PVR decreased. The CI, venous SO₂ and PAWP increased. These values also fluctuate between the different aetiologies. PAH has the highest mPAP and PVR, while the highest PAWP occurs for the thromboembolic aetiology. The highest venSO₂ and CI values were found for LHD.

Most patients come to the PH clinic in Gießen untreated. The highest share in previous medication is held by CCB. This is mainly due to the years before 2006, where they were used most often. Endotheline receptor antagonists and PDE-5 inhibitors have more often been used as previous therapy in the years after 2006.

In clinical chemistry, BNP is considered a prognosis factor for mortality. It is released in increased amounts at right ventricular constraint. Since it can only be egested renally, it corresponds to the creatinine value. Increased GPT or GOT values indicate the aetiologies of portal hypertension or HIV infection. Urea is mainly increased in case of PVOD, BNP, GOT, GPT and urea values increase over the years from 1996 to 2007.

7 Literaturverzeichnis

- Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Chassnick RN, Kerr KM, Jamieson SW, Kapelanski DP, Watt CN, Moser KM. Long-term outcome after pulmonary thrombendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999, 160:523-528
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;161:111-117.
- Baarst RJ, McGoon M, Mc Laughin V et al. (2003) Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 41:2119-2125
- Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughin V, McFarlin J, Clinical Efficacy of Sitaxentan, an Endothelin-A Receptor Antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest.* 2002, 121:1860-1868
- Barst RJ. Role of atrial septostomy in the treatment of pulmonary vascular disease. *Thorax.* 2000 Feb;55(2):95-6.
- Deng et al, bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet.* 2000;67:737-44.
- Braunwald Eugene, M.D, Biomarkers in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine.* 2008;358:2148-59
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000, 358:1119-1123
- *Clinical Research in Cardiology*, Volume 96, Number 5 2007, Steinkopff Verlag

- Cohen M, Edwards WD, Fuster V. Regression in thromboembolic type of primary pulmonary hypertension during 2 ½ years of antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:172-5
- Cool CD, Stewart JS, Weharena P, et al. Three dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell specific markers. Evidence for a dynamic and heterogenous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999;155:411-9
- Cournand AF. Control of the pulmonary circulation in man with some remark on methodology. Nobel lecture, December 11, 1956. In: Nobel lectures: physiology or medicine. Amsterdam: Elsevier Publishing; 1964
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry *Ann Intern Med* 1991;115:343-9
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68
- Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations.
- Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003 22:358-363
- Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ, Primary pulmonary hypertension. 1. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med.* 1951 Dec;11 (6):686-705
- Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB; Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003;123:387-98
- Farber HW, Loscalzo J. pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65

- Frank H, Gurtner HP, Kneussl M, Lang I, et al. Aminorex-induced, plexogenic pulmonary arteriopathy: 25 years later!. *Z Kardiol* 1993;82:568-72
- Gahe N, Hoeper M M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *ERJ Express*.2009;
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;353:2148-2157
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Aterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-1502
- Gerber JG, Coelkel N, Nies AS, Mc Murtry IF, et al. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI₂. *J Appl physiol* 1980;49:107-12
- Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F (2006) Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond *Nat Rev Drug Discov* 5:689-702
- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1139-1141
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993. 328:1732-1739
- Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Gorenflo M, Holt S, Kovasc G, Ley S, Meyer JF, Pabst S, Riemekasten

G, Saur J, Schwaiblmair M, Seck C, Sinn L, Sorichter S, Winkler J, Leuchte HH, Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie, DMW 2010;135:Supp, S64-S66

- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132:919-23
- Hoepfer MM, Markevych I, Spiekeroetter E et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005. 26:858-863
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36
- Humbert, M. et al., Pulmonary Hypertension in France – Results from a National Registry, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 173.2005 pp 1023-1030
- Iwamuro Y, Miwa S, Zhang XF, Minowa T, et al. Activation of three types of voltage-independent Ca^{2+} channel in A7r5 cells by endothelin-1 as revealed by a novel Ca^{2+} channel blocker LOE 908. *Br J Pharmacol* 1999;126:1107-14
- Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ, Blalock balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1995;91:2028-2035
- Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005;258:199-215
- Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:744-750
- Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:764-770

- Leuchte HH, El Nounou M, et al. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Renal Insufficiency as Predictors of Mortality in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2007;131;402-409
- McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn G, American College of Chest Physicians: Progress of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004, 126:68-92
- McLaughlin VV, Rich S. pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:575-634
- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, et al. survival with firstline bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-9
- Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-9
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Naknishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):487-92
- Morelli S, Ferri C, Poletti E et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1995. 99:255-260
- Morris CR, Poljakovic M, Lavrisha L, Machado L, et al. Decreased arginine bioavailability and increased serum arginase activity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:148-53
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102:865-870

- Nagaya N, Uermatsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, Ueno K, Nakanishi N, Yamagishi M, Miyatake K. Short-term oral administration of L-Arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, 163:887-891
- Nootens M, Wolkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1995;75:374-7
- Olchewski: Leitlinien, *Clin Res Cardiol* 96:301-330 2007 Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie
- Olschewski H, Rose F, Grunig E, Ghofrani HA, Walmrath D, Schulz R, Schermuly R, Grimminger F, Seeger W. Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med.* 2001, 138:367-77
- Opasich C, Pinna GS, Mazza A, Febo O, Riccardi R, Riccardi PG, Capomolla S, Forni G, Cobelli F, Travazzi L, Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J.* 2001;22(6):488-69.
- Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001;17:647-52
- Pasque M, Trulock EP, Kaiser LR, Cooper JP. Single-Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. Three-month hemodynamic follow-up. *Circulation.* 1991, 84:2275-2279
- Pietra GG. The histopathology of primary pulmonary hypertension. In: Fishman AP, editor. *The pulmonary Circulation: Normal and Abnormal. Mechanisms, management and the National Registry.* Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press, 1990: 459-72

- Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2006;27:114-20
- Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshbar J, Shapiro LM 2003, Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 58:797-800
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Heart-lung transplantation successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982, 306:557-564
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76-81
- Rich S, Dantzer DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223
- Richards DW. Nobel Lecture: the contributions of right heart catheterization to physiology and medicine with some observations of the pathophysiology of pulmonary heart disease. In: Nobel lectures: physiology or medicine. Amsterdam: Elsevier Publishing; 1964
- Rosenkranz S, Bondermann D, Buerke M, Felgendreher R, Freyhaus H, Grünig E, de Haan F, Hammerstingl C, Harreuter A, Hohenforst-Schmidt W, Kindermann I, Kindermann M, Kleber F-X, Kuckeland M, Kübler W M, Mertens D, Mitrovic V, Opitz C, Schmeisser A, Schulz U, Speich R, Zeh W, Weil J. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2010; 135: Supp S105-114
- Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. *N. Engl J Med* 1997;336:111-7
- Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension, *Lancet*.2003;361(9368):1533-44

- Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebocontrolled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53
- Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G et al. (2007) Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial hypertension: target for reverse-remodeling therapy. *Circulation* 115:2331-2339
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Sebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fischman A., Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 (12 Suppl S):5S-12S
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick R, Delcroix M, Denton C, Elliott G, Gaine S, Gladwin M, Jing Z, Krowka M, Langleben D, Nakanishi N, Souza R, Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;45 (1 Suppl): S43-45
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium-channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005 ;111:3105-3111
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-788
- Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S, A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119:256-70
- Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116(5):e99-e109

- Thenappan, T., Shah S.J, Rich S, Gomberg-Maitland M., A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982 – 2006; Eur Respir J 2007;30:1103-1110
- Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, et al. Prostacycline synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care med 1999;159:1925-32
- Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. N Engl J med 2004;350:857-9.
- Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. Am J Kidney Dis 2005;46:610-20
- Voelkel NF, Tudor RM. Severe pulmonary hypertensive disease: a perspective Eur Respir J 1999; 14:1246-50
- Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. Chest 2000; 117:19-24
- Vogelmeier C, R. Buhl, C. P. Creutzfeldt, A. Gillissen, P. Kardos, D. Köhler, H. Magnussen, H. Morr, D. Nowak, D. Pfeiffer–Kascha, W. Petro, K. Rabe, K. Schultz, H. Sitter, H. Teschler, T. Welte, R. Wettengel, H. Worth Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 2007; 61; e1-e40
- Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, Seeger W, Gimlinger F, Ghofrani HA, Therapie der pulmonalerteriellen Hypertonie. Internist 2009 50:1101-1110
- Wagenvoort CA, The pathology of primary pulmonary hypertension. J Pathol. 1970 Aug;101(4)

8 Anhang

8.1 Zusätzliche Abbildungen

Abbildung. 1-12 Ätiologie PH 2007 - 1996:

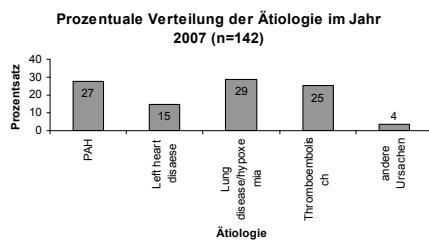


Abb. Anhang 1

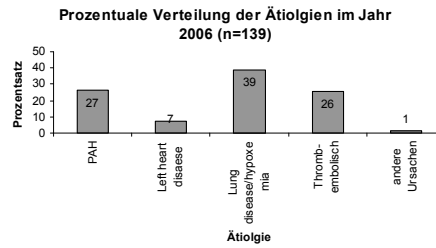


Abb. Anhang 2

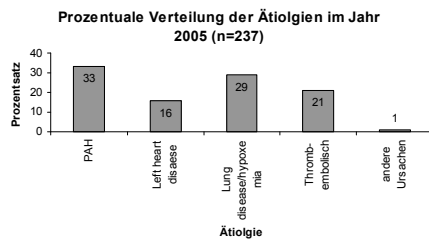


Abb. Anhang 3

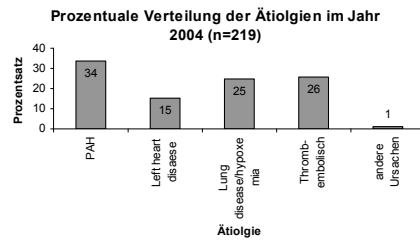


Abb. Anhang 4

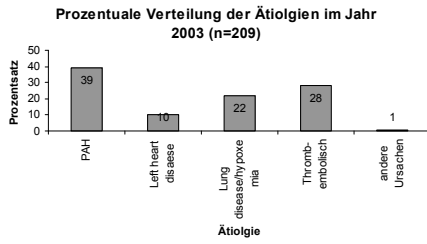


Abb. Anhang 5

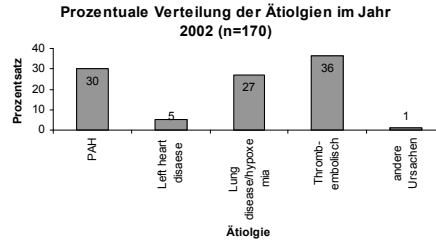


Abb. Anhang 6

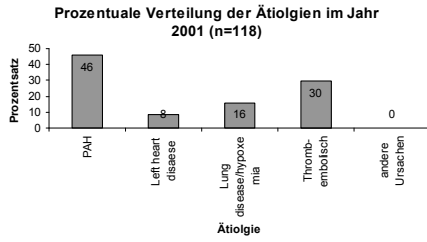


Abb. Anhang 7

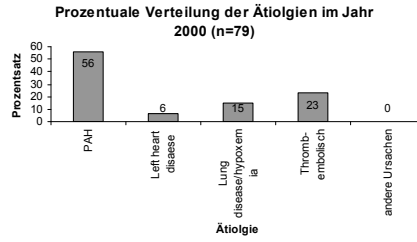


Abb. Anhang 8

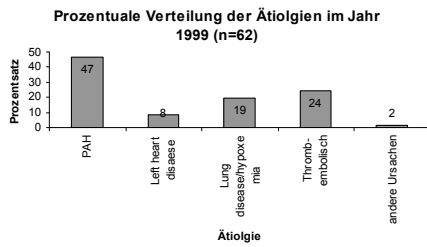


Abb. Anhang 9

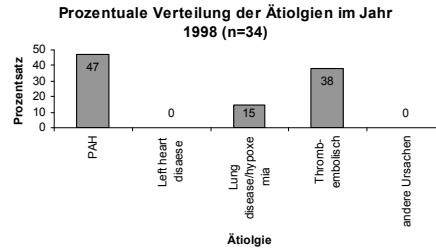


Abb. Anhang 10

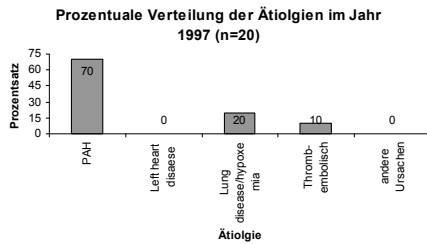


Abb. Anhang 11

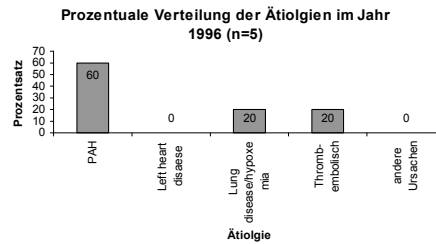


Abb. Anhang 12

Abb. 1 – 12: Prozentuale Verteilung der fünf Hauptgruppen der WHO-Klassifikation der PH in % und für jedes Jahr von 1996 bis 2007. Die X-Achse zeigt die jeweilige Ätiologie, die Y-Achse den Prozentsatz wie oft diese vorkommt. Im Balken selbst

steht der genaue Prozentsatz. In der Überschrift ist die Anzahl der Patienten (n) in absoluten Zahlen sowie das jeweilige Jahr angegeben.

Abbildung. 13 – 24 Ätiologie PAH 1996 - 2007:

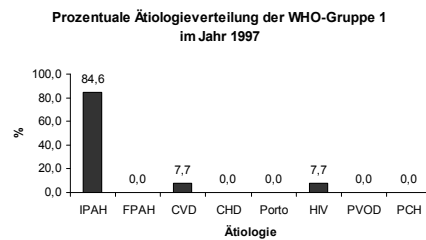
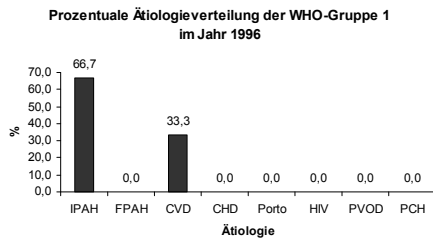


Abb. Anhang 13

Abb. Anhang 14

Abb. 13: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 1996. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 3

Abb. 14: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 1997. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 13

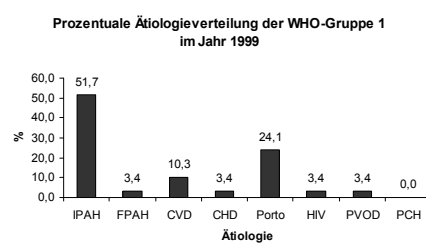
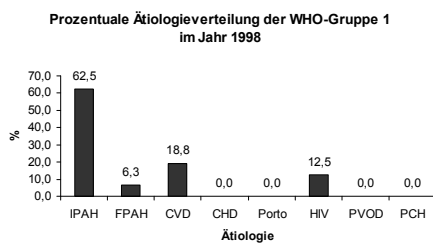


Abb. Anhang 15

Abb. Anhang 16

Abb. 15: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 1998. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 16

Abb. 16: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 1999. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 29

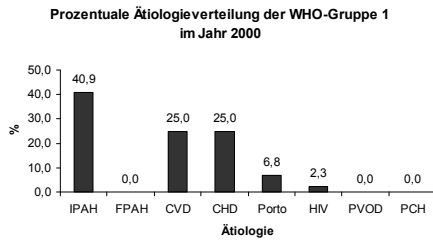


Abb. Anhang 17

Abb. 17: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 2000. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 44

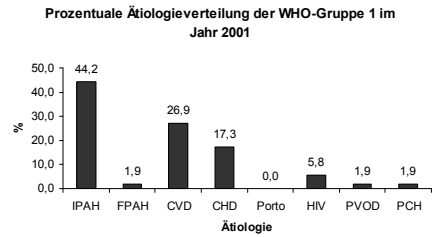


Abb. Anhang 18

Abb. 18: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 2001. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 52

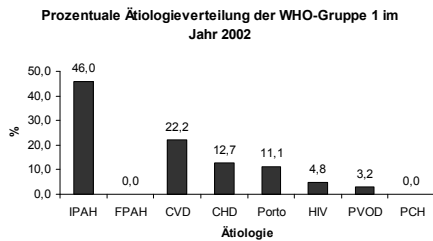


Abb. Anhang 19

Abb. 19: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 2002. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 63

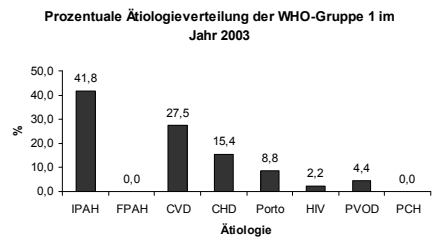


Abb. Anhang 20

Abb. 20: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 2003. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 91

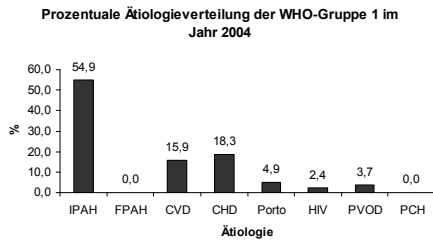


Abb. Anhang 21

Abb. 21: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 2004. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 82

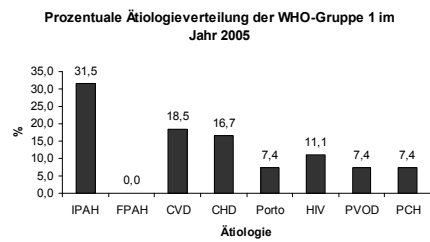


Abb. Anhang 22

Abb. 22: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 2005. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 54

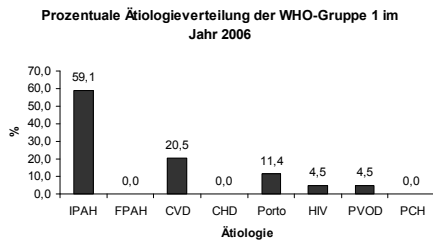


Abb. Anhang 23

Abb. 23: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 2006. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 44

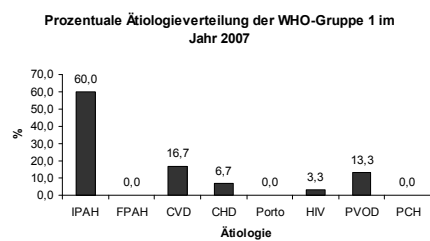


Abb. Anhang 24

Abb. 24: Prozentuale Ätiologieverteilung der Patienten der WHO-Gruppe 1 im Jahre 2007. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse die Patientenanzahl in %. Über dem Balken der genaue Prozentsatz. N = 30

Abbildung. 25 – 31: Prozentuale Verteilung der bestehenden Medikation

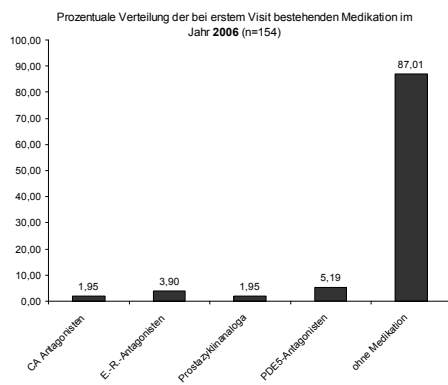


Abb. Anhang 25

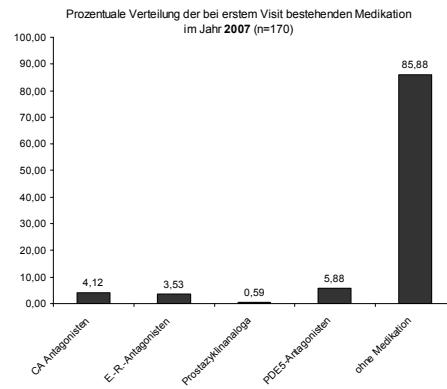


Abb. Anhang 26

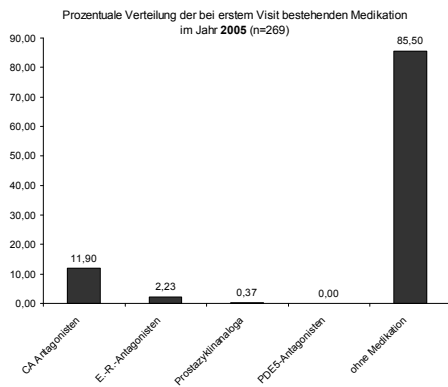


Abb. Anhang 27

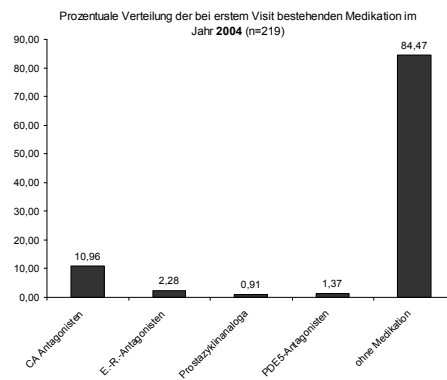


Abb. Anhang 28

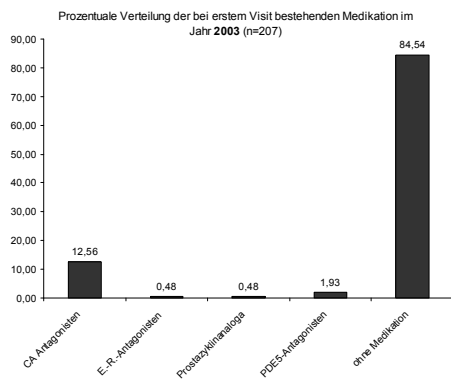


Abb. Anhang 29

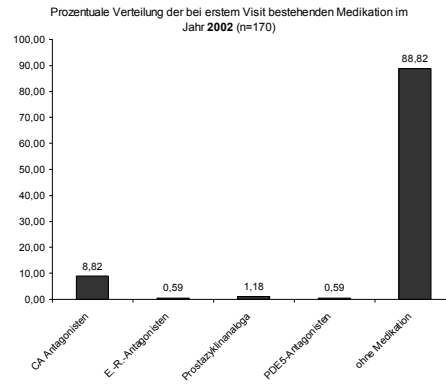


Abb. Anhang 30

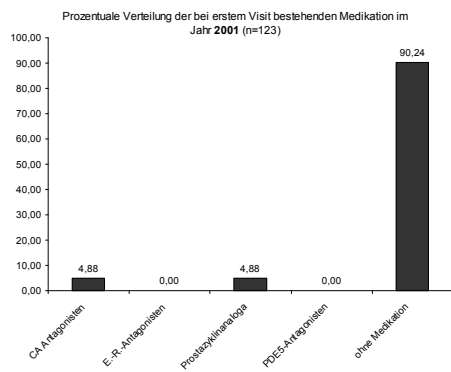


Abb. Anhang 31

Abb. 25 – 31: Häufigkeitsverteilung der spezifischen PH-Medikation in % pro Jahr von 2007 bis 2001. Die X-Achse zeigt die Medikamente (Calcium-Canal-Blocker = Ca-Antagonisten, E.R.-Antagonisten = Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostacyclinanaloga, PDE-5-Antagonisten = Phosphodiesterase-5-Hemmer und Patienten ohne Medikation). Die Y-Achse zeigt den jeweiligen Prozentsatz mit dem das Medikament vorkommt. Über dem Balken steht der genaue Prozentsatz, im Diagrammtitel steht die Patientenzahl (n) und das jeweilige Jahr.

Abbildung. 32 – 38: Durchschnittliche hämodynamische Werte PH

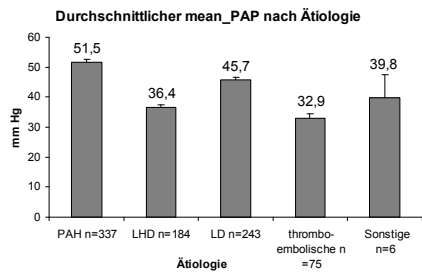


Abb. Anhang 32

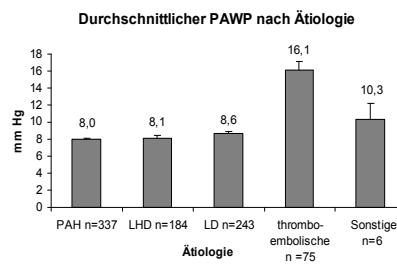


Abb. Anhang 33

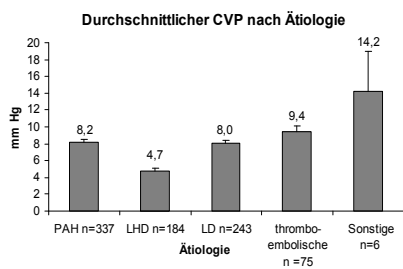


Abb. Anhang 34

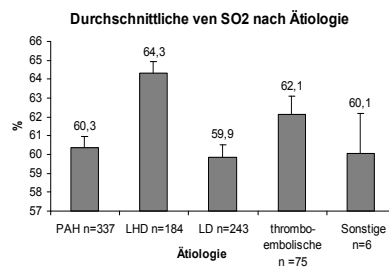


Abb. Anhang 35

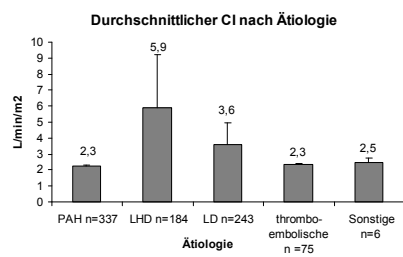


Abb. Anhang 36

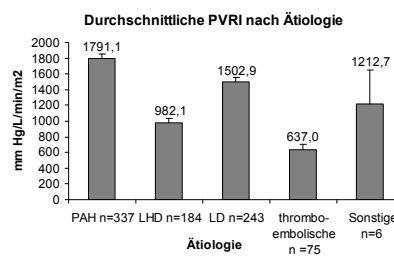


Abb. Anhang 37

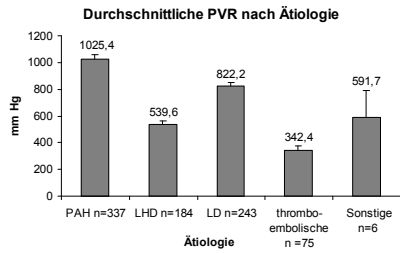


Abb. Anhang 38

Abb. 32 bis 38: Zeigen die hämodynamischen Werte mPAP, PAWP, CVP, ven SO₂, CI, PVRI und PVR nach den 5 Hauptätiologien der PH (PAH, LHD, LD, thromboembolisch, Sonstige). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Ätiologien, die Y-Achse den Wert in der jeweiligen Einheit. Im Balken steht der genaue Wert, Standardfehler angegeben.

Abbildung. 39 – 45: Hämodynamik PAH

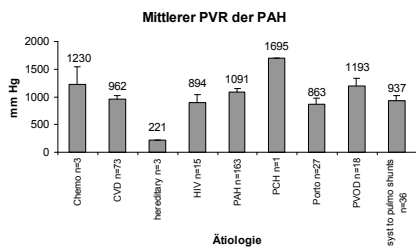


Abb. Anhang 39

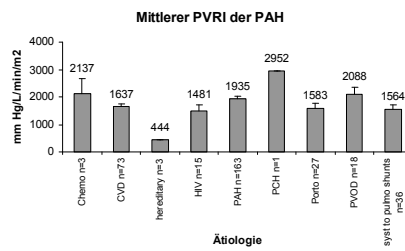


Abb. Anhang 40

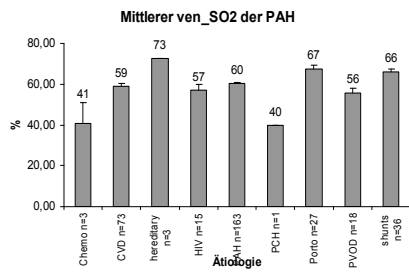


Abb. Anhang 41

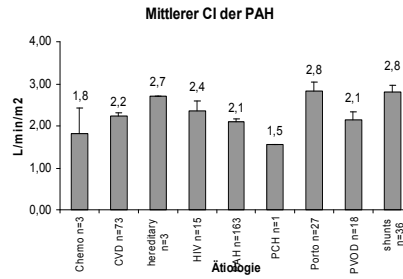


Abb. Anhang 42

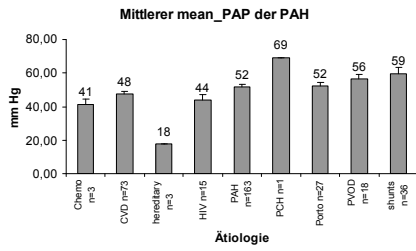


Abb. Anhang 43

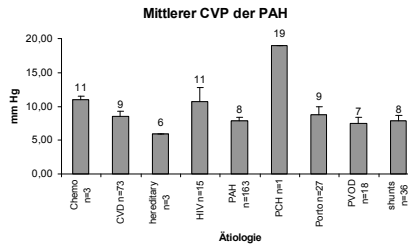


Abb. Anhang 44

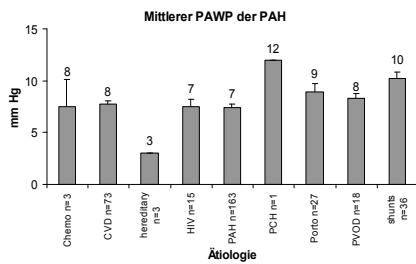


Abb. Anhang 45

Abb. 42 - 45: mittlere hämodynamische Werte (PAWP, CVP, mPAP, CI, venSO₂, PVRI, PVR der WHO-Gruppe 1 (PAH) nach der Subgruppen aufgeteilt. Standardfehler angegeben. Die X-Achse zeigt die jeweilige Ätiologie, die Y-Achse die jeweiligen Werte. Über dem Balken der genaue Wert.

8.2 Zusätzliche Tabellen

Tab. Anhang 1: Signifikante Altersunterschiede

Berechneter Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Alters der zueinander signifikant unterschiedlichen Ätiologiegruppen ($p > 0,05$) PAH, LHD und LD mit Angabe der Patientenzahl N, $p \leq 0,05$.

	Diagnosegruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Alter	PAH	568	49	19	00
	LHD	406	57	24	01
Alter	PAH	568	49	19	00
	LD	404	60	17	00
Alter	PAH	568	49	19	00
	thrombo-embolisch	241	59	28	01

Tab. Anhang 2: Signifikante Unterschiede der NYHA-Zahl

Signifikante Unterschiede in der NYHA-Zahl zwischen den 5 Hauptätiologien (LD, Thromboembolische Ätiologie = TE, LHD, PAH) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Angegeben ist die Diagnosegruppe (Ätiologie), die Patientenzahl (n), der Mittelwert (Mean), die Standardabweichung (Std. Deviation) und der Standardfehler (Std. Error Mean), $p \leq 0,05$

	Diagnosegruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
NYHA_Zahl	LD	289	3,15	0,649	0,038
	TE	157	3,01	0,693	0,055
NYHA_Zahl	LHD	220	3,33	0,635	0,043
	TE	157	3,01	0,693	0,055
NYHA_Zahl	LHD	220	3,33	0,635	0,043
	LD	289	3,15	0,649	0,038
NYHA_Zahl	PAH	404	3,10	0,690	0,034
	LHD	220	3,33	0,635	0,043

Tab. Anhang 3: Signifikante Unterschiede der Strecke im 6 MWT

Signifikante Unterschiede in der Strecke des 6-Minuten-Gehtests aller PH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen den Subgruppen PAH, LHD, TE = Thromboembolische Ätiologie und LD. Dargestellt ist die Ätiologie, die Patientenzahl (N), der Mittelwert der zurückgelegten Strecke (Mean), die Standardabweichung (Std. Deviation) und der Standardfehler (Std. Error Mean).

p<= 0,05

	Diagnosegruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Strecke	LHD	219	267,91	112,993	7,635
	TE	91	309,14	125,642	13,171
Strecke	LHD	219	267,91	112,993	7,635
	LD	242	315,19	118,582	7,623
Strecke	PAH	346	312,42	129,931	6,985
	LHD	219	267,91	112,993	7,635

Tab. Anhang 4: Signifikante Unterschiede des mPAP

Signifikante Unterschiede im mPAP aller PH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen den Subgruppen PAH, LHD, TE = Thromboembolische Ätiologie und LD. Dargestellt ist die Ätiologie, die Patientenzahl (N), der Mittelwert der des mPAP (Mean), die Standardabweichung (Std. Deviation) und der Standardfehler (Std. Error Mean). p<= 0,05

	Diagnosegruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
mean_PAP	PAH	337	51,54	17,093	0,931
	LHD	184	36,39	12,599	0,929
mean_PAP	PAH	337	51,54	17,093	0,931
	LD	243	45,71	13,899	0,892
mean_PAP	PAH	337	51,54	17,093	0,931

mean_PAP	TE	77	32,90	14,936	1,702
	LHD	184	36,39	12,599	0,929
	LD	243	45,71	13,899	0,892
mean_PAP	LD	243	45,71	13,899	0,892
	TE	77	32,90	14,936	1,702

Tab. Anhang 5: Signifikante Unterschiede des PAWP

Tab. 5: Signifikante Unterschiede des PAWP aller PH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen den Subgruppen PAH, LHD, TE = Thromboembolische Ätiologie und LD. Dargestellt ist die Ätiologie, die Patientenzahl (N), der Mittelwert der des mPAP (Mean), die Standardabweichung (Std. Deviation) und der Standardfehler (Std. Error Mean).

	Diagnosegruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PAWP	PAH	334	7,955	3,6126	0,1977
	LD	241	8,629	4,0533	0,2611
PAWP	PAH	334	7,955	3,6126	0,1977
	TE	77	16,130	8,2563	0,9409
PAWP	LHD	184	8,122	4,2795	0,3155
	TE	77	16,130	8,2563	0,9409
PAWP	LD	241	8,629	4,0533	0,2611
	TE	77	16,130	8,2563	0,9409

Tab. Anhang 6: Signifikante Unterschiede des CVP

Signifikante Unterschiede des CVP aller PH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen den Subgruppen PAH, LHD, TE = Thromboembolische Ätiologie und LD. Dargestellt ist die Ätiologie, die Patientenzahl (N), der Mittelwert der des mPAP (Mean), die Standardabweichung (Std. Deviation) und der Standardfehler (Std. Error Mean). $p \leq 0,05$

	Diagnosegruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CVP	PAH	335	8,222	6,1137	0,3340
	LHD	184	4,717	4,6491	0,3427
CVP	LHD	184	4,717	4,6491	0,3427
	LD	243	8,016	5,6486	0,3624
CVP	LHD	184	4,717	4,6491	0,3427
	TE	77	9,429	6,3524	0,7239

Tab. Anhang 7: Signifikante Unterschiede des PVR

Signifikante Unterschiede des PVR aller PH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen den Subgruppen PAH, LHD, TE = Thromboembolische Ätiologie und LD. Dargestellt ist die Ätiologie, die Patientenzahl (N), der Mittelwert der des mPAP (Mean), die Standardabweichung (Std. Deviation) und der Standardfehler (Std. Error Mean). $p \leq 0,05$

	Diagnosegruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PVR	PAH	335	1025,35	622,313	34,001
	LHD	183	539,62	354,067	26,173
PVR	PAH	335	1025,35	622,313	34,001
	LD	242	822,16	463,361	29,786
PVR	PAH	335	1025,35	622,313	34,001
	TE	77	342,40	306,979	34,983
PVR	LHD	183	539,62	354,067	26,173
	LD	242	822,16	463,361	29,786
PVR	LHD	183	539,62	354,067	26,173
	TE	77	342,40	306,979	34,983
PVR	LD	242	822,16	463,361	29,786
	TE	77	342,40	306,979	34,983

Tab. Anhang 8: Signifikante Unterschiede des ven SO2

Signifikante Unterschiede des venSO₂ aller PH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen den Subgruppen PAH, LHD und LD. Dargestellt ist die Ätiologie, die Patientenanzahl (N), der Mittelwert der des mPAP (Mean), die Standardabweichung (Std. Deviation) und der Standardfehler (Std. Error Mean).

p<= 0,05

	Diagnosegruppe	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ven_SO2	PAH	287	60,34	10,966	0,647
	LHD	175	64,31	8,521	0,644
ven_SO2	LHD	175	64,31	8,521	0,644
	LD	220	59,87	9,577	0,646

Tab. Anhang 9: Hämodynamische Daten der PH Patienten

Hämodynamische Daten der 5 PH-Hauptgruppen über die Jahre 1996 – 2007, Angabe der jeweiligen Patientenanzahl (n).

	mPAP	PAWP	CVP	ven_SO2	CI	ven_tO2	PVR	PVRI
1996 n=3	47	7,17	7,50	63,0	2,42	4,4	733	1359
1997 n=8	52	7,19	7,56	66,4	2,50	4,9	1054	1860
1998 n=12	55	5,05	5,95	60,9	2,10	8,3	1204	1923
1999 n=35	51	7,11	7,97	57,4	2,13	11,6	1103	1969
2000 n=39	55	7,86	8,14	59,6	2,15	11,9	1113	1994
2001 n=64	55	9,08	9,29	56,8	2,13	10,9	1137	1983
2002 n=98	45	7,86	6,29	59,4	2,31	12,1	805	1462
2003 n=117	47	8,56	7,70	59,9	2,35	11,7	846	1529
2004 n=112	41	9,26	8,12	62,3	2,37	12,4	665	1190
2005 n=112	42	9,93	8,15	61,2	2,34	15,6	726	1274
2006 n=72	41	8,97	6,26	64,2	2,36	15,3	718	1294
2007 n=95	39	9,82	6,92	63,6	2,52	15,3	582	1050

Tab. Anhang 10: Standardfehler der hämodynamischen Daten von Tab. 9

Der errechnete Standardfehler der hämodynamischen Daten aus Tab. 9 der 5 PH-Hauptgruppen über die Jahre 1996 – 2007, Patientenanzahl (n) angegeben.

Stand.fehler	mPAP	PAWP	CVP	ven_SO2	CI	PVR	PVRI	ven_tO2
1996 n=3	1,70	1,60	1,55	0,00	0,25	97,00	125,36	3,15
1997 n=8	5,79	1,71	2,29	0,00	0,36	239,88	412,68	2,43
1998 n=12	4,48	0,67	1,41	4,55	0,12	137,34	196,74	1,95
1999 n=35	2,71	0,62	1,06	2,79	0,12	119,58	202,16	0,62

2000 n=39	2,02	0,77	0,79	1,81	0,12	78,71	143,77	0,47
2001 n=64	2,10	0,70	0,81	1,42	0,09	81,01	137,49	0,44
2002 n=98	1,86	0,37	0,64	0,93	0,07	52,89	95,11	0,47
2003 n=117	1,37	0,41	0,58	0,85	0,07	46,40	80,44	0,23
2004 n=112	1,44	0,38	0,58	0,90	0,07	40,33	69,32	0,26
2005 n=112	1,48	0,52	0,59	0,92	0,07	52,17	83,46	2,05
2006 n=72	1,97	0,59	0,49	1,06	0,09	65,90	113,60	2,08
2007 n=95	1,41	0,65	0,60	0,89	0,08	42,99	73,40	2,08

Tab. Anhang 11: Vergleich der PAH-Ätiologien mit Hämodynamik, Alter, NYHA, 6MWT

	Alter	mean_PAP	PAWP	CVP	CI	ven_SO2	PVR	PVRI	NYHA	6MWT
CVD	55,00	47,79	7,74	8,53	2,24	58,80	962	1637	3,30	277,00
FPAH	44,00	18,00	3,00	6,00	2,70	72,60	221	444	2,30	468,00
HIV	46,00	43,73	7,47	10,67	2,36	56,99	894	1481	3,20	348,00
IPAH	50,00	51,82	7,40	7,84	2,10	60,21	1091	1935	3,10	344,00
Porto	53,00	52,37	8,96	8,72	2,81	67,24	863	1583	3,00	317,00
PVOD	52,00	56,22	8,28	7,44	2,14	55,81	1193	2088	3,20	348,00
CHD	47,00	59,47	10,19	7,83	2,80	65,92	937	1564	2,90	352,00

Tab. Anhang 12: Klinische Chemie der PAH-Patienten
Aufgeteilt nach Ätiologie.

	pBNP	BNP	HS	Creatinin	GOT	GPT
CVD	2357,88	216,77	9,63	1,21	25,93	24,43
FPAH			6,07	1,13	9	16,33
HIV	3577,4	129,5	7,49	1,27	38,7	24,91
IPAH	2328,22	266,55	7,04	1,19	22,97	31,37
Porto	1454,45	347,7	7,41	1,17	38,06	27
PVOD	2771,13	404	12,05	1,26	27,62	32,43
CHD	1113,07	194,13	8,95	1,11	23,84	25,39

Zu erkennen ist dass die ältesten Patienten mit der Diagnose CVD den höchsten NYHA-Wert und die kürzeste Strecke im 6MW aufweisen. Sie haben zudem den höchsten Harnsäurewert. Die zweitjüngsten Patienten mit der Diagnose FPAH laufen die weiteste Strecke im 6MWT. Sie weisen den niedrigsten PVI, die größte ven-SO₂;

den niedrigsten PVC, den niedrigsten PAWP sowie den niedrigsten mPAP auf. In der klinischen Chemie haben sie den niedrigsten Wert bei der Harnsäure, bei der GOT und GPT.

8.3 Abkürzungen

6MWT	,six-minute walk test', Sechs-Minuten-Gehtest
APAH	assoziierte PAH mit anderen Krankheiten
BNP	Brain natriuretic peptide
CCB	Calicium Channel Blocker, Calcium-Kanal-Blocker
CHD	kongenitale systemisch-pulmonale-shunts
CI	,cardiac index', Herzindex
CO	,cardiac output', Herzminutenvolumen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVP	zentralvenöser Druck
CVD	Kollagenosen
FPAH	familiäre Form der pulmonal arteriellen Hypertonie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Tansaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LD	lung disease, Lungenerkrankung
LHD	Left heart disease, Linksherzerkrankung
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
NYHA	New York Heart Association
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAWP	pulmonal arterieller Verschlussdruck
pBNP	pro Brain natriuretic peptide
PCH	pulmonal-kapilläre Hämangiomatose
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PH	pulmonale Hypertonie

PVOD	pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	pulmonaler vaskulärer Widerstand
RHK	Rechtsherzkatheter
venSO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

8.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter und Geschlechterverteilung.....	33
Abbildung 2: Alter PAH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.....	34
Abbildung 3: Durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	35
Abbildung 4: Geschlechterverteilung der PAH.....	36
Abbildung 5: Prozentsatz der Patienten mit der Diagnose PAH.....	37
Abbildung 6: Prozentsatz der Patienten mit der Diagnose LHD.....	37
Abbildung 7: Prozentsatz der Patienten mit LD.....	38
Abbildung 8: Prozentsatz der Patienten mit thromboembolischer Ätiologie.....	39
Abbildung 9: Prozentsatz der Patienten mit anderer Ätiologie.....	40
Abbildung 10: Häufigkeit der 5 Hauptgruppen der PH.....	42
Abbildung 11: Ätiologie der PAH über den Zeitraum von 1996 bis 2007.....	43
Abbildung 12: Prozentuale Verteilung über die Zeit der FPAH	44
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung über die Zeit der PCH	45
Abbildung 14: Prozentuale Verteilung über die Subätiologie PVOD.....	45
Abbildung 15: Prozentuale Verteilung über die HIV assoziierten PH.....	45
Abbildung 16: Prozentuale Verteilung über die portopulmonale Subätiologie	46
Abbildung 17: Prozentuale Verteilung über die Subätiologie CHD	46
Abbildung 18: Prozentuale Verteilung über die Zeit der CVD.....	46
Abbildung 19: Prozentuale Verteilung über die Zeit der IPAH.....	46
Abbildung 20: Vormedikation der PH-Patienten zum Zeitpunkt ihres ersten Visits ..	48
Abbildung 21: Prozentsatz der Patienten, die bei ihrem ersten Visit bereits mit einem CA-Antagonisten therapiert wurden.....	49
Abbildung 22: Prozentsatz der Patienten, die bei ihrem ersten Visit bereits mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagoisten therapiert wurden	49

Abbildung 23: Prozentsatz der Patienten, die bei ihrem ersten Visit bereits mit einem Prostatyklinanalogon therapiert wurden.....	50
Abbildung 24: Prozentsatz der Patienten, die bei ihrem ersten Visit bereits mit einem PDE-5-Hemmer therapiert wurden.....	51
Abbildung 25: Prozentsatz der Patienten ohne Mediation.....	51
Abbildung 26: Gruppe 1, Medikation bei dem ersten Visit.....	54
Abbildung 27: Medikation der WHO-Gruppe 1.....	55
Abbildung 28: NYHA-Klassen der PH-Patienten.....	56
Abbildung 29: Durchschnittswert der NYHA-Klasse beim ersten Visit.....	57
Abbildung 30: NYHA-Werte der 5 Hauptätiologien der PH.....	58
Abbildung 31: NYHA-Klasse der PAH-Patienten zum Zeitpunkt des ersten Visits.....	59
Abbildung 32: Durchschnittliche NYHA-Klasse beim ersten Visit.....	60
Abbildung 33: Durchschnittlich zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest.....	61
Abbildung 34: Strecke im 6MWT aller Patienten bei Erstvorstellung.....	62
Abbildung 35: Strecke des 6MWT der PAH-Patienten.....	63
Abbildung 36: Gehstrecke im 6MWT der PAH-Patienten.....	64
Abbildung 37: mPAP, PAWP, CVP, venSO ₂ und CI der 5 PH-Hauptätiologien.....	65
Abbildung 38: pvr und pvri nach den 5 Hauptätiologien der PH.....	66
Abbildung 39: Durchschnittlicher mPAP.....	68
Abbildung 40: Durchschnittlicher PAWP.....	69
Abbildung 41: Durchschnittlicher CVP.....	70
Abbildung 42: Durchschnittlicher CI.....	71
Abbildung 43: Durchschnittlicher vSO ₂	72
Abbildung 44: Durchschnittlicher PVR.....	73
Abbildung 45: Durchschnittlicher PVRI.....	74
Abbildung 46: mPAP und ven SO ₂ der PAH-Subgruppe.....	75

Abbildung 47: PAWP, CVP, CI der PAH-Subgruppe.....	76
Abbildung 48: PVR und PVRI der PAH-Subgruppe	77
Abbildung 49: mPAP und ven SO ₂ der WHO-Gruppe 1 nach Jahren.....	78
Abbildung 50: PVR und PVRI der WHO-Gruppe 1 nach Jahren	79
Abbildung 51: PAWP, CVP, CI der WHO-Gruppe 1 nach Jahren	80
Abbildung 52: Harnsäure und Creatinin aller Patienten.....	84
Abbildung 53: GOT und GPT aller Patienten	85
Abbildung 54: BNP und pBNP aller Patienten	86
Abbildung 55: Durchschnittliche GOT / GPT-Werte.....	87
Abbildung 56: GOT und GPT der PAH-Patienten.....	88
Abbildung 57: Durchschnittliches BNP.....	89
Abbildung 58: Durchschnittliches pBNP.....	89
Abbildung 59: BNP und pBNP der PAH-Patienten	91
Abbildung 60: Harnsäure und Kreatinin.....	92
Abbildung 61: Harnsäure über alle Jahre der PAH-Patienten.....	93
Abbildung 62: Kreatinin der PAH-Patienten	94

Abbildungsverzeichnis Anhang / zusätzliche Abbildungen

Abb. Anhang 1: Ätiologie PH 2007	Abb. Anhang 2: Ätiologie PH 2006.....	1163
Abb. Anhang 3: Ätiologie PH 2005	Abb. Anhang 4: Ätiologie PH 2004.....	1163
Abb. Anhang 5: Ätiologie PH 2003	Abb. Anhang 6: Ätiologie PH 2002.....	1174
Abb. Anhang 7: Ätiologie PH 2001	Abb. Anhang 8: Ätiologie PH 2000.....	1174
Abb. Anhang 9: Ätiologie PH 1999	Abb. Anhang 10: Ätiologie PH 1998.....	1174
Abb. Anhang 11: Ätiologie PH 1997	Abb. Anhang 12: Ätiologie PH 1996	1174
Abb. Anhang 13: Ätiologie PAH 1996	Abb. Anhang 14: Ätiologie PAH 1997.	1185
Abb. Anhang 15: Ätiologie PAH 1998	Abb. Anhang 16: Ätiologie PAH 1999.	1185

Abb. Anhang 17: Ätiologie PAH 2000	Abb. Anhang 18: Ätiologie PAH 2001	1196
Abb. Anhang 19: Ätiologie PAH 2002	Abb. Anhang 20: Ätiologie PAH 2003	1196
Abb. Anhang 21: Ätiologie PAH 2004	Abb. Anhang 22: Ätiologie PAH 2005	1207
Abb. Anhang 23: Ätiologie PAH 2005	Abb. Anhang 24: Ätiologie PAH 2006	1207
Abb. Anhang 25: Medikation 2006	Abb. Anhang 26: Medikation 2007	118
Abb. Anhang 27: Medikation 2005	Abb. Anhang 28: Medikation 2004	118
Abb. Anhang 29: Medikation 2003	Abb. Anhang 30: Medikation 2002	119
Abb. Anhang 31: Medikation 2001		119
Abb. Anhang 32: mPAP PH	Abb. Anhang 33: PAWP PH	120
Abb. Anhang 34: CVP PH	Abb. Anhang 35: SvSO ₂ PH	120
Abb. Anhang 36: CI PH	Abb. Anhang 37: PVRI PH	120
Abb. Anhang 38: PVR PH	Abb. Anhang 39: PVR PAH	121
Abb. Anhang 40: PVRI PAH		121
Abb. Anhang 41: venSO ₂ PAH	Abb. Anhang 42: CI PAH	132
Abb. Anhang 43: mPAP PAH	Abb. Anhang 44: CVP PAH	132
Abb. Anhang 45: PAWP PAH		132

8.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassen mit dazugehörigen Beschwerden.....	16
Tabelle 2: Vergleich der 5 Hauptätiologien der PH pro Jahr von 1996 bis 2007	41
Tabelle 3: Prozentuale Verteilung der verschiedenen Ätiologien der WHO-Gruppe 1	43
Tabelle 4: Spezielle Vormedikation aller 5 Hauptätiologien	52
Tabelle 5: Mittelwerte der PH-Patienten	80
Tabelle 6: Mittelwerten der PAH-Patienten.....	81
Tabelle 7: Korrelation von hämodynamischen Daten, Alter und NYHA-Klasse der PAH-Patienten	82
Tabelle 8: Korrelation von hämodynamischen Daten, Alter und NYHA-Klasse der PH-Patienten	82

Tabellenverzeichnis Anhang / zusätzliche Tabellen

Tab. Anhang 1: Signifikante Altersunterschiede.....	126
Tab. Anhang 2: Signifikante Unterschiede der NYHA-Zahl.....	126
Tab. Anhang 3: Signifikante Unterschiede der Strecke im 6 MWT	127
Tab. Anhang 4: Signifikante Unterschiede des mPAP	127
Tab. Anhang 5: Signifikante Unterschiede des PAWP	128
Tab. Anhang 6: Signifikante Unterschiede des CVP.....	128
Tab. Anhang 7: Signifikante Unterschiede des PVR.....	129
Tab. Anhang 8: Signifikante Unterschiede des ven SO2.....	130
Tab. Anhang 9: Hämodynamische Daten der PH Patienten	130
Tab. Anhang 10: Standardfehler der hämodynamischen Daten von Tab. 9	130
Tab. Anhang 11: Vergleich der PAH-Ätiologien mit Hämodynamik, Alter, NYHA, 6MWT	131

Tab. Anhang 12: Klinische Chemie der PAH-Patienten131

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

8.7 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Werner Seeger für die Überlassung des Themas.

PD Dr. med. Robert Voswinckel danke ich besonders für die sehr gute Betreuung und Hilfe bei vielen Fragen.

Dr. rer. nat. Thomas Schmehl und Herbert Kattenborn für die Unterstützung bei der Arbeit mit der „Datenbank für Pulmonale Hypertonie Gießen“.

Meiner Familie für die Ermöglichung des Studiums und Michael für Computertipps.