DER PRÄDIKTIVE WERT DER AKUT-TESTUNG MIT INHALATIVEM STICKSTOFFMONOXID AUF DEN KLINISCHEN EFFEKT VON HOCHDOSIERTEN CALCIUMANTAGONISTEN BEI PATIENTEN MIT SCHWERER PULMONALER HYPERTONIE

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von Peter Menger

aus Lahn-Gießen

Gießen 2007

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
des Universtätsklinikums Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen
Leiter: Professor Dr. med. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. H. Olschewski

Gutachter: Prof. Dr. D. Schranz

Tag der Disputation: 03.07.2008

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung....6
1.1 Pulmonale Hypertonie....6
1.2 Definition....6
1.3 Historie....6
1.4 Physiologie und Pathogenese....7
1.5 Klassifikation....8
1.6 Klinik und Diagnostik....9
1.7 Therapie....9
1.7.1 Medikamentöse Therapie....9
1.7.1.1 Antikoagulantien, Diuretika und Sauerstoff....9
1.7.1.2 Calciumkanalblocker....9
1.7.1.3 Inhalatives NO....10
1.7.1.4 Weitere therapeutische Substanzen....11
1.7.2 Chirurgische Therapie....12
1.8 Fragestellung....12
2 Methodik....13
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien....13
2.1.1 Einschlusskriterien....13
2.1.2 Ausschlusskriterien....13
2.1.3 Definition Akut-Response....13
2.1.4 Definition Klinischer Responder....14
2.1.5 Rechtsherz-Katheter-Untersuchung....14
2.1.6 Bestimmung des Herzzeitvolumens....15
2.1.7 NO-Inhalation....15
2.1.8 Vasoreaktivitätstestung....15
2.1.8.1 Parameter....16
2.2 Statistik....16
2.2.1 Allgemeines....16
2.2.2 Deskriptive Statistik....16
2.2.3 Analytische Statistik....16
3 Ergebnisse....18
3.1.1 Untersuchung des Gesamtkollektivs....18
3.1.2 Akut-Response....19
3.1.2.1 20 %-Response-Kriterium....19
3.1.2.2 Anteile der Diagnosegruppen bei den unterschiedlichen Response-Kriterien....19
3.1.2.3 Paradoxe Reaktion auf inhalatives NO....21
3.1.3 Klinische Response....21
3.1.3.1 Unterschiede zwischen klinischen Respondern und Therapieversagern....22
3.1.3.2 Anteil der IPAH-Patienten bei den klinischen Respondern....22
3.2 Clusteranalyse....23
3.2.1 Untersuchung des Δ- mPAP-Abfall und des Δ- PVR-Abfalls....23
3.2.2 Clusteranalyse....24
3.2.3 Vergleich der Haupt-Cluster....25
3.2.4 Klinische Response in den Clustern....25
3.3 Vergleich der Response-Kriterien....26
3.3.1 20 %- und ESC-Response-Kriterien in der IPAH-Gruppe....26
4 Diskussion....28
4.1 Entwicklung der Response-Kriterien....28

4.2 Akut-Response und klinische Response....28
4.3 Unterschiede zwischen Respondern und Therapieversagern....30
4.4 Clusteranalyse....30
4.5 Vorhersagewert der Akut-Testung für die Langzeit-Response....30
4.6 Limitationen dieser Arbeit....31
4.7 Ausblick....32
4.8 Zusammenfassung....33
4.9 Abstract....34
5 Literaturverzeichnis....35
6 Lebenslauf....42
7 Danksagung und Erklärung....43

Für Deborah

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die Pulmonale Hypertonie ist eine schwere und oftmals lebensbedrohliche Erkrankung der pulmonalen Strombahn, bedingt durch pathologische Gefäßkonstriktion und Umbauvorgänge in den pulmonalen Gefäßen. Die Erkrankung betrifft häufiger Frauen als Männer mit einem Verhältnis von 1,7:1 (Rich et al. 1987). Aufgrund der unspezifischen Symptome wie Dyspnoe und Leistungsschwäche dauert es meist ein bis zwei Jahre vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung. Eine kausale Therapie ist bis heute nicht bekannt. Die Erkrankung ist charakterisiert durch einen progredienten Verlauf und endet oftmals innerhalb weniger Jahre nach Diagnosestellung tödlich (D´Alonzo et al. 1981, Humbert et al. 2006).

1.2 Definition

Die pulmonalarterielle Hypertonie ist definiert als Erkrankung mit Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks auf über 25 mmHg in Ruhe oder über 30 mmHg unter Belastung (Rich et al. 1987, Rubin 1993), bei der keine Lungenkrankheit, Linksherzerkrankung oder thromboembolische Erkrankung zugrundeliegt. In dieser Arbeit wird die internationale Klassifikation der WHO-Konferenz von 2003 verwendet (Simmoneau et al. 2004, Galie et al. 2004).

1.3 Historie

Die ersten Beschreibungen der Pulmonalen Hypertonie stammen aus dem 19. Jahrhundert, aber erst ab 1951 wurden klinische Studien an Patienten veröffentlicht (Dresdale 1951). 1957 kam es zur Veröffentlichung der ersten systematischen Abhandlung der funktionellen Pathologie der pulmonalen Gefäße von Jesse Edwards (Wagenvoort 1985). Einer seiner Schüler an der Mayo Clinic war C.A. Wagenvoort, der 1970 in einer weiteren Veröffentlichung über die Pathologie der Lungengefäße detaillierte Beschreibungen der unterschiedlichen ätiologischen Varianten der Pulmonalen Hypertonie lieferte (Wagenvoort u. Wagenvoort 1970). 1973 wurde die erste WHO-Konferenz zur Pulmonalen Hypertonie in Genf abgehalten. Ab 1984 wurde durch das National Institute of Health in den USA mit einem Nationalen Register für Patienten mit Primärer Pulmonaler Hypertonie begonnen, in das Patienten von mehr als 30 Zentren eingeschlossen wurden (Rich u. Brundage 1984). Die Veröffentlichung der Daten (Rich et al. 1987) brachte eine Reihe von neuen Erkenntnissen mit sich. 1998 folgte in Evian eine weitere Konferenz mit internationaler Beteiligung, bei der eine Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie etabliert wurde (Rich 1998). Während der letzten WHO-Konferenz von 2003 in Venedig wurde aufgrund neuer

Einblicke in das Krankheitsgeschehen die bestehende Klassifikation aktualisiert und korrigiert (Simmoneau et al. 2004).

1.4 Physiologie und Pathogenese

Die pulmonale Hämodynamik ist unter anderem abhängig von verschiedenen Mediatoren, die sich in Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren aufteilen lassen.

Einer der wichtigsten Vasodilatatoren, Stickstoffmonoxid (NO), wird vom Endothel aus der Aminosäure L-Arginin gebildet und führt lokal zur Verringerung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur. Bis 1987 wurde NO als Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) bezeichnet. (Ignarro et al. 1987, Palmer et al. 1987). Die Wirkung von NO erklärt sich aus der Aktivierung der Guanylatzyklase mit der konsekutiven Entstehung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) (Ghofrani et al. 2002, Humbert et al. 2004). Über die von cGMP aktivierte Proteinkinase G, die den Calcium-Kanal phosphoryliert und damit aktiviert, wird der Calcium-Ausstrom aus der Zelle bewirkt und die Aufnahme von Calcium in das sarkoplasmatische Retikulum gefördert. Dies hat eine verminderte Aktivierung der Myosin-Aktin-Interaktion zur Folge, was über den verminderten Tonus der glatten Muskulatur zur Vasodilatation führt. Die NO-Synthese ist bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie vermindert (Giaid u. Saleh 1995). Der Abbau von cGMP erfolgt über die Phosphodiesterase. Daraus erklärt sich die Wirkung von Sildenafil, einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (Michelakis et al. 2003), der therapeutisch eingesetzt wird. NO kann im Gegensatz zu Sildenafil den pulmonalen Wedge-Druck (siehe Methodik) erhöhen (Michelakis et al. 2002). Das beruht möglicherweise darauf, dass NO die cGMP-Konzentration erhöhen kann (Ghofrani et al. 2002), Sildenafil aber nur den Abbau des bereits vorhandenen cGMPs hemmt. Die Erhöhung des Wedge-Drucks durch NO kann die Ausbildung eines Lungenödems begünstigen (Bocchi et al. 1994). Weitere Vasodilatatoren sind Prostazyklin (chemisch: Prostaglandin I2), das ebenso wie das Vasoaktive intestinale Peptid (VIP) auch die Thrombozytenaggregation inhibiert (Moncada et al. 1976, Petkov et al. 2003).

Zu den Vasokonstriktoren gehört Endothelin (ET)-1, ein Peptid, das vom Endothel gebildet wird und auf die glatte Muskulatur wirkt (Kim et al. 2000, Barst et al. 2002). Weiteren Einfluss haben spannungsabhängige Kalium-Kanäle (Yuan et al. 1998, Geraci et al. 2001, Michelakis et al. 2002), deren Wirkung unter anderem durch Appetitzügler getriggert wird (Weir u. Schremmer 1998, Rich et al. 2000), Serotonin (chemisch: 5-Hydroxytryptamin), das von gastrointestinalen Zellen und Neuroepithelien gebildet und in Thrombozyten gespeichert wird (Herve et al. 1995, Morecroft et al. 1999) und ein Mediator aus der Transforming-Growth-Factor-ß-Familie, das

Bone morphogenetic Protein (BMP) (Lane et al. 2000, Newman et al. 2001, Grünig et al. 2002), das die Proliferation hemmen (Du et al. 2003) und die Erhöhung von ET-1- Spiegeln bewirken kann (Markewitz et al. 2001). Während die Vasokonstriktion noch reversibel ist (Sartori et al. 1999, Ghofrani et al. 2004), kann durch exzessive Vasokonstriktion eine Endotheldysfunktion resultieren, die langfristig eine Zellproliferation begünstigt (Hoeper et al. 2002, Humbert et al. 2004). Durch das Ungleichgewicht von Thromboxan und Prostazyklin in Thrombozyten (Christman et al. 1992), das auch Thrombosen begünstigen kann (Fuster et al. 1984), die verminderte Synthese von Prostazyklin (Tuder et al. 1999) und die ungerichtete Endothelproliferation in das Gefäßlumen hinein kommt es zu irreversiblen Veränderungen. Charakteristische makroskopische Formen sind die „Plexiformen Läsionen" (Voelkel et al. 1997). Wachstumsfaktoren wie der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) oder Angiopoietin-1, Serotonin (Sullivan et al. 2003) und BMP (Machado et al. 2006), sowie Faktoren wie Hypoxie, Entzündungsvorgänge, Toxine oder Scherkräfte (Humbert et al. 2004), aktivierte Entzündungszellen (Dorfmüller et al. 2003) und die erhöhte Aktivität von Elastase (Rabinovitch 1998) tragen zum Remodelling, zum Umbau des Gefäßsystems bei und besiegeln das Fortschreiten der Erkrankung.

1.5 Klassifikation

Die Venedig-Klassifikation teilt die Pulmonale Hypertonie in folgende Gruppen ein (Simmoneau et al. 2004):

1. Pulmonalarterielle Hypertension

    Idiopathische Pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)

    Familiäre Pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH)

    Pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit unterschiedlichen Erkrankungen

    Assoziierte Pulmonalarterielle Hypertonie mit Pulmonaler Venöser Verschluß- Krankheit (PVOD) oder Pulmonale Kapilläre Hämangiomatosis (PCH)

    Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

2. Pulmonale Hypertonie auf dem Boden von linksventrikulären Erkrankungen

3. Pulmonale Hypertonie auf dem Boden von Erkankungen des Lungengerüsts und/oder Hypoxie

4. Pulmonale Hypertonie auf dem Boden von chronisch-thromboembolischen Prozessen

5. Pulmonale Hypertonie mit seltenen Ursachen

1.6 Klinik und Diagnostik

Hauptsymptom der Pulmonalen Hypertonie ist die Dyspnoe, die bei 60 % aller Patienten das Erstsymptom darstellt (Rubin 1993). Außerdem kann es zu Rechtsherzversagen mit Synkopen kommen, möglicherweise häufiger bei Patienten mit leichteren Formen der Pulmonalen Hypertonie, die noch stärker körperlich aktiv sind. Als Folge einer chronischen Rechtsherzbelastung kommt es außerdem zu Ödemen sowie bei fortgeschrittener Erkrankung zu peripherer Zyanose (Sitbon et al. 2005, Rubin 1993).

Zur Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie gehören das EKG, das die rechtsventrikuläre Hypertrophie und elektrische Herzachsendrehung, teilweise mit T-Negativierung, zeigt. Im Röntgenbild kann die druckbedingte Dilatation der Pulmonalarterie, eine Vergrößerung der Hilusgefäße im allgemeinen und eine aufgehellte Lungenperipherie auffallen. Zur Diagnostik oder zum Ausschluss der chronisch-thromboembolischen Form der Pulmonalen Hypertonie wird eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie verwendet, bei der ein Ventilations-Perfusions-Mismatch als Zeichen eines thromboembolischens Geschehens sichtbar wird. Mit der Echokardiographie kann bei Verdacht auf eine Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf eine Trikuspidalinsuffizienz nachgewiesen werden, die eine Aussage über die Druckverhältnisse im rechten Ventrikel zulässt (Eysmann et al. 1991). Die Lungenbiopsie wird zur Differentialdiagnose von Fibrosen eingesetzt (Pavelsky et al. 1989). Der Goldstandard der Diagnostik ist die Rechtsherz-Katheter-Untersuchung (siehe Methodik).

1.7 Therapie

1.7.1 Medikamentöse Therapie

1.7.1.1 Antikoagulantien, Diuretika und Sauerstoff

Zur Vermeidung von Mikrothrombosen (Fuster et al. 1984) werden Antikoagulantien heute bei fast allen Patienten eingesetzt. Diuretika sind bei drohendem Rechtsherzversagen zur Druckentlastung indiziert. Da die Hypoxie ein bedeutender Faktor bei der Vasokonstriktion ist, wird generell empfohlen, die arterielle Sättigung über 90 % zu halten (McLaughlin et al. 2004).

1.7.1.2 Calciumkanalblocker

Die Wirkung von Calciumkanalblockern beruht auf der Hemmung des Calcium-Einstroms in die Zelle und der daraus resultierenden Gefäßdilatation. Die gebräuchlichsten Calciumkanalblocker zur Therapie der Pulmonalen Hypertonie sind Nifedipin, Diltiazem oder Amlodipin (McLaughlin et al. 2004, Sitbon et al. 2005). Calciumkanalblocker senken sowohl den pulmonalen als auch den systemischen Gefäßwiderstand. Dies beruht auf der nicht vorhandenen Spezifität für den

spannungsabhängigen L-Typ-Calcium-Kanal im pulmonalen Gefäßbett (Weir u. Schremmer 1998). Die wesentlichste Limitation des Einsatzes von Calciumkanalblockern stellt daher die systemische Hypotonie dar (Ricciardi et al. 1998, Barst 1999, Barst et al. 2004).

Im Jahre 1987 testeten Rich und Brundage erstmals Patienten mit Calciumkanalblockern, von denen 61 % mit einem Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) und des pulmonalen vaskulären Widerstands (PVR) reagierten und im Verlauf eine bleibende Besserung im Sinne eines Rückgangs der rechtsventrikulären Hypertrophie zeigten (Rich u. Brundage 1987). 1992 stellten Rich et al. in einer Studie mit 64 Patienten erstmals eine Definition einer positiven Response auf inhalative Vasodilatantien vor. Dabei verwendeten sie die Calciumkanalblocker Nifedipin und Diltiazem in ansteigender Dosis. Sie überprüften die hämodynamische Reaktion der Patienten, definierten eine positive Akut-Response als 20-prozentigen Abfall von mPAP und PVR und fanden bei 26,5 % der Patienten eine positive Reaktion, welche dann langfristig mit Calciumkanalblockern behandelt wurden. In ähnlicher Weise wurden Patienten mit IPAH 1993 von Groves et al. mit Epoprostenol und von Sitbon et al. 1995, Jolliet et al. 1997, und Ricciardi et al. 1998 mit inhalativem NO, sowie von Sitbon 2005 mit je einer der beiden Substanzen getestet, und die jeweiligen Akut-Responder entsprechend mit Calciumkanalblockern behandelt. Von den Nicht-IPAH-Patienten profitierten bei Sitbon et al. 2004 (vorläufige Ergebnisse) nur 1,9 % von einer Calciumkanalblocker-Therapie.

Die Langzeitergebnisse unter der Therapie mit Calciumkanalblockern sind bei den wenigen Patienten, die klinisch profitieren, sehr gut (Rich et al. 1992, Barst, et al. 2004, Sitbon et al. 2005), daher ist die Identifikation dieser Responder wichtig.

1.7.1.3 Inhalatives NO

NO wird bei Kindern mit kongentialen Herzfehlern zur kurzfristigen pulmonalen Widerstandssenkung auf Intensivstationen eingesetzt. (Kinsella et al. 1992, Archer u. Rich 2000). Inhalatives NO wird außerdem therapeutisch während Operationen (Fattouch et al. 2005), im Rahmen eines Akuten Respiratory Distress Syndroms (ARDS) (Frostell et al. 1991) und bei Säuglingen mit persistierender PH verwendet (Pepke-Zaba et al. 1991, Kinsella et al. 1992, Archer u. Rich 2000). Aufgrund der Toxizität und Bildung von Peroxynitrit (Zou u. Ullrich 1996), der Entstehung von Methämoglobin (Frostell et al. 1991) und der Induktion von Apoptosen (Blaise et al. 2005) ist der therapeutische Einsatz schwierig. Durch die Langzeitgabe können außerdem ET-1-Level erhöht und die lösliche Guanylatzyklase erniedrigt werden, wodurch es nach Absetzen des NO zu einem erhöhtem pulmonal-vaskulärem Widerstand im Sinne eines Rebounds kommen kann (Lavoie et al. 1996, Ross et al. 2004). Weiterhin erfordert die NO-

Applikation das Mitführen eines NO-Tanks mit den daraus resultierenden technischen Schwierigkeiten (Archer u. Rich 2000, Podolec et al. 2004), daher hat sich NO als Therapeutikum nicht als praxistauglich erwiesen.

1.7.1.4 Weitere therapeutische Substanzen

Prostazyklin, ein Prostaglandin-Derivat, zu dessen Wirkungen die Vasodilatation sowohl im pulmonalen als auch im systemischen Gefäßbett gehört, hat außerdem eine anti-aggregatorische Wirkung auf die Thrombozyten (Christman et al. 1992). Prostazyklin hat eine kurze Halbwertszeit im Blut und muss deshalb kontinuierlich intravenös verabreicht werden. Dabei führt es zur pulmonalen Drucksenkung und verbesserter rechtsventrikulärer Funktion (Hinderliter et al. 1997). Wegen der teilweise gefährlichen Komplikationen (Barst et al. 1996) wird es hauptsächlich als Therapeutikum der letzten Wahl eingesetzt (McLaughlin et al. 2002, Sitbon et al. 2002). Iloprost, ein stabiles Prostazyklin-Analogon mit einer Wirkdauer von 30 bis 90 Minuten (Olschewski et al. 2002), kann intravenös oder inhalativ gegeben werden. Inhalativ führt es zu selektiver Verringerung des pulmonal-vaskulären Widerstands ohne systemische Vasodilatation (Opitz et al. 2003), klinisch zu verbesserter Leistungsfähigkeit und verminderter Luftnot (Olschewski et al. 2002). Beraprost ist ein Prostazyklin-Analgon mit oraler Bioverfügbarkeit. Es hat eine längere Halbwertszeit als Iloprost (Vizza et al. 2001) und führt zu verbesserter Leistungsfähigkeit bei Patienten in NYHA (New York Heart Association)-Klasse II und III (Galie et al. 2002, Barst et al. 2003). Treprostinil, ein weiteres Prostanoid, kann wegen seiner Halbwertszeit von 3 Stunden auch subkutan verabreicht oder inhaliert werden (Voswinckel et al. 2006). Endothelin-Antagonisten wie Bosentan konnten in klinischen Studien eine Verbesserung der NYHA-Klasse und eine Reduktion des mPAPs bewirken (Channick et al. 2001, Rubin et al. 2002). Sitaxsentan (Barst et al. 2002, Rubin et al. 2002) und Ambrisentan sind weitere Endothelin-Antagonisten, die in klinischen Studien getestet wurden (Galie et al. 2005). Phosphodiesterase-Inhibitoren hemmen den Abbau von zyklischen Adenosin- und Guanosinmonophosphaten und bewirken dadurch eine Vasodilatation (Michaelakis et al. 2002). Sildenafil, ein Phosphodiesterase-5-Inhibitor, kann den Effekt von inhalativem NO verstärken und verlängern, den NO-Rebound-Effekt abschwächen (Atz et al. 1999) und führt klinisch zu Verbesserungen der NYHA-Klasse und des 6-Minuten-Gehtests (Ghofrani et al. 2003, Sastry et al. 2004). Trotz der potentiell gefährlichen, nicht selektiven (systemischen) Wirkung (Ziegler et al. 1998, Kleinsasser et al. 2001) zeigte Sildenafil eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit unter durch Hypoxie induzierter Pulmonaler Hypertonie (Ghofrani et al. 2005). Die Gabe von Stickstoffmonoxid und L-Arginin als Nahrungsergänzung wurde bisher erst in kleineren Studien getestet (Nagaya et al. 2001). Zusammenfassend steht alternativ zur Medikation mit

Calciumkanalblockern ein breites Spektrum verschiedener krankheitsspezifischer Therapeutika für die jeweiligen Krankheitsstadien zur Verfügung, so dass bei mangelnder klinischer Response auf Calciumkanalblocker therapeutische Alternativen erwogen werden müssen.

1.7.2 Chirurgische Therapie

Zur chirurgischen Therapie der Pulmonalen Hypertonie gehört die Atrioseptostomie, d. h. das Schaffen einer Verbindung des pulmonalen Kreislaufs mit dem systemischen auf Vorhofebene (Barst 2000), die zu verbesserter Leistungsfähigkeit der Patienten (Kerstein et al. 1995) führen und klinisch instabile Patienten vor dem Rechtsherzversagen schützen kann (Barst et al. 2002). Die Pulmonale Thrombendarteriektomie (PTEA) wird bei Patienten mit chronisch thromboembolischer Pulmonaler Hypertonie (Chronic Thrombo-Embolic Pulmonary Hypertension, CTEPH) angewandt, bei denen die proximal gelegenen Thromben bei einer offenen Operation unter Verwendung der Herzlungen-Maschine heraus geschält werden (Archibald et al. 1999). Die Lungentransplantation ist wegen der Invasivität des Eingriffs Therapie der letzten Wahl (Pasque et al. 1991, Reitz et al. 1982).

1.8 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Fragestellung, ob für Patienten mit Pulmonaler Hypertonie ein eindeutiges Response-Kriterium in der Akut-Testung mit inhalativem Stickstoffmonoxid festgelegt werden kann, durch welches mit einer hohen Sensitivität und Spezifität die Langzeit-Response auf Calciumkanalblocker vorhergesagt werden kann. Dabei werden die bestehenden Response-Kriterien (Rich et al. 1992, Galie et al. 2004) anhand des vorliegenden Kollektivs auf ihre Sensitivität und Spezifität geprüft und der jeweilige Anteil der verschiedenen Diagnosen in der Gruppe der Akut- und der Langzeit-Responder festgestellt.

Weiterhin wird untersucht, ob sich anhand der Akut-Testung innerhalb des Kollektivs der Patienten mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie Patientengruppen finden lassen, die ein ähnliches Response-Verhalten zeigen und ob dieses Verhalten mit dem klinischen Verlauf einer Langzeitanwendung von Calciumkanalblockern korreliert.

Ziel dieser Untersuchungen ist die Evaluation eines Response-Kriteriums, welches weder auf vorherigen Schätzwerten (Rich et al. 1992) noch auf einer retrospektiven Betrachtungsweise (Galie et al. 2004) beruht.

2 Methodik

Von 399 Patienten, die von Juni 1997 bis September 2003 in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen untersucht worden sind, wurden mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung hämodynamische Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst. Dabei wurde bei allen Patienten eine Inhalation mit NO durchgeführt. Bei Patienten, die eine gute hämodynamische Response auf NO zeigten, wurde mit einer Calciumkanalblocker-Therapie begonnen. Die Patienten, die über einen Verlauf von mindestens einem Jahr klinisch profitierten, wurden als „klinische Responder" bezeichnet.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Aufnahme in die Anwendungsbeobachtung festgelegt.

2.1.1 Einschlusskriterien

1. Patienten mit idiopathischer, familiärer oder assoziierter pulmonalarterieller Hypertonie sowie Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie auf dem Boden von Hypoxie, interstitiellen Lungenerkankungen, thromboembolischen Geschehen oder sonstigen Erkrankungen nach der Venedig-Klassifikation von 2003.

2. Vorhandensein eines mittleren pulmonalarteriellen Druckes von >25 mmHg in Ruhe oder >30 mmHg unter Belastung.

3. Vorhandensein einer Rechtsherzkatheteruntersuchung, die vor Gabe einer krankheitspezifischen Medikation oder vor der Gabe von Calciumkanalblockern erfolgte.

4. Vorhandensein einer Vasoreaktivitäts-Testung mit inhalativem Stickstoffmonoxid, bei der mindestens die Parameter mittlerer pulmonalarterieller Druck und pulmonalvaskulärer Widerstand zum Zeitpunkt vor und nach der Stickstoffmonoxid-Gabe erfasst wurden.

2.1.2 Ausschlusskriterien

1. Patienten mit Pulmonaler Hypertonie auf dem Boden von Erkrankungen des linken Ventrikels.

2.1.3 Definition Akut-Response

Der Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Drucks sowie des pulmonalvaskulären Widerstands um mindestens 20 % wurde als positive Akut-Response definiert (Rich et al. 1992). Bei der

Anwendung des ESC-Kriteriums (European Society of Cardiology, Galie et al. 2004) zählte der Abfall des pulmonalarteriellen Drucks um 10 mmHg und das Erreichen eines Wertes von unter 40 mmHg als positive Response (Galie et al. 2004).

2.1.4 Definition Klinischer Responder

Klinische Responder wurden diejenigen Patienten genannt, die nach mindestens einem Jahr unter Therapie mit Calciumkanalblockern eine Verbesserung ihres Zustands aufwiesen. In die klinischen Untersuchungen flossen die New York Heart Association Functional Class (NYHA-Klasse), Herzgröße im Röntgenbild des Thorax und die Ergebnisse der kompletten körperlichen Untersuchung und der Anamnese des Patienten ein.

Die Patienten hatten folgende Kriterien zu erfüllen:

1. Vorhandensein von NYHA-Klasse I oder II nach mindestens einem Jahr seit Beginn der Therapie mit Calciumkanalblockern oder Verbesserung des NYHA-Stadiums um eine Klasse nach mindestens einem Jahr unter der Therapie mit Calciumkanalblockern.

2. Verringerung der Herzgröße im Röntgen-Thorax-Bild als Zeichen der Verkleinerung des rechten Ventrikels bei sinkender pulmonalvaskulärer Druckbelastung nach mindestens einem Jahr unter der Therapie mit Calciumkanalblockern.

3. Verbesserung des Gesamteindrucks des Patienten bezüglich Lebensqualität, Alltags-Belastungsgrenze und Verlauf des individuellen Krankheits-Prozesses nach mindestens einem Jahr unter Therapie mit Calciumkanalblockern.

4. Keine Einnahme krankheitsspezifischer Medikamente wie Prostanoide, Phosphodiesteraseinhibitoren, Endothelinantagonisten und keine Therapie mit intravenöser Gabe von Epoprostenol.

2.1.5 Rechtsherz-Katheter-Untersuchung

Die Rechtsherz-Katheter-Untersuchung diente zur Erfassung der hämodynamischen Parameter im pulmonalen Kreislauf. Dabei wurde ein mehrlumiger Katheter, in der Regel vom Swan-Ganz-Typ, durch eine Armvene oder eine herznahe, zentrale Vene (meist Vena subclavia oder Vena jugularis interna), in Richtung des rechten Vorhofs vorgeschoben.
In der Regel wurde dabei nach der Seldinger-Technik verfahren, bei der zunächst nach Lokalanästhesie die entsprechende Vene punktiert wurde. Danach wurde über den bestehenden Zugang ein Führungsdraht vorgeschoben, der anschließend in der Vene liegen blieb, wenn der mehrlumige, größere Katheter über den Draht in das Gefäß vorgeschoben wurde.

Der Katheter wurde über den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Dabei wurde kontinuierlich eine Druckmessung durchgeführt, die bei regelrechter Anatomie die Lokalisation des Katheters ermöglicht. Die Füllung des an der Katheterspitze angebrachten Ballons erleichterte das Einschwemmen in die Pulmonalarterie.
Bei maximalem Vorschub des Katheters kann über die Füllung des Ballons an der Katheterspitze ein kleineres Lungengefäß verschlossen werden. Der distal des Ballons wirkende Druck wird dann vom distalen Gefäßdruck bestimmt, der als pulmonalarterieller Verschluss-Druck (Wedge-Druck), PAWP, bezeichnet wird. Der Verschluss-Druck wird aufgrund seiner Entstehung im distalen Lungengefäßbett als gleichwertig zum linksatrialen Druck interpretiert und dient im Rahmen der initialen Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie zum Ausschluss etwaiger links-atrialer oder links-ventrikulärer Erkrankungen.

2.1.6 Bestimmung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen, Cardiac Output (CO), kann entweder mit dem Fick´schen Prinzip, mit der Thermodilutionsmethode oder der Acetylen-Atemmethode berechnet werden (Hoeper et al. 1999).
In unseren Untersuchungen wurde entweder das direkte Fick´sche Prinzip unter Messung der O2-Aufnahme (VO2), des arteriellen und des pulmonalen Sauerstoffgehalts zur Bestimmung der arteriovenösen Sauerstoff-Differenz (AVDO2) verwendet (CO=VO2/AVDO2) oder die Thermodilutionsmethode.

2.1.7 NO-Inhalation

Bei der NO-Inhalation wurde dem Patienten eine Mischung aus NO in Stickstoff (N2) über ein Mundstück in einer NO-Konzentration von 10-40 ppm zur Atemluft angeboten.

2.1.8 Vasoreaktivitätstestung

Die Vasoreaktivitätstestung im Rahmen einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung erfolgte mittels der NO-Inhalation. Dabei wurde zunächst ein Zeitpunkt definiert, der die hämodynamischen Parameter unter Ruhebedingungen zeigt. Dieser Zeitpunkt wurde so gewählt, dass die Variabilität der physiologischen Schwankung der Parameter zum Beginn der Katheterisierung vernachlässigt werden konnte und keinen signifikanten Einfluss mehr auf die vorgenommenen Messungen hatte. Dies war 15-30 Minuten nach Einlegen des Swan-Ganz-Katheters der Fall. Dann wurde dem Patienten über ein Inhalationssystem gasförmiges Stickstoffmonoxid (NO) zugeführt. Die Parameter mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP), pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR) und Herzzeitvolumen wurden beim maximalen Effekt des inhalativen NO dokumentiert.
Der PVR wurde nach der Formel PVR=(mPAP-PAWP)/CO und der Cardiac Index mit

CI=(CO/Körperoberfläche) berechnet.

2.1.8.1 Parameter

Folgende Parameter wurden bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung zu den jeweiligen Messpunkten bestimmt:

Zentralvenöser Druck (CVP),

Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (aus der Pulmonalarterie) (SvO2),

Pulmonalarterieller systolischer Druck (PAPsys),

Pulmonalarterieller diastolischer Druck (PAPdia),

Pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP),

Herzzeitvolumen (CO),

Herzfrequenz (HF),

Systemisch-arterielle Sauerstoffsättigung (SaO2).

2.2 Statistik

2.2.1 Allgemeines

Die Datenerfassung und -verarbeitung der vorliegenden Arbeit erfolgte mit Hilfe einer Microsoft-Access-2002 Datenbank. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS und SAS durchgeführt. Die Graphiken wurden mit Microsoft-Excel 1997, Microsoft Powerpoint 2002, SPSS und Plot 2006 erstellt.

2.2.2 Deskriptive Statistik

Für alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die hämodynamischen Daten erhoben. Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik ermittelt.

2.2.3 Analytische Statistik

Zur Überprüfung der Unterschiede in den jeweiligen Parametern zwischen den verschiedenen Subgruppen im Response-Verhalten und im klinischem Verlauf unter der Therapie mit Calciumkanalblockern wurden der Student-t-Test und der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Die Überprüfung des IPAH-Kollektivs auf Homogenität wurde mit Hilfe der Clusteranalyse durchgeführt. Dabei wurde die Single-Linkage- und die Centroide Agglomerationsmethode verwendet. Zunächst wurden mit der Single-Linkage-Methode Ausreißer identifiziert. Dann folgte die Clusteranalyse mittels der Centroid-Methode. Dabei wurde insbesondere berücksichtigt, dass die Überprüfung des IPAH-Kollektivs keine zwei gleich großen Subkollektive zeigte, sondern eine asymmetrische Verteilung. Im Anschluß an die Clusteranalyse folgte der

Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den Clustern.

Die Überprüfung der Unterschiede in der Cluster-Zusammensetzung bezüglich des klinischen Verlaufs der Patienten wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Patienten, die während des klinischen Verlaufs keine Calciumkanalblocker-Therapie erhalten hatten, wurden in der Analyse des Therapieverlaufs nicht berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1.1 Untersuchung des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 399 Patienten untersucht. 110 von ihnen hatten eine idiopatische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH), 289 litten unter anderen Formen der Pulmonalen Hypertonie. Im Gesamtkollektiv lag der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP) bei 49,6 +/- 16 mmHg und der pulmonal-vaskuläre Widerstand (PVR) bei 921,3 +/- 554,0 dyn x s x cm^{-5} , der Cardiac Index betrug 2,4 +/- 0,7 l/min/m^2 (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Untersuchung des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Diagnose	N	Alter	Geschlecht	mPAP	PVR	CVP	CI	SaO2	SvO2
IPAH	110	45 ±13	0,32	56,4 ±15,8	1132 ±641	7,94 ±6,34	2,21 ±0,66	92,5 ±4,1	60,7 ±10,5
Porto-PH	10	54 ±10	0,60	48,7 ±8,4	741 ±444	10,30 ±6,53	2,58 ±0,97	92,9 ±5,1	61,6 ±9,9
CREST	13	65 ±9	0,15	48,7 ±11,7	1055 ±535	10,23 ±8,08	2,01 ±0,52	91,4 ±4,4	58,6 ±9,2
CVD	19	51 ±15	0,16	51,5 ±14,2	1011 ±499	6,84 ±5,04	2,24 ±0,65	92,9 ±4,5	55,9 ±12,5
Vitium	22	41 ±15	0,23	63,9 ±22,3	1045 ±523	6,36 ±4,98	2,71 ±0,85	88,8 ±4,7	65,7 ±6,8
HIV	11	39 ±7	0,27	44,0 ±14,1	938 ±636	9,00 ±9,48	2,25 ±0,65	89,6 ±7,8	57,8 ±7,1
Vaskulitis	5	52 ±17	0,60	56,4 ±20,3	1156 ±539	7,60 ±7,50	2,18 ±0,61	90,2 ±7,1	55,8 ±15,9
CTEPH	117	58 ±11	0,42	49,2 ±11,9	930 ±449	8,11 ±5,34	2,16 ±0,57	91,6 ±5,1	59,5 ±9,5
COPD	26	59 ±11	0,42	35,5 ±10,8	425 ±261	4,08 ±4,33	3,29 ±0,85	91,6 ±5,4	67,6 ±8,1
Fibrose	54	58 ±13	0,59	37,5 ±13,6	605 ±423	4,19 ±5,45	2,52 ±0,67	90,9 ±6,9	62,1 ±10,1
PVOD	8	48 ±15	0,63	57,3 ±11,5	1121 ±629	6,25 ±4,53	2,35 ±0,86	91,2 ±5,2	63,3 ±7,9
Sonstige	4	67 ±18	0,25	37,0 ±14,0	427 ±234	5,25 ±2,99	3,14 ±0,51	90,9 ±4,5	66,3 ±8,5
Gesamt	399	53 ±14	0,39	49,6 ±16,1	921 ±555	7,19 ±6,01	2,35 ±0,73	91,6 ±5,3	61,1 ±9,9

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt die Anzahl N der Patienten, das Alter in Jahren, das Geschlechterverhältnis (Anzahl männliche Patienten/Anzahl weiblicher Patienten), den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) in mmHg, den pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) in dyn × s × cm^{-5}, den zentralvenöser Druck (CVP) in mmHg, den Cardiac Index in l/min/m^2, die arterielle Sauerstoffsättigung in % und die venöse Sauerstoffsättigung in %. Alle Werte sind als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt. Porto-PH: Porto-Pulmonale Hypertonie; CREST: Calzinosis, Raynaud-Phänomen, Esopageal dysmotility (Ösophagus-Bewegungsstörung), Sklerodaktylie, Teleangiektasien; CVD: Collagen Vascular Disease (Kollagenosen/Lungengerüsterkrankungen); HIV: Human Immunodeficiency Virus; CTEPH: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie); COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); PVOD: Pulmonary Veno-Occlusive Disease (Pulmonale Venenverschluss-Erkrankung); Sonstige bezeichnet andere Formen der Pulmonalen Hypertonie.

3.1.2 Akut-Response

3.1.2.1 20 %-Response-Kriterium

89 Patienten, entsprechend 22 % des Gesamtkollektivs, erfüllten das 20 %-Kriterium (Rich et al. 1992) und wurden als Akut-Responder bezeichnet. Der mPAP der Patienten sank im Mittel um 31,1 +/- 9,7 % und der PVR um 38,8 +/- 14,6 %. Im Vergleich dazu sanken der mPAP und der PVR der 310 Patienten, die nicht das 20 %-Kriterium erfüllten, um 6,5+/- 9,1 % (mPAP) und 9,0 +/- 16,1 % (PVR) (Abbildung 3.1 und 3.2).

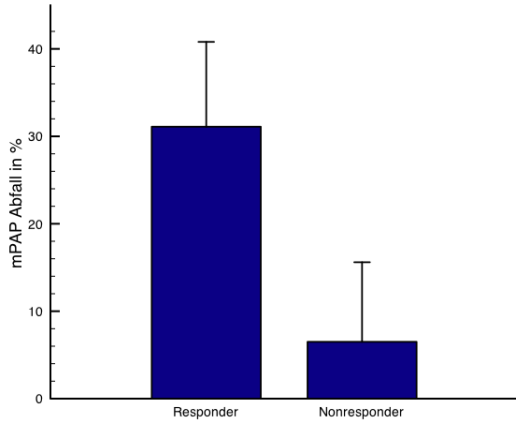

Abbildung 3.1: Die Abbildung zeigt den prozentualen Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) in der Gruppe der Responder und der Nonresponder bei der Akuttestung mit NO.

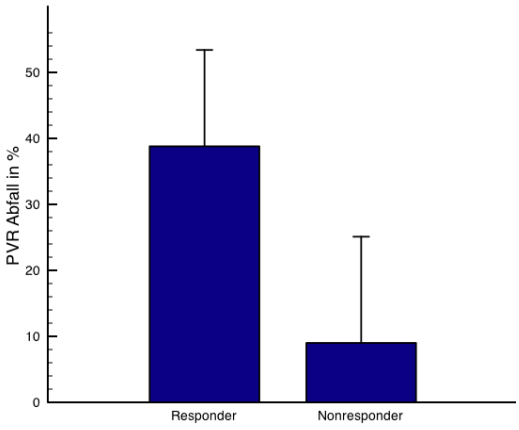

Abbildung 3.2: Die Abbildung zeigt den prozentualen Abfall des pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR) in der Gruppe der Responder und der Nonresponder bei der Akuttestung mit NO.

3.1.2.2 Anteile der Diagnosegruppen bei den unterschiedlichen Response-Kriterien

Von den 89 Patienten mit einer positiven Akut-Response bildeten die IPAH-Patienten mit 36 Akut-Respondern (40,4 %) die größte Gruppe, danach folgten die Patienten mit Lungenfibrosen (21 Patienten, 23,6 %) und die Patienten mit CTEPH (11 Patienten, 12,4 %). 56 Patienten der 89 Akut-Responder starteten eine Calciumkanalblocker-Therapie, andere Patienten lehnten die Behandlung ab oder konnten aufgrund von Nebenwirkungen während der initialen Behandlungsphase nicht weiter mit Calciumkanalblockern behandelt werden. Unter den 56 Patienten, denen eine Calciumkanalblocker-Therapie verordnet wurde, waren 32 aus der IPAH Gruppe (57,1 %), 7 mit Lungenfibrosen (12,5 %) und 6 mit CTEPH (10,7 %). 47 Patienten (11,7 %) des Gesamtkollektivs) erfüllten retrospektiv betrachtet die ESC-Kriterien. 23 (48,9 %)von ihnen waren IPAH-Patienten, 8 (17,0 %) hatten Lungenfibrosen und 7 (14,9 %) eine CTEPH. 35 der ESC-Responder starteten eine Calciumkanalblocker-Therapie, 22 von ihnen (62,9 %) waren

IPAH-Patienten, 5 (14,3 %) hatten Lungenfibrosen und 4 (11,4 %) eine CTEPH. Somit wurden 89 % der IPAH-Responder nach dem 20 %-Kriterium (Rich-Kriterium) und 96 % nach ESC-Kriterien mit einem Calciumkanalblocker behandelt. Im Vergleich dazu waren es nach Rich-Kriterien 33 % der Fibrose-Patienten und 55 % der CTEPH-Patienten und nach ESC-Kriterien 62 % der Fibrose und 57 % der CTEPH-Patienten.

Unter den IPAH-Patienten waren 53 % der Rich-Responder und 65 % der ESC-Responder auch klinische Responder. Bei den Patienten mit Lungenfibrose war 1 Patient (5 %) der Rich-Responder und 1 Patient der ESC-Responder (12,5 %) klinischer Responder. Unter den CTEPH-Patienten gab es ebenso wie bei den anderen Diagnosegruppen keine klinischen Responder (Tabelle 2).

Tabelle 2: Akut-Response, Calciumkanalblocker-Therapie und klinische Response in den Diagnosegruppen

Diagnose	**N**	**20 %-Response**	**Start mit Calciumkanalblocker**	**Klinische Responder**
IPAH	110	36	32	19
Porto-PH	10	0	0	0
CREST	13	4	3	0
CVD	19	4	3	0
Vitium	22	2	0	0
HIV	11	0	0	0
Vaskulitis	5	1	1	0
CTEPH	117	11	6	0
COPD	26	6	2	0
Fibrose	54	21	7	1
PVOD	8	2	2	0
Sonstige	4	2	0	0
Gesamt	**399**	**89**	**56**	**20**
Diagnose	**N**	**ESC-Response**	**Start mit Calciumkanal-blocker**	**Klinische Response**
IPAH	110	23	22	15
Porto-PH	10	0	0	0
CREST	13	1	0	0
CVD	19	1	1	0
Vitium	22	0	0	0
HIV	11	1	0	0
Vaskulitis	5	1	0	0
CTEPH	117	7	4	0
COPD	26	4	2	0
Fibrose	54	8	5	1
PVOD	8	1	1	0
Sonstige	4	0	0	0
Gesamt	**399**	**47**	**35**	**16**

Tabelle 2: Die Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten mit 20 %- und ESC-Response, den Therapiestart mit Calciumkanalblockern und die klinischen Responder in den verschiedenen Diagnosegruppen. Porto-PH: Porto-Pulmonale Hypertonie; CREST: Calzinosis, Raynaud-Phänomen, Esopageal dysmotility (Ösophagus-Bewegungsstörung), Sklerodaktylie, Teleangiektasien; CVD: Collagen Vascular Disease

(Kollagenosen/Lungengerüsterkrankungen); HIV: Human Immunodeficiency Virus; CTEPH: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie); COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); PVOD: Pulmonary Veno-Occlusive Disease (Pulmonale Venenverschluss-Erkrankung); Sonstige bezeichnet andere Formen der Pulmonalen Hypertonie.

3.1.2.3 Paradoxe Reaktion auf inhalatives NO

4 Patienten reagierten auf die Inhalation mit NO mit einem starken Druck- (bis 25,0 %) und Widerstandanstieg (bis 46,5 %). Die daraus resultierende Rechtsherzbelastung führte klinisch in keinem Fall zur Dekompensation der Patienten, die Patienten wurden klinisch wie Nonresponder behandelt., also nicht mit Calciumkanalblockern therapiert und aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

3.1.3 Klinische Response

Von 89 Akutrespondern wurden 56 mit Calciumkanalblockern therapiert. 36 von ihnen zeigten keine klinische Verbesserung (Therapieversager). 20 Patienten wurden nach einem Jahr anhand der festgelegten Kriterien als klinische Responder identifiziert (Tabelle 3). Dies entspricht 22,5 % der Akut-Responder, 17,3 % der IPAH-Patienten und 5 % des Gesamtkollektivs.

Tabelle 3: Nonresponder, Therapieversager und klinische Responder

	Non-Responder	**Therapie-versager**	**Klinische Responder**	**p-Wert**
N	343	36	20	
Geschlecht [w/m]	207 / 136	21 / 15	16 / 4	
IPAH/Nicht-IPAH [% IPAH]	78 / 265 22,7	13 / 23 36,1	19 / 1 95,0	<0,001
Alter [Jahre]	53,0 ±14,3	56,7 ±13,0	41,6 ±10,3	<0,001
mPAP [mmHg]	49,7 ±16,5	51,3 ±13,4	44,5 ±12,0	0,061
PVR [dyn x s x cm^{-5}]	934,9 ±575,3	892,3 ±467,4	729,5 ±201,3	0,076
NO-mPAP [mmHg]	45,8 ±16,8	35,9 ±10,0	26,7 ±9,3	<0,001
NO-PVR [dyn x s x cm^{-5}]	828,0 ±517,5	541,0 ±234,8	380,4 ±175,5	0,006
% - PAP-Abfall	8,5 ±10,7	29,9 ±8,0	40,1 ±12,4	0,002
% - PVR-Abfall	11,6 ±17,9	36,7 ±10,0	47,5 ±17,3	0,004

Tabelle 3: Die Tabelle zeigt die Anzahl N der Patienten, das Geschlecht (weiblich/männlich), den Anteil der IPAH- und Nicht-IPAH-Patienten, den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) in mmHg, den pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) in dyn x s x cm^{-5}, den mittleren pulmonalarteriellen Druck unter

NO (NO-mPAP) in mmHg, den pulmonal-vaskulären Widerstand unter NO (NO- PVR) in dyn x s x cm^{-5} und den prozentualen mPAP- und PVR-Abfall bei Nonrespondern, Therapieversagern und klinischen Respondern. Alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich von klinischen Respondern mit den Therapieversagern.

3.1.3.1 Unterschiede zwischen klinischen Respondern und Therapieversagern

Das mittlere Alter der Patienten, die nicht erfolgreich therapiert werden konnten, war im Vergleich zu den klinischen Respondern höher (56,7 +/-13,0 vs. 41,6 +/- 10,3 Jahre, p<0,001), ebenso der mittlere pulmonalarterielle Druck unter Inhalation mit NO (35,9 +/- 10,0 vs. 26,7 +/- 9,3 mmHg, p<0,001). Dagegen war der prozentuale Abfall des mPAP (29,9 +/- 8 % vs. 40,1 +/- 12 %, p=0,002) und der prozentuale Fall des PVR (36,7 +/-10 % vs 47,6 +/- 17,3 %, p=0,004) der Therapieversagern niedriger als in der Gruppe der klinischen Responder (Abbildung 3.3 und 3.4).

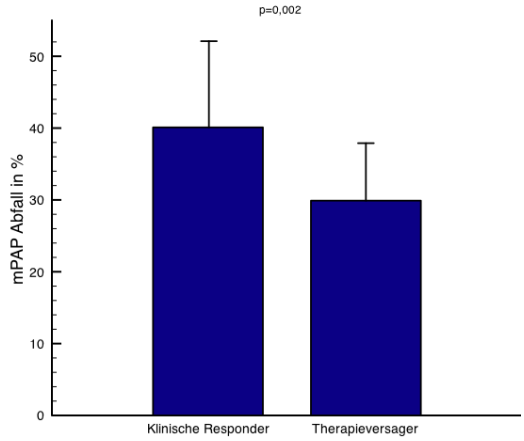

Abbildung 3.3: Die Abbildung zeigt den prozentualen Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) unter der Inhalation mit NO bei den klinischen Respondern und bei den Therapieversagern.

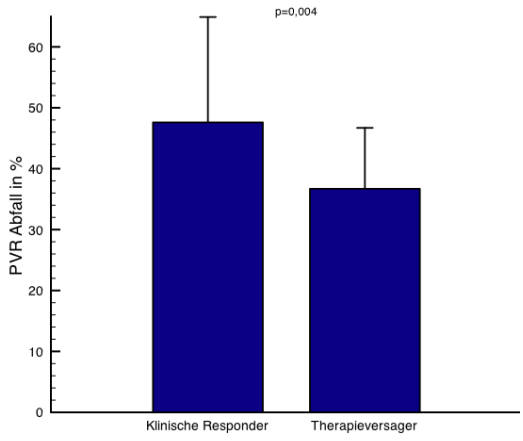

Abbildung 3.4: Die Abbildung zeigt den prozentualen Abfall des pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR) unter der Inhalation mit NO bei den klinischen Respondern und bei den Therapieversagern.

3.1.3.2 Anteil der IPAH-Patienten bei den klinischen Respondern

Der Anteil der IPAH-Patienten unter den klinischen Respondern betrug 95 %. Verglichen mit dem Anteil der IPAH-Patienten bei den Therapieversagern (56,7 %) ist der Unterschied hoch signifikant (p<0,001), siehe Abbildung 3.5.

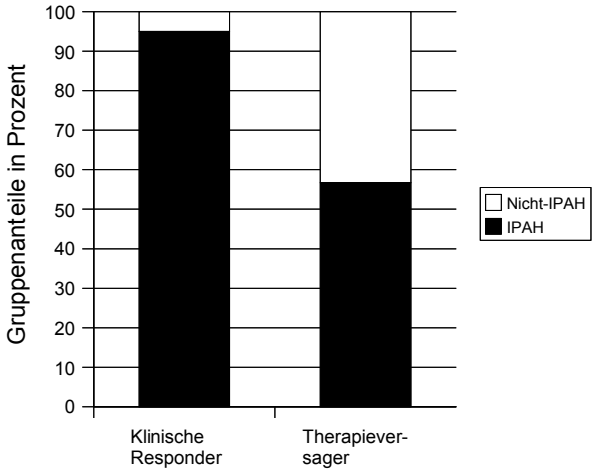

Abbildung 3.5: Die Abbildung zeigt den Anteil der IPAH und der Nicht-IPAH-Patienten in der Gruppe der klinischen Responder und in der Gruppe der Therapieversager.

3.2 Clusteranalyse

3.2.1 Untersuchung des Δ- mPAP-Abfall und des Δ- PVR-Abfalls

Die grafische Darstellung des prozentualen mPAP- und PVR-Abfalls im IPAH-Kollektiv zeigt eine bimodale Verteilung mit einem ersten Gipfel um 0 %-Abfall mPAP- und PVR-Abfall sowie einem zweiten Gipfel bei 25-32 % PVR-Abfall und 24-33 % mPAP-Abfall (Abbildung 3.6).

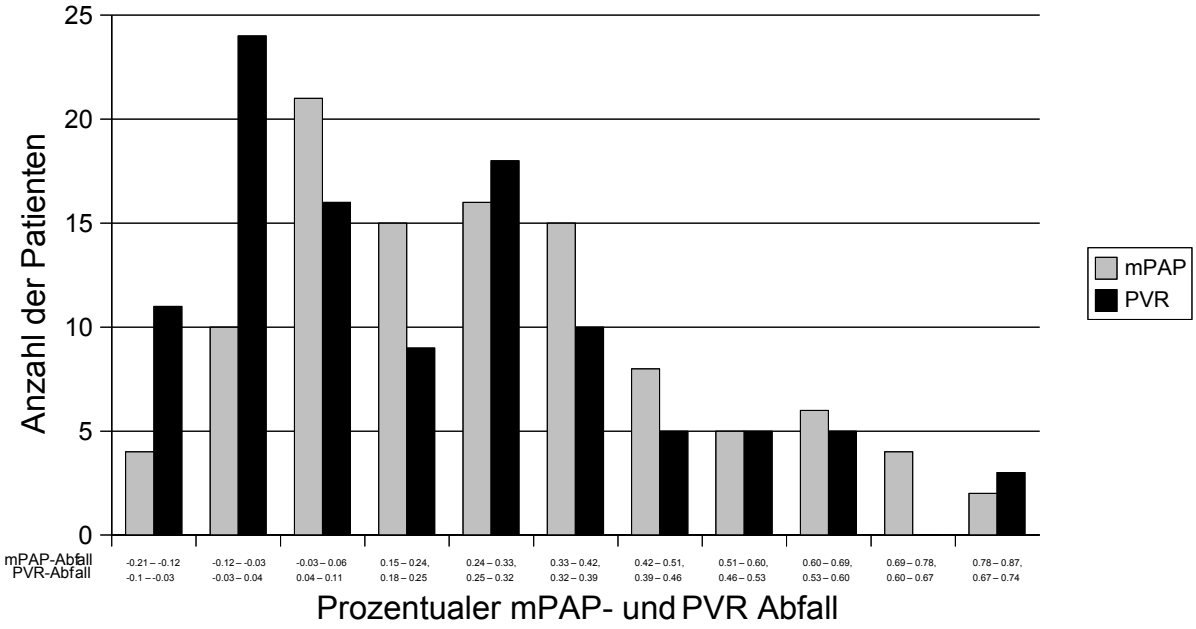

Abbildung 3.6: Die Abbildung zeigt die Anzahl der Patienten des IPAH-Kollektivs bezogen auf den jeweiligen prozentualen Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) und des pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR).

3.2.2 Clusteranalyse

Die hierarchische Clusteranalyse des IPAH-Kollektivs zeigt nach Durchführung der Single-Linkage-Methode 4 Patienten mit einer paradoxen Reaktion auf NO und in der Centroiden Agglomerationsmethode 2 Haupt-Cluster, die sich auf einem hohen Distanzlevel unterscheiden. Die Unterschiede innerhalb der Cluster sind im Vergleich dazu gering und führen im nächsten Cluster-Niveau beispielsweise zu einer Gruppengröße von nur 5 Patienten, die sich auf einem noch kleineren Distanzlevel unterscheiden. Eine weitere Cluster-Bildung erfolgt daher nicht (Abbildung 3.7).

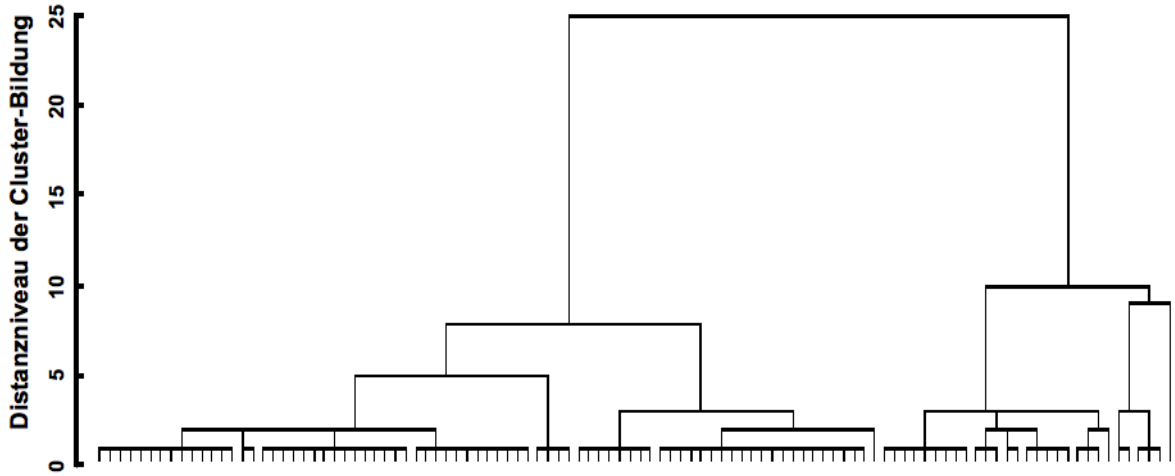

Abbildung 3.7: Die Abbildung zeigt die Aufteilung der Patienten des IPAH-Kollektivs bezüglich der Ähnlichkeiten ihrer prozentualen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP)- und pulmonal-vaskulären Widerstands(PVR)-Response und die Cluster-Bildung auf den verschiedenen Distanzniveaus mit der Centroiden Agglomerationsmethode der hierarchischen Clusteranalyse.

3.2.3 Vergleich der Haupt-Cluster

Die zwei Haupt-Cluster, die nur auf maximalem Distanzniveau vereinigt werden könnten, sich also grundsätzlich stark unterscheiden (Abbildung 3.7), entsprechen den zwei Patientengruppen mit unterschiedlichen Reaktionen in der Akut-Testung mit inhaltivem NO bezüglich des prozentualen mPAP- und PVR-Abfalls. Cluster 1 mit 29 Patienten zeigt einen PVR-Abfall von 47 % +/-12,5 % und einen mPAP-Abfall von 38 % +/-12,4 %, Cluster 2 mit 77 Patienten zeigt einen PVR-Abfall von 8,4 % +/- 12,6 % und einen mPAP-Abfall von 7 % +/-10,1 %. Damit entspricht Cluster 1 dem klinischen Bild eines Akut-Responders und Cluster 2 dem klinischen Bild eines Nonresponders auf die Akut-Testung mit inhalativem NO. Die Unterschiede zwischen Cluster 1 und 2 bezüglich des mPAP- und PVR-Abfalls sind signifikant ($p<0.001$). Die Cluster

sind annähernd normalverteilt (Abbildung 3.8).

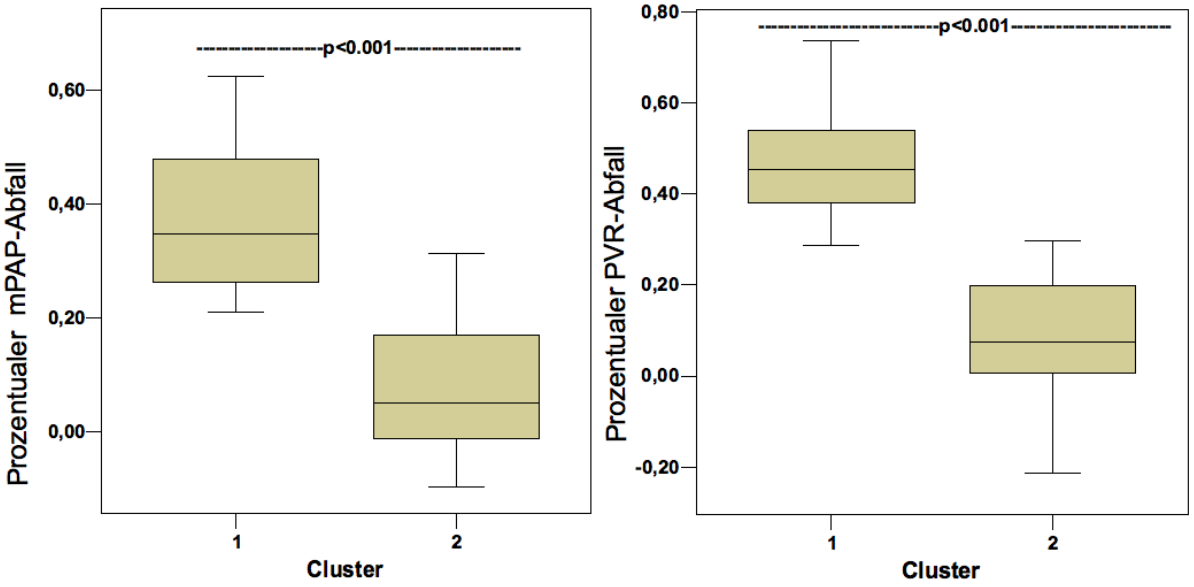

Abbildung 3.8: Die Abbildung zeigt die Boxplot-Darstellung des mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP)- und pulmonal-vaskulären Widerstand(PVR)-Abfalls der zwei aus der Clusteranalyse resultierenden Haupt-Cluster mit Median, Interquantilbereich und Extremwerten.

3.2.4 Klinische Response in den Clustern

Die zwei Cluster im IPAH-Kollektiv unterschieden sich im klinischen Verlauf und damit im Ansprechen auf die Langzeit-Therapie mit Calciumkanalblockern. 73 % der Patienten in Cluster 1, die die Möglichkeit einer Therapie mit Calciumkanalblockern hatten, sind klinische Responder, im Vergleich dazu finden sich nur 6 % klinische Responder in Cluster 2 ($p<0.001$). Äquivalent dazu ist auch der Anteil der Therapieversager oder Nonresponder in Cluster 2 (93 %) deutlich höher als in Cluster 1 (27 %). Beim klinischen Vergleich der Verträglichkeit der Therapie mit Calciumkanalblockern in den beiden Clustern finden sich nach Ausschluß der nicht mit Calciumkanalblockern behandelten Patienten in Cluster 1 ausschließlich Patienten, die entweder klinische Responder sind, oder zusätzlich zur Therapie mit Calciumkanalblockern zwar andere krankheitspezifische Medikamente benötigten, jedoch nicht die Therapie mit Calciumkanalblocker abbrechen mussten. Dagegen finden sich von diesen Patienten in Cluster 2 nur 7 %. Kein Patient, der die Therapie mit Calciumkanalblockern wegen Unverträglichkeit, mangelnder klinischer Response oder sonstigen Gründen abbrechen musste, findet sich in Cluster 1, sämtliche Nonresponder finden sich somit in Cluster 2 (Abbildung 3.9).

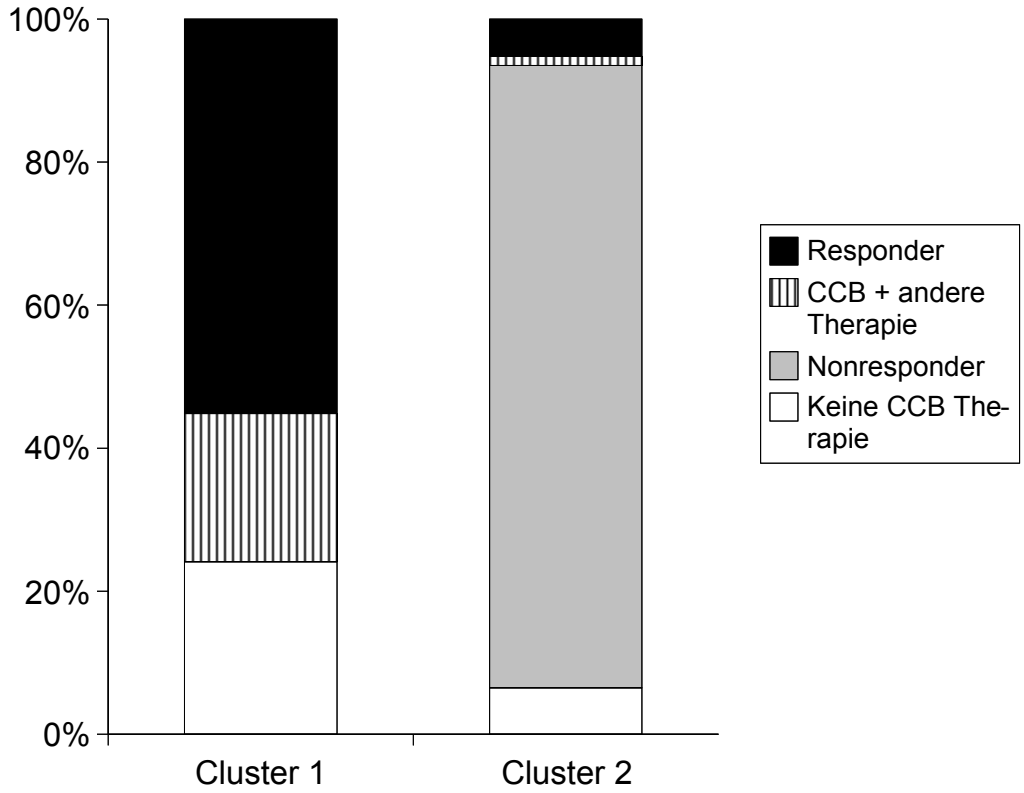

Abbildung 3.9: Die Abbildung zeigt die Verteilung von klinischen Respondern, Nonrespondern, Patienten, die die Therapie mit Calciumkanalblockern (CCB) gut vertragen haben, jedoch zusätzliche Medikamente erhielten und Patienten, die nie Calciumkanalblocker erhalten haben in den zwei Haupt-Clustern nach der hierarchischen Clusteranalyse.

3.3 Vergleich der Response-Kriterien

3.3.1 20 %- und ESC-Response-Kriterien in der IPAH-Gruppe

In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung entspricht die Sensitivität eines Kriteriums in Bezug auf die Behandlung von Patienten mit Calciumkanalblockern der Fähigkeit des Kriteriums, die klinischen Responder als solche zu identifieren. Die Spezifität entspricht der Fähigkeit des Kriteriums, die Nonresponder zu detektieren. 89 von 399 Patienten zeigten eine positive 20 % Akut-Response auf NO, 20 von ihnen wurden als klinische Responder bestätigt. Das entspricht einer Sensitivität von 100 %, bei einer Spezifität von 81,8 %. Legt man das ESC-Kriterium an, so sind von 47 Patienten, die den ESC Kritierien entsprechen, 16 klinische Responder. 4 Patienten werden nicht als klinische Responder erkannt, obwohl sie langfristig erfolgreich mit Calciumkanalblockern behandelt werden konnten. Das entspricht einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 92,9 %. Aus der Clusteranalyse lässt sich anhand der klinischen und hämodynamischen Unterschiede zwischen den Clustern ein Response-Kriterium ableiten. Gewählt wurde der Mittelpunkt des Abstands der Clustermittelpunkte für den mittleren

pulmonalarteriellen Druck (38 % mPAP-Abfall in Cluster 1 und 7 % in Cluster 2) und für den pulmonal-vaskulären Widerstand (47 % PVR-Abfall in Cluster 1 und 8,4 % in Cluster 2). Dieses aus der Clusteranalyse ermittelte Kriterium mit einem Abfall von 22,5 % des mPAP und 27,5 % (gerundet) des PVR zeigt im Vergleich mit dem Rich- und dem ESC-Kriterium eine geringere Sensitivität (85 %), aber höhere Spezifität (88,2 %) als das Rich-Kriterium und eine höhere Sensitivität und niedrigere Spezifität als das ESC-Kriterium (Abbildung 3.10).

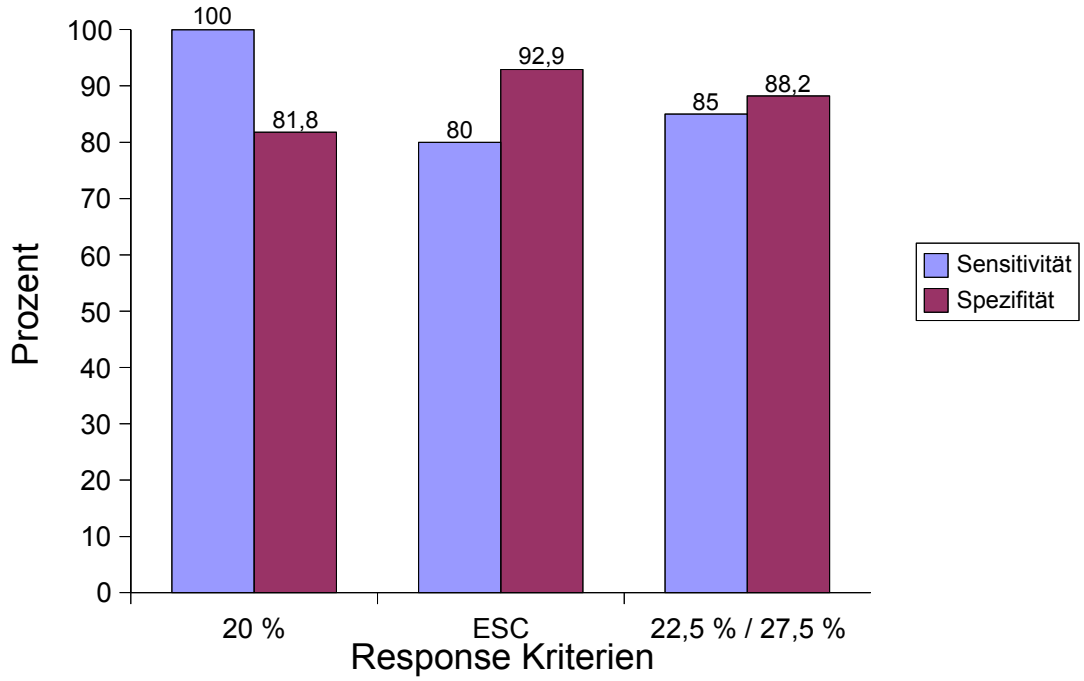

Abbildung 3.10: Die Abbildung zeigt die prozentualen Werte für die Sensitivität und Spezifität des 20 %-Kriteriums, des ESC-Kriteriums und des aus der Clusteranalyse berechneten Kriteriums mit 22,5 % Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Drucks und 27,5 % Abfall des pulmonal-vaskulären Widerstands.

4 Diskussion

4.1 Entwicklung der Response-Kriterien

Seit ersten Anwendungsbeobachtung der Calciumkanalblocker-Therapie durch Rich et al. 1992 ist die Identifikation der Patienten, die von einer Calciumkanalblocker-Therapie langfristig profitieren, bis heute schwierig. Aus der Studienlage wird deutlich, dass schon der prozentuale Anteil der Akut-Responder, der durch das jeweils zugrunde liegende Kriterium bestimmt wird, in den unterschiedlichen Patientenkollektiven stark schwankt. Dabei wurden bereits vor der Gabe von Calciumkanalblockern bei alleiniger 20 % mPAP-Response von Barst 55 % (Barst 1986) und von Rich bis zu 78 % (Rich et al. 1985) der Patienten als Akut-Responder definiert. Das alleinige Betrachten des mPAPs scheint daher insgesamt ein zu weiches Kriterium zu sein. Andere Studien halten den mPAP-Abfall allein für das beste Kriterium (Morales-Blanhir et al. 1998), wobei aber eine sehr hohe Akut-Response-Rate (70 %) bei relativ kleiner Patientenanzahl (27 Patienten) zugrunde liegt. Die Untersuchungen des PVR (Raffy et al. 1996, Groves et al. 1998) zeigen ebenfalls eine prognostische Aussagekraft, die jedoch relativ unspezifisch ist, da auch Nonresponder auf NO mit einem PVR-Abfall reagieren können. Die Wahl des Response-Kriteriums und damit die Therapie beruht weiterhin stark auf klinischen Überlegungen (Barst et al. 2004, Sitbon et al. 2005).

Die Responder-Raten von Patienten mit einer Nicht-Idiopathischen PAH wurden bisher nur in einer Anwendungsbeobachtung untersucht (Sitbon 2004, vorläufige Ergebnisse), obwohl Patienten mit Nicht-IPAH mehr als 60 % der mit Pulmonaler Hypertonie diagnostizierten Patienten ausmachen (Humbert et al. 2006), im vorliegenden Kollektiv mehr als 70 %. Die bisherigen Response-Kriterien für die Akut-Response wurden in der Regel bei IPAH-Patienten angewandt und entweder durch eine klinische Einschätzung festgelegt (Rich et al. 1992) oder in der retrospektiven Betrachtung von Responder-Eigenschaften ermittelt (Galie et al. 2004).

4.2 Akut-Response und klinische Response

Die vorliegende Arbeit zeigt bezüglich der Akut- und der klinischen Response erstaunliche Ergebnisse im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen. Sitbon veröffentlichte 2005 die bisher größte Studie mit IPAH-Patienten (Sitbon et al. 2005), von denen 12,6 % (95 %-Konfidenzintervall: 9.8 % - 15.3 %) auf die Akut-Testung mit Prostazyklin oder NO ein Absinken des mPAP und des PVR um mindestens 20 % zeigten. Von diesen Akut-Respondern waren 6,8 % des Gesamtkollektivs klinische Langzeit-Responder, also nach einem Jahr in NYHA-Klasse I oder II. Von den IPAH-Patienten reagierten im vorliegenden Kollektiv 36 von 110 Patienten mit einer positiven Akut-Response, das entspricht 32,7 % aller IPAH-Patienten, von

welchen 19 IPAH-Patienten über mehr als 1 Jahr mit Calciumkanalblockern behandelt wurden. Insgesamt konnten im vorliegenden Kollektiv somit 17,3 % der Patienten mit IPAH durch eine Calciumkanalblocker- Therapie erfolgreich behandelt werden. Diese großen Unterschiede könnten zum einen auf der unterschiedlichen Vasoreaktivitätstestung beruhen, da bei Sitbon sowohl NO als auch Prostazyklin verwendet wurde, zum anderen könnten Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs bestehen. Eine Zentren-übergreifende Anwendungsbeobachtung aller Patienten mit IPAH wäre anzustreben, um genauere Daten zu ermitteln.

Die Kriterien für die Akut-Testung sind 2004 durch die ESC neu definierten worden (Galie et al. 2004). Zur Verbesserung des Kriteriums der Akut-Response wurde bezüglich der unter NO erreichten Werte schon früher eine Response hin zu Normalwerten in Druck und Widerstand angestrebt (Hoeper et al. 2002). Auf diesen Überlegungen beruht auch das ESC-Kriterium mit dem Absinken des mPAP unter 40 mmHg (Galie et al. 2004). Allerdings werden wie im vorliegenden Kollektiv Patienten, deren mPAP unter NO-Inhalation bespielsweise von 70 mmHg auf 48 mmHg fällt, trotz ihrer enormen relativen Response (31 %) nicht berücksichtigt. 15 % der Langzeit-Responder, die Sitbon beschreibt (Sitbon et al. 2005), fallen ebenso aus dem Kriterium der European Society of Cardiology heraus, im vorliegenden Kollektiv werden durch das ESC-Kriterium 20 % der klinischen Responder nicht als solche diagnostiziert. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die Kriterien der Akut-Response neu zu überdenken.

Bezüglich der Response-Kriterien für die klinische (Langzeit-) Response gibt es bisher keine einheitlichen Daten (Rich 2006). Das Kriterium, dass sich der Patient unter Calciumkanalblocker-Therapie nach einem Jahr in NYHA-Klasse I oder II befinden muss (Sitbon et al. 2005) als Marker für die klinische Langzeit-Response zu verwenden, ist dann nicht oder nur eingeschränkt verwendbar, wenn Patienten erst sehr spät im Krankheitsprozess diagnostiziert werden und trotz positiver klinischer Ansprache keine NYHA-Klasse I oder II mehr erreichen. Außerdem kann das Kriterium auch bei Patienten positiv sein, die unter langsamer Progredienz der Erkrankung länger in NYHA-Klasse I oder II bleiben, ohne jedoch adäquat auf eine Calciumkanalblocker-Therapie anzusprechen. Im vorliegenden Kollektiv wurden zur Klassifikation verschiedene klinische Kriterien wie NYHA-Klasse, Röntgenkontrollen und Anamnese mit Medikamentenanalyse herangezogen, um ein möglichst umfassendes Bild des Patienten zu erhalten. Fest steht, dass im Zuge der immer umfassenderen medikamentösen Versorgung und der dadurch resultierenden höheren Lebenserwartung eine Therapieerweiterung bei allen Patienten erwogen werden sollte, die im Verlauf nicht eindeutig klinisch von der Calciumkanalblocker-Therapie profitieren.

4.3 Unterschiede zwischen Respondern und Therapieversagern

Bezüglich der Identifizierung der klinischen Responder bestätigt die vorliegende Arbeit die in der Literatur bekannten Ergebnisse. Klinische Responder sind jünger als Akut-Responder ohne Langzeit-Response (41,6 +/- 10,3 Jahre vs. 56,7 +/- 13,0 Jahre) und erreichen unter NO-Inhalation niedrigere mPAP – Werte (26,7 +/- 9,3 mmHg vs. 35,9 +/- 10,0 mmHg). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch Sitbon 2005 mit einem durchschnittlichen Alter von 45 +/- 15 Jahren und mPAP-Werten unter NO von 33 +/- 8 mmHg. Bezüglich des relativen mPAP- und PVR-Abfalls zeigen die klinischen Responder einen prozentualen mPAP-Abfall unter NO von 40,1 +/- 12,4 % und einen PVR-Abfall von 47,5 +/- 17,3 %, verglichen mit 39 +/- 11 % (mPAP) beziehungsweise 40 +/- 13 % (PVR) bei Sitbon 2005. Dies unterstreicht den prädiktiven Wert sowohl des erreichten absoluten mPAPs unter NO als auch des relativen mPAP- und PVR-Abfalls zur Detektion der klinischen Responder durch die Vasoreaktivitätstestung mit inhalativem NO. Raffy zeigte 1996 bereits gute Langzeitergebnisse bei Patienten mit hohem relativem PVR-Abfall (Raffy et al. 1996). Dabei hatten ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit besonders Patienten mit einem prozentualen Abfall des PVR von über 50 % eine bessere Prognose.

4.4 Clusteranalyse

Die vorliegende Arbeit stellt die Homogenität des IPAH-Kollektivs in Frage. Die hierarchische Clusteranalyse zeigt in Bezug auf die Parameter prozentualer mPAP- und PVR-Abfall unter der Inhalation mit NO eine eindeutige Gruppenbildung im IPAH-Kollektiv.Die zwei Gruppen sind annähernd normalverteilt (Abbildung 3.8) und repräsentieren von ihrem klinischen Verlauf her einerseits die klinischen Responder beziehungsweise Akzeptoren der Calciumkanalblocker-Therapie (72 % im Cluster 1), und auf der anderen Seite die klinischen Nonresponder (93 % des Cluster 2). Da eine eindeutige Abgrenzung der Cluster durch die Clusteranalyse in der Kombination von mPAP- und PVR-Abfall gelang und zu signifikanten Unterschieden zwischen den Clustern führte, scheint auch im klinischen Alltag ein Kombinationskriterium sinnvoll. Bei dem aus der Clusteranalyse abgeleiteten Kriterium mit 22,5 % mPAP- und 27,5 % PVR-Abfall sinkt zwar wie erwartet die Sensitivität im Vergleich zum historischen Kriterium von 20 %, dafür steigt jedoch die Spezifität. Im vorliegenden Kollektiv hätte dieses Kriterium bei einer Sensitivität von 85 % eine Spezifität von 88,2 % und wäre damit zwischen historischem und ESC-Kriterium anzuordnen (Abbildung 3.9).

4.5 Vorhersagewert der Akut-Testung für die Langzeit-Response

Die Fragestellung, ob ein eindeutiges Response-Kriterium in der Akut-Testung mit inhalativem NO die Langzeit-Response auf Calciumkanalblocker vorhersagen kann, muss differenziert betrachtet werden. Die Sensitivität des historischen Kriteriums von 20 % mPAP- und PVR-Abfall

ist aufgrund des methodischen Ansatzes im vorliegenden Kollektiv 100 %, die Spezifität ist für die klinische Anwendung nicht groß genug, denn falsch positiven Patienten würde eine Therapieerweiterung nicht oder zu spät angeboten werden. Das ESC-Kriterium zeigt weitaus spezifischere Ergebnisse, hat aber auch Nachteile. Zunächst ist die Sensitivität des ESC-Kriteriums in dem vorliegenden Patientenkollektiv nur 81 %. Das heißt, dass fast 20 % aller Langzeit-Responder nicht identifiziert werden. Die positive Vorhersage scheitert also am zu hohen Schwellenwert. In erster Linie steht an dieser Stelle das erste ESC-Kriterium mit der Forderung des absoluten mPAP-Abfalls um mindestens 10 mmHg. Gründe für das Versagen sind ein zu niedriger Ausgangs-mPAP. Das ist für Langzeit-Responder ein nicht unerheblicher Faktor, da die Langzeit-Responder auch in anderen Kollektiven (Sitbon et al. 2005) eher niedrige mPAP-Basis-Werte zeigen (54 mmHg versus 61 mmHg des Gesamtkollektivs). Daher müsste bei einem Kriterium für die Identifikation von Langzeit-Respondern zumindest alternativ ein prozentualer Abfall des mPAP erwogen werden. Die Clusteranalyse zeigt zwei Gruppen im IPAH-Kollektiv, legt also den Schluß nahe, dass sich ein prozentualer mPAP- und PVR-Abfall für die Vorhersage einer Langzeit-Response eignet. Ein eindeutiger Schwellenwert kann jedoch nicht evaluiert werden. Das konstruierte Kriterium von 22,5 % mPAP- und 27,5 % PVR-Abfall ist mit 88,2 % zumindest vom idealen klinischen Anspruch her noch nicht spezifisch genug, auch wenn im vorliegenden Kollektiv nur 3 klinische Responder nicht identifiziert worden wären.

4.6 Limitationen dieser Arbeit

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit könnte sowohl durch die begrenzten Anzahl der Patienten als auch durch den langen Beobachtungszeitraum beeinträchtigt sein. Klinische Überlegungen und Studien sowie technische Neuerungen haben im Verlauf des Beobachtungszeitraums möglicherweise auch über die Patienteneinstellung zu Abweichungen und Therapieerweiterungen geführt, deren Ausmaß im einzelnen nicht erfasst werden kann. Aufgrund von Therapieerweiterungen sind jedoch in erster Linie unterschätzte Responder-Raten zu erwarten, da beispielsweise neu zugelassene Medikamente von Patienten immer häufiger gefordert werden, die dann aus der Gruppe der klinischen Responder herausfallen. Umso mehr erstaunt der hohe Anteil klinischer Responder im Vergleich zu anderen Arbeiten (Sitbon et al. 2005).

Obwohl Patienten während des Untersuchungszeitraums vermehrt zu Schwerpunkt-Zentren überwiesen werden, kann das vorliegende Patientenkollektiv keine allgemeingültige prozentuale Verteilung von Diagnosen und Therapien reflektieren, da aufgrund der strukturellen Gegebenheiten des universitären Zentrums zum Beispiel der HIV- oder Vitium- Anteil im Kollektiv erhöht sein könnte.

Die Arbeit berücksichtigt außerdem ausschließlich Patienten, bei denen ein Rechtsherzkatheter mit Vasoreaktivitätstestung durchgeführt wurde. Das Auftreten von paradoxen Reaktionen auf NO bei 1 % der untersuchten Patienten mit ansteigendem mPAP und akuter Rechtsherzbelastung spiegelt die Risiken der Diagnostik wieder. Auch wenn es sich bei der Rechtsherzkatheterisierung um den "Gold-Standard" der Diagnostik handelt, darf die Methode nicht ungeprüft eingesetzt werden. (Ricchiardi et al. 1998, Barst 1999). Der Anteil von Patienten ohne Rechtsherzkatheterisierung und der Vergleich mit weniger invasiven diagnostischen Verfahren wären daher für die Zukunft wünschenswerte Informationen. Eysmann konnte für die Echokardiographie schon eine prognostische Aussagekraft nachweisen (Eysmann 1991).

Die erst retrospektive Anwendung des ESC-Kriteriums mit Kriterien des absoluten mPAP-Abfalls kann bei einem Kollektiv, das auf der Basis von prozentualen Kriterien geprüft wurde (Rich et al. 1992) von Nachteil sein. Daher kann die geringe Sensitivität des Kriteriums nicht unreflektiert in anderen Kollektiven vermutet werden. Erst eine prospektive Anwendung des Kriteriums würde einen Vergleich der Kriterien zulassen.

4.7 Ausblick

Das Kollektiv von 399 Patienten der Gießener Ambulanz für Patienten mit Pulmonaler Hypertonie zeigt einen hohen Anteil an Akut-Respondern sowohl bei IPAH- als auch bei Nicht-IPAH-Patienten. Der Anteil der klinischen Responder ist mit 17,5 % im IPAH-Kollektiv im Vergleich zu anderen Untersuchungen sehr hoch. Die zur Zeit existierenden Kriterien zur Identifizierung von klinischen Respondern auf die Therapie mit Calciumkanalblockern im Rahmen einer Vasoreaktivitätstestung erweisen sich im vorliegenden Kollektiv als nicht optimal. Die Clusteranalyse des IPAH-Kollektivs zeigt einen Informationsgewinn für die Identifizierung der klinischen Responder durch die Betrachtung des prozentualen mPAP- und PVR-Abfalls. Die Untersuchungen an dem vorliegenden Kollektiv lassen vermuten, dass es sich bei der inhomogenen relativen Akut-Response in Zusammenhang mit der klinischen Response um einen Mechanismus handelt, dem möglicherweise noch unbekannte Mechanismen zugrundeliegen. Die Aufteilung des IPAH-Kollektivs in zwei Gruppen wird weitere Untersuchungen und Vergleiche unter Berücksichtigung des genetischen Profils und pathophysiologischer Erkenntnisse auf der einen Seite und hämodynamischen und klinischen Reaktionen auf der anderen Seite notwendig machen, die zu einem besseren Verständnis der Erkrankung führen, um so die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für den betroffenen Patienten zu verbessern.

4.8 Zusammenfassung

Nur eine geringe Anzahl der Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) profitieren klinisch von einer Therapie mit hochdosierten Calciumkanalblockern (CCB). In verschiedenen retrospektiven Studien wurden Response-Kriterien für die hämodynamische Akut-Response auf Vasodilatatoren vorgeschlagen, die den klinischen Effekt der CCB-Therapie voraussagen sollen.

Das Ziel unserer Studie war, den Vorhersagewert der von Rich (et al. 1992) vorgeschlagenen Akut-Response-Kriterien (Rich-Kriterien) zu bestimmen. In einer post-hoc-Analyse wurden auf der Basis einer Clusteranalyse der mPAP-Response und PVR-Response Entscheidungskriterien gesucht, die die Vorhersage einer klinischen Response bei IPAH-Patienten ermöglichen. Diese Kriterien wurden mit den "ESC-Kriterien" für Vasodilatatoren verglichen.

Wir untersuchten 399 Patienten (110 IPAH, 289 Nicht-IPAH) und ihre hämodynamische Response auf inhalatives NO. Patienten mit einem mPAP- und PVR-Abfall von mindestens 20 % (Rich-Kriterien) wurde eine hoch-dosierte Calciumkanalblocker-Therapie angeboten. Primärer Endpunkt der Untersuchung war die klinische Response nach einem Jahr unter CCB-Therapie.

Unter den 399 Patienten mit Katheter-Untersuchung waren 89 Patienten (22,3 %), die die Rich-Kriterien erfüllten. Nach einem Jahr wurden 20 klinische Responder (5 %) identifiziert, von denen 95 % IPAH-Patienten waren ($p<0{,}001$), und insgesamt 17,3 % aller IPAH-Patienten repräsentierten. Die Clusteranalyse der IPAH-Patienten zeigte zwei Cluster. Cluster 1 enthielt Patienten mit einer höheren Akut-Response als Cluster 2, sowohl bezüglich des PVR-Abfalls (47,0+/-12,5 % vs. 8,4+/-12,6 %) als auch bezüglich des mPAP-Abfalls (38,0+/-12,4 % vs. 7,0+/-10,1 %). Die Sensitivität und Spezifität der von der Clusteranalyse abgeleiteten Kriterien betrug respektiv betrachtet 88,2 % und 85,0 %, verglichen mit 80,0 und 92,9 % der ESC-Kriterien.

Zusammenfassend findet sich eine klinische Response auf eine CCB-Therapie fast ausschließlich bei IPAH-Patienten. CCB-Responder können durch die hämodynamische Testung mit inhalativem NO identifiziert werden. Die Clusteranalyse-basierten Kriterien zeigen eine höhere Sensitivität aber geringere Spezifität als die ESC-Kriterien.

4.9 Abstract

PAH patients may clinically benefit from high-dose calcium channel blockers (CCB) but the number of these true responders is low. Several retrospective studies suggested response criteria for the acute hemodynamic response to vasodilators that may predict clinical benefit from CCB.

The aim of this study was to prospectively investigate the predictive value of the acute response criteria suggested by Rich (Rich Criteria). In a post-hoc approach we investigated decision points for the prediction of a clinical benefit, based on hierarchical cluster analysis of the PAP and PVR responses in the IPAH patients. We compared these criteria with the "ESC Criteria" for vasodilator response.

We examined 399 patients with PAH (110 IPAH, 289 Non-IPAH) and their hemodynamic response to inhaled NO. Patients with at least 20 % decrease in meanPAP and PVR (Rich Criteria) were suggested for high-dose CCB therapy. The primary endpoint was the clinical response after 1 yr of CCB therapy.

Among 399 catheter investigations, 89 patients (22.3 %) met the Rich Criteria. After one year, there were 20 clinical responders (5 %) to CCB therapy of whom 95 % suffered from IPAH ($p<0.001$), representing 17.3 % of all IPAH patients. The cluster analysis of the IPAH patients revealed two clusters. Cluster 1 comprised patients with higher responses than cluster 2 concerning PVR fall (47.0+/-12.5 % vs. 8.4+/-12.6 %) and PAP fall (38.0+/-12.4 % vs. 7.0+/-10.1 %). The sensitivity and specificity of response criteria derived from cluster analysis was 88.2 % and 85 % respectively, compared to 80.0 % and 92.9 % from ESC Criteria.

In conclusion, a true clinical response to CCB therapy is found nearly exclusively in IPAH patients. These true CCB responders can be identified by means of acute hemodynamic testing with inhaled NO. Cluster-analysis-derived response criteria are associated with increased sensitivity but decreased specificity compared to the ESC criteria.

5 Literaturverzeichnis

1. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". Circulation. 2000, 102:2781-2789.
2. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, Kapelanski DP, Watt CN, Moser KM. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. Am J Respir Crit Care Med. 1999, 160:523-528.
3. Backhaus K, Erichson B, Plinke W. Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung. Springer, Berlin 2006, 11. Auflage, überarb. Aufl.
4. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jöbsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. Ann Intern Med. 2000, 132:425-434.
5. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV. American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004, 126:35-62.
6. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. Chest. 1986, 4:497-503.
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med. 1996, 334:296-302.
8. Barst RJ. Do Not Harm. Chest. 1999, 116:1147-1148.
9. Barst RJ. Role of atrial septostomy in the treatment of pulmonary vascular disease. Thorax. 2000, 55:95-96.
10. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical Efficacy of Sitaxsentan, an Endothelin-A Receptor Antagonist, in Patients with pulmonary Arterial Hypertension: open-label pilot study. Chest. 2002, 121:1860-1868.
11. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins IM, Channick R, Badesch D, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson C, Jeffs R, Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2003, 41:2119-2122.
12. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR, STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2004, 169:433-434.
13. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004, 43:40-47.
14. Blaise GA, Gauvin D, Gangal M, Authier S. Nitric oxide, cell signalling and cell death. Toxicology. 2005, 208:177-192.
15. Bocchi EA, Bacal F, Auler Junior JO, Carmone MJ, Bellotti G, Pileggi F. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. Am J Cardiol. 1994, 74:70-72.
16. 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 placebocontrolled study. Lancet. 2000, 358: 1119-1123.

17. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992, 327:70-75.
18. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991, 115:343-349.
19. Dorfmuller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2003, 22:358-363.
20. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. Am J Med. 1951, 11:686-705.
21. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, Yuan JX, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2003, 348:500-509.
22. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Echo/Doppler and hemodynamic correlates of vasodilator responsiveness in primary pulmonary hypertension. Chest. 1991, 99:1066-1071.
23. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M, Sampognaro R, Ruvolo G. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypetension after mitral valve replacement. J Card Surg. 2005, 20:171-176.
24. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation. 1991, 83:2038-2047. Erratum in: Circulation 1991, 84:2212.
25. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation. 1984, 70:580-587.
26. 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, Arterial 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.
27. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J, Task Force. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004,25:2243-2247.
28. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, Frost AE, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H, Rubin LJ. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2005, 46:529-535.
29. Geraci MW, Gao B, Hoshikawa Y, Yeager ME, Tuder RM, Voelkel NF. Genomic approaches to research in pulmonary hypertension. Respir Res. 2001. 2:210-215.
30. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1995, 333:214-221.
31. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med. 2002, 136:515-522.
32. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Weissmann N, Schermuly RT, Quanz K, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H. Lung cGMP release subsequent to NO inhalation in pulmonary hypertension: responders versus nonresponders. Eur Respir J. 2002, 19:664-667.

33. 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.
34. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. Ann Intern Med. 2004, 141:169-177.
35. Groves BM, Badesch DB, Turkevich D. Correlation of acute prostacyclin response in primary (unexplained) pulmonary hypertension with efficacy of treatment with calcium channel blockers and survival. In: Weir K, Hrsg.: Ion flux in pulmonary vascular control. Plenum Press, New York. 1993, S. 317-330.
36. Grünig E, Mereles D, Arnold K, Benz A, Olschewski H, Miltenberger-Miltenyi G, Borst MM, Abushi A, Seeger W, Winkler J, Hoper MM, Bartram CR, Kubler W, Janssen B. Primary pulmonary hypertension is predominantly a hereditary disease. Chest. 2002, 121:81-82.
37. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, Poubeau P, Cerrina J, Duroux P, Drouet L. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Med. 1995, 99:249-254.
38. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT, Takao M, Cremona G, Akamine S. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. Heart. 1998, 79:175-179.
39. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, Groves BM, McGoon MD, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Koch G, Li S, Clayton LM,Jobsis MM, Blackburn SD Jr, Crow JW, Long WA. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Circulation. 1997, 95:1479-1486.
40. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1999, 160:535-541.
41. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, Niedermeyer J, Fabel H, Seeger W. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2000, 35:176-182.
42. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized Iloprost, a prostacyclin analogue. N Engl J Med. 2000, 342:1866-1870.
43. Hoeper MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ., New Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2002, 1209-1216.
44. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and Molecular Pathobiology of Pulmonary Arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004, 43:13-24.
45. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004, 351:1425–1436.
46. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006, 173:1023-1030.
47. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S

A. 1987, 84:9265-9269.
48. Jolliet P, Bulpa P, Thorens JB, Ritz M, Chevrolet JC. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary pulmonary hypertension: predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange. Thorax. 1997, 52:369-372.
49. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. Circulation. 1995, 91:2028-2035.
50. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, Morris TA, Channick RN. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2000, 15:640-648.
51. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet. 1992, 340:819-820.
52. Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, Bartsch G, Lindner KH. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. Am J Respir Crit Care Med. 2001, 163:339-343.
53. Krasuski RA, Warner JJ, Wang A, Harrison JK, Tapson VF, Bashore TM. Inhaled nitric oxide selectively dilates pulmonary vasculature in adult patients with pulmonary hypertension, irrespective of etiology. J Am Coll Cardiol. 2000, 36:2204-2211.
54. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. Nat Genet. 2000, 26:81-84.
55. Lavoie A, Hall JB, Olson DM, Wylam ME. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 1996, 153:1985-1987.
56. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. Hum Mutat. 2006, 27:121-132.
57. Markewitz BA, Farrukh IS, Chen Y, Li Y, Michael JR. Regulation of endothelin-1 synthesis in human pulmonary arterial smooth muscle cells. Effects of transforming growth factor-beta and hypoxia. Cardiovasc Res. 2001, 49:200-206.
58. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S.Survival in Primary Pulmonary Hypertension- The Impact of Epoprostenol Therapy. Circulation. 2002, 105:1477-1482.
59. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC,Fortin T, Ahearn G, American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004, 126:78-92.
60. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. Circulation. 2002, 105:2398-2403.
61. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2003, 108:2066-2069.
62. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature. 1976, 263:663-665.
63. Morales-Blanhir J, Santos S, de Jover L, Sala E, Paré C, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. Respir Med 2004, 98:225-

234.
64. Morecroft I, Heeley RP, Prentice HM, Kirk A, MacLean MR. 5-hydroxytryptamine receptors mediating contraction in human small muscular pulmonary arteries: importance of the 5-HT1B receptor. Br J Pharmacol. 1999,128:730-734.
65. Nagaya N, Uematsu 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.
66. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA 3rd, Loyd JE. Mutation in the Gene for Bone Morphogenetic Protein Receptor II as a Cause of Primary Pulmonary Hypertension in a Large Kindred. N Engl J Med. 2001, 345:319-324.
67. Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Physiology and physiopathology of the pulmonary circulation. Internist (Berl). 1999, 40:696-709.
68. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002, 347:322-329.
69. Olschewski H, Seeger W: Pulmonale Hypertonie. UNI-MED Verlag AG, Bremen. 2000.
70. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension: comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. Eur Heart J. 2003, 24:356-365.
71. Palmer RM, Ferrige, AG, Moncada S. Nitric oxide relase accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987, 327:24-26.
72. Pasque M, Trulock EP, Kaiser LR, Cooper JD. Single-Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. Three-month hemodynamic follow-up. Circulation. 1991, 84:2275-2279.
73. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E, Fishman AP. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. Circulation. 1989 Nov, 80:1207-1221.
74. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. Lancet. 1991, 338:1173-1174.
75. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, Funk GC, Hamilton G, Novotny C, Burian B, Block LH. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. J Clin Invest. 2003, 111:1339-1346.
76. Podolec P, Kaznica-Wiatr M, Podolec Z, Krochin M, Wilkolek P, Przybylowski P, Wierzbicki K, Sadowski J, Zmudka K, Tracz W. Vasodilatator testing with nitric oxide bronchial control treatment system (BCTS) in patients with pulmonary hypertension. Przegl Lek. 2004, 61:737-742.
77. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2006, 27:589-595.
78. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. Chest. 1998, 114:213-224.
79. Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petitpretz P, Herve P, Duroux P, Dinh-Xuan AT, Simonneau G. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. Circulation. 1996, 93:484-488.
80. 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.

81. Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, Rubenfire M. Inhaled Nitric Oxide in Primary Pulmonary hypertension- A Safe and Effective Agent for Predicting Response to Nifedipine. J Am Coll Cardiol. 1998, 32:1068-1073.
82. Rich S, Brundage BH, Primary Pulmonary Hypertension. Current Update. JAMA. 1984, 251:2252-2254.
83. Rich S, Brundage BH, Levy PS. The effect of vasodilator therapy on the clinical outcome of patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 1985, 71:1191-1196.
84. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann intern med. 1987, 107:216-223.
85. Rich S, Brundage, BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. Circulation. 1987, 76:135-141.
86. 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.
87. Rich S. Primary pulmonary hypertension: Executive Summary from the World Symposium- Primary Pulmonary Hypertension 1998. Verfügbar bis 2003 über die World Health organisation WHO via Internet www.who.int/ncd/cvd/pph.html, siehe http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/publications/en/.
88. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest. 2000, 117:870-874.
89. Rich S. The Current Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Time to Redefine Success. Chest. 2006, 130:1198-1202.
90. Ross GA, Oishi P, Azakie A, Fratz S, Fitzgerald RK, Johengen MJ, Harmon C, Hendricks-Munoz K, Xu J, Black SM, Fineman JR. Endothelial alterations during inhaled NO in lambs with pulmonary hypertension: implications for rebound hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005, 288:27-35.
91. Rubin LJ. ACCP Consensus statement: Primary Pulmonary Hypertension. Chest. 1993, 104:236-250.
92. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002, 346:896-903.
93. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, Delabays A, Nicod P, Scherrer U. Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult. Lancet. 1999, 353:2205-2207.
94. Sastry, B. Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study.J Am Coll Cardiol. 2004, 43:1149-1153.
95. Schermuly RT, Yilmaz H, Ghofrani HA, Woyda K, Pullamsetti S, Schulz A, Gessler T, Dumitrascu R, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W.Inhaled iloprost reverses vascular remodeling in chronic experimental pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2005, 172:358-363.
96. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004, 43:5-12.
97. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, Simonneau G. Inhaled Nitric Oxide as a Screening Vasodilator Agent in Primary Pulmonary Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1995, 151:348-349.
98. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F,Herve P, Simmoneau G. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral Calcium channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Respir J. 1998, 12:265-270.

99. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F,Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-Term intravenous Epoprostenol Infusion in Primary Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2002, 40:780-788
100. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Acute vasodilator responsiveness and long-term response to calcium-channel blockers in different forms of pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2004, 169:A210. Abstract.
101. 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.
102. Sullivan CC, Du L, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, Jamieson SW, Thistlethwaite PA.; Induction of pulmonary hypertension by an angiopoietin 1/TIE2/serotonin pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003, 100:12331-12336.
103. Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavalle C, Di Marzio P, Padovani D, Badagliacca R, Vestri AR, Naeije R, Fedele F. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. Heart. 2001, 86:661-665.
104. Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F,Kohstall M, Kreckel A, Krick S, Gall H, Gessler T, Schmehl T, Ghofrani HA, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Seeger W, Olschewski H. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. J Am Coll Cardiol. 2006, 48:1672-1681.
105. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary Pulmonary Hypertension. A Pathologic Study of the Lung Vessels in 156 Clinically Diagnosed Cases. Circulation. 1970, 42:1163-1184.
106. Wagenvoort CA. Hypertensive Pulmonary Vascular Disease. The point of No Return. Minn Med. 1985, 68:45-48.
107. Weir EK, Schremmer B. Vasodilators in the treatment or primary pulmonary hypertension. Eur Respir J. 1998, 12: 263-264.
108. Yuan X, Wan J, Juhaszova, M, Ginae S, Rubin LJ. Attenuated K+ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet. 1998, 351:726-727.
109. Ziegler JW, Ivy DD, Wiggins JW, Kinsella JP, Clarke WR, Abman SH. Effects of dipyridamole and inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1998, 158:1388-1389.
110. Zou MH, Ullrich V. Peroxynitrite formed by simultaneous generation of nitric oxide and superoxide selectively inhibits bovine aortic prostacyclin synthase. FEBS Lett. 1996, 382:101-104.

6 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Peter Menger
Geburtstag: 17.09.1977
Geburtsort: Lahn-Gießen
Wohnort: Am Zäun 13, 35633 Lahnau
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulische Ausbildung

1984-1988 Ludwig-Uhland-Schule Gießen
1988-1997 August-Hermann-Francke-Schule Gießen
06/ 1997 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

07/ 1997 – 08/ 1998 Malteser Hilfsdienst Gießen

Studium

WS 1998/99 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen
08/2000 Physikum
08/2001 1. Staatsexamen
10/2001 - 03/2002 Auslandssemester an der Universidad de Cádiz, Spanien
03/2004 2. Staatsexamen
04-08/2004 Praktisches Jahr (PJ) an der JLU Gießen (Innere Medizin)
08-12/2004 PJ im St. Vincenz Krankenhaus in Limburg (Neurologie)
12/2004-03/2005 PJ an der Universidad Católica del Ecuador (Chirurgie)
05/2005 3. Staatsexamen und Approbation als Arzt

Beruf

seit 10/2005 Assistenzarzt der Chirurgie (Chefarzt: Prof. Dr. K.-H. Muhrer) im Evangelischen Krankenhaus Gießen

7 Danksagung und Erklärung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Horst Olschewski für seine kritische Auseinandersetzung mit der Thematik und die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen bei der Umsetzung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Werner Seeger danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Eingliederung in die AG Pulmonale Hypertonie des Zentrums für Innere Medizin am Universitätsklinikum Gießen-Marburg.

Mein Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Thomas Schmehl für seine hervorragende Betreuung über den gesamten Zeitraum der Arbeit und für seine Genauigkeit in der Überprüfung der wissenschaftlichen Auswertungen.

Meinem Großvater, Martin Peter, danke ich für sein unermüdliches Interesse, seine Ermutigung, seine Versorgung mit wissenschaftlichen Veröffentlichungen und für seine Gebete.

Ich danke besonders meiner Frau Deborah für ihre Liebe.

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.