

**Pappalysin-1 in chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie
(CTEPH): Dynamik und Potenzial als diagnostischer Biomarker**

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von Felix Rudolph
aus Hameln

Gießen, 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik I - Kardiologie und Angiologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

und

Abteilung für Kardiologie des Campus Kerckhoff
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Till Keller

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. Henning Gall

Tag der Disputation: 16.03.2023

Für meine Eltern, ohne die nichts von Alledem möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH).....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	3
1.1.3 Pathophysiologie	3
1.1.4 Diagnostik.....	4
1.1.5 Therapie	5
1.2 Biomarker.....	8
1.2.1 Biomarker in CTEPH	9
1.2.2 Pappalysin-1	9
1.3 Einführung in die Fragestellung	11
1.4 Fragestellungen der Arbeit	12
2 Methodik	13
2.1 Studiendesign und Rekrutierung der Patient:innen	13
2.1.1 Einschlusskriterien.....	14
2.1.2 Einschlusszeitpunkt (Baseline).....	14
2.1.3 Nachuntersuchung (Follow-Up)	15
2.2 Diagnostik	15
2.2.1 Labordiagnostik	15
2.2.2 Laborchemische Analyse des Pappalysin-1	16
2.2.3 Klinische Untersuchung	16
2.2.4 Diagnostische Parameter	17
2.2.5 Echokardiographie.....	17
2.2.6 Rechtsherzkatheter.....	18
2.2.7 6-Minuten-Gehtest.....	18
2.3 Datenverwaltung und Qualitätsmanagement.....	19
2.4 Statistische Auswertung.....	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Studienkollektive.....	20
3.2 Soziodemografische Basisdaten	21
3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	23
3.4 Kardiovaskuläre Komorbiditäten.....	24
3.5 Krankheitsspezifische Komorbiditäten.....	25

3.6 Gerinnungsanamnese	26
3.7 Krankheitsspezifische Medikation	26
3.8 Klinische Untersuchungsparameter	27
3.9 Echokardiografie	28
3.10 Rechtsherzkatheter	29
3.11 6-Minuten-Gehtest	32
3.12 Laborchemische Untersuchung	33
3.13 Pappalysin-1	36
3.13.1 Geschlecht	36
3.13.2 Korrelationen zu Markern der Hämodynamik und Inflammation	36
3.13.3 Konzentration vor und nach Therapie	37
3.13.4 Dynamik über die BPA-Sitzungen	39
4 Diskussion	41
4.1 Diskussion der Studienkohorten	41
4.1.1 Studienkohorten im internationalen Vergleich	41
4.1.2 Vergleich zur Kontrollgruppe	46
4.1.3 Laborchemische Untersuchung	47
4.2 Klinischer Hintergrund der CTEPH	49
4.2.1 Assoziation zu Lungenarterienembolien	49
4.2.2 Inflammation	50
4.2.3 Mikrovaskulopathie	50
4.2.4 Kardiales Remodeling	51
4.2.5 Risikofaktoren	52
4.3 Therapie der CTEPH	52
4.3.1 Medikamentöse Therapie	53
4.3.2 Pulmonale Endarteriektomie (PEA)	54
4.3.3 Pulmonale Ballonangioplastie (BPA)	54
4.3.4 Hybrid-Verfahren	55
4.3.5 Reverse Remodeling des rechten Ventrikels	56
4.4 Diagnostik	56
4.4.1 Aktuelle Entwicklungen der CTEPH-Diagnostik	56
4.4.2 Potenzial der Echo- und Elektrokardiografie zur Früherkennung	57
4.4.3 Abbildung CTEPH-spezifischer Prozesse in der diagnostischen Abklärung	60
4.5 Pappalysin-1	61
4.5.1 Erstbeschreibung und Nomenklatur	61
4.5.2 Wirkmechanismus	61

4.5.3 Insulin-like Growth Factors (IGFs)	61
4.5.4 Pappalysin-1 in der Gynäkologie	63
4.5.5 Pappalysin-1 in COPD.....	64
4.5.6 Bedeutung im kardiovaskulären System	64
4.5.7 Potenzial des Pappalysin-1 in der Krebstherapie	66
4.6 Beantwortung der Fragestellungen.....	68
5 Fazit	70
6 Limitationen.....	72
7 Zusammenfassungen.....	73
7.1 Deutsche Zusammenfassung.....	73
7.2 Englische Zusammenfassung (Summary).....	74
8 Abkürzungsverzeichnis.....	76
9 Abbildungsverzeichnis und Bildrechte	79
10 Tabellenverzeichnis.....	81
11 Literaturverzeichnis.....	82
12 Anhang	A
12.1 Ergänzende Daten und Materialien	A
12.2 Publikationsverzeichnis des Autors.....	D
12.2.1 Ergebnisse der vorliegenden Arbeit	D
12.2.2 Weitere Publikationen	D
12.2.3 Weitere Kongressbeiträge.....	D
12.3 Finanzierung der Arbeit	E
12.4 An der vorliegenden Arbeit beteiligte Personen	F
12.5 Erklärung zur Dissertation.....	G
12.6 Danksagung.....	H

1 Einleitung

1.1 Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

1.1.1 Definition

Eine pulmonale Hypertonie ist der Zustand eines erhöhten Drucks im pulmonalen Kreislauf; aktuell liegt sie definitionsgemäß vor, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) in Ruhe ≥ 25 mmHg liegt¹. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. 2013 wurden auf der Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie in Nizza fünf Klassen der pulmonalen Hypertonie definiert (*Tabelle 1*)². Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine präkapilläre Form der pulmonalen Hypertonie und entspricht der Nizza-Klasse 4^{3,4}.

Tabelle 1: Nizza-Klassifikation.

Nizza-Klasse	
1	Pulmonal-arterielle Hypertonie
2	Pulmonale Hypertonie aufgrund Erkrankungen des linken Herzens
3	Pulmonale Hypertonie aufgrund Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
4	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
5	Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer, multifaktorieller Mechanismen

Einteilung der Nizza-Klassifikation für pulmonale Hypertonien (nach ²).

Die CTEPH beruht auf der Persistenz obstruktiver Läsionen im Stromgebiet der Pulmonalarterien, meist infolge einer akuten Lungenarterienembolie (LE)³. Per definitionem liegt sie vor, wenn, nach mindestens dreimonatiger Durchführung einer suffizienten therapeutischen Antikoagulation, die hämodynamischen Befunde einer präkapillären pulmonalen Hypertonie vorliegen (mPAP ≥ 25 mmHg bei einem pulmonalkapillären Wedge-Druck (PCWP) ≤ 15 mmHg). Zudem müssen obstruktive Läsionen der Pulmonalarterien in einer CT-Angiographie oder Pulmonalisangiographie, einhergehend mit einem gestörten Ventilations- zu Perfusionsverhältnis, vorliegen³. Das Kriterium der Antikoagulation dient der Differenzierung zwischen CTEPH und subakuten Verlaufsformen einer LE^{3,5}. *Abbildung 1* zeigt beispielhaft einen typischen Befund einer Pulmonalisangiographie mit dem Nachweis einer pulmonalarteriellen Obstruktion in den Segmentarterien, wie er bei Patient:innen mit CTEPH zu finden ist.

Eine Sonderform der Erkrankung besteht, wenn alle oben genannten Kriterien erfüllt sind, ohne dass eine pulmonale Hypertonie vorliegt (mPAP in Ruhe < 25 mmHg). Definitionsgemäß handelt es sich in diesen Fällen um eine „Chronisch thromboembolische Erkrankung“ (Chronic Thromboembolic Disease, CTED)⁶. Aktuell wird die Vereinheitlichung der Nomenklatur von CTEPH und CTED zur „Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease“ (CTEPD) diskutiert. Beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie soll demnach künftig weiterhin der Terminus „CTEPH“ verwendet werden, für die CTED der Ausdruck „CTEPD without PH“⁷. In der hier vorliegenden Arbeit wird die derzeit in der Leitlinie³ festgelegte Nomenklatur verwendet.

Abbildung 1: Befund einer operablen CTEPH in der Pulmonalisangiographie.



Die Pfeile markieren typische Gefäßstenosen mit weiten Pulmonalarterien. Betroffene Lungenabschnitte zeigen keilförmige Kontrastmittelaussparungen als Zeichen der poststenotischen Minderperfusion. R= Rechts, L=Links (hier in 30° Angulation).

1.1.2 Epidemiologie

Bei 75% der CTEPH-Patient:innen ist eine Lungenembolie und in 56% der Fälle eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) in der Krankengeschichte beschrieben⁸. Die Inzidenz von Lungenembolien in Europa und den USA beträgt 66 bis 104 pro 100.000 Einwohner:innen, von CTEPH 3 bis 5 pro 100.000⁹. Für das Jahr 2016 wurde in Deutschland eine Inzidenz von 5,7 neuen Erkrankungen pro 1.000.000 Einwohner:innen angegeben¹⁰. Es gibt keine Hinweise für eine unterschiedliche Verteilung auf die Geschlechter. Patient:innen jeden Alters können erkranken. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr⁸.

1.1.3 Pathophysiologie

Der Hauptmechanismus bei der Entstehung einer CTEPH ist die Persistenz thromboembolischen Materials in der arteriellen Lungenstrombahn im Verlauf einer Lungenarterienembolie, welche akut oder subklinisch aufgetreten sein kann^{3,8}. Eine insuffiziente Resolution dieses Materials führt zu einer fibrotischen Umorganisation der Residuen und dadurch zu obstruktiven Läsionen, wodurch ein erhöhter Widerstand in den proximal gelegenen Gefäßabschnitten entsteht⁷. In distalen Gefäßabschnitten mit einem Durchmesser < 500 µm resultiert dies in einer Neovaskularisierung mit Rekanalisierungen der Läsionen und der Ausbildung sekundärer Lumina^{7,11,12}. Erhöhte Scherkräfte führen im Bereich der pulmonalen Kapillaren und Venulen zum Umbau und Proliferation des Endothels und damit zu einer sekundären Mikrovaskulopathie^{7,13}. Hierdurch kommt es zu einer Dysbalance sekretierter, vasoaktiver Substanzen, durch welche Endothelschäden und Entzündungsprozesse weiter verstärkt werden^{8,14}.

Sowohl die proximalen Obstruktionen als auch die sekundäre Mikrovaskulopathie führen zu einem erhöhten Widerstand der pulmonalarteriellen Strombahn⁷. Um diesem Widerstand entgegenzuwirken, erzeugt der rechte Ventrikel einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck¹⁵. Anhaltender, erhöhter Druck führt in den elastischen Pulmonalarterien zu einer verminderten Compliance der Gefäßwand, vergleichbar mit Veränderungen der Aorta bei Patient:innen mit arterieller Hypertonie^{7,16}. Der rechte Ventrikel wird mit deutlich erhöhter Nachlast und Wandspannung belastet¹⁵. Es kommt zum Umbau des rechten Ventrikels (RV) und später zum Rechtsherzversagen, der führenden Determinante der Überlebensprognose bei CTEPH-Patient:innen^{17,18}.

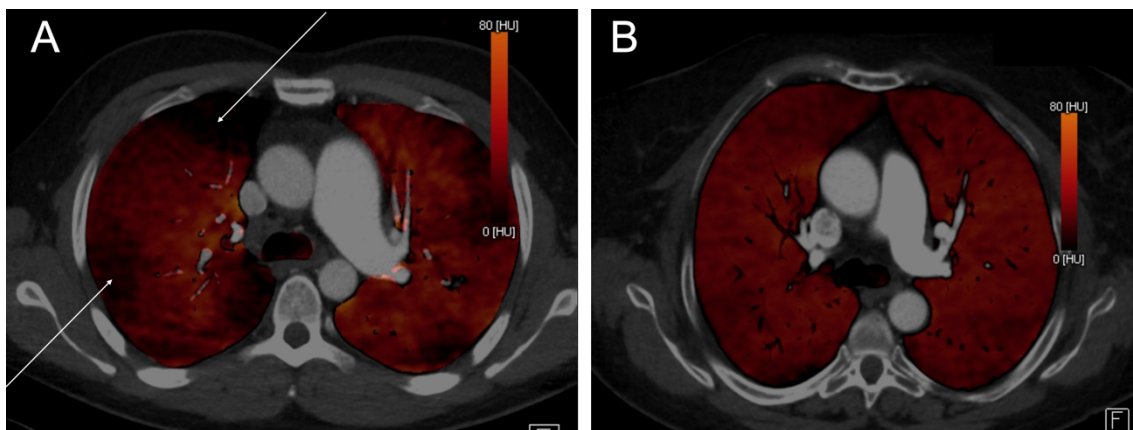
1.1.4 Diagnostik

Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung einer CTEPH in einem Fachzentrum beträgt durchschnittlich mehrere Monate^{7,8}. Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass mit steigender Latenz bis zu einem Therapiebeginn das durchschnittliche Herzzeitvolumen ab- und der sPAP, mPAP sowie das Mortalitätsrisiko ansteigen^{7,8,19–21}. Eine möglichst frühe Diagnosestellung geht daher mit einer günstigeren Prognose für die Patient:innen einher⁷. Entsprechend der gültigen Leitlinie der „European Society of Cardiology“ (ESC) von 2015 sowie des Statements der „European Respiratory Society“ (ERS) von 2020 wird zur Diagnosefindung einer CTEPH folgendes Vorgehen empfohlen^{3,7}:

1. **Anamnese:** Das Leitsymptom der CTEPH ist die Belastungsdyspnoe, welche anhand der der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation in vier Funktionsklassen eingeteilt wird (WHO-FK, siehe *Tabelle 2*)²². Daneben können Fatigue und Hämoptysen frühe Symptome darstellen. Weitere Hinweise sind eine positive Familienanamnese hinsichtlich prothrombotischer Erkrankungen und thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte^{3,7}.
2. **Echokardiographie:** Eine Echokardiographie kann erste Hinweise für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie liefern. Kriterien sind zum einen der Nachweis einer erhöhten Rückstromgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe, als Surrogat für einen erhöhten sPAP und zum anderen morphologische und funktionelle Parameter, die mit einer Belastung des RV vereinbar sind. Hierzu zählen ein zugunsten des RV verschobener Quotient der basalen Ventrikeldurchmesser sowie vergrößerte Dimensionen der Pulmonalarterie, des rechten Atriums und der RV-Wand^{3,7}.
3. **Ventilations- zu Perfusionsanalyse:** Bei der Bestimmung des Ventilations- zu Perfusionsverhältnis (V/Q-Scan) werden jeweils szintigrafische Aufnahmen nach intravenöser, bzw. inhalativer Applikation eines radioaktiven Substrates angefertigt und miteinander verglichen. Im Rahmen einer CTEPH kommt es durch die Läsionen der Pulmonalarterien zu einem Missverhältnis (Mismatch) der Perfusion gegenüber der Ventilation. Ein normaler oder nur leicht veränderter V/Q-Scan schließt eine CTEPH mit einer Sensitivität von 90-100% und Spezifität von 94-100% aus²³. Eine in den letzten Jahren zunehmend etablierte Untersuchungsmethode ist das Perfusions-

CT. Es liefert zusätzlich der Information über die Perfusion der Lungen eine anatomische Darstellung des Thorax. Aufgrund limitierter Verfügbarkeit und fehlender, standardisierter Protokolle des Perfusions-CTs ist der V/Q-Scan der aktuell präferierte Standard in der CTEPH-Diagnostik⁷. *Abbildung 2* zeigt den Befund eines Perfusions-CTs bei CTEPH, verglichen mit dem Normalbefund einer homogen perfundierten Lunge.

Abbildung 2: Perfusions-CT bei CTEPH.



Dargestellt sind axiale Schnitte einer Perfusions-CT-Untersuchung. Links (A) zeigt keilförmige, periphere Perfusionsdefekte (exemplarisch mit Pfeilen markiert) im Sinne einer CTEPH. Im rechten Bild (B) sind homogen perfundierte Lungen abgebildet.

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Allen CTEPH Patient:innen wird eine lebenslange Antikoagulation empfohlen, auch nach erfolgter mechanischer Intervention^{3,7}. Eine symptomatische Therapie der Belastungsdyspnoe kann mit Diuretika und Sauerstoffapplikation durchgeführt werden³. Zur spezifischen Therapie bei inoperabler CTEPH, bzw. bei persistierender PH nach PEA, sind Riociguat und das Prostazyklinanalogon Treprostinil zugelassen. Weitere Wirkstoffe können im Rahmen eines „Off-Label-Use“ eingesetzt werden⁷. Nach erfolgreicher Intervention mittels PEA oder BPA kann individuell erwogen werden, die CTEPH-spezifische Medikation sowie die symptomatische Therapie mit Diuretika und Sauerstoff abzusetzen⁷.

1.1.5.2 Pulmonale Endarteriektomie (PEA)

Die CTEPH ist die einzige Form der pulmonalen Hypertonie, die mit dem aktuellen Stand der Medizin kurativ therapiert werden kann. Die PEA ist hierfür der Goldstandard und sollte immer angewendet werden, wenn die Konfiguration der Läsionen und das individuelle Operationsrisiko der Patient:innen es zulassen^{3,24}.

Bei einer PEA wird eine mediane Sternotomie durchgeführt und nach Anschluss der extrakorporalen Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine die Patient:innen auf 18-20° Celsius Körperkerntemperatur heruntergekühlt. In diesem hypothermen Zustand wird der Kreislauf pro Lunge bis zu 20 Minuten lang komplett stillgelegt. Während dieser Zeitfenster kann jeweils an den Gefäßen einer Lunge operiert werden. In der Regel wird auf der linken Körperseite begonnen. Zunächst wird die zentrale Pulmonalarterie inzidiert. Die korrekte Trennschicht zwischen Intima und Media wird aufgesucht und die Endarteriektomie bis in die segmentalen und subsegmentalen Äste, immer so weit peripher wie möglich, durchgeführt. Nach der Ausschälung der Intima, inklusive des thromboembolischen Materials, wird die Arterie fortlaufend geschlossen und das pulmonale Gefäßsystem erneut perfundiert. Auf der gegenüberliegenden Körperhälfte wird das Prozedere wiederholt. Danach werden die Patient:innen auf die ursprüngliche Körpertemperatur gewärmt und die Operation abgeschlossen²⁴⁻²⁶. *Abbildung 3* zeigt ein Operationspräparat.

Abbildung 3: Operationspräparat nach PEA.

Dargestellt sind Operationspräparate der entfernten Intima. Der Pfeil markiert einen frischen Thrombus.

1.1.5.3 Pulmonale Ballonangioplastie (BPA)

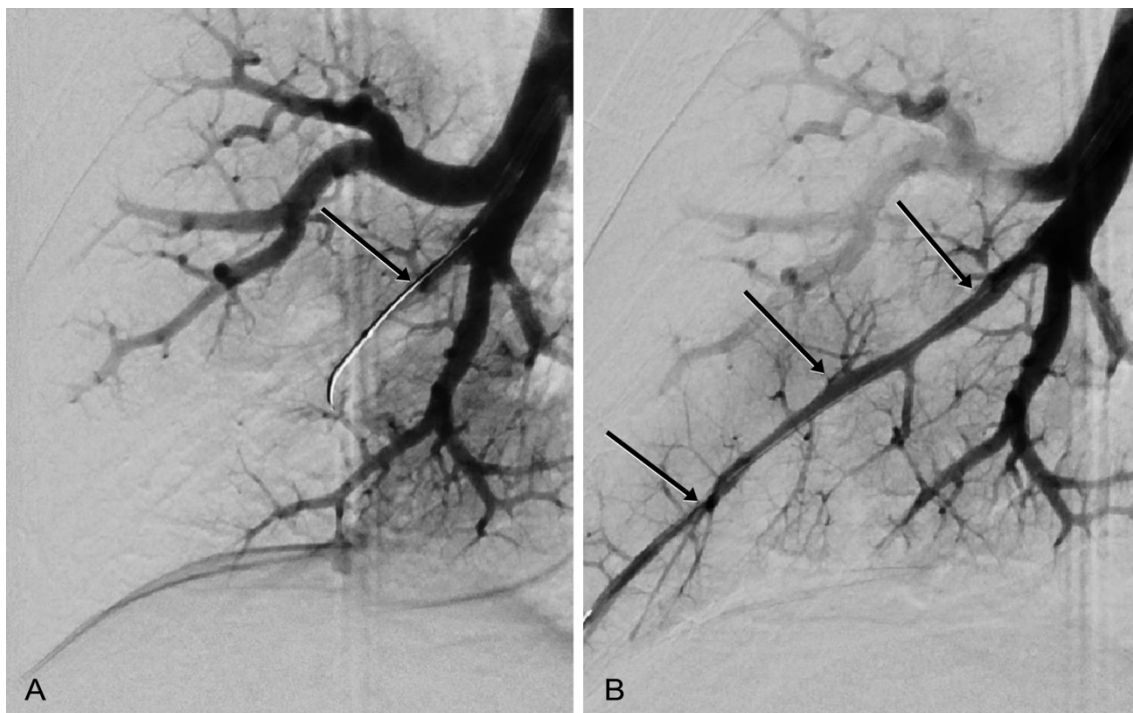
Bei Patient:innen mit weit peripher gelegenen Läsionen, welche durch ein chirurgisches Verfahren nicht zugänglich sind, kann eine BPA als katheterbasierte Interventionsmöglichkeit erwogen werden. Eine alleinige Therapie mittels BPA wird aktuell nicht empfohlen. Sie stellt somit eine Ergänzung zur medikamentösen oder chirurgischen Therapie dar^{3,7}. Im Gegensatz zur PEA wird das thromboembolische Material hierbei nicht entfernt, sondern durch Dilatation komprimiert.

Sie wird bei leicht sedierten Patient:innen in mehreren Sitzungen stufenweise alle drei bis sechs Wochen durchgeführt, um gravierende Reperfusionssödeme zu vermeiden. Als Zugangsweg werden die V. jugularis oder die V. femoralis gewählt^{3,27}. Der hausinterne Standard der Kerckhoff-Klinik besteht in der Verwendung einer 6F Schleuse, welche in die Pulmonalarterie eingelegt wird (Vista Brite Tip, Johnson & Johnson, Fremont, CA). Die obstruierten Gefäße werden mit einem 6F Führungskatheter (meistens MB1

Launcher, Medtronic, Minneapolis, MN, USA oder JR 4, Dublin, Irland) selektiv aufgesucht.

Um eine aktivierte Gerinnungszeit (aPTT) von < 250 s zu gewährleisten, werden den Patient:innen periprozedural 100 I.E./kgKG Heparin intravenös verabreicht. Ein Führungsdraht wird peripher der Läsionen platziert und diese dann mehrfach mit halbdehnbaren Ballons (Emerge 2.0/20 mm, 3.0/20 mm und 4.0/20 mm, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) gedehnt. Zur Dokumentation des Ergebnisses wird abschließend eine Kontrastmittelaufnahme der Pulmonalarterie angefertigt²⁷.

Abbildung 4: Kontrastmitteldarstellung vor und nach pulmonaler Ballonangioplastie.



Dargestellt ist die achte Segmentarterie einer rechten Lunge vor (A) und nach (B) BPA. Der Pfeil in A markiert den über die Stenose gelegten Ballon. Die Pfeile in B stellen den Gefäßverlauf der wieder eröffneten Arterie dar, der Katheter ist dem Blutfluss nach peripher gefolgt.

1.2 Biomarker

Biomarker sind stabile, quantifizierbare Faktoren, die Rückschlüsse auf biologische Prozesse und damit Informationen zu Diagnosefindung und Krankheitsverlauf, aber auch neue Erkenntnisse über Pathomechanismen liefern können. Sie können beispielsweise Stoffwechselabbauprodukte oder Enzyme sein, die frei im peripheren Blut

zirkulieren^{28,29}. Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sie sich potenziell dazu, als nichtinvasive, laborchemische Untersuchungsmethode für klinische Zwecke genutzt zu werden^{28,29}.

1.2.1 Biomarker in CTEPH

Geeignete Biomarker können ökonomisch sinnvolle Tests darstellen, um flächendeckend Risikopatient:innen auf CTEPH zu untersuchen. Biomarker könnten die Verlaufskontrolle bei bereits an CTEPH erkrankten Patient:innen, aber auch die Diagnostik bei Risikopatient:innen und Verdachtsfällen, erleichtern.

Bislang sind im Feld der pulmonalen Hypertonien keine biochemischen Marker bekannt, die spezifische Prozesse des Krankheitsgeschehens bei CTEPH, wie das Gefäßremodeling mit sekundärer Mikroangiopathie und Neovaskularisierungen, kardiales Remodeling, Inflammation oder den fibrotischen Umbau, abbilden³. Mit Troponin T und NT-proBNP sind Biomarker vorbeschrieben, die kardiale Belastung reflektieren und somit auch bei pulmonalen Hypertonien, inklusive CTEPH, zur Verlaufskontrolle der Erkrankung eingesetzt werden können^{3,27,30}. Diese Marker korrelieren stark mit hämodynamischen Veränderungen und der Rechtsherzbelastung^{27,30}. Sie dienen demnach als Surrogat für die Auswirkungen einer CTEPH auf das kardiovaskuläre System, liefern aber keine Aussagen über Prozesse, die der Entstehung einer CTEPH zugrunde liegen. Ihnen fällt in der aktuellen klinisch-diagnostischen Aufarbeitung bei CTEPH daher eine untergeordnete Rolle zu³.

Aus diesem Zustand ergibt sich der Bedarf für diagnostische Biomarker, die spezifische Prozesse bei CTEPH, so z.B. die Mikroangiopathie oder Inflammation, abbilden. Entsprechende Marker könnten in der initialen Diagnosestellung, etwa in der Abgrenzung von CTEPH gegenüber anderen Formen der pulmonalen Hypertonie, oder auch der Verlaufskontrolle bei Erkrankten eingesetzt werden.

1.2.2 Pappalysin-1

Pappalysin-1 („Pregnancy-associated Plasma Protein A“, PAPP-A) wurde 1974 erstmals aus dem Plasma von schwangeren Frauen isoliert³¹. Als klinischer Biomarker wird es aktuell in der Geburtsmedizin im Ersttrimesterscreening auf Trisomie 21 genutzt³². Es

steigert die lokale Bioaktivität des „Insulin-like Growth Factor 1“ (IGF-1) im Blut durch enzymatische Spaltung des „IGF-Inhibitors IGF-Binding Protein 4“ (IGFBP-4). Diese Spaltung erfolgt IGF-1 abhängig³³. Das IGF-System reguliert Zelldifferenzierung und Wachstum in verschiedenen Gewebetypen und ist in vielen physiologischen und pathologischen Prozessen beschrieben³⁴. Der durch Pappalysin-1 modulierte IGF-Signalweg spielt in verschiedenen Tumorentitäten eine entscheidende Rolle und wird in diesem Zusammenhang als Zielprotein medikamentöser Therapien untersucht^{35,36}.

Im histologischen Vergleich von Plazentageweben konnten bei Frauen mit niedriger Pappalysin-1 Serumkonzentration, verglichen mit Frauen, bei denen eine normwertige Konzentration vorlag, signifikant weniger Kapillargefäße nachgewiesen werden³⁷. Ebenfalls war der Durchmesser der Gefäße signifikant geringer³⁸. Pappalysin-1 scheint demnach eine entscheidende Rolle in Wachstum und Differenzierung der Plazenta zu spielen, möglicherweise aufgrund einer regulatorischen Wirkung auf die Neovaskularisierung³⁷.

Neben der klinischen Anwendung in der Gynäkologie ist Pappalysin-1 in verschiedenen kardialen Pathologien beschrieben, wird hier jedoch nicht routinemäßig für diagnostische Zwecke genutzt³⁹⁻⁴¹. So zeigten Patient:innen mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant höhere Pappalysin-1 Konzentrationen in Blutproben aus den Koronararterien³⁹.

In herzinsuffizienten Patient:innen mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) < 50% konnten, verglichen mit gesunden Proband:innen, erhöhte Serumkonzentrationen an Pappalysin-1 gezeigt werden⁴⁰. Zudem korreliert die Pappalysin-1-Konzentration positiv mit der Schwere der Herzinsuffizienz, gemessen an der Klassifikation der „New York Heart Association“ (NYHA), sowie der Häufigkeit einer kardialen Dekompensation⁴⁰.

Ebenfalls wurde im Mausmodell beobachtet, dass Tiere mit ausgeschaltetem Pappalysin-1 Gen mit geringerer Wahrscheinlichkeit und Ausprägung eine Atherosklerose entwickeln⁴². Pro-inflammatorische Zytokine wie das TNF α stimulieren die Synthese und Freisetzung von Pappalysin-1 aus aktivierten Makrophagen in instabilen Plaques der Koronararterien^{43,44}. In Patient:innen mit dem klinischem Verdacht eines Nicht-ST-

Hebungsinfarktes konnten erhöhte Pappalysin-1-Konzentrationen gemessen werden. Diese korrelierten zudem mit der Ausprägung des Infarktes, evaluiert anhand folgender Parameter: Typische Angina Pectoris, ST-Senkungen im EKG und angiografisch gesicherte, koronare Mehrgefäßerkrankung⁴⁵. Pappalysin-1 selbst bewirkt zudem über den IGF-1-Signalweg die Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren^{44,46}. Hierdurch kommt es zu einem Progress koronarer Plaques und einer erhöhten Instabilität dieser^{44,45,47}.

1.3 Einführung in die Fragestellung

Vaskulärer Umbau, Mikroangiopathie, Neovaskularisierung, Entzündungsprozesse sowie kardiale Belastung stellen wesentliche Pathomechanismen des Krankheitsbildes einer CTEPH dar^{3,7,39,40}. Wie oben dargestellt, ist Pappalysin-1 in anderem Kontext in multiplen dieser Prozesse als potenzieller Biomarker vorbeschrieben. Dies lässt die Hypothese zu, dass auch bei einer CTEPH Veränderungen dieses Markers festgestellt werden können. Es könnte einen wertvollen Biomarker für CTEPH darstellen, da es, gegensätzlich der etablierten Biomarker, welche die hämodynamischen Veränderungen, insbesondere des rechten Herzens widerspiegeln, einen zugrundeliegenden Aspekt des Pathomechanismus reflektieren könnte.

Zudem existiert durch die Anwendung in der Pränataldiagnostik ein etablierter laborchemischer Test, der schnell in eine klinische Routine zur Diagnostik und Behandlung überführt werden könnte. Der Ansatz, den Pappalysin-1/IGF-Signalweg als Ziel einer Antikörpertherapie zu nutzen^{35,36}, könnte neben dem onkologischen Anwendungsbereich potenziell auch für CTEPH erwogen werden. Pappalysin-1 verspricht neben möglichen klinischen Anwendungen, weitere Erkenntnisse über den Pathomechanismus bei CTEPH zu generieren.

Die zugrundeliegende Hypothese dieser Arbeit ist, dass die systemische Pappalysin-1-Konzentration im Serum ein relevanter Biomarker zur Adressierung kardialen oder vesikulären Remodelings sein und insofern der Evaluation der Krankheitsschwere und des Therapieerfolges bei CTEPH dienen könnte. Hierfür wird die Pappalysin-1-Serumkonzentration in Kollektiven vor und nach CTEPH-spezifischer Therapie gemessen, mit klinischen Parametern korreliert und mit einer Kontrollgruppe verglichen,

um den Einfluss der Krankheit sowie die Therapie eben dieser auf den Marker zu untersuchen. Die Ergebnisse werden im Kontext der aktuellen Fachliteratur bezüglich des Pathomechanismus bei CTEPH diskutiert.

1.4 Fragestellungen der Arbeit

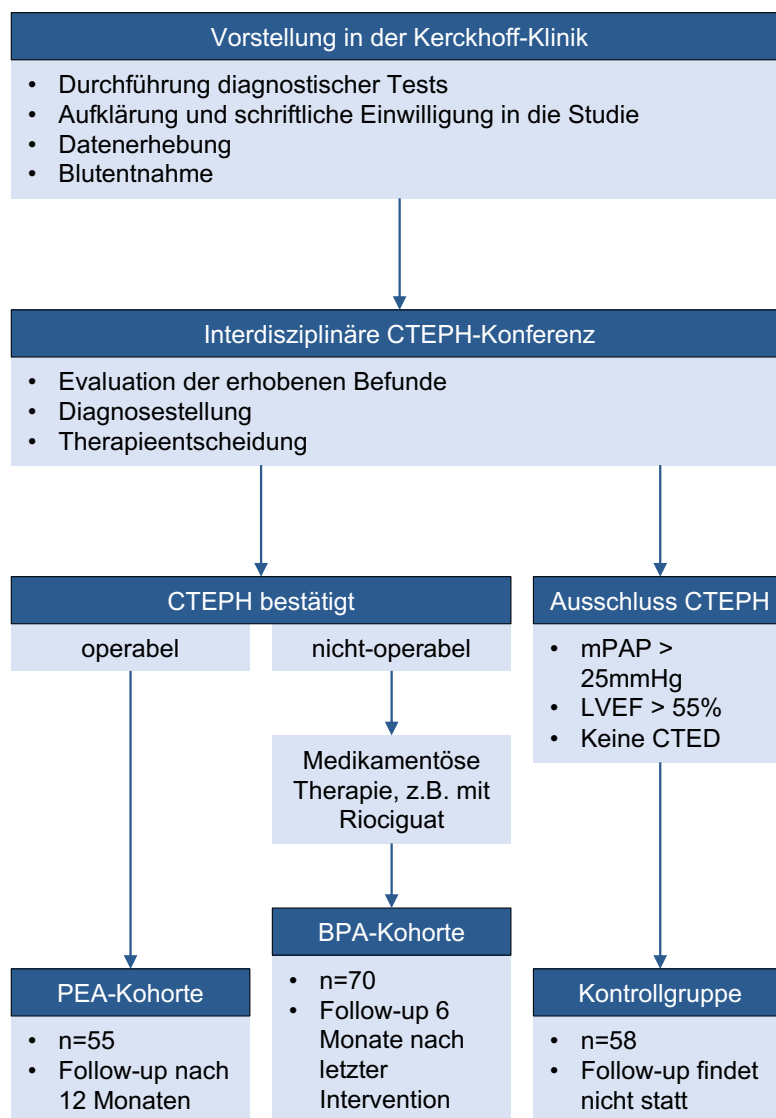
- 1. Ist die Konzentration von Pappalysin-1 im peripheren Blut von CTEPH-Patient:innen gegenüber dem in der Literatur beschriebenen Normbereich verändert?**
- 2. Zeigen sich Unterschiede in der Pappalysin-1-Konzentration nach interventioneller oder chirurgischer Therapie?**
- 3. Gibt es Zusammenhänge zwischen der Pappalysin-1-Konzentration und etablierten diagnostischen Markern, die hämodynamische Veränderungen im Lungenkreislauf darstellen?**
- 4. Wie ist die Eignung von Pappalysin-1 als Biomarker zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von CTEPH zu werten?**

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Rekrutierung der Patient:innen

Proben und Daten dieser Arbeit entstammen der Kohorte BioCTEPH des Kerckhoff-Biomarkerregisters (BioReg), in das seit Juli 2014 Patient:innen, die mit dem Verdacht einer CTEPH in die Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim überwiesen werden, eingeschlossen und zu vorab definierten Zeitpunkten nachverfolgt werden. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich demnach um eine Post-hoc-Analyse einer prospektiven Registerstudie. Dieses Register mit entsprechenden Biomarkeranalysen ist durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (Aktenzeichen 43/14 und 44/14).

Abbildung 5: Flussdiagramm des Studienaufbaus.



mPAP=mittlerer pulmonalarterieller Druck, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, CTED=Chronisch thromboembolische Lungenerkrankung.

2.1.1 Einschlusskriterien

In diese Arbeit wurden alle CTEPH-Patient:innen des Registers eingeschlossen, bei denen, entsprechend der vorab definierten Kriterien des Registers, zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Juli 2019 folgende Kriterien vorlagen:

- Diagnostik und Blutproben zum Ausgangszeitpunkt (Baseline)
- Erfolgte Therapie mittels PEA oder BPA
- Erneute Diagnostik und Blutproben im Rahmen der klinischen Verlaufsuntersuchung (Follow-Up)

Entsprechend der erfolgten Therapie wurden die Patient:innen in eine PEA- und BPA Gruppe eingeteilt. Zu Analyse- und Vergleichszwecken wurde eine Gesamtkohorte der in dieser Studie enthaltenen CTEPH-Patient:innen gebildet. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe, bestehend aus allen Patient:innen gebildet, die mit einer bestätigten pulmonalen Hypertonie, definiert über einen mPAP > 25 mmHg bei erhaltener LVEF > 55%, in das Register eingeschlossen wurden, der initiale klinische Verdacht auf eine CTEPH jedoch nicht bestätigt wurde. Die Rationale für die Etablierung dieser Kontrollgruppe war die Differenzierung von Auffälligkeiten der Biomarkerexpression, welche durch das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bedingt sind von solchen, die spezifisch für CTEPH sein könnten. Die Einschlusskriterien in die jeweilige Gruppe sind in *Abbildung 5* dargestellt.

2.1.2 Einschlusszeitpunkt (Baseline)

Der Einschlusszeitpunkt (Baseline) ist für diese Arbeit definiert als Zustand vor therapeutischer Intervention. Patient:innen, die sich mit dem Verdacht auf eine CTEPH in der Kerckhoff-Klinik vorstellen, werden ausführlich über die Studie aufgeklärt und nach schriftlichem Einverständnis in das Register eingeschlossen. Diese Studienpatient:innen geben zusätzlich zur klinischen Diagnostik Citrat-, EDTA-, und Serumproben sowie eine morgendliche Urinprobe für das BioReg ab. Mit ihrer Einwilligung genehmigen die Studienteilnehmer:innen dem Register Einsicht in ihre Krankenunterlagen. Dies erlaubt wie Übernahme von Daten und Parametern aus externen und hausinternen Untersuchungen in die Datenbank.

2.1.3 Nachuntersuchung (Follow-Up)

Bei allen CTEPH-Patient:innen besteht nach erfolgter Therapie die klinische Indikation eines erneuten stationären Aufenthalts zur medizinischen Nachsorge. Während dieses Aufenthaltes findet, mit Ausnahme der Pulmonalisangiographie, eine Diagnostik analog den Ausgangsuntersuchungen zur Verlaufskontrolle statt. Bei den Studienpatient:innen werden zusätzlich erneut Blut- und Urinproben entnommen und eine Befragung mit standardisierten Fragebögen durchgeführt. Dieses Follow-Up findet in der PEA-Gruppe ein Jahr nach der Operation (12-MFU) und in der BPA-Gruppe ein halbes Jahr nach der letzten Intervention statt (6-MFU). In der Kontrollgruppe findet kein Follow-Up statt.

2.2 Diagnostik

2.2.1 Labordiagnostik

Im Rahmen der stationären Aufnahme zur Baseline und im Follow-Up erhalten alle Patient:innen eine Blutentnahme mit Laboruntersuchung im klinikeigenen Labor. Routinemäßig werden hierbei ein kleines Blutbild, Gerinnungsparameter, die Retentionsparameter (eGFR und Kreatinin) und das NT-proBNP bestimmt. Für die Auswertung in dieser Arbeit werden folgende klinische Laborwerte berücksichtigt: NT-proBNP, eGFR, Kreatinin, Hämoglobin, Leukozyten und CRP. Das NT-proBNP wird in der BPA-Gruppe zusätzlich vor jeder Therapiesitzung gemessen.

Vor der Blutentnahme ruhen die Patient:innen mindestens fünf Minuten in unveränderter Körperhaltung. Erst dann wird begonnen, eine Stauung am Oberarm anzulegen und eine geeignete Punktionsstelle gesucht. Die Stauung wird gelockert und die Punktionsstelle desinfiziert, abgewischt und erneut desinfiziert. Die Stauungszeit wird auf das nötige Minimum reduziert gehalten. Die Reihenfolge der Probenentnahme ist: Serum, EDTA, Citrat.

Die Entnahme der Blutproben erfolgt vor einer Umstellung der häuslichen Medikation. Dies dient insbesondere dazu, Beeinflussungen der Gerinnungseigenschaften durch veränderte Medikationen, beispielsweise einer Thromboseprophylaxe mit Heparin im stationären Setting, zu vermeiden.

Die Proben werden innerhalb von 60 Minuten nach der Entnahme in das klinikeigene Zentrallabor transportiert. Dort werden sie ohne Zugabe weiterer Stoffe zu je 300 µL in

Küvetten pipettiert, welche dann bei -80°C in der Biobank tiefgefroren gelagert werden. Zur Messung werden die Proben aus dem Gefrierschrank entnommen, bei Raumtemperatur aufgetaut und zur Vermeidung einer Phasentrennung einmal durchmischt.

2.2.2 Laborchemische Analyse des Pappalysin-1

Die laborchemische Quantifizierung der Pappalysin-1 Werte wurde gemeinsam mit erfahrenen medizinisch-technischen Assistent:innen im forschungsgruppeneigenen Labor mit einem „Enzyme-linked Immunosorbent Assay“ (ELISA) in Serumproben durchgeführt. Hierfür wurde das „BRAHMS PAPP-A KRYPTOR ASSAY“ (Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland)⁴⁸ auf dem vollautomatischen Immunoanalyser „BRAHMS KRYPTOR compact PLUS“ (BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) verwendet. Der verwendete Test ist als Bestandteil eines pränatalen Screenings auf Trisomie 21, 18 und 13 sowie Präeklampsie zugelassen⁴⁸. Der Hersteller gibt eine untere Nachweisgrenze von 4 mU/l und eine Obergrenze der Normalwerte von 14 mU/l an⁴⁸.

Ein solcher ELISA-Test besteht aus einer Platte (i.d.R. 96-Well), die mit spezifischen Antikörpern beschichtet ist. An diese Antikörper binden die gesuchten Antigene einer Probe, welche mit der Testplatte in Kontakt gebracht werden. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten „Sandwichverfahren“ wird nun erneut ein Antikörper hinzugegeben, der an das gebundene Antigen bindet. An diesem zweiten Antikörper ist ein chromogenes Substrat befestigt. Nach Auswaschen der ungebundenen Antikörper kann durch die Hinzugabe des Substrates die chromogene Reaktion am zweiten Antigen erfolgen. Bei bekannter Wellenlänge des verwendeten Substrates kann durch die Bindungsreaktion freigesetztes Licht quantitativ bestimmt werden. Aus dieser Lichtintensität lässt sich auf die Menge an gesuchtem Antigen rückschließen⁴⁹.

2.2.3 Klinische Untersuchung

Nach Studieneinschluss werden mittels Anamnese- und Symptomfragebogen die soziodemografischen Daten, Krankheitssymptome, Risikoprofil, Komorbiditäten und die Medikation erfasst. Dieser Fragebogen ist angelehnt an die Fragebögen zu kardiovaskulären Erkrankungen des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung

(DZHK). Die Belastungsdyspnoe wird mittels der WHO-Funktionsklassen in Stadien von I-IV eingeteilt (*Tabelle 2*).

Tabelle 2: WHO-Funktionsklassen.

Funktionsklasse	Symptomatik
I	Keine Einschränkung bei körperlicher Anstrengung.
II	Milde Einschränkung bei körperlicher Anstrengung. Keine Beschwerden in Ruhe, aber alltägliche Anstrengungen bewirken Dyspnoe, Fatigue, Brustschmerz oder Präsynkopen.
III	Deutliche Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung. Keine Beschwerden in Ruhe, aber leichte Anstrengungen bewirken Dyspnoe, Fatigue, Brustschmerz oder Präsynkopen.
IV	Einschränkungen in Ruhe. Leichte Anstrengungen bewirken eine Verstärkung der Symptome. Zeichen einer rechtsventrikulären Insuffizienz können vorhanden sein.

Einteilung der WHO-Funktionsklassen entsprechend der klinischen Symptomatik (nach²²).

2.2.4 Diagnostische Parameter

Während des stationären Aufenthaltes werden extern erhobene Befunde gesichtet und ggf. ergänzt, bzw. erneut durchgeführt. Um untersucherspezifische Variationen zu minimieren, werden die Untersuchungen klinikintern standardisiert durchgeführt. In dieser Arbeit werden Parameter aus der klinischen Laboruntersuchung, der Echokardiografie, des Rechtsherzkatheters und des 6-Minuten-Gehtests berücksichtigt. Sie werden nach den Untersuchungen aus dem klinischen Dokumentationssystem der Kerckhoff-Klinik oder Arztbriefen, bzw. Untersuchungsbefunden, aus externen Kliniken entnommen und anonymisiert in das Datenverwaltungssystem „Research Electronic Data Capture“ (REDCap) des BioReg übertragen.

2.2.5 Echokardiographie

Mittels Echokardiographie kann ein erster Eindruck über die Ausprägung einer pulmonalen Hypertonie, bzw. der damit einhergehenden Rechtsherzbelastung, gewonnen werden³. Hierfür eignen sich in der echokardiographischen Diagnostik insbesondere der enddiastolische, rechtsventrikuläre Durchmesser, die Wanddicke des rechten Ventrikels und die „Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“ (TAPSE)⁵⁰.

In dieser Arbeit berücksichtigt werden die LVEF als Indikator einer linksführenden Herzinsuffizienz, die TAPSE und das Volumen des rechten Atriums. Dieses wird anhand der maximalen horizontalen- sowie vertikalen Ausdehnung quantifiziert. Hierfür wird dem rechten Atrium nach untenstehender Formel eine elliptische Form vorausgesetzt (nach⁵¹):

$$V_{RA} = \frac{8(\pi \frac{LB}{4})^2}{3\pi L}$$

Annäherungsformel für das Volumen des rechten Atriums (V_{RA}). L =maximale vertikale Ausdehnung, B =maximale horizontale Ausdehnung (beide in mm).

2.2.6 Rechtsherzkatheter

Für den Rechtsherzkatheter wird ein Zugang über die rechte V. jugularis interna oder die V. mediana cubiti gelegt, indem unter Lokalanästhesie eine 7F Schleuse und darüber ein Swan-Ganz Katheter eingeführt werden. Folgende Druckwerte in Ruhe werden durch kontinuierliche Messung bestimmt: sPAP, mPAP, rechtsatrialer Druck (RAP), pulmonalkapillärer Wedge-Druck (PCWP) und das Herzzeitvolumen (HZV) im Thermodilutionsverfahren.

Aus diesen Werten wird nach untenstehenden Formeln der pulmonale Gefäßwiderstand (Pulmonary Vascular Resistance, PVR) und der Herzindex (Cardiac Index, CI) errechnet. Die Medikation der Patient:innen wird im Rahmen dieser Untersuchung nicht verändert; insbesondere werden keine vasoaktiven Substanzen verabreicht^{27,52,53}.

$$PVR = \frac{mPAP - PCWP}{HZV} \quad CI = \frac{HZV}{\text{Körperoberfläche in m}^2}$$

Formel für die Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR), respektive des Herzindex (CI).

2.2.7 6-Minuten-Gehtest

Beim 6-Minuten-Gehtest (Six Minute Walking Distance, 6-MWD) werden die Patient:innen angehalten, in ihrem eigenen Tempo eine Strecke von 30 Metern für sechs Minuten auf und ab zu gehen. Während des Tests werden mittels Fingerclip die periphere Sauerstoffsättigung sowie die Herzfrequenz bestimmt und jede Minute protokolliert.

Zusätzlich wird die aktuelle Dyspnoe der Proband:innen anhand der „BORG-CR-Skala“ erfragt. Der/die Untersuchende begleitet den Test mit einem Rolltachometer und protokolliert nach Ablauf der sechs Minuten die zurückgelegte Strecke in Metern. Zur Auswertung in der vorliegenden Analyse wird nur die zurückgelegte Strecke verwendet⁵⁴.

2.3 Datenverwaltung und Qualitätsmanagement

Über Fragebögen und Akteneinsicht gewonnene, klinische Daten werden in das am Standort für das BioReg etablierte Programm REDCap eingespeist. REDCap ist eine sichere, webbasierte Anwendung zur Verwaltung von Daten in wissenschaftlichen Studien. Es bietet:

- Eine Benutzeroberfläche zum Importieren von Daten aus externen Quellen
- Individualisierbare Nutzer- und Zugriffsverwaltung
- Überprüfungswege für Datenmanipulations- und Exportprozeduren
- Automatisierte Exportoptionen für alle gängigen, statistischen Datenformate

Es wurde ursprünglich von der Vanderbilt University (Nashville, Tennessee, USA) initiiert und wird inzwischen international genutzt⁵⁵. Bereits vorhandene Datensätze werden auf ihre Vollständigkeit geprüft und ggf. durch Akteneinsicht ergänzt.

2.4 Statistische Auswertung

Die in REDCap gespeicherten Daten wurden als Tabellendateien im Dateiformat „csv“ exportiert und mit der Statistikprogrammiersprache R im Programm RStudio (Version 1.1.463, RStudio Inc., Boston, Massachusetts, USA) ausgewertet. Kontinuierliche Variablen werden entweder als Durchschnitt $\pm$ der Standardabweichung (SD) oder als Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Kategoriale Variablen werden als absolute Zahl und Prozentzahl angegeben. Ob eine Normalverteilung vorliegt, wurde mit dem Shapiro-Wilk Test ermittelt. Vergleichsberechnungen kontinuierlicher Variablen zwischen zwei Kohorten wurden bei normalverteilten Parametern mittels t-Test und bei nicht normalverteilten Variablen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt. Kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher verglichen. Variablen, die zur Baseline und im Follow-Up gemessen wurden, wurden gepaart untersucht. Ausgewählte Parameter wurden gegenüber der Pappalysin-1 Konzentration mittels Pearson-Verfahren auf Korrelationen geprüft. Zweiseitige p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektive

Insgesamt wurden in dieser Arbeit Blutproben und Datensätze von 183 Patient:innen analysiert, die zwischen Juli 2014 und Juli 2019 in das Register eingeschlossen wurden und die im Methodenteil beschriebenen Anforderungen erfüllten. Davon waren 55 Patient:innen in der PEA-Kohorte, 70 in der BPA-Kohorte und 58 in der Kontrollgruppe. *Tabelle 3* zeigt ausgewählte Charakteristika der Kohorten in Gegenüberstellung.

Tabelle 3: Baselinetabelle der Studienkollektive.

			CTEPH- Gesamt	BPA- Gruppe	PEA- Gruppe	Kontrolle	BPA vs. PEA	CTEPH vs. Kontrolle
Art	Verfüg- barkeit	n = 125	n = 70	n = 55	n = 58	p-Wert	p-Wert	
Epidemiologische Basisdaten								
Alter in Jahren	mean ± SD	183/183	59,3 ± 14,3	60,8 ± 13,5	57,4 ± 15,2	62,3 ± 14,6	0,277	0,140
Weibliches Geschlecht	n (%)	183/183	52 (41,60%)	30 (42,86%)	22 (40,00%)	35 (60,34%)	0,890	0,028
BMI in kg/m ²	mean ± SD	183/183	25,9 ± 4,5	25,1 ± 3,7	27,0 ± 5,1	30,9 ± 7,9	0,046	<0,001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren								
Arterielle Hypertonie	n (%)	182/183	59 (47,58%)	36 (51,43%)	23 (42,59%)	36 (62,07%)	0,426	0,096
Raucher	n (%)	181/183	55 (44,72%)	31 (45,59%)	24 (43,64%)	31 (53,45%)	0,973	0,348
Diabetes	n (%)	183/183	6 (4,80%)	4 (5,71%)	2 (3,64%)	16 (27,59%)	0,694	<0,001
Dyslipidämie	n (%)	182/183	23 (18,55%)	17 (24,29%)	6 (11,11%)	14 (24,14%)	0,101	0,499
Kardiovaskuläre Komorbiditäten								
KHK	n (%)	182/183	20 (16,13%)	14 (20,29%)	6 (10,91%)	12 (20,69%)	0,244	0,586
Herz- insuffizienz	n (%)	183/183	2 (1,60%)	2 (2,86%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,503	1
Klappen	n (%)	182/183	32 (25,60%)	19 (27,14%)	13 (23,64%)	6 (10,53%)	0,811	0,034
VHF/VHFla	n (%)	180/183	12 (9,76%)	6 (8,82%)	6 (10,91%)	11 (19,30%)	0,935	0,123
Nieren- insuffizienz	n (%)	183/183	26 (20,80%)	13 (18,57%)	13 (23,64%)	15 (25,86%)	0,638	0,566

Tabelle 3: Baselinetabelle der Studienkollektive (Fortsetzung).

CTEPH-assoziierte Komorbiditäten								
Krebs	n (%)	183/183	18 (14,40%)	13 (18,57%)	5 (9,09%)	16 (27,59%)	0,214	0,054
Kollagenose	n (%)	183/183	2 (1,60%)	0 (0,00%)	2 (3,64%)	6 (10,34%)	0,192	0,013
Splenektomie	n (%)	183/183	9 (7,20%)	6 (8,57%)	3 (5,45%)	3 (5,17%)	0,73	0,755
CED	n (%)	183/183	1 (0,80%)	1 (1,43%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1	1
COPD	n (%)	175/183	8 (6,84%)	4 (6,35%)	4 (7,41%)	12 (20,69%)	1	0,014
Gerinnungsvorgeschichte								
Venöse Thrombose	n (%)	180/183	53 (43,44%)	18 (26,09%)	35 (66,04%)	18 (31,03%)	<0,001	0,153
Lungenembolie	n (%)	182/183	110 (88,71%)	56 (81,16%)	54 (98,18%)	45 (77,59%)	0,003	0,081
Schlaganfall/TIA	n (%)	181/183	12 (9,76%)	6 (8,82%)	6 (10,91%)	6 (10,34%)	0,935	1
Prokoagulative GS	n (%)	178/183	21 (17,21%)	7 (10,45%)	14 (25,45%)	8 (14,29%)	0,052	0,785
CTEPH-spezifische Medikation								
Riociguat	n (%)	183/183	65 (52,00%)	49 (70,00%)	16 (29,09%)	8 (13,79%)	<0,001	<0,001
ERA	n (%)	183/183	12 (9,60%)	9 (12,86%)	3 (5,45%)	1 (1,72%)	0,225	0,065
PDE5-Hemmer	n (%)	183/183	8 (6,40%)	5 (7,14%)	3 (5,45%)	5 (8,62%)	1	0,814
Prostazyklin-Analoga	n (%)	183/183	2 (1,60%)	2 (2,86%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,503	1
Ilomedin (inhalativ)	n (%)	180/183	2 (1,64%)	2 (2,99%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,501	1
Treprostinil	n (%)	182/183	1 (0,81%)	1 (1,45%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1	1

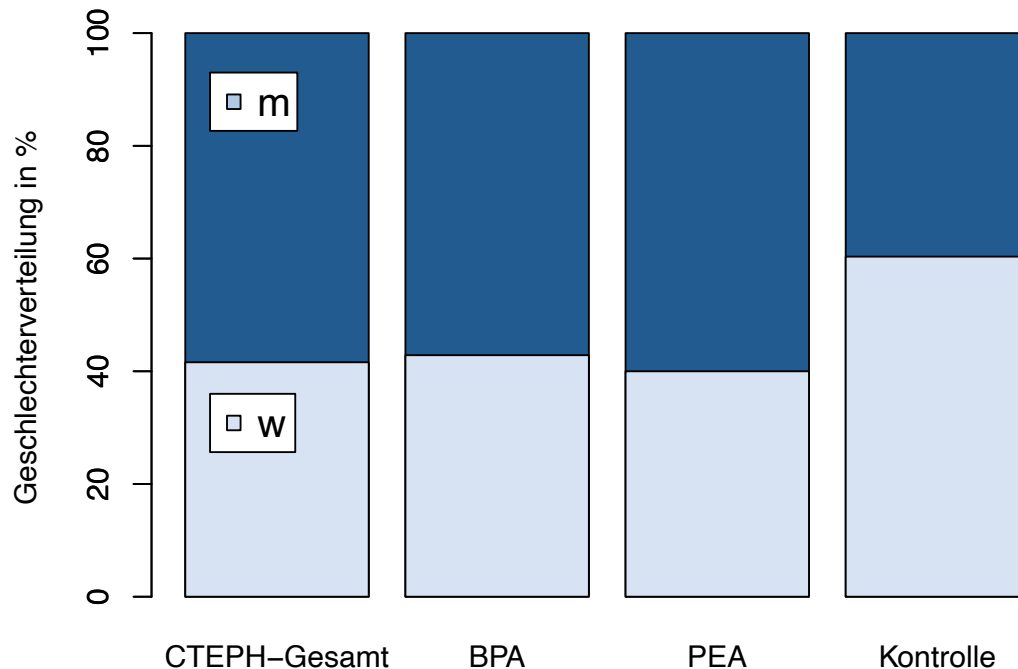
BMI=Body-Mass-Index, KHK = Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizient = Linksherzinsuffizienz, Klappen = Herzklappenerkrankung, VHF = Vorhofflimmern, VHF_{la} = Vorhofflattern, CED = Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Venöse Thrombose = Tiefe Beinvenenthrombose oder Paget-von-Schrötter-Syndrom, TIA = Transitorische ischämische Attacke, GS = Gerinnungsstörung, ERA = Endothelinrezeptorantagonist, PDE5-Hemmer = Phosphodiesterase-5-Inhibitor, mean=Mittelwert, SD=Standardabweichung

3.2 Soziodemografische Basisdaten

Gegenüber der CTEPH-Gesamtkohorte war der Frauenanteil in der Kontrollgruppe signifikant erhöht (p=0,028). Zwischen der BPA- und PEA-Gruppe der CTEPH-Kohorte

war die Geschlechterverteilung vergleichbar. Die prozentuale Geschlechterverteilung auf die Untergruppen ist in *Abbildung 6* dargestellt.

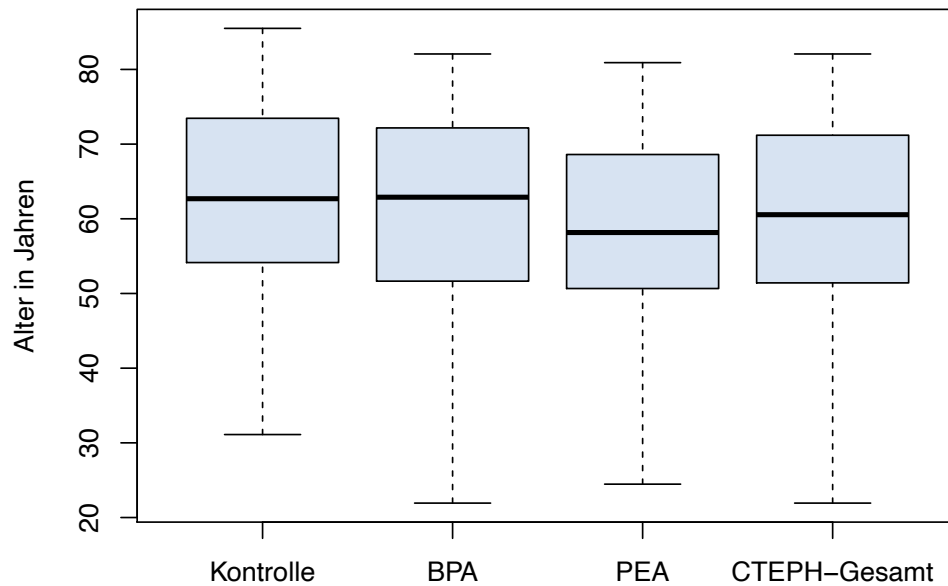
Abbildung 6: Geschlechterverteilung in %.



dunkel = männlich (m), hell = weiblich (w).

Das Alter über die CTEPH-Gesamtkohorte betrug im Durchschnitt $59,3 \pm 14,3$ Jahre. Weder zwischen der BPA- und der PEA Gruppe ($p=0,277$) noch zwischen allen CTEPH-Patient:innen und der Kontrollgruppe ($p=0,140$), zeigte sich ein signifikanter Unterschied. *Abbildung 7* zeigt die Altersverteilung auf die Subgruppen.

Der Body-Mass-Index (BMI) der CTEPH-Gesamtkohorte lag im Durchschnitt bei $25,9 \pm 4,5$ kg/m². In der Kontrollgruppe betrug er durchschnittlich $30,1 \pm 7,9$ kg/m² und damit signifikant mehr als in der CTEPH-Gesamtkohorte ($p<0,001$). Der BMI lag in der BPA-Gruppe bei $25,1 \pm 3,7$ kg/m² und in der PEA-Gruppe $27,0 \pm 5,1$ kg/m².

Abbildung 7: Altersverteilung in den Subgruppen.

3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Insgesamt war bei 59 CTEPH-Patient:innen (47,6%) eine arterielle Hypertonie bekannt. Bei den Kontrollpatient:innen war in 62,1% eine Hypertonie bekannt. Verglichen zur CTEPH-Gruppe war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,096$). In den CTEPH-Subgruppen waren es mit 51,4% in der BPA-Gruppe etwas mehr als in der PEA-Gruppe (42,6%). Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,426$).

55 (44,7%) der Patient:innen in der CTEPH-Gesamtkohorte gaben an, aktuell oder in der Vergangenheit regelmäßig geraucht zu haben. In der Kontrollgruppe waren es 31 (53,5%). In den CTEPH-Subgruppen waren es in der BPA-Gruppe 31 (45,6%) und in der PEA-Gruppe 24 (43,6%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Eine diabetische Vorerkrankung war bei sechs der CTEPH-Patient:innen bekannt (4,8%). In der Kontrollgruppe hatten 16 (27,6%) einen diagnostizierten Diabetes Mellitus (DM). Ein signifikanter Unterschied bestand weder zwischen der CTEPH- und der Kontrollgruppe ($p<0,001$) noch zwischen der BPA-Gruppe, in der 5,7% an DM erkrankt waren, und der PEA-Gruppe, in der es 3,6% waren ($p=0,694$).

Bei 23 CTEPH-Patient:innen (18,6%) war eine Fettstoffwechselstörung bekannt. In der Kontrollgruppe betrug dieser Anteil 24,1%, in der PEA-Kohorte 11,1% und in der BPA-Kohorte 24,3%. Zwischen diesen Untergruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung.

Anamnestisch lag bei neun (7,5%) der CTEPH-Patient:innen und bei elf (19,0%) Patient:innen der Kontrollgruppe eine familiäre Disposition von Herzkreislauferkrankungen vor. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,044$). Sieben der PEA-Patient:innen (13,2%) und zwei der BPA-Patient:innen (3,0%) berichteten von einer Disposition kardiovaskulärer Krankheitsbilder im familiären Kreis ($p=0,043$).

3.4 Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Eine koronare Herzkrankheit (KHK) war bei 20 von 125 CTEPH-Patient:innen (16,1%) bekannt. In der Kontrollgruppe hatten zwölf von 59 (20,3%) eine KHK. Bei den Patient:innen, die mittels BPA therapiert wurden, waren es 14 (20,3%) und bei denen, die mittels PEA therapiert wurden, 6 (10,9%). In keiner der Subgruppen waren im Vergleich zueinander signifikante Unterschiede im Vorhandensein einer KHK festzustellen.

Im gesamten Kollektiv war nur bei zwei Patient:innen eine Linksherzinsuffizienz bestätigt (1,6%), die beide der BPA Kohorte entstammten (2,9%). Die PEA- und Kontrollgruppe enthielten keine Patient:innen mit Linksherzinsuffizienz.

Eine ärztlich diagnostizierte, frühere oder aktuelle Herzklappenerkrankung war in insgesamt 25,6% der 183 CTEPH-Patient:innen vorhanden. Der Anteil war mit 10,5% in der Kontrollgruppe signifikant niedriger ($p=0,034$). In der BPA-Gruppe waren es 27,1% und in der PEA-Gruppe 23,6% ($p=0,811$).

Zwölf der CTEPH-Patient:innen litten unter Vorhofflimmern oder -flattern. Verglichen mit der CTEPH-Gruppe hatten in der Kontrollgruppe annähernd doppelt so viele Patient:innen Vorhofflimmern oder -flattern (elf Patient:innen; 19,3%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,123$). In der BPA- und PEA-Gruppe waren jeweils sechs Patient:innen betroffen (8,8% BPA; 10,9% PEA; $p=0,935$).

Von allen CTEPH-Patient:innen hatten 26 (20,8%) eine Niereninsuffizienz. Die BPA-Gruppe enthielt 13 (18,6%) und die PEA-Gruppe 13 (23,6%) niereninsuffiziente Patient:innen. In der Kontrollgruppe waren es 15 Patient:innen (25,9%). Zwischen den Subgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vorhandenseins einer Niereninsuffizienz festgestellt werden.

3.5 Krankheitsspezifische Komorbiditäten

Insgesamt 18 (14,4%) Patient:innen der CTEPH-Gruppe hatten eine überstandene oder aktuelle Krebserkrankung in der Vorgeschichte. Dieser Anteil lag in der BPA-Gruppe bei 18,6% und in der PEA-Gruppe bei 9,1% ($p=0,214$). In der Kontrollgruppe waren es 27,6% und damit mehr als in der CTEPH-Gruppe, statistisch jedoch knapp nicht signifikant ($p=0,054$).

Bei zwei CTEPH-Patient:innen (1,6%) war eine Kollagenose bekannt. Diese Patient:innen waren beide in der PEA-Gruppe; in der BPA-Gruppe hatte kein:e Patient:in eine Kollagenose. Verglichen zum Gesamtkollektiv waren es in der Kontrollgruppe mit 58 (10,4%) signifikant mehr Patient:innen ($p=0,013$).

Von allen untersuchten CTEPH-Patient:innen hatten bei Studieneinschluss neun (7,2%) eine Splenektomie in der Vorgeschichte. Bei den Patient:innen der Kontrollgruppe war dies dreimal der Fall (5,2%). In der BPA-Gruppe waren es mit sechs von 70 Patient:innen (8,6%) mehr, als in der PEA Gruppe, in der 5,5% splenektomiert waren. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,73$).

Nur ein:e Patient:in hatte eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED). Diese:r entstammte der BPA-Gruppe (1,4%).

Eine COPD war bei acht von 125 (6,8%) der CTEPH-Patient:innen bekannt. In der Kontrollgruppe waren mit zwölf von 58 Patient:innen 20,7% und damit statistisch mehr als im CTEPH-Gesamtkollektiv an einer COPD erkrankt ($p=0,014$). Innerhalb der CTEPH-Patient:innen waren es 6,4% bei den BPA-Patient:innen und 7,4% bei den PEA-Patient:innen ($p=1$).

3.6 Gerinnungsanamnese

Eine tiefe Bein- oder Armvenenthrombose (TVT, Paget-von-Schrötter-Syndrom) in der medizinischen Vorgeschichte waren bei 43,4% der CTEPH-Patient:innen bekannt. In der PEA-Gruppe waren es mit 66,0% mehr als doppelt so viele, wie bei den Patient:innen, die mittels BPA therapiert wurden (26,1%). Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von $<0,001$ statistisch signifikant. In der Kontrollgruppe hatten 18 der 58 Patient:innen (31,0%) eine venöse Thrombose in der Vorgeschichte. Verglichen mit den CTEPH-Patient:innen zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,153$).

Ähnlich wie venöse Thrombosen in der Vorgeschichte verhielt sich die Anamnese einer Lungenarterienembolie: Von den insgesamt 125 CTEPH-Patient:innen hatten 110 (88,7%) bereits eine LE. In der PEA-Gruppe lag der Anteil bei 98,2% und damit signifikant über dem Anteil in der BPA Gruppe, in der es 81,2% waren ($p=0,003$). In der Kontrollgruppe hatten 77,6% eine LE in der Vorgeschichte. Verglichen zur CTEPH-Gruppe war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,081$).

Ein zurückliegendes zerebrales, arteriell-embolisches Ereignis in Form eines Schlaganfalles oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) lag bei insgesamt zwölf der CTEPH-Patient:innen (9,8%) vor. In der Kontroll-, BPA- und PEA-Gruppe waren es jeweils sechs Patient:innen (Kontrolle: 10,3%, BPA: 8,8%, PEA: 10,9%). Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich nicht feststellen.

Ärztlich diagnostizierte, prokoagulative Blutgerinnungsstörungen waren bei 21 der CTEPH-Patient:innen (17,2%) bekannt. In den CTEPH-Subgruppen waren es 10,5% in der BPA-Gruppe und 25,5% in der PEA-Gruppe. Dieser Unterschied in den beiden Gruppen war statistisch knapp nicht signifikant ($p=0,052$). Die Kontrollpatient:innen waren mit 14,3% betroffen. Verglichen mit der CTEPH-Gesamtgruppe zeigte sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,785$).

3.7 Krankheitsspezifische Medikation

Von den 125 CTEPH-Patient:innen nahmen 65 (52,0%) den Wirkstoff Riociguat ein. Dieser Anteil war mit 70,0% in der BPA-Gruppe am höchsten. In der PEA- und Kontrollgruppe waren es mit 29,1%, respektive 13,8%, weniger. Sowohl zwischen dem

BPA- und PEA-Kollektiv und der CTEPH-Gesamtgruppe und den Kontrollpatient:innen zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert $<0,001$.

Ein Endothelinrezeptorantagonist (ERA) war insgesamt dreizehnmal verschrieben, davon lediglich einer in der Kontrollgruppe (1,7%). In der BPA-Gruppe nahmen mit neun (12,9%) Patient:innen die meisten einen ERA ein. In der PEA-Gruppe waren es 3 (5,5%). Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

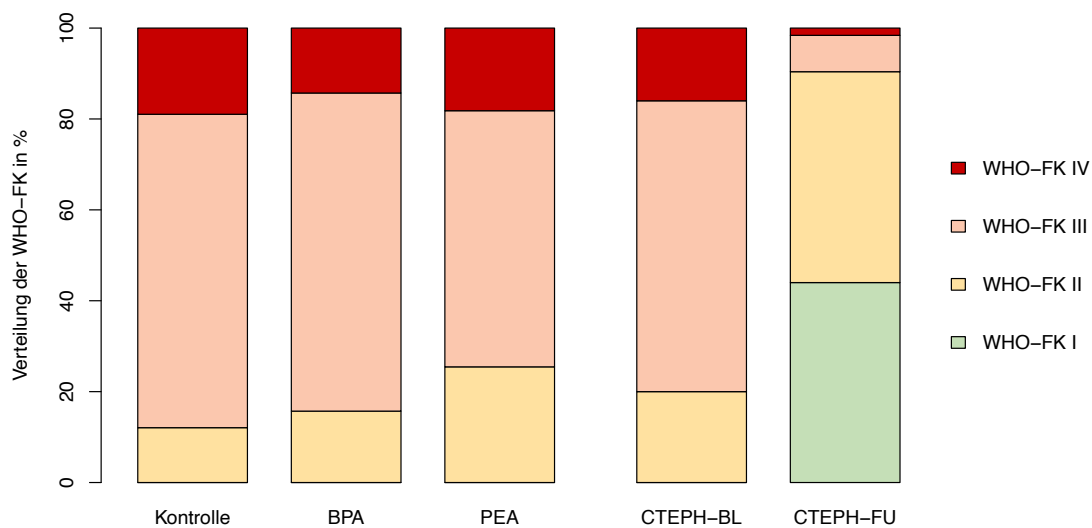
Ein PDE5-Hemmer war in der BPA-Gruppe fünfmal (7,1%), in der PEA-Gruppe dreimal (5,5%) und in der Kontrollgruppe fünfmal (8,3%) verschrieben. Hier zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Medikamentöse Therapien mit Prostazyklin-Analoga, Ilomedin (inhalativ) oder Treprostinil wurden im vorliegenden Kollektiv nur in der BPA-Gruppe durchgeführt (in der genannten Reihenfolge: 2,9%, 3,0% und 1,5%). Keine:r der PEA- oder Kontrollpatient:innen nahm bei Studieneinschluss ein Medikament dieser Substanzklassen ein.

3.8 Klinische Untersuchungsparameter

Zur Baseline waren in der BPA-Gruppe 84,3%, in der PEA-Gruppe 74,6% und in der Kontrollgruppe 88,0% in einer WHO-FK $\geq$ III. In keiner Gruppe war zur Baseline ein:e Patient:in in der WHO-FK I. Die WHO-FK II war mit 15,7% in der BPA-Gruppe, mit 25,5% in der PEA-Gruppe und mit 12,1% in der Kontrollgruppe vertreten. Für diese Verteilung konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Vor Therapie waren in der CTEPH-Gruppe keine Patient:innen in der WHO-FK I. 80,0% der Patient:innen waren in einer WHO-FK $\geq$ III. Nach Therapie stieg der Anteil in der WHO-FK I auf 44,0% und in der WHO-FK II von 10,0% auf 46,4% an. Die WHO-FK $\geq$ III war noch zwölfmal (9,6%) vertreten. *Abbildung 8* zeigt die Verteilung der WHO-FK in den einzelnen Studienkohorten zum Ausgangszeitpunkt und im CTEPH-Gesamtkollektiv zusätzlich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Abbildung 8: Prozentuale Anteile der Subgruppen an den WHO-Funktionsklassen.

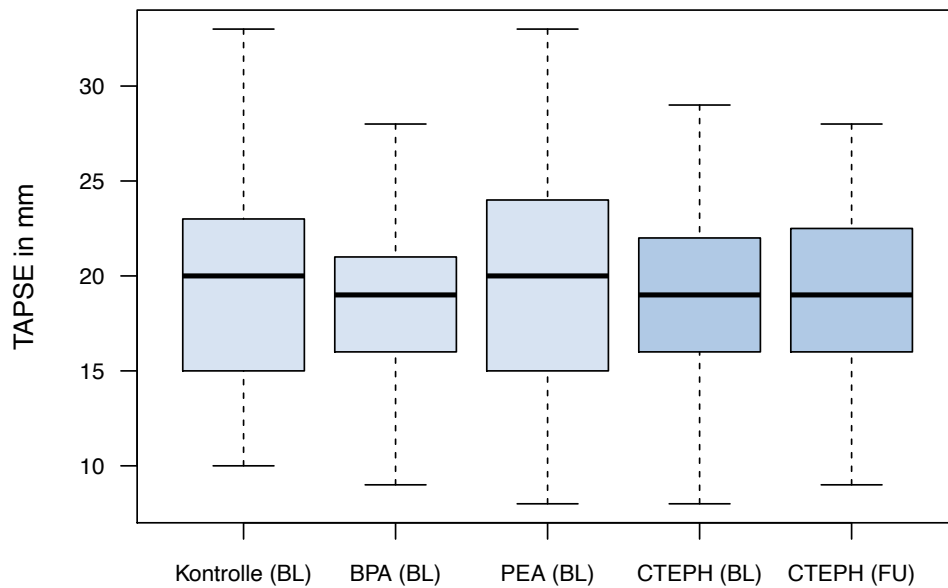
WHO-FK=WHO-Funktionsklasse, BL=Baseline, FU=Follow-Up

3.9 Echokardiografie

Daten zur maximalen Ausdehnung des rechten Atriums in zwei Dimensionen lagen nur in der BPA-Kohorte vor. Nach der im Methodenteil dieser Arbeit beschriebenen Formel errechnete sich in dieser Kohorte ein geschätztes RA-Volumen von durchschnittlich $68,4 \pm 39,5$ ml.

Die TAPSE betrug in der CTEPH-Gesamtkohorte $19,1 \pm 5,3$ mm. Sie war zur Baseline zwischen den CTEPH-Subgruppen vergleichbar. Nach interventioneller oder chirurgischer Behandlung der CTEPH betrug sie im Follow-Up noch $19,2 \pm 4,1$ mm ($p=0,568$). *Abbildung 15* zeigt die Verteilung der TAPSE.

Abbildung 9: TAPSE in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.



TAPSE=Tricuspid annular plane systolic excursion, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

3.10 Rechtsherzkatheter

Der mPAP lag vor Therapie in der CTEPH-Gruppe durchschnittlich bei $43,1 \pm 9,7$ mmHg. Er war in der CTEPH-Gruppe höher als in der Kontrolle ($p=0,041$), in welcher er bei $39,9 \pm 10,9$ mmHg lag. In der BPA-Gruppe waren es $42,4 \pm 9,1$ mmHg und in der PEA-Gruppe $43,9 \pm 10,6$ mmHg. Nach der Therapie mittels BPA oder PEA sank der mPAP in den CTEPH-Patient:innen auf $27,6 \pm 9,9$ mmHg ($p<0,001$). *Abbildung 10* zeigt die Verteilung des mPAP.

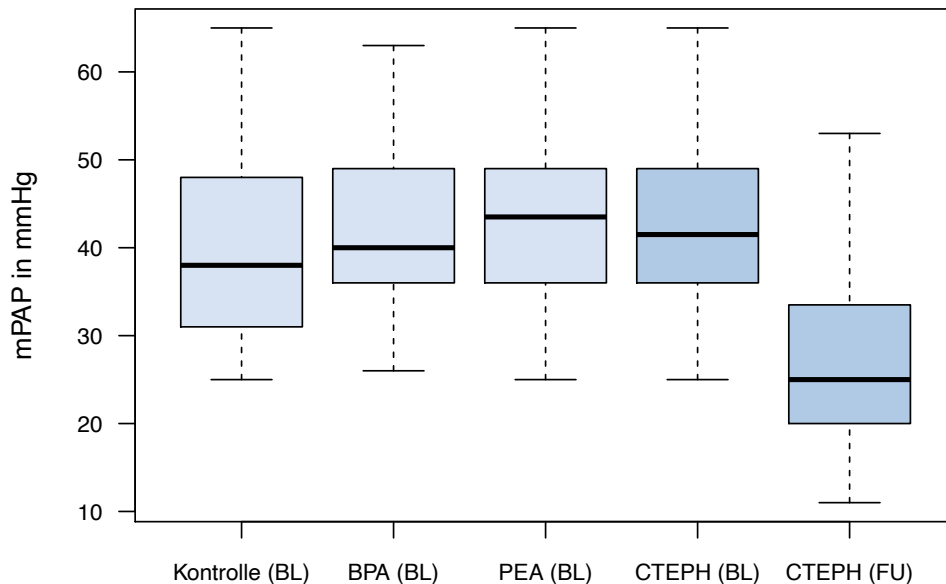
In der BPA-Gruppe lag der PVR bei $6,8$ ($5,3-8,6$) Wood Units (WU), in der PEA-Gruppe bei $7,1$ ($5,3-11,8$) WU und in der Kontrollgruppe bei $4,6$ ($3,1-10,3$) WU. In der Kontrollgruppe war der PVR niedriger als in der Gesamtheit der CTEPH-Patient:innen ($p=0,006$). Zwischen BPA- und PEA-Patient:innen zeigte sich hinsichtlich des PVR kein signifikanter Unterschied ($p=0,184$). Zur Baseline lag der PVR in der CTEPH-Gruppe bei $6,8$ ($5,3-9,6$) WU. Im Follow-Up lag er mit $3,4$ ($2,4-4,9$) WU niedriger ($p<0,001$). *Abbildung 11* zeigt die Verteilung des PVR.

Der mittlere Druck im rechten Vorhof in Ruhe (RAP) betrug in der CTEPH-Gruppe zur Baseline 7 ($5-9$) mmHg. In der Kontrollgruppe waren es 8 ($5-12$) mmHg ($p=0,764$). Der RAP war zwischen der BPA- und PEA-Gruppe vergleichbar ($p=0,977$). Nach Therapie

sank der Wert in der CTEPH-Kohorte signifikant auf 5,0 (4,0-7,0) mmHg ab ($p < 0,001$).

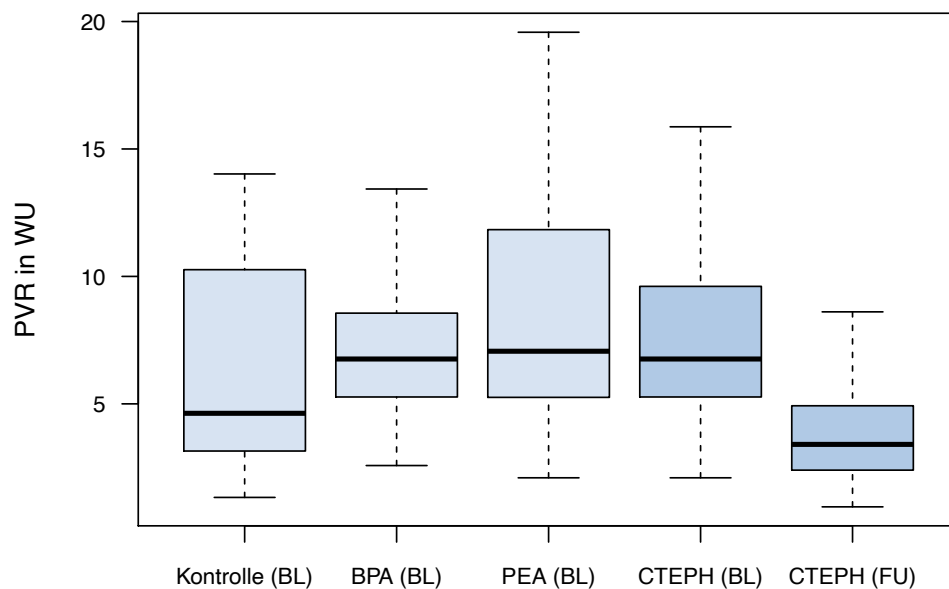
Abbildung 12 zeigt die Verteilung des RAP.

Abbildung 10: mPAP in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.



mPAP=Mittlerer pulmonalarterieller Druck, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

Abbildung 11: PVR in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up

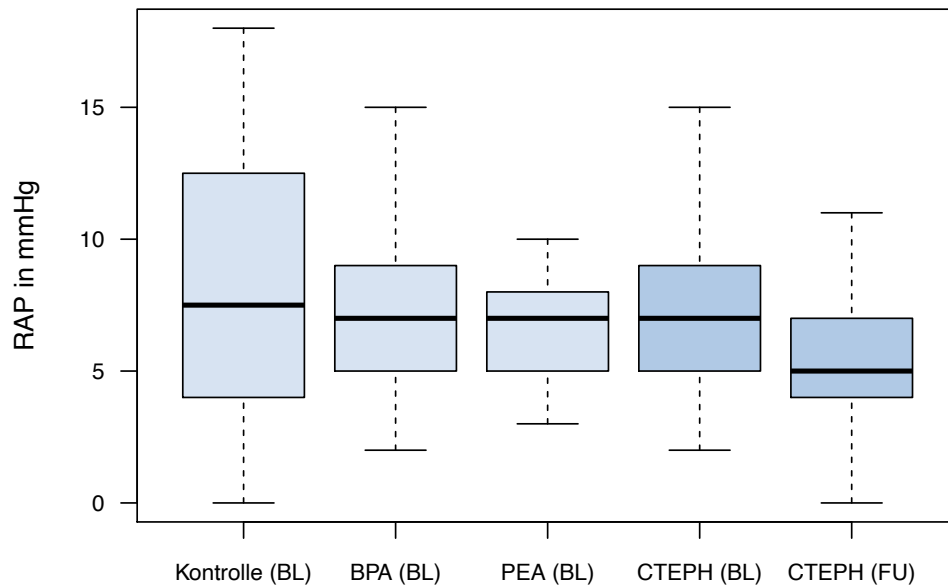


PVR=Pulmonaler Gefäßwiderstand, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

Der pulmonalkapilläre Wedge-Druck (PCWP) betrug zur Baseline in der CTEPH-Kohorte 9 (8-12) mmHg. In der Kontrollgruppe lag der PCWP mit 11 (9-13) mmHg

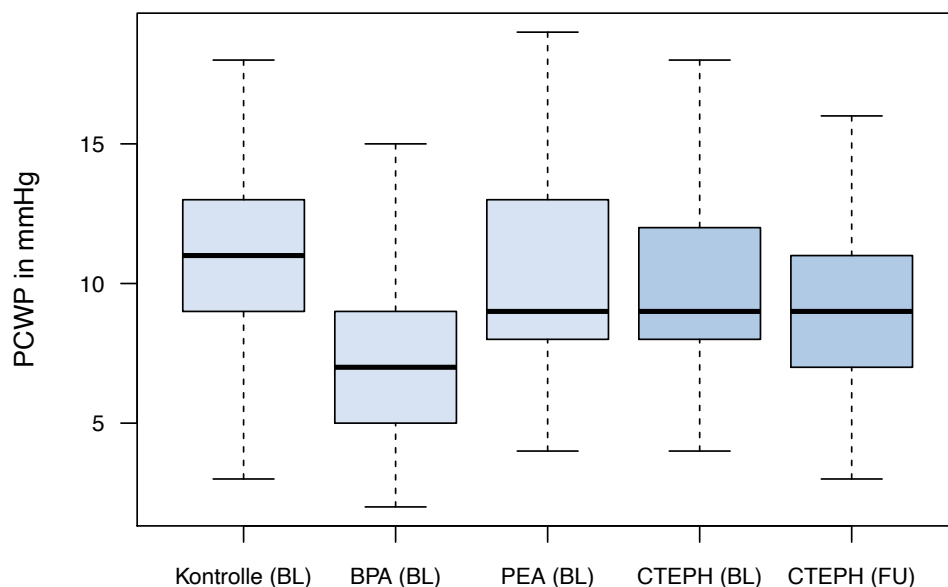
signifikant über dem Wert in der CTEPH-Kohorte ($p=0,004$). In der BPA-Gruppe waren es 9 (8-11) mmHg und in der PEA-Gruppe 9 (8-13) mmHg. Nach Therapie betrug er im CTEPH-Gesamtkollektiv noch 9 (7-11) mmHg; hier zeigte sich keine signifikante Veränderung des PCWP ($p=0,225$). *Abbildung 13* zeigt die Verteilung des PCWP.

Abbildung 12: RAP in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.



RAP=Druck im rechten Atrium, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

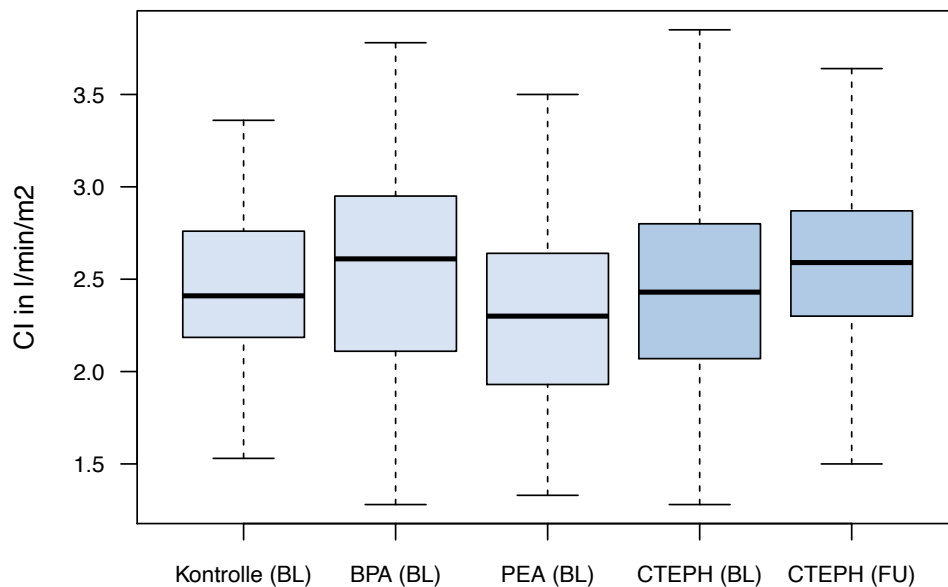
Abbildung 13: PCWP in den Subgruppen.



PCWP=Wedge-Druck, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

Der errechnete CI betrug bei den CTEPH-Patient:innen vor Therapie $2,5 \pm 0,6$ l/min/m² und nach Therapie $2,6 \pm 0,5$ l/min/m² ($p=0,014$). Zur Baseline war er mit $2,6 \pm 0,7$ l/min/m² in der BPA-Gruppe höher als in der PEA-Gruppe, in der es $2,3 \pm 0,6$ l/min/m² waren ($p=0,015$). In den Patient:innen der Kontrolle betrug er $2,6 \pm 0,8$ l/min/m² und unterschied sich damit nicht signifikant zu den CTEPH-Patient:innen ($p=0,705$). *Abbildung 14* zeigt die Verteilung des CI.

Abbildung 14: Cardiac-Index in den Subgruppen.

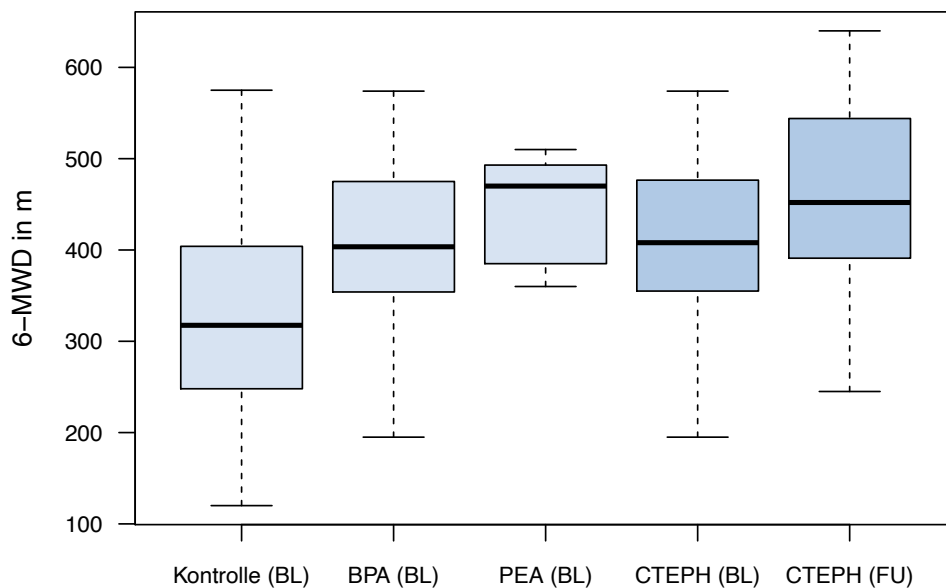


CI=Cardiac-Index, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

3.11 6-Minuten-Gehtest

Die von den Patient:innen zurückgelegte 6-MWD betrug in der CTEPH-Gruppe vor Therapie durchschnittlich $405,2 \pm 99,1$ m. Die Patient:innen der Kontrollgruppe legten mit $329,6 \pm 122,3$ m eine signifikant kürzere Strecke zurück, als die CTEPH-Patient:innen ($p=0,010$). In der PEA-Gruppe betrug die Strecke $409,4 \pm 144,7$ m und war damit vergleichbar mit der BPA-Gruppe ($404,5 \pm 91,8$ m ($p=0,312$)). Im Follow-Up stieg die 6-MWD im CTEPH-Gesamtkollektiv auf $455,6 \pm 113$ m ($p<0,001$). *Abbildung 9* zeigt die Verteilung der 6-MWD.

Abbildung 15: 6-Minuten-Gehstrecke in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.



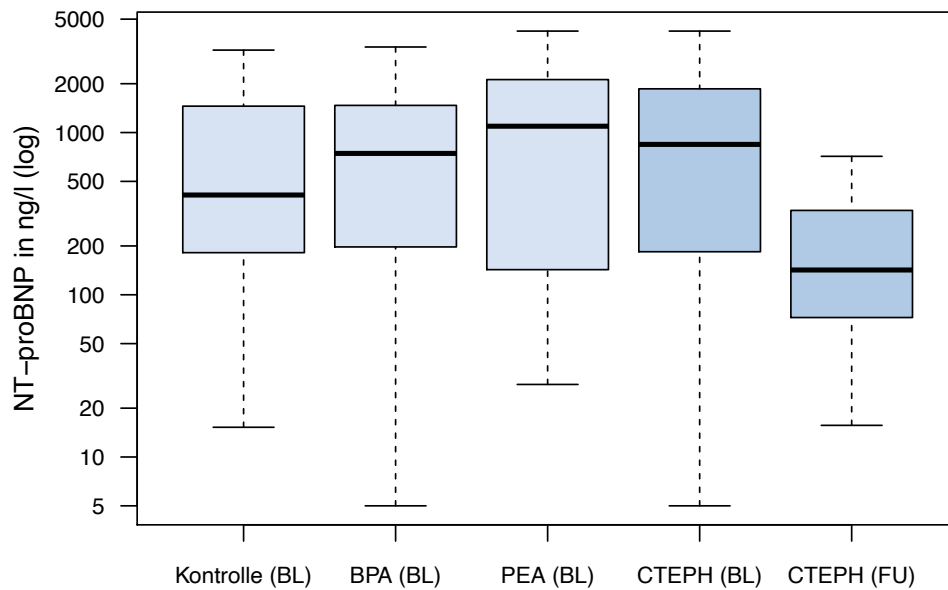
6-MWD=6-Minuten-Gehstrecke, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

3.12 Laborchemische Untersuchung

Vor Therapie betrug die Konzentration des NT-proBNP in der CTEPH-Gruppe 845,0 (184,2-1860,0) ng/l. In den weiteren Gruppen zeigten sich mit 743,7 (197,2-1470,0) ng/l in der BPA-Kohorte, 1094,0 (149,8-2078,2) ng/l in der PEA-Kohorte und 412,0 (182,1-1454,5) ng/l in der Kontrolle vergleichbare Werte. Nach Therapie sank die Konzentration in der CTEPH-Gruppe auf 142,2 (72,5-325,2) ng/l ($p < 0,001$). *Abbildung 16* zeigt die Verteilung des NT-proBNP auf die Gruppen. Die Konzentrationsdynamik des NT-proBNP im zeitlichen Verlauf der BPA-Therapiesitzungen zeigt bereits nach der ersten Intervention einen signifikanten Abfall ($p < 0,001$) mit stetiger Reduktion in den folgenden Sitzungen. Dies ist in *Abbildung 17* dargestellt.

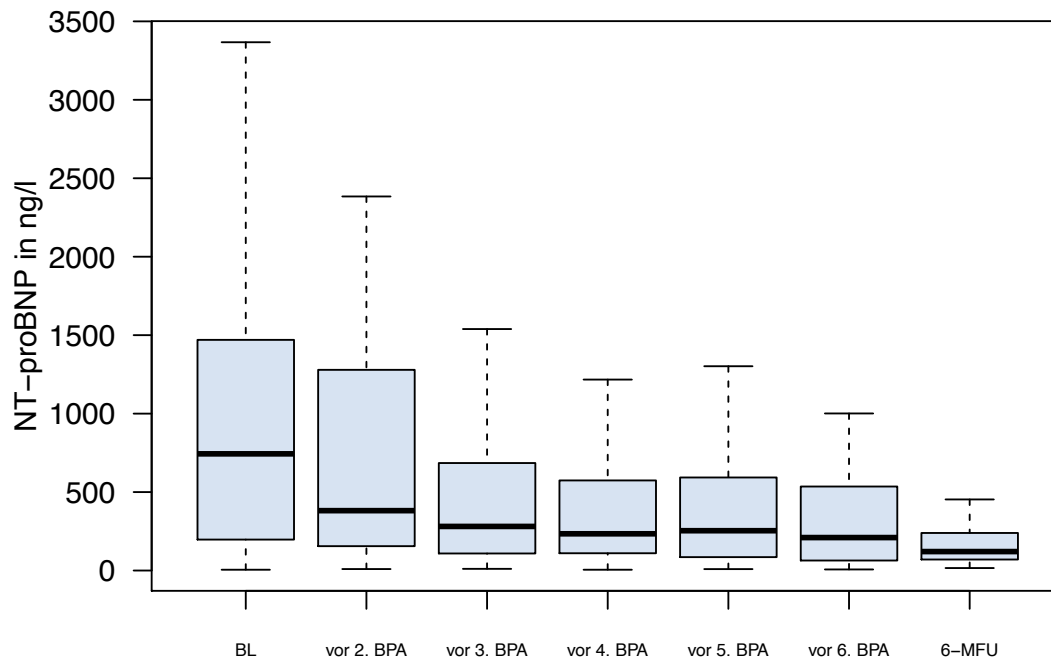
Zwischen der BPA-, PEA- und der Kontrollgruppe zeigte sich zur Therapie eine vergleichbare eGFR. Im CTEPH-Gesamtkollektiv betrug sie vor Therapie $82,5 \pm 25,7$ ml/min und stieg nach Therapie auf $91,7 \pm 37,7$ ml/min an ($p < 0,001$). In der BPA-Gruppe stieg die eGFR ebenfalls signifikant von $83,6 \pm 26,6$ ml/min auf $91,5 \pm 44,5$ ml/min im Follow-Up an ($p = 0,003$). *Abbildung 22* zeigt die Verteilung der eGFR.

Abbildung 16: NT-proBNP in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up (logarithmiert).



BL=Baseline, FU=Follow-Up.

Abbildung 17: Dynamik des NT-proBNP über die BPA-Therapiesitzungen.



BL=Baseline, 2.BPA – 6. BPA=Jeweils Probenentnahme vor Beginn der 2. bis 6. BPA-Sitzung, 6-MFU=Follow-Up.

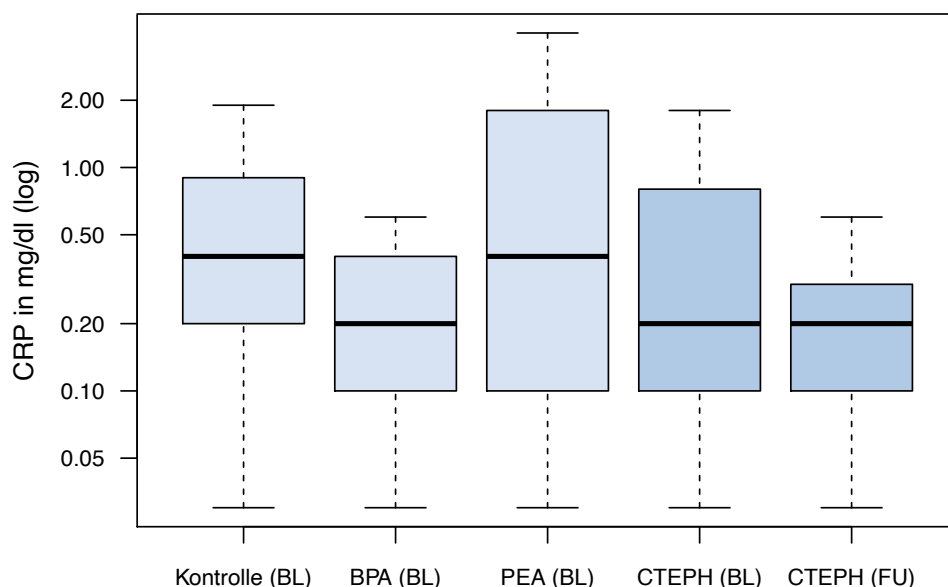
Zur Baseline betrug die Kreatinin-Konzentration der CTEPH Patient:innen $0,97 \pm 0,30$ mg/dl. Zwischen der BPA-, PEA- und der Kontrollgruppe waren die Werte vergleichbar. Nach Therapie war das Kreatinin in der CTEPH-Gruppe bei $0,90 \pm 0,30$ mg/dl ($p < 0,001$).

In der BPA-Gruppe zeigte sich signifikanter Abfall von $0,95 \pm 0,30$ mg/dl vor Therapiebeginn auf $0,88 \pm 0,20$ mg/dl im Follow-Up ($p < 0,001$).

Bei Studieneinschluss lag die Hämoglobin-Konzentration (Hb) in der CTEPH-Gruppe bei $14,6 \pm 1,7$ g/dl. Zwischen der BPA- und der PEA-Gruppe zeigten sich vergleichbare Hb-Werte ($p = 0,332$). In der Kontrollgruppe war der Hb mit $14,0 \pm 1,7$ g/dl niedriger als bei den CTEPH-Patient:innen ($p = 0,007$). Im Follow-Up sank der Hb in der CTEPH-Gruppe auf $14,1 \pm 1,7$ g/dl ab ($p < 0,001$).

Die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) betrug in der CTEPH-Gesamtkohorte $0,2$ ($0,1$ - $0,8$) mg/dl und in der Kontrolle $0,4$ ($0,1$ - $0,9$) ng/dl ($p = 0,091$). In der BPA-Kohorte war es mit $0,2$ ($0,1$ - $0,4$) ng/dl niedriger als in der PEA-Kohorte mit $0,4$ ($0,1$ - $1,8$) ng/dl ($p = 0,004$). Insgesamt sank das CRP in den CTEPH-Patient:innen nach Therapie signifikant auf $0,2$ ($0,1$ - $0,3$) ng/dl ab ($p < 0,001$). Dieser signifikante Abfall des CRP zeigte sich, die CTEPH-Subgruppen isoliert betrachtet, nur in der PEA-Gruppe; bei den BPA-Patient:innen konnte kein signifikanter Abfall nach Therapie festgestellt werden ($p = 0,066$). Die Verteilung des CRP auf die Subgruppen ist in *Abbildung 18* dargestellt.

Abbildung 18: CRP in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.



CRP=C-reaktives Protein, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

Die Leukozytenzahl pro Nanoliter (nl) Blut betrug zur Baseline in der CTEPH-Gruppe $7,7 \pm 4,1$. Sie war mit $8,8 \pm 7,4$ in der Kontrollgruppe etwas größer, jedoch nicht

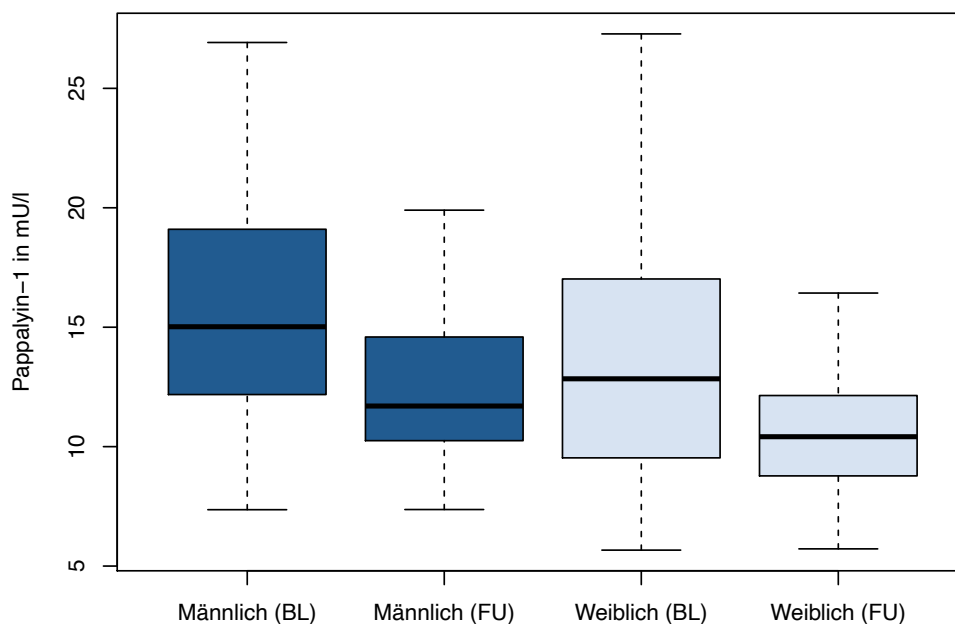
signifikant ($p=0,118$). In der PEA-Gruppe waren mit $8,6 \pm 5,6$ pro nl signifikant mehr Leukozyten pro nl im Blut als in der BPA-Gruppe, wo es $7,1 \pm 2,1$ pro nl waren ($p=0,043$). Nach Therapie waren die Leukozyten in der CTEPH-Gruppe bei 7 ± 2 pro nl. Es zeigte sich im Vergleich zur Baseline kein signifikanter Unterschied ($p=0,21$).

3.13 Pappalysin-1

3.13.1 Geschlecht

In der CTEPH-Gruppe lag das Pappalysin-1 bei Probanden männlichen Geschlechts mit $15,0$ ($12,2$ - $19,1$) mU/l signifikant höher ($p=0,014$), als bei weiblichen Probandinnen, bei denen es bei $12,8$ ($9,5$ - $17,0$) mU/l lag. Bei CTEPH-Patient:innen beider Geschlechter zeigte sich ein signifikanter Abfall nach Therapie (männlich: $p<0,001$; weiblich: $p=0,006$). Dies ist in *Abbildung 19* dargestellt.

Abbildung 19: Pappalysin-1 aufgeteilt auf die Geschlechter.



BL=Baseline, FU=Follow-Up.

3.13.2 Korrelationen zu Markern der Hämodynamik und Inflammation

In der CTEPH-Gesamtkohorte konnten keine Korrelationen zwischen Pappalysin-1 und Parametern der Hämodynamik festgestellt werden (vgl. *Tabelle 4*). Für laborchemische Parameter, die eine Entzündungsreaktion anzeigen, errechnete sich eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen Pappalysin-1 und dem CRP ($r=0,26$, $p=0,004$). Aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit in der PEA- und Kontrollgruppe wurde die

Korrelation zwischen Pappalysin-1 und dem geschätzten RA-Volumen nur innerhalb der BPA-Kohorte berechnet.

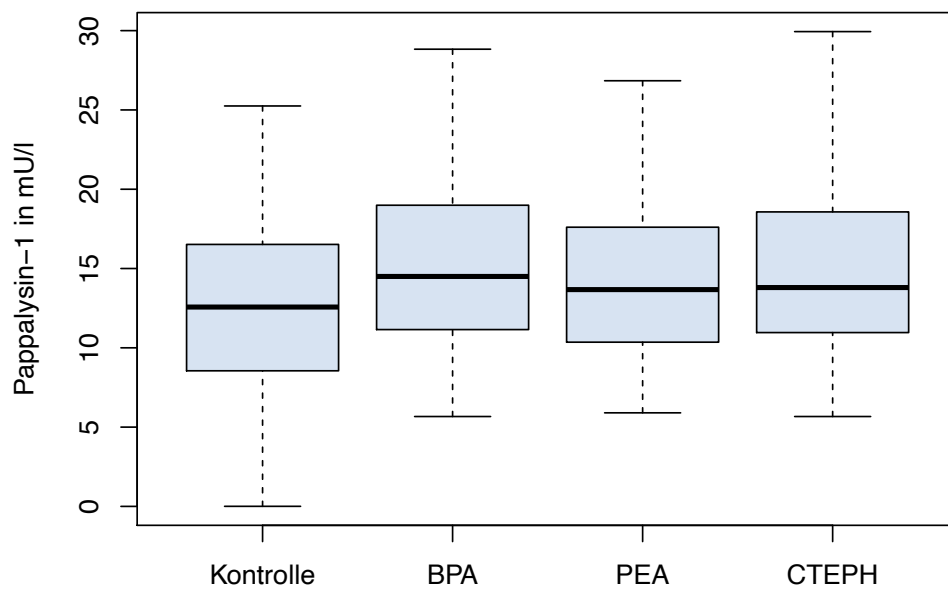
Tabelle 4: Korrelationen zwischen Pappalysin-1 und Markern der Hämodynamik sowie Entzündungsparametern.

Parameter	r	p-Wert
Hämodynamik		
mPAP in mmHg	0,12	0,188
PVR in WU	0,01	0,892
RAP in mmHg	-0,06	0,597
PCWP in mmHg	0,07	0,444
Cardiac-Index	0,10	0,258
RA-Volumen* in mL	0,166	0,229
Entzündungsparameter		
CRP in ng/dl	0,26	0,004
Leukozyten	-0,04	0,660

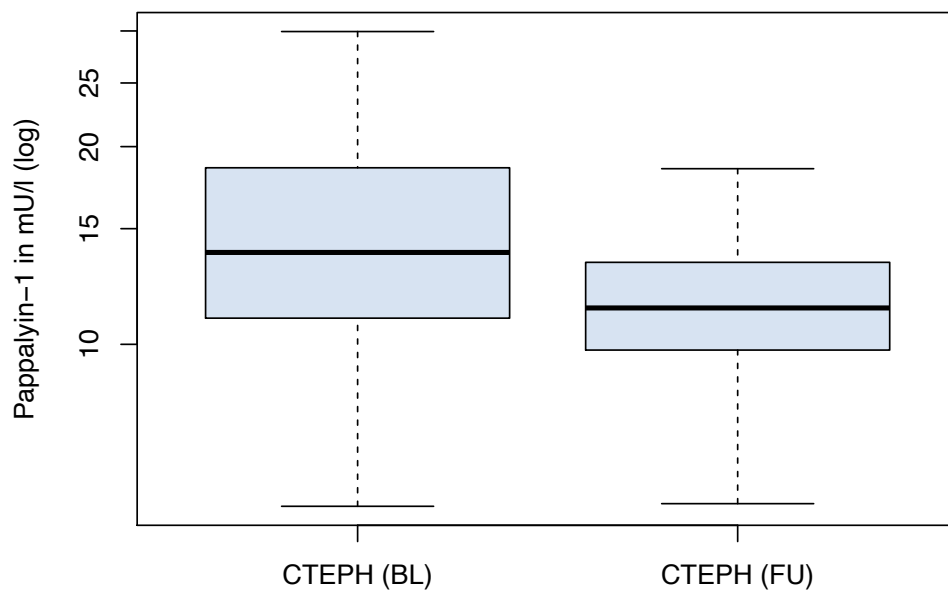
*mPAP = mittlerer pulmonalerarterieller Druck, PVR=pulmonaler Gefäßwiderstand, RAP=mittlerer rechtsatrialer Druck, PCWP=Pulmonalkapillärer Wedge-Druck, RA-Volumen=Geschätztes Volumen des rechten Atriums, CRP=C-reaktives Protein, *Nur in der BPA-Gruppe.*

3.13.3 Konzentration vor und nach Therapie

Vor Therapie betrug die Serumkonzentration des Pappalysin-1 in den CTEPH-Patient:innen 13,8 (11-18,6) mU/l. Zwischen den Patient:innen, die mittels BPA behandelt wurden und jenen, die mit einer PEA chirurgisch versorgt wurden, zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung: In der BPA-Gruppe lag die Konzentration bei 14,5 (11,2-18,9) mU/l und in der PEA-Gruppe bei 13,7 (10,4-17,6) mU/l ($p=0,437$). Bei den Patient:innen der Kontrollgruppe war das Pappalysin-1 mit 12,6 (8,6-16,5) mU/l niedriger, jedoch knapp nicht signifikant ($p=0,051$). *Abbildung 20* zeigt die Verteilung zur Baseline.

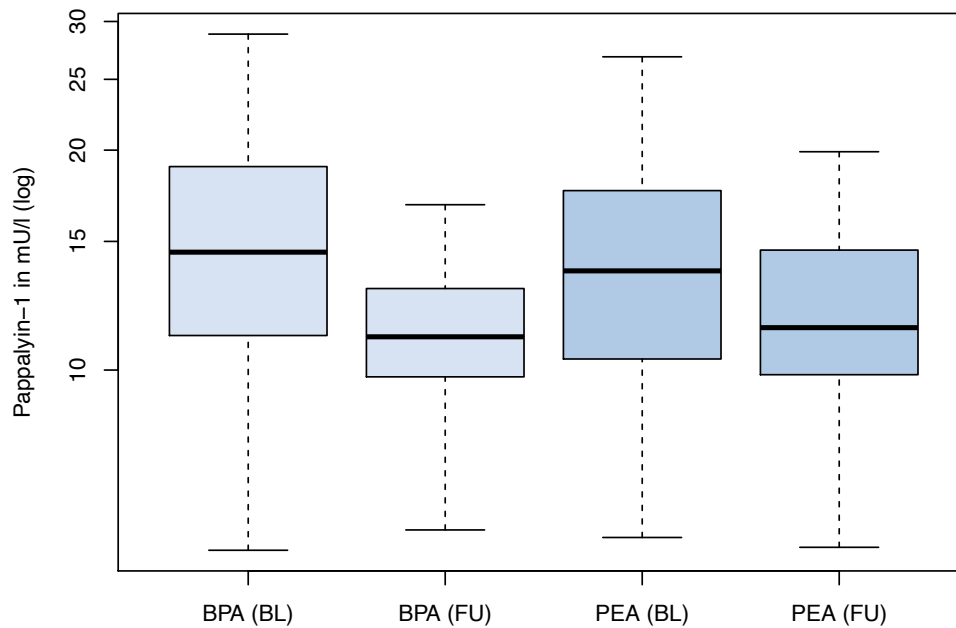
Abbildung 20: Verteilung des Pappalysin-1 zur Baseline.

Nach Therapie sank die Konzentration in allen Gruppen. Alle CTEPH-Patient:innen betrachtet, zeigte sich eine signifikante Reduktion auf 11,4 (9,8-13,3) mU/l ($p < 0,001$). Bei den Patient:innen, die via BPA interventionell behandelt wurden, sank die Konzentration auf 11,1 (9,8-12,9) mU/l ($p < 0,001$) und bei jenen, die mittels PEA chirurgisch versorgt wurden, auf 11,4 (9,9-14,6) mU/l ($p = 0,003$).

Abbildung 21: Verteilung des Pappalysin-1 in der CTEPH-Kohorte zur Baseline und im Follow-Up (logarithmiert).

BL = Baseline, FU = Follow-Up.

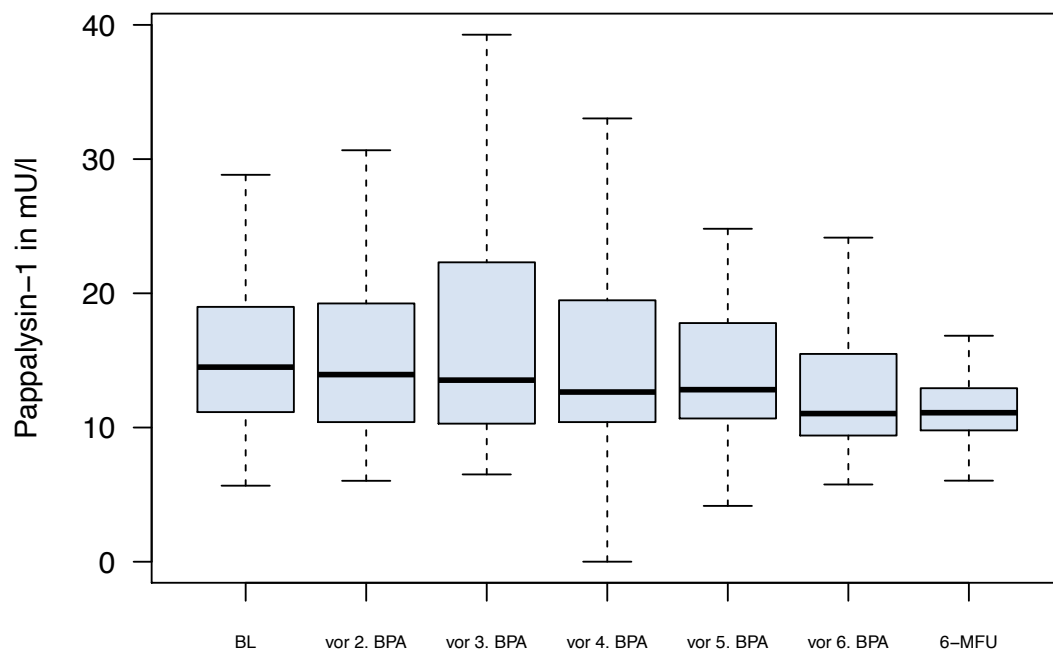
Abbildung 22: Verteilung des Pappalysin-1 in der BPA- und PEA-Kohorte zur Baseline und im Follow-Up (logarithmiert).



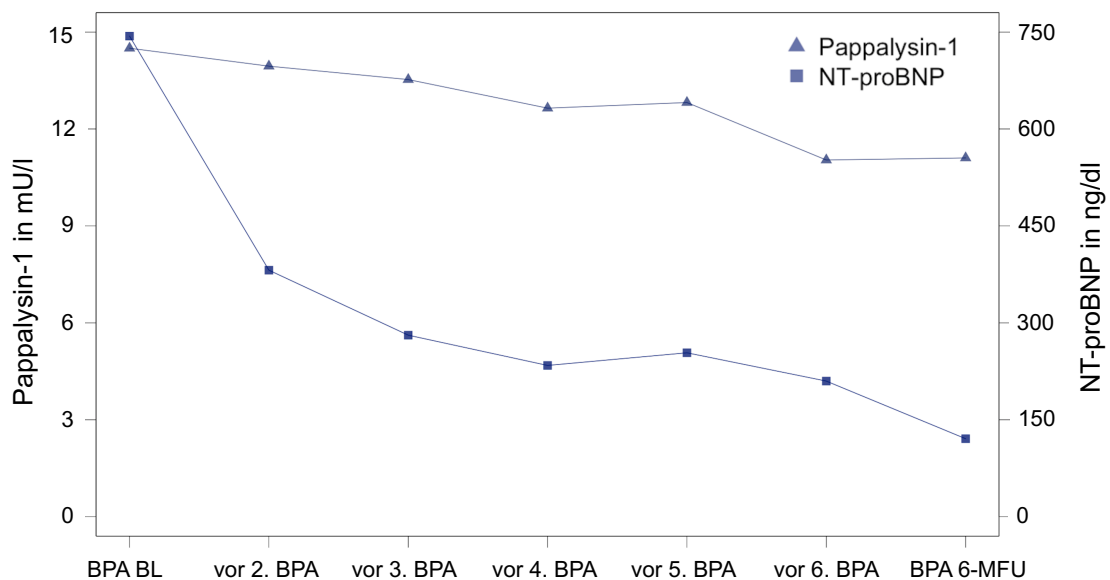
BL=Baseline, FU=Follow-Up.

3.13.4 Dynamik über die BPA-Sitzungen

Jeweils den Median betrachtet zeigt sich im Verlauf der BPA-Sitzungen ein kontinuierlicher Abfall des Pappalysin-1, der jedoch zwischen den einzelnen Sitzungen nicht statistisch signifikant ist. Ein signifikanter Abfall der Pappalysin-1-Konzentration zeigt sich hier gegenüber Baseline erst nach der vierten Intervention. *Abbildung 24* stellt jeweils den Median der beiden Marker im Verlauf über die BPA-Sitzungen dar.

Abbildung 23: Dynamik des Pappalysin-1 über die BPA-Therapiesitzungen.

BL=Baseline, 2.BPA – 6. BPA=Jeweils Entnahme vor Beginn der 2. bis 6. BPA-Sitzung, 6-MFU=Follow-Up.

Abbildung 24: Vergleich der Dynamiken des Pappalysin-1 und NT-proBNP im Median in der BPA-Gesamtkohorte.

BL=Baseline, 2.BPA – 6. BPA=Jeweils Entnahme vor Beginn der 2. bis 6. BPA-Sitzung, 6-MFU=Follow-Up, Linien=Verlauf des Medians.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Studienkohorten

4.1.1 Studienkohorten im internationalen Vergleich

In der BPA-Gruppe waren die Patient:innen $60,8 \pm 13,5$ Jahre alt. Internationale Veröffentlichungen zeigen ähnliche Altersspiegel: Brenot et al. beschreiben ein französisches Kollektiv, das 63 ± 14 Jahre alt ist⁵⁶. Weitere BPA-Studien aus Japan ($61,5 \pm 12,5$ Jahre)⁵⁷, dem vereinten Königreich ($63,5 \pm 11,6$ Jahre)⁵⁸ und den USA ($59,7 \pm 16,7$ Jahre)⁵⁹ zeigen ähnliche Altersmuster. Der BMI lag in der vorliegenden BPA-Kohorte bei $25,1 \pm 3,7$ kg/m². Ogawa et al. beschreiben in ihrer Studie von 2017 ein japanisches Kollektiv mit einem BMI von $22,3 \pm 3,4$ kg/m²⁵⁷. 42,9% der in dieser Arbeit untersuchten BPA-Patient:innen waren Frauen. Eine ähnliche Geschlechterverteilung beschreiben Brenot et al. (48,9%)⁵⁶ und Anand et al. (41,9%)⁵⁹ in ihren Veröffentlichungen. In der japanischen Studie von Ogawa et al. war der Frauenanteil höher (79,9%)⁵⁷, in der englischen Studie von Hoole et al. niedriger (26,7%)⁵⁸.

Die PEA-Patient:innen waren $57,4 \pm 15$ Jahre alt. Pepke-Zaba et al. (61 [49-73] Jahre)⁸ und Al-Naamani (61 [48-70] Jahre)⁶⁰ beschreiben in ihren jeweiligen PEA-Registern etwas ältere Patient:innen, Segel et al. (46 [19-80] Jahre)⁶¹ und Sablinskis et al. (45 ± 15 Jahre)⁶² etwas jüngere. Der BMI in der PEA-Gruppe dieser Arbeit lag bei 27 ± 5 kg/m². Al-Naamani et al. beschreiben in einem mexikanischen Kollektiv etwas höhere Werte ($33 [25-42]$) kg/m²⁶⁰. 40% der PEA-Patient:innen dieser Arbeit waren Frauen. Bei Segel et al. waren es 50%⁶¹, bei Sablinskis et al. 43%⁶², bei Al-Naamani et al. 58%⁶⁰ und in dem durch Pepke-Zaba et al. beschriebenen internationalen Register 47%⁸.

Eine arterielle Hypertonie lag in 51,4% der BPA- und 42,6% der PEA-Patient:innen vor. Bei Ogawa et al. waren es 25%⁵⁷. Eine koronare Herzkrankheit lag zu 20,3% (BPA) respektive 10,9% (PEA) vor. Letzteres deckt sich mit den Ergebnissen des internationalen PEA-Registers. Hier lag eine KHK bei 11% der Patient:innen vor⁸.

Eine Splenektomie war bei 8,6% (BPA), bzw. 5,5% (PEA) der Patient:innen dieses Kollektivs bekannt. Brenot et al. beschreiben diesbezüglich 9,8%, Ogawa et al. 0,6%, Segel et al. 2% und Pepke-Zaba et al. 1,9%. Prokoagulative Gerinnungsstörungen waren bei 10,5% der BPA- und bei 25,5% der PEA-Patient:innen diagnostiziert. Dies deckt sich

im Wesentlichen mit den Berichten der internationalen Studien (Segel et al.: 4%, Al-Naamani et al.: 21%, Pepke-Zaba et al.: 37%). Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung lag in 0,8% (BPA), 0,0% (PEA) und 1,2% (Pepke-Zaba et al.) vor.

Bekannte Lungenembolien in der medizinischen Vorgeschichte hatten 81,2% (BPA) und 98,2% der Patient:innen dieser Arbeit. Die höchste Angabe diesbezüglich liefern Pepke-Zaba et al.; in ihrem PEA-Kollektiv war eine LE bei 77,5% der Patient:innen bekannt (vgl. *Tabelle 6*).

Riociguat wurde 70% der BPA- und 29,1% der PEA-Patient:innen verabreicht. Brenot et al. beschreiben in ihrem BPA-Kollektiv einen Anteil von 32,1%, Hoole et al. 71,0%. In den internationalen PEA-Registern gibt es entweder keine Angaben zur Medikation oder keiner der Patient:innen bekam Riociguat. Dieses war 2011, dem Zeitpunkt der Veröffentlichung von der internationalen PEA-Registerstudie durch Pepke-Zaba et al., noch nicht zugelassen. In der dort beschriebenen Kohorte wurden 16,2% der Patient:innen mit PDE5-Hemmern und 12,2% mit Endothelinrezeptorantagonisten behandelt⁸. Riociguat ausgenommen waren diese in der PEA-Gruppe der vorliegenden Arbeit ebenfalls die präferierten Substanzklassen (jeweils 5,5%). Insgesamt wurden bei Pepke-Zaba et al. 28,3% der operierten Patient:innen medikamentös vorbehandelt⁸; in dieser Studie waren es 39,0%.

Variationen in der medikamentösen Therapie könnten einerseits darin begründet sein, dass die verschiedenen Länder unterschiedliche Substanzklassen zum Einsatz bei CTEPH zugelassen haben. Andererseits könnte es sein, dass die Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Vergangenheit begonnen wurden. Die Zeit, seit der Riociguat zugelassen ist, könnte anteilmäßig einen unterschiedlichen Anteil in den Einschlusszeiträumen ausmachen und so die relativen Unterschiede erklären. Andere oder weitere Ursachen sind nicht ausgeschlossen.

Beide Interventionstechniken (BPA und PEA) führen zu einer deutlichen Verbesserung des Krankheitszustandes. Dies zeigt sich an der WHO-FK, den im Rechtsherzkatheter gemessenen Parametern der Hämodynamik und der 6-MWD:

Kein:e Patient:in dieser Arbeit war vor Therapie in der WHO-FK I. Nach Therapie waren es in der BPA-Gruppe 25 (35,7%) und in der PEA-Gruppe 30 (54,5%). Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich in internationalen Berichten: Ogawa et al. beschreiben einen Abfall des Medians der WHO-FK von III auf II⁵⁷. In dem von Hoole et al. veröffentlichten Kollektiv waren vor BPA-Therapie 80% der Patient:innen in einer WHO-FK III oder IV. im Follow-Up waren es noch 13,0%⁵⁸. Sablinskis et al. beschreiben in einem sieben Patient:innen großen PEA-Kollektiv eine Verbesserung der WHO-Klasse bei zwei Dritteln der Patient:innen⁶². Für die NYHA-Klassifikation als Indikator einer Belastungsdyspnoe zeigen sich ähnliche Verbesserungen sowohl nach BPA als auch PEA^{8,56,59,61}. Die 6-Minuten-Gehstrecke verbesserte sich nach der Intervention in beiden Gruppen (BPA: $404,5 \pm 91,8$ auf $449,3 \pm 105,7$ Meter; PEA: $409,4 \pm 144,7$ auf $480,3 \pm 139,5$ Meter). Alle zum Vergleich herangezogenen Studien beschreiben einen ähnlichen Anstieg.

Die Hämodynamik des Lungenkreislaufes zeigte nach Therapie deutlich bessere Messwerte: Der mPAP sank in der BPA-Gruppe von $42,4 \pm 9,1$ auf $31,8 \pm 9,6$ mmHg und in der PEA-Gruppe von $43,9 \pm 10,6$ auf $22,3 \pm 7,5$ mmHg. Der PVR sank nach BPA von 6,8 (5,3-8,6) auf 3,9 (3,1-5,3) WU und nach PEA von 7,1 (5,3-11,8) auf 2,97 (1,8-3,5) WU ab. Der RAP fiel nach BPA von 7 (5-9) auf 5 (4-7) mmHg und nach PEA von 7 (5-8) auf 5,58 (4-7) mmHg. Die in den internationalen Studien angegebenen Werte variieren vereinzelt. Der Trend, dass die hämodynamischen Parameter sich nach BPA und PEA Therapie deutlich verbessern, bestätigt sich jedoch (vgl. *Tabellen 5 und 6*).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das CTEPH-Kollektiv dieser Arbeit vergleichbar mit denen internationaler Studien ist. Einzelne Unterschiede, wie sie beispielsweise bei der Medikation festgestellt werden konnten, können durch unterschiedliche Veröffentlichungsdaten erklärt werden. Die herangezogenen Studien wurden mit Gruppen aus Mitteleuropa, Nordamerika und Ostasien angefertigt. Sie beschreiben damit Patient:innen verschiedener Ethnien. Dadurch, dass die Studien insbesondere bzgl. CTEPH-spezifischer Parameter konsistent sind, wird die Annahme, dass das in dieser Arbeit verwendete Kollektiv repräsentativ für das Krankheitsbild der CTEPH ist, weiter bekräftigt.

Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse zu internationalen BPA-Studien.

	Kriechbaum, Rudolph et al. ⁶³	Brenot et al. ⁵⁶	Ogawa et al. ⁵⁷	Hoole et al. ⁵⁸	Anand et al. ⁵⁹
	2020	2019	2017	2019	2019
DOI	10.1186/s12931-020-01472-3	10.1183/13993003.02095-2018	10.1161/CIRCOUTCOME.S.117.004029	10.1136/openhrt-2019-001144	10.1016/j.mayocpiqo.2019.06.006
Land	Deutschland	Frankreich	Japan	Vereinigtes Königreich	USA
n Patient:innen	70	184	308	30	31
Anteil Frauen	30 (42.9%)	90 (48.9%)	246 (79.9%)	8 (26.7%)	13 (41.9%)
Alter in Jahren	60.8 ± 13.5	63 ± 14	61.5 ± 12.5	63.5 ± 11.6	59.7 ± 16.7
BMI in kg/m²	25.1 ± 3.7	na	22.3 ± 3.4	na	na
Komorbiditäten, Medizinische Vorgeschichte, Medikation					
Art. Hypertonie	36 (51.4%)	na	77 (25%)	na	na
KHK	14 (20.3%)	na	na	na	na
Splenektomie	6 (8.6%)	18 (9.8%)	2 (0.6%)	na	na
Prokoagulative GS	7 (10.5%)	na	na	na	na
CED	1 (0.8%)	na	na	na	na
TVT	18 (26.1%)	135 (73%)	107 (34.7%)	na	na
LE	56 (81.2%)	na	47 (15.3%)	na	na
Krebs	13 (18.6%)	na	13 (4.2%)	na	na
Riociguat	49 (70%)	59 (32.1%)	na	na	22 (71%)
Klinische Untersuchungsparameter					
WHO-FK	I:0/II:11/III:49/IV:10	na	III (median)	III+IV: 24 (80%)	na
NYHA Klasse	na	I+II:35.3/III+IV:64.7	na	na	I:0/II:9/III:22/IV:0
mPAP in mmHg	42.4 ± 9.1	44.1 ± 9.8	43.2 ± 11.0	44.7 ± 11.0	40 (29-48)
RAP in mmHg	7 (5-9)	8.3 ± 4.0	6.5 ± 4.1	9.4 ± 4.1	9 (6-11)
PCWP in mmHg	9 (8-11)	9.6 ± 3.5	8.6 ± 3.3	na	13 (9-14)
PVR ± in WU	6.8 (5.3-8.6)	7.6 ± 3.2	10.7 ± 5.6	8.3 ± 3.5	5.5 (3.0-7.6)
CI in l/min/m²	2.6 ± 0.7	2.71 ± 0.64	2.6 ± 0.8	na	2.4 (2.1-3.1)
TAPSE in mm	18.7 ± 4.8	na	na	na	18 (15-23)
NT-proBNP in ng/l	743.7 (197.2-1470)	na	239.5 ± 334.2	442 (168-1607)	312 (71-882)
6-MWD in m	404.5 ± 91.8	397 ± 117	318.1 ± 122.1	366 ± 107	402 (311-439)
Follow-Up					
WHO-FK	I:25/II:36/III:7/IV:2	na	II (median)	III+IV: 4 (13%)	na
NYHA Klasse	na	I+II:78.7/III+IV:21.3	na	na	na

Tabelle 5: Vergleich zu internationalen BPA-Studien (Fortsetzung).

mPAP in mmHg	31.8 ± 9.6	31.6 ± 9.0	22.5 ± 5.4	34.4 ± 8.3	29 (25-37)
RAP in mmHg	5 (4-7)	6.3 ± 2.8	4.7 ± 3.0	5.1 ± 2.7	7 (6-9)
PCWP in mmHg	9 (8-11)	10.3 ± 3.5	8.3 ± 3.3	na	12 (10-14)
PVR ± in WU	3.9 (3.1-5.3)	4.1 ± 2.2	3.6 ± 2.4	5.5 ± 2.5	3.3 (2.2-5.2)
CI in l/min/m ²	2.8 ± 0.57	3.07 ± 0.75	2.8 ± 0.6	na	2.7 (2.1-3.3)
TAPSE in mm	20.8 ± 3.9	na	na	na	20 (18-23)
NT-proBNP in ng/l	120.7 (70.3-237.7)	na	43.3 ± 76.4	202 (105-447)	172 (32-349)
6-MWD in m	449.3 ± 105.7	441 ± 104	429.7 ± 108.5	440 ± 94	na

DOI=Digital Object Identifier, BMI=Body-Mass-Index, mPAP=Mittlerer pulmonaler arterieller Druck, RAP=Druck in rechten Atrium, PCWP=Wedge-Druck, PVR=Pulmonaler Gefäßwiderstand, CI=Cardiac Index, TAPSE=Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, 6-MWD=6-Minuten-Gehstrecke, Art. Hypertonie=Arterielle Hypertonie, KHK=Koronare Herzkrankheit, GS=Gerinnungsstörung, CED=Chronisch entzündliche Darmerkrankung, TVT=Tiefe Beinvenenthrombose, LE=Lungenembolie, na=nicht verfügbar, USA=Vereinigte Staaten von Amerika.

Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse zu internationalen PEA-Studien.

	Kriebbaum, Rudolph et al. ⁶³	Segel et al. ⁶¹	Sablinskis et al. ⁶²	Al-Naamani et al. ⁶⁰	Pepke-Zaba et al. ⁸
	2020	2019	2019	2016	2011
DOI oder PMID	DOI: 10.1186/s12931-020-01472-3	PMID:31474014	DOI:10.3390/medicina55010018	DOI:10.1007/s00408-016-9842-y.	DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
Land	Deutschland	Israel	Lettland	Mexiko	International
n Patient:innen	55	28	7	33	427
Anteil Frauen	22 (40%)	15 (50%)	3 (43%)	19 (58%)	199 (46.6%)
Alter in Jahren	57.4 ± 15	46 (19-80)	45 ± 15	61 (49-73)	61 (48-70)
BMI in kg/m²	27 ± 5	na	na	33.0 (25.0–42.0)	na
Komorbiditäten, Medizinische Vorgeschichte, Medikation					
Art. Hypertonie	23 (42.6%)	na	na	na	na
KHK	6 (10.9%)	na	na	na	47 (11%)
Splenektomie	3 (5.5%)	1 (2%)	na	na	8 (1.9%)
Prokoagulative GS	14 (25.5%)	2 (4%)	na	7 (21%)	158 (37%)
CED	0 (0%)	na	na	na	5 (1.2%)
TVT	35 (66%)	na	5 (71%)	23 (46%)	258 (60.4%)
LE	54 (98.2%)	na	na	17 (52%)	331 (77.5%)
Krebs	5 (9.1%)	na	na	0 (0%)	43 (10.1%)
Riociguat	16 (29.1%)	na	0 (0%)	na	0 (0%)

Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse zu internationalen PEA-Studien (Fortsetzung).

<i>Klinische Untersuchungsparameter</i>					
WHO-FK	I:0/II:14/III:31/ IV:10	na	I:0/II:0/III:7/I V:0	na	na
NYHA Klasse	na	I:0/II:8/III:14/ IV:5	na	na	I:21/II:76/III: 293/IV:54
mPAP in mmHg	43.9 ± 10.6	48 (22-66)	53.4 ± 14.4	35 (31-43)	47 (38-55)
RAP in mmHg	7 (5-8)	12 (4-25)	14 (3-23)	na	na
PCWP in mmHg	9 (8-13)	na	11.6 ± 4	na	na
PVR ± in WU	7.1 (5.3-11.8)	15.5 (2-47)	8.2 ± 4	8.1 (5.6-10.6)	8.9 (6.2-12)
CI in l/min/m ²	2.33 ± 0.6	2.2 (1.0-4.5)	2.2 ± 0.4	2.40 (2.20- 2.90)	2.2 (1.8-2.7)
TAPSE in mm	19.5 ± 5.8	na	18 ± 5	18 (17-20)	na
NT-proBNP in ng/l	1094 (149.8- 2078.2)	na	524.5 ± 88.3	na	na
6-MWD in m	409.4 ± 144.7	350 (180- 570)	241.3 ± 49.7	285 (182- 411)	340 (250- 435)
<i>Follow-Up</i>					
WHO-FK	I:30/II:22/III:3/ IV:0	na	na	na	na
NYHA Klasse	na	I:17/II:8/III:2 /IV:1	I:2/II:2/III:2/I V:0	na	na
mPAP in mmHg	22.3 ± 7.5	26 (17-52)	44.3 ± 30	na	na
RAP in mmHg	5.58 (4-7)	na	11 (5-27)	na	na
PCWP in mmHg	9.6 (7-11)	na	12.7 ± 10	na	na
PVR ± in WU	2.97 (1.8-3.5)	na	6.8 ± 5.8	na	na
CI in l/min/m ²	2.5 ± 0.4	na	2.4 ± 0.4	na	na
TAPSE in mm	17.3 ± 3.5	na	15 ± 4	na	na
NT-proBNP in ng/l	191.6 (101.7- 381.7)	na	181.3 ± 101.3	na	na
6-MWD in m	480.3 ± 139.5	437 (390- 513)	421.8 ± 113.3	na	na

DOI=Digital Object Identifier, PMID=PubMed-ID, BMI=Body-Mass-Index, mPAP=Mittlerer pulmonalarterieller Druck, WHO-FK=WHO-Funktionsklasse, RAP=Druck in rechten Atrium, PCWP=Wedge-Druck, PVR=Pulmonaler Gefäßwiderstand, CI=Cardiac-Index, TAPSE=Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, 6-MWD=6-Minuten-Gehstrecke, GS=Gerinnungsstörung, CED=Chronisch entzündliche Darmerkrankung, Art. Hypertonie=Arterielle Hypertonie, KHK=Koronare Herzkrankheit, TVT=Tiefe Beinvenenthrombose, LE=Lungenembolie, WHO-FK=WHO-Funktionsklasse, na=nicht verfügbar

4.1.2 Vergleich zur Kontrollgruppe

Bezüglich des Alters und der Geschlechterverteilung waren die CTEPH-Gesamtkohorte und die Kontrollgruppe vergleichbar. Der BMI lag in der Kontrollgruppe signifikant höher (CTEPH: 25,9 ± 4,5 kg/m², Kontrolle: 30,9 ± 7,9 kg/m²). In dieser Arbeit

berücksichtigte Komorbiditäten, Risikofaktoren und die medizinische Vorgeschichte waren ebenfalls vergleichbar. Der höhere Anteil an Lungenembolien in der CTEPH-Gruppe ist damit erklärbar, dass sie eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus der Krankheit spielen. Der Vergleich der soziodemografischen Basisdaten zwischen den CTEPH-Kohorten und der Kontrollgruppe ist in *Tabelle 3* dargestellt.

In der Kontrollgruppe legten die Patient:innen eine geringere 6-MWD zurück ($405,2 \pm 91,8$ m vs. $329,6 \pm 122,3$ m). Der mPAP sowie der PVE waren in der CTEPH-Gruppe signifikant höher (mPAP: $43,1 \pm 9,7$ mmHg vs. $39,9 \pm 10,9$ mmHg, PVR: $6,8 [5,3-9,6]$ WU vs. $4,6 [3,1-10,3]$ WU). Der PCWP hingegen war niedriger ($9 [8-12]$ mmHg vs. $11 [9-13]$ mmHg). Die Hämoglobin-Konzentration war in der Kontrollgruppe signifikant niedriger ($14,6 \pm 1,7$ vs. $14,0 \pm 1,7$). Ansonsten zeigten sich in der klinischen- und laborchemischen Untersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die *Tabellen 9 und 11* im Anhang dieser Arbeit zeigen die hämodynamischen und laborchemischen Parameter im Vergleich zwischen den einzelnen Kohorten zur Baseline.

Die Kontrollgruppe ist insofern für die Analyse dieser Arbeit gut geeignet, da sie keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Komorbiditäten oder Risikofaktoren aufweist. Zusätzlich ist sie der CTEPH-Gruppe im klinischen Erscheinungsbild ähnlich. Dies zeigt sich in der Methodik des Studieneinschlusses: Die Zusammensetzung der Gruppe besteht aus Patient:innen, die mit dem klinischen Verdacht einer CTEPH an die Kerckhoff-Klinik verwiesen wurden, um hier hinsichtlich einer CTEPH untersucht zu werden. Ein Biomarker, der bei einem typischen klinischen Bild zuverlässig zwischen CTEPH und Nicht-CTEPH differenzieren kann, würde demnach großes Potenzial in der klinischen Diagnostik bei CTEPH bieten.

4.1.3 Laborchemische Untersuchung

4.1.3.1 NT-proBNP

Zur Baseline lag das NT-proBNP in der CTEPH-Gesamtkohorte bei $845,0 (184,2-1860,0)$ ng/l. Es fiel signifikant auf $142,2 (72,5-325,5)$ ng/l im Follow-Up ab. Beide Gruppen (BPA und PEA) zeigten diesen Abfall. NT-proBNP wird bei kardialer Belastung und myokardialer Hypoxie freigesetzt⁶⁴. Im Kontext der CTEPH sind erhöhte NT-proBNP Werte somit Ausdruck der rechtsventrikulären Belastung, die nach Therapie abnimmt.

Die Ergebnisse decken sich damit sowohl mit früheren Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe²⁷ als auch internationalen Studienberichten (vgl. *Tabellen 5 und 6*).

Bereits nach der ersten BPA zeigt sich verglichen zur Baseline ein signifikanter Abfall des NT-proBNP (vgl. *Abbildung 17*). Daten aus Rechtsherzkathetern zu diesem Zeitpunkt liegen nicht vor. Aufgrund der invasiven Natur der Rechtsherzkatheter-Untersuchung wird diese im Sinne des/der Patient:in nur zur Diagnosestellung und Evaluierung des Therapieergebnisses durchgeführt. Es ist jedoch beschrieben, dass sich die Belastungsdyspnoe, quantifiziert mittels der WHO-FK, direkt nach der ersten BPA bessert²⁷. Der Abfall des NT-proBNP ist damit am ehesten Ausdruck einer sofortigen Reduktion der rechtsventrikulären Belastung nach der ersten Intervention einer BPA-Therapie.

4.1.3.2 Retentionsparameter

Sowohl die eGFR als auch die Kreatinin-Konzentration zeigten nach Therapie in beiden Gruppen signifikante Verbesserungen. Die eGFR stieg im CTEPH-Gesamtkollektiv von $82,5 \pm 25,7$ auf $91,7 \pm 37,7$ ml/min. Die Kreatinin-Konzentration fiel von $0,97 \pm 0,3$ auf $0,9 \pm 0,3$ mg/dl. In der BPA-Gruppe bestätigten sich diese Ergebnisse (eGFR: $83,6 \pm 26,6$ auf $91,5 \pm 44,5$ ml/min; Kreatinin: $0,95 \pm 0,3$ auf $0,88 \pm 0,2$ mg/dl). Dies ist besonders interessant, da während der Katheter-Intervention bei BPA Kontrastmittel appliziert wird, welches potenziell nephrotoxisch wirkt⁶⁵. Frühere Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass Kreatinin und Harnsäure nach BPA-Therapie fallen⁶⁶. Anders als diese vorangehende Publikation zeigt die vorliegende Arbeit eine signifikante Verbesserung der eGFR. Die zugrundeliegende Aussage der Arbeit von Kriechbaum et al., dass sich trotz der Applikation von Kontrastmittel die Nierenfunktion nach BPA verbessert, wird durch die Auswertung in dieser Arbeit bestätigt. Die klinische Zustandsverbesserung der Patient:innen durch die verbesserte hämodynamische Situation nach BPA überwiegt demnach dem Risiko einer Nierenschädigung durch die Applikation von Kontrastmittel.

4.1.3.3 Hämoglobin

Die Hb-Konzentration sank signifikant von $14,6 \pm 1,7$ g/dl auf $14,1 \pm 1,7$ g/dl ab. Dies könnte Ausdruck einer verminderten Freisetzung von Erythropoetin sein. Dieses wird invers des Sauerstoffpartialdrucks ausgeschüttet und steigert die Erythropoese⁶⁷. Der

verringerte Hb-Wert nach Therapie könnte demnach Ausdruck einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Körperkreislaufs sein.

4.2 Klinischer Hintergrund der CTEPH

4.2.1 Assoziation zu Lungenarterienembolien

Ergebnisse von Studien, die die Inzidenz von CTEPH nach Lungenembolien untersuchen, variieren stark. In kaukasischen Kohorten ist bei bis zu 75% der Patient:innen eine Lungenembolie in der Krankengeschichte vorbeschrieben^{3,68}. In japanischen Kollektiven sind es dagegen nur bis zu 15%^{7,57}. Aktuell wird davon ausgegangen, dass verschiedene Phänotypen einer CTEPH existieren⁷. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, dass in den japanischen Patient:innen mehr Frauen betroffen sind, weniger proximale Läsionen vorliegen und während der PEA eher frische Thromben entfernt werden^{7,68,69}. Eine weitere Erklärung könnte eine bisher unbekannte Prädisposition für CTEPH sein, die in der ostasiatischen und kaukasischen Bevölkerung unterschiedlich häufig vorkommt.

Für Deutschland liegen diesbezüglich aktuell keine Datenanalysen vor. In Frankreich, einem ethnisch und wirtschaftlich vergleichbarem Land, werden jährlich etwa 300 Fälle neu diagnostiziert⁷⁰. Eine Metaanalyse von Inzidenzstudien zu CTEPH ergab eine gepoolte Inzidenz von 3,4%. Bei ca. 30.000 Lungenembolien pro Jahr in Frankreich würde dies in etwa 1.000 neu diagnostizierten CTEPH-Fällen resultieren. Die tatsächliche Fallzahl wäre damit um mehr als das Dreifache überschätzt⁷⁰. Diese Divergenz liegt möglicherweise daran, dass bei den initialen Lungenembolien, die zum Studieneinschluss geführt haben, bereits nicht diagnostizierte, subklinische CTEPH vorlagen. Eine weitere französische Studie hat dies berücksichtigt und zum Zeitpunkt der Lungenembolie Rechtsherzkatheter durchgeführt. Patient:innen, die eine CTEPH entwickelt haben und deren systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP) mit mehr als 50 mmHg gemessen wurde, wurden ausgeschlossen. Der unbelastete rechte Ventrikel sei den Autoren zufolge nicht in der Lage, derartig hohe Drucke aufzubauen. Ihnen nach lag bei diesen Patient:innen zum Untersuchungszeitpunkt vermutlich bereits eine CTEPH vor. Dies berücksichtigt, kommen sie auf eine Inzidenz der CTEPH nach Lungenembolien von 1,5%⁷¹, was mit dem oben beschriebenen Beispiel der Fallzahlen in Frankreich konsistent ist. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass bei einigen Patient:innen mit dem klinischen Bild einer akuten Lungenarterienembolie bereits eine nicht-diagnostizierte CTEPH vorliegen könnte, verstärkt die Vermutung einer hohen Dunkelziffer an CTEPH-Fällen.

4.2.2 Inflammation

Inflammation gilt als einer der Induktoren für Umbauprozesse, die zu einer CTEPH führen⁷². Dies konnten Wu et al. 2020 nutzen, um ein Tiermodell für CTEPH zu generieren⁷³. Sie applizierten Ratten über die V. jugularis Blutkoagel in Kombination mit Tranexamsäure zur Verhinderung der Fibrinolyse. Zusätzlich applizierten sie einer Gruppe Carrageen zur Induktion einer perivaskulärer Entzündung. In der Gruppe, der Blutkoagel und Carrageen appliziert wurden, stellten sie, verglichen mit der isolierten Applikation von Koageln, einen signifikant höheren mPAP fest. Weiterhin war das Verhältnis von Gefäßwanddicke zur Gesamtfläche signifikant höher⁷³. Die Autoren beschreiben histomorphologisch eine Intimahyperplasie und vaskuläres Remodeling in der Koagel/Carrageen-Gruppe, vergleichbar mit den Beobachtungen in humanen CTEPH-Lungen⁷³. Ihr Experiment verdeutlicht eindrucksvoll, dass entzündliche Prozesse eine Rolle in der Ausbildung einer CTEPH infolge von thromboembolischen Ereignissen innerhalb der Lungenarterien spielen. Die genauen biochemischen und zellulären Vorgänge bleiben hierbei jedoch weiterhin ungeklärt.

4.2.3 Mikrovaskulopathie

Histopathologisch finden sich im Bereich des Kapillarbett bei CTEPH-Patient:innen Gefäßverschlüsse mit Rekanalisationen und der Ausbildung sekundärer Lumina^{7,11,74}. Das Endothel imponiert entzündlich proliferiert⁷. Der Befund ähnelt dem bei idiopathischer pulmonalerarterieller Hypertonie (IPAH)^{7,13}. Die Veränderungen könnten darin begründet sein, dass durch die Umleitung des Blutflusses in nicht-verengte Gefäßabschnitte erhöhte Scherkräfte auftreten^{7,13}. Durch diesen Ansatz kann jedoch nicht erklärt werden, dass die Mikrovaskulopathie auch distal von obstruierten Gefäßen gefunden werden kann⁷. In Lungengewebe von CTEPH-Patient:innen konnten signifikant vergrößerte und proliferierende Bronchialarterien sowie vermehrt bronchopulmonale Shunts beobachtet werden^{7,75}. Ein erhöhter Einfluss des systemischen Blutflusses auf das pulmonale Kapillarbett könnte demnach wie im oben beschriebenen Modell zu erhöhten Scherkräften und damit zur Ausbildung der sekundären Mikrovaskulopathie führen^{7,76,77}.

Diese Veränderungen der distalen, kleinen Gefäßabschnitte bewirkt zusätzlich eine erhebliche Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes. Die sekundäre Mikrovaskulopathie nimmt somit neben den proximalen Obstruktionen der großen Gefäßabschnitte einen wesentlichen Anteil der hämodynamischen Belastung bei CTEPH ein⁷. Je nach individuellem Befund kann der entsprechende Anteil variieren. Es wird spekuliert, dass bei Patient:innen mit residualer PH nach PEA ein hoher Anteil des Widerstands durch eine Mikrovaskulopathie hervorgerufen ist⁷. Diese ist den interventionellen Therapien bisher nicht zugänglich^{3,7}. Als Prädiktor für das postoperative Outcome kann daher der Gesamtwiderstand in Form des PVR, korreliert zu dem Ausmaß der proximalen Läsionen, evaluiert werden. Ein deutlich erhöhter PVR bei moderaten Obstruktionen in der Bildgebung spricht für einen erhöhten Anteil der sekundären Mikrovaskulopathie am Gesamtwiderstand, ein Risikofaktor für persistierende PH nach PEA^{7,25}.

4.2.4 Kardiales Remodeling

Die vaskulären Veränderungen im Rahmen einer CTEPH führen zu einer Druckbelastung des rechten Ventrikels^{3,7}. Durch Sarkomervermehrung und daraus resultierendem Zellwachstum kommt es zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie. Der RV ist jedoch nicht in der Lage, die erhöhte Druckbelastung längerfristig aufrechtzuerhalten. Im Verlauf verliert der RV seine Kontraktilität, was in einer Dilatation und erhöhter Wandspannung resultiert. Dadurch steigt der Sauerstoffbedarf des rechtsventrikulären Myokards bei gleichzeitig verminderter Perfusion^{18,78}. Die genannten Prozesse führen letztendlich zu einer rechtsventrikulären Insuffizienz, welche die Haupttodesursache bei CTEPH-Patient:innen darstellt^{17,18}. Die Dilatation des RV kann zudem zu einer septalen Abweichung in den linken Ventrikel führen. Dies und die ventrikuläre Independenz können zusätzlich zu einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion führen^{18,79}.

Bisher ist ungeklärt, ob sich das oben beschriebene RV-Remodeling in CTEPH von dem anderer Formen pulmonaler Hypertonien unterscheidet¹⁸. Beobachtungsstudien legen nahe, dass der RV in CTEPH-Patient:innen, verglichen zu IPAH, bei vergleichbarem PVR einen geringeren mPAP erzeugt^{7,80}. Schlussfolgernd scheint der RV in CTEPH geringer an den erhöhten PVR adaptiert zu sein⁷. Eine CTEPH entsteht auf dem Bogen einer akuten Embolie und damit, verglichen zur IPAH, möglicherweise innerhalb einer kürzeren Zeitspanne, was die geringere Adaptation erklären könnte⁷.

4.2.5 Risikofaktoren

Patient:innen mit der Blutgruppe A, B oder AB sind häufiger von CTEPH betroffen, als Patient:innen mit der Blutgruppe 0⁸¹. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass nicht-0 Blut erhöhte Konzentrationen an Von-Willebrand-Faktor (vWF), Faktor VIII, P-Selektin und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) aufweist. Diese Faktoren sind mit einer erhöhten Inzidenz von venösen Thrombosen assoziiert, was zu Lungenarterienembolien und in deren Verlauf zu CTEPH führen kann^{17,81}.

Maligne Tumorerkrankungen erhöhen das Risiko, an einer CTEPH zu erkranken^{81,82}. Sie gehen generell mit einem erhöhten Thromboserisiko einher; dieses variiert jedoch stark zwischen verschiedenen Tumorentitäten und der durchgeführten, spezifischen Therapie^{17,81}. Nebenwirkungen der medikamentösen Chemotherapie werden als weiterer möglicher Grund für die erhöhte Inzidenz von CTEPH in Patient:innen mit Tumorleiden in der Vorgeschichte diskutiert⁸². Lungenembolien sind in Tumorpatient:innen häufig asymptomatisch und werden deshalb verzögert einer Antikoagulation zugeführt^{17,81}. Über einen längeren Zeitraum verweilende zentrale Venenkatheter (ZVK) begünstigen die Entstehung venöser Embolien^{17,81}. Zusätzlich kann eine tumorassoziierte Neutropenie die Thrombolyse verzögern und zu vermehrter Kollagenanlagerung in den Gefäßen führen^{17,81}.

Zusätzliche Faktoren, die eine CTEPH begünstigen, sind Hypothyreose, Z.n. Splenektomie und Hydrocephalustherapie mittels ventrikuloatrialem Shunt, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und eine chronische Osteomyelitis in der Vorgeschichte^{82,83}. Zudem wird eine familiäre Häufung beobachtet: Bei direkten Verwandten von CTEPH-Patient:innen treten häufiger venöse Thrombosen auf⁸⁴.

4.3 Therapie der CTEPH

Die PEA ist bei allen Patient:innen, deren individueller Befund und Operationsrisiko es zulassen, die Therapie der Wahl³. Für inoperable Befunde steht die katheterbasierte BPA als Ergänzung einer medikamentösen Therapie zur Verfügung³. Therapieentscheidungen bei CTEPH sollten durch ein interdisziplinäres Team getroffen werden. Es wird

empfohlen, dass diesem erfahrene Vertreter:innen aus den Fachgebieten der Thoraxchirurgie, Radiologie, Pulmologie und Kardiologie beisitzen^{3,50,85}.

4.3.1 Medikamentöse Therapie

Allen CTEPH-Patient:innen wird eine lebenslange Antikoagulation empfohlen⁷. Etabliert sind hierzu Medikamente aus der Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Zunehmend werden auch direkte orale Antikoagulantien (DOAK) eingesetzt, für die im direkten Vergleich bisher keine signifikant höheren Nebenwirkungs- oder Komplikationsraten beschrieben sind⁷. Bei CTEPH-Patient:innen mit Antiphospholipidsyndrom sind DOAKs kontraindiziert⁷.

Zur symptomatischen Therapie einer Rechtsherzinsuffizienz oder Hypoxämie können Diuretika und Sauerstoff genutzt werden^{3,7}. Aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Eisenmangelanämien und damit assoziierter, verminderter Leistungsfähigkeit sowie erhöhtem Mortalitätsrisiko bei PH-Patient:innen, sollten diese regelmäßig entsprechend untersucht und ggf. mit Eisen substituiert werden³.

Riociguat wurde in einer placebokontrollierten Studie an inoperablen CTEPH-Patient:innen untersucht und 2014 in Deutschland zugelassen. Die Therapie zeigte eine signifikante Reduktion der WHO-FK sowie Verbesserungen der 6-MWD und Hämodynamik (gemessen am NT-proBNP und PVR)⁸⁶. Es wird für inoperable Patient:innen und bei persistierender pulmonaler Hypertonie nach PEA empfohlen³. Die Evaluation der Wirksamkeit bei operablen Patient:innen, z.B. zur präoperativen Besserung der Symptomatik, ist Gegenstand aktueller Studien. Seit Oktober 2020 ist das Prostazyklin-Analogon Treprostinil ebenfalls zur spezifischen Therapie bei inoperabler oder nach Intervention persistierender CTEPH zugelassen^{7,87}. Es zeigte in einer randomisiert-kontrollierten Studie an einer Kohorte von 105 inoperablen CTEPH-Patient:innen eine signifikante Verbesserung der 6-MWD und WHO-FK sowie des PVR und NT-proBNP^{7,88}. Weitere Wirkstoffgruppen, die in pulmonalen Hypertonien getestet wurden und im Rahmen einer „Off-Label“-Nutzung für CTEPH erwogen werden können, sind Kalziumkanalblocker, Endothelinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren)^{3,7}.

4.3.2 Pulmonale Endarteriektomie (PEA)

Prädiktoren für ein gutes postoperatives Outcome sind die anatomische Lage der Obstruktionen und die Erfahrung der Operateur:innen, bzw. des Zentrums, an dem die Prozedur durchgeführt wird²⁵. Die 1-Jahres-Überlebensrate korreliert positiv mit der Anzahl an PEA-Prozeduren, die das Zentrum pro Jahr durchführt. Die besten Ergebnisse liefern Zentren, die mehr als 50 Operationen pro Jahr durchführen⁸⁹.

Eine PEA wird unter hypothermen Kreislaufstillstand, dem sogenannten „Deep Hypothermic Circulatory Arrest“ (DHOC), durchgeführt. Anfänglich wurde diskutiert, ob die verminderte zerebrale Perfusion während des DHOC kognitive Schäden verursachen könnte. Dies wurde in der „PEACOG“-Studie untersucht. Hier wurde DHOC mit der antegraden, zerebralen Perfusion (Antegrade Cerebral Perfusion, ACP), einer alternativen Option des intraoperativen Kreislaufstillstandes, bei dem durch Kanülen eine Perfusion des zentralen Nervensystems gewährleistet wird, verglichen. In beiden Gruppen wurden postoperativ kognitive Tests durchgeführt. Die Studie konnte diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren feststellen. In beiden Gruppen schnitten die Teilnehmer:innen postoperativ besser ab, als vor der Therapie⁹⁰.

Nach erfolgreicher PEA zeigt sich eine deutliche Verbesserung der hämodynamischen Parameter PVR und mPAP, welche auf normale oder annähernd normale Werte absinken. Die physische Leistungsfähigkeit, quantifiziert anhand der WHO-FK und 6-MWD, nimmt ebenfalls signifikant zu⁸⁹.

4.3.3 Pulmonale Ballonangioplastie (BPA)

Eine 2001 in Japan durchgeführte Studie zeigte eine deutliche Besserung der Hämodynamik nach BPA-Therapie, gemessen am mPAP, jedoch erlitten elf der 18 (61,1%) beobachteten Patient:innen ein Reperfusionssödem⁹¹. Ebenfalls in Japan konnte durch eine Weiterentwicklung der BPA das Risiko eines relevanten Reperfusionssödems reduziert werden. Hierzu wird die Prozedur mit kleineren Dehnungsballons in jeweils nur ein bis zwei Lungensegmentarterien pro Intervention durchgeführt und auf mehrere Therapiesitzungen aufgeteilt. Die einzelnen Sitzungen werden im Abstand weniger Wochen bis Monate durchgeführt. Pro Sitzung werden so weniger Gefäßabschnitte behandelt. Eine eventuell auftretende Ventilationsstörung durch ödematöses Gewebe im

Rahmen der Reperfusion kann über die verbleibenden, nicht-behandelten Lungenabschnitte kompensiert werden^{92,93}.

In Deutschland wurde die BPA 2013 zeitgleich an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) erstmalig eingeführt und die Ergebnisse 2017 veröffentlicht⁵⁰. In den USA wurden erste klinische Erfahrungen Ende 2019 durch Ärzte der Mayo Clinic veröffentlicht⁵⁹. Im Februar 2020 erschien ein erster nationaler Erfahrungsbericht über die BPA im vereinigten Königreich⁵⁸.

Beide deutschen Zentren berichten von Verbesserungen der WHO-FK, 6-Minuten-Gehstrecke, RV- Funktion und Parametern der Hämodynamik⁵⁰. Therapieassoziierte Komplikationen, am häufigsten selbstlimitierende Blutungen, wurden in 9,4% der 266 Interventionen und 32% der 56 Patient:innen beobachtet. Ein:e Patient:in der Kohorte (1,8%) ist an einer pulmonalarteriellen Blutung verstorben⁵⁰. Bisher gibt es keine randomisierte Studie, die BPA und PEA in Kollektiven, die beiden Verfahren zugänglich wären, vergleicht⁹⁴. Eine abschließende Risikobewertung ist daher zurzeit nicht möglich⁵⁰. Aufgrund der nötigen Expertise im Umgang mit CTEPH und der möglichen, schwerwiegenden Komplikationen, sollte eine BPA nur an erfahrenen Zentren durchgeführt werden^{3,50}. Analog zur PEA korrelieren Sicherheit und Effizienz der BPA mit der Anzahl an Prozeduren, die das entsprechende Zentrum pro Jahr durchführt. Hier liefern Kliniken mit mehr als 100 Interventionen jährlich die besten Ergebnisse^{95,96}.

4.3.4 Hybrid-Verfahren

Für Befunde, bei denen sowohl proximale als auch distale Läsionen, also operable wie nicht-operable Obstruktionen, vorliegen, besteht die Möglichkeit eines Hybrid-Verfahrens aus PEA und BPA⁹⁷. Es ist noch nicht abschließend geklärt, in welchem zeitlichen Abstand voneinander die Teilschritte durchgeführt werden sollten⁹⁴. Es wird vermutet, dass die Anwendung von beiden Techniken im selben Gefäß hohe Risiken birgt. So wird einerseits postuliert, dass die Gefäßwand nach BPA zu fragil sein könnte, um suffizient operiert werden zu können. Andererseits scheint eine BPA in einem Gefäß mit explantierter Intima mit einer höheren Komplikationsrate einherzugehen^{94,98,99}.

Aufgrund der Tatsache, dass die PEA das einzige kurative Verfahren bei CTEPH ist, sollte es bei allen Patient:innen mit operablem Befund angewendet werden^{3,26}.

Patient:innen mit hohem Operationsrisiko, aufgrund einer instabilen Kreislautsituation, könnten in einem ersten Schritt auf einer Körperhälfte mittels BPA therapiert werden. Sollte durch die BPA eine hämodynamische Stabilisierung eintreten, könnte in einem zweiten Schritt die verbleibende Körperhälfte unter einem vertretbaren Risiko mittels PEA behandelt werden^{94,100}.

4.3.5 Reverse Remodeling des rechten Ventrikels

Die Beseitigung des mechanischen Widerstandes in den Pulmonalarterien mittels PEA und BPA bewirkt eine umgehende Reduktion des pulmonalarteriellen Widerstands und damit eine plötzliche Entlastung des RV. Hierdurch kommt es zu einer Rückbildung der strukturellen Veränderungen des RV (Reverse Remodeling)^{101,102}. Insbesondere können eine Verbesserung der systolischen RV- und LV-Funktion sowie die Reduzierung des RV-Durchmessers und der RV-Wandspannung beobachtet werden^{7,103}.

4.4 Diagnostik

4.4.1 Aktuelle Entwicklungen der CTEPH-Diagnostik

Gegenwärtig gilt der V/Q-Scan noch als Methode der Wahl zur diagnostischen Abklärung einer CTEPH⁷. Die „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT), bei der basierend auf dem V/Q-Scan ein dreidimensionales Bild erstellt wird, ist der konventionellen, zweidimensionalen Darstellung überlegen⁷. Dennoch werden sowohl die zwei- als auch dreidimensionale Darstellung als effektivste Methode zur Evaluierung einer CTEPH angesehen⁷.

Durch den Fortschritt entsprechender Techniken kommt es zunehmend zu einer Etablierung CT- und MRT-gestützter Untersuchungen bei CTEPH⁷. Basierend auf der CT eignet sich die DECT, bei der die Iod-Verteilung im Lungenparenchym dargestellt wird, theoretisch dazu, auch kleine Perfusionsdefekte zu detektieren, ohne dass eine sichtbare Veränderung der Gefäße an sich erkennbar wäre^{7,104–107}. Das durch sie bestimmbare Lungenperfusionsblutvolumen eignet sich als Marker der Krankheitsschwere bei CTEPH^{7,108,109}. Eine hochauflösende CT-Angiografie kann vergleichbare Ergebnisse in der CTEPH-Diagnostik liefern, wie ein V/Q-Scan^{7,110,111}. Ein Nachteil der CT-Angiografie ist jedoch, dass trotz eines negativen Testergebnisses eine CTEPH der kleinen Gefäßabschnitte vorliegen kann^{7,110,111}.

Das Perfusions-MRT eignet sich zur CTEPH-Diagnostik und ist vergleichbar mit der CT-Angiografie und V/Q-Szintigrafie^{7,112}. Das Kardio-MRT ist der Referenzstandard in der Bestimmung der RV-Größe und -Funktion und wird zur Evaluierung des RV vor- und nach CTEPH-Therapie eingesetzt^{7,113}. Potenziell kann künftig mittels MRT ohne invasiven Rechtsherzkatheter der mPAP und PVR geschätzt werden⁷. Hierfür fehlen jedoch prospektive Studien mit entsprechend großen Kohorten⁷.

Den oben genannten bildgebenden Verfahren ist gemein, dass sie erhebliches Potenzial in der CTEPH-Diagnostik aufweisen. Problematisch ist zum aktuellen Zeitpunkt jedoch, dass sie limitiert verfügbar, mit hohen Kosten verbunden und nur mit umfassender Expertise zu befunden sind⁷. So könnten sie zwar Fortschritte in PH-Zentren erzielen, denen Patient:innen bereits mit dem klinischen Verdacht einer CTEPH zugewiesen sind, eignen sich aber noch nicht dazu, im breiten Screening für CTEPH eingesetzt zu werden.

CTEPH-Patient:innen profitieren von einer frühzeitigen Diagnosestellung⁷. Um die Früherkennung weiter zu verbessern, wäre es sinnvoll, nichtinvasive Screeningmethoden für pulmonale Hypertonien weiter zu erforschen und klinisch zu etablieren. Sollten einfache, nicht-invasive Untersuchungstechniken kostengünstig und mit überschaubarem Arbeitsaufwand Hinweise auf das Vorliegen einer CTEPH liefern, könnte bei Risikopatient:innen frühzeitig eine dedizierte Diagnostik und ggf. entsprechende Therapie initiiert werden.

4.4.2 Potenzial der Echo- und Elektrokardiografie zur Früherkennung

Die Echo- und Elektrokardiografie eignen sich beide unter anderem dazu, eine RV-Belastung, wie sie im Verlauf einer CTEPH auftritt, abzubilden. Beide Verfahren sind bereits als frühe Schritte in der PH-Diagnostik der entsprechenden Leitlinie³ empfohlen, breit zugänglich und kostengünstig.

4.4.2.1 Echokardiografie

Echokardiografische Parameter können genutzt werden, um die Wahrscheinlichkeit einer PH zu evaluieren³. In diese Entscheidungsfindung fließen Parameter ein, deren Bestimmung und Beurteilung hohe Expertise des/der Untersucher:in verlangen (vgl. *Tabellen 7 und 8*).

Tabelle 7: Echokardiografische Parameter zur Evaluierung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pulmonalen Hypertonie.

Rückstromgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe in m/s	Vorliegen anderer echokardiografischer „PH-Zeichen“ (Tabelle 8)	Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie
$\leq 2,8$ oder nicht bestimmbar	Nein	Niedrig
$\leq 2,8$ oder nicht bestimmbar	Ja	Mittel
2,9 – 3,4	Nein	
2,9 – 3,4	Ja	Hoch
3,4	Nicht notwendig	

Ein „Ja“ ist gegeben, wenn Kriterien aus mindestens zwei der Spalten A, B oder C in der untenstehenden Tabelle 8 zutreffend sind³. PH-Zeichen = Zeichen für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie.

Tabelle 8: Ergänzende echokardiografische Parameter.

A: Ventrikel	B: Pulmonalarterie	C: VCI und rechtes Atrium
Verhältnis der Ventrikeldurchmesser (Rechts/Links, basal gemessen) $> 1,0$	Doppler Beschleunigung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt $> 105\text{ms}$ und/oder mittersystolische Einwölbung	Durchmesser der VCI $> 21\text{mm}$ mit vermindertem inspiratorischem Kollaps ($<50\%$ bei forcierter-, oder $<20\%$ bei leichter Inspiration)
Abflachen des intraventrikulären Septums (linksventrikulärer exzentrischer Index $> 1,1$ in Systole und/oder Diastole)	Frühdiaastolische pulmonale Rückstromgeschwindigkeit $> 2,2\text{m/s}$	Endsystolische Fläche des rechten Atriums $> 18\text{cm}^2$
	Durchmesser der Pulmonalarterie $> 25\text{mm}$	

Ergänzende echokardiographische Zeichen zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie zu obenstehender Tabelle 7. VCI=Vena cava inferior.

Computergestützte Systeme wie „Machine Learning“ oder „Artificial Intelligence“ (AI) könnten künftig assistierend in der Beurteilung echokardiografischer Untersuchungen genutzt werden. Leha et al. haben diesen Ansatz untersucht und echokardiografische Parameter von 90 Patient:innen genutzt, um fünf verschiedene „Machine Learning“- oder AI-Systeme zu trainieren¹¹⁴. Die verwendeten Daten stammen von Patient:innen, denen der mPAP innerhalb von 24 Stunden sowohl invasiv im Rechtsherzkatheter gemessen als auch nichtinvasiv durch Echokardiografie geschätzt wurde. Die Algorithmen schätzen

den mPAP automatisch anhand der echokardiografischen Rohdaten. Die Ergebnisse wurden mit der Referenzmessung aus dem Rechtsherzkatheter verglichen. Die untersuchten Algorithmen erzielten eine Genauigkeit zwischen 0,82 und 0,85, Sensitivität zwischen 0,86 und 0,95 und Spezifität zwischen 0,40 und 0,67. Sie waren damit vergleichbar zu dem etablierten Algorithmus von Auden et al.

Weiterer technischer Fortschritt auf dem Gebiet der computergestützten Auswertung medizinischer Daten verspricht hier künftig eine weitere Verbesserung der oben beschriebenen Techniken. So generierte Algorithmen unterstützen die Interpretation von echokardiografischen Parametern, können diese aber nicht selbst generieren. Dennoch können sie durch einfache Updates in die Systemsoftware der Ultraschallgeräte implementiert werden und Untersucher:innen künftig bei ihrer Entscheidungsfindung unterstützen. Denkbar wäre, dass dadurch eine größere Zahl an Untersucher:innen valide Aussagen bezüglich des Vorhandenseins einer CTEPH treffen kann.

4.4.2.2 Elektrokardiografie

Im Verlauf der Erkrankung führt der erhöhte pulmonalarterielle Druck zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels. Die Zunahme an Herzmuskelgewebe resultiert in einem höheren summierten Erregungspotenzial. Dies kann durch ein EKG abgebildet werden¹¹⁵.

Sawada et al. konnten in einer EKG-basierten Massenuntersuchung japanischer Kinder zeigen, dass eine IPAH bereits in einer asymptomatischen Phase erkannt werden kann^{115,116}. Bei PH veränderte EKG-Parameter umfassen die p-Amplitude in Ableitung II, die p-Dauer, die Ruhfrequenz, den rechtsventrikulären Sokolow-Lyon-Index und die QRS-Dauer^{115,117}. Mit voranschreitendem Krankheitsstadium nimmt die Anzahl der nachweisbaren Parameter zu. Ebenfalls zeigt sich eine progrediente Ausprägung der Parameter im Verlauf. In der zugrundeliegenden Studie von Tonelli et al. wurden zusätzlich die letzten, vor einem Versterben angefertigten, EKGs von PH-Patient:innen gesichtet. Keines dieser EKGs zeigte einen unauffälligen Befund^{115,118}.

In einer Studie mit 41 CTEPH-Patient:innen, die mit BPA behandelt wurden, konnten Pilka et al. nachweisen, dass EKG-Marker rechtsventrikulärer Belastung nach der Therapie abnehmen. Der Abfall des PVR, der auch in der Kohorte dieser Arbeit

beschrieben ist, korreliert mit einer Veränderung der QRS-Achse, des Verhältnisses der R- und S-Zacke in V_5 , und den Amplituden der p-Welle in Ableitung II und III sowie der S-Zacke in den I, V_5 und V_6 ^{115,119}. Kovacs et al. konnten zeigen, dass die Genauigkeit des EKGs in der Detektion von PH signifikant verbessert werden kann, wenn weitere Parameter hinzugenommen werden. In ihrer Studie wurden zusätzlich das NT-proBNP, die arterielle Sauerstoffsättigung und die WHO-Klasse berücksichtigt^{115,120}.

Oben zusammengefasste Studien zeigen, dass die Elektrokardiografie schon jetzt zur Verlaufskontrolle kardialer Belastung in CTEPH genutzt werden kann. Sie bietet vielversprechendes Potenzial in der Früherkennung von PH. Künftig könnten die nichtinvasiven Untersuchungsmethoden EKG und Echokardiografie mit Biomarkern wie NT-proBNP und Pappalysin-1 kombiniert werden und somit früher Hinweise auf das Vorliegen einer CTEPH liefern.

4.4.3 Abbildung CTEPH-spezifischer Prozesse in der diagnostischen Abklärung

Wie oben beschrieben, zielen aktuelle wie künftige Ansätze in der CTEPH-Diagnostik auf eine anatomisch-physiologische Darstellung ab. Damit detektieren die Methoden Veränderungen des pulmonalarteriellen Systems, inklusive RV, die eine CTEPH definieren, bzw. aus ihr resultieren, stellen aber keine ihr zugrundeliegenden Prozesse dar. Dies verbunden mit der Tatsache, dass sie aktuell, insbesondere im ambulanten Bereich, schwer zugänglich sind, bestärkt den Bedarf an nichtinvasiven Markern, die bei CTEPH eingesetzt werden können.

Für Biomarker mit oben beschriebenen Eigenschaften sind vielfältige Anwendungsgebiete denkbar. So könnten sie als Screeningmarker zur Früherkennung, aber auch bei einem vorliegenden klinischen Verdacht zur Differenzierung zwischen CTEPH und Nicht-CTEPH genutzt werden. Auch könnten sie zur Evaluierung der Krankheitsschwere und damit zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist das Enzym Pappalysin-1 in Prozessen vorbeschrieben, die den zugrundeliegenden Pathomechanismen bei CTEPH ähneln. Die vorliegende Arbeit vergleicht Konzentrationen des Pappalysin-1 in einer CTEPH- und einer PH-Kontrollgruppe sowie in CTEPH-Kohorten vor und nach Therapie und exploriert somit Anwendungsoptionen zur Therapieevaluation sowie der Unterscheidung zwischen CTEPH und Nicht-CTEPH.

4.5 Pappalysin-1

4.5.1 Erstbeschreibung und Nomenklatur

Lin et al. beschrieben 1974 erstmals vier Proteine, die in hoher Konzentration im Plasma von Frauen im dritten Trimester der Schwangerschaft gemessen wurden, darunter das „Pregnancy-associated Plasma Protein A“ (PAPP-A)³¹. Die Bezeichnung „Insulin-like Growth Factor Binding Protein-4 Protease“ (IGFBP-4ase) ist eine funktionelle Beschreibung desselben Proteins. Inzwischen wird international die Bezeichnung „Pappalysin-1“ empfohlen^{121,122}.

4.5.2 Wirkmechanismus

Pappalysin-1 katalysiert die enzymatische Spaltung von IGFBP-2, IGFBP-4 und IGFBP-5^{33,123–125}. Durch diese Spaltung erhöht sich lokal die Bioverfügbarkeit von IGF. Die Spaltprodukte der IGFBP, die N- und C-Domänen, besitzen eine niedrige Bindungsaffinität zu IGF^{123,126}. In Gegenwart von IGF-1 oder -2 ist die katalytische Aktivität des Pappalysin-1, am ehesten durch einen Wandel der Substratkonformation, gegenüber IGFBP-2 und -4 deutlich erhöht, gegenüber IGFBP-5 um etwa ein Drittel reduziert^{123–125,127,128}. Es kann neben Endothelzellen u.a. von Granulosazellen, Endometriumzellen und glatten Muskelzellen sezerniert werden^{123,129–131}.

Die proteolytische Aktivität des Pappalysin-1 wird durch das „Eosinophil Major Basic Protein“ (pro-MBP) und die Stanniocalcine-1 und -2 (STC1 und STC2) gehemmt^{123,132}. Es bindet über Glykosaminoglykane an der Oberfläche seiner Zielzellen¹³³. Eine Blockierung der Signalkaskade im Tierversuch zeigte keine Veränderung der systemischen Serumkonzentration von IGF^{134,135}. Dies suggeriert, dass Pappalysin-1 als Regulator der lokalen, jedoch nicht der systemischen, Bioverfügbarkeit von IGF fungiert. Unabhängig von der Beeinflussung des IGF-Systems sind andere Wirkweisen des Pappalysin-1 denkbar, jedoch bisher nicht näher beschrieben¹²³.

4.5.3 Insulin-like Growth Factors (IGFs)

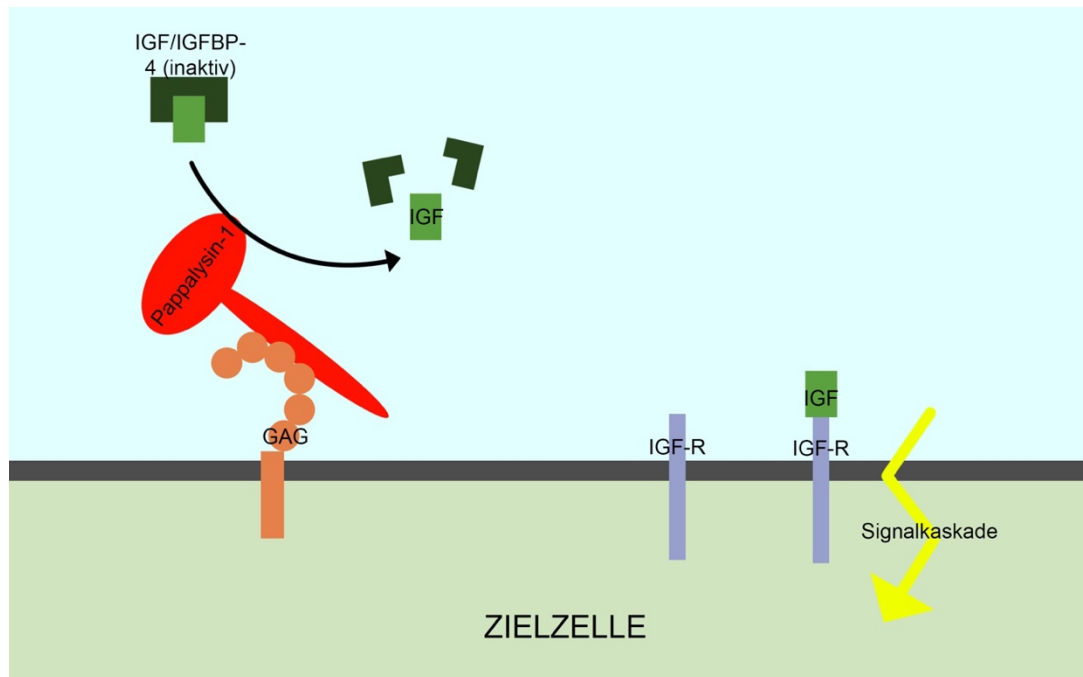
IGFs sind dem Insulin strukturell ähnliche Proteine, die eine Vielzahl an Wachstumsprozessen beeinflussen. Sie wirken endokrin-hormonell oder auto- bzw. parakrin und stimulieren Zellwachstum und -differenzierung¹³⁶. Ein Einfluss des IGF-

Systems ist in vielen Krankheitsbildern, darunter Adipositas, Diabetes, Atherosklerose, KHK und verschiedenen Tumoren, beschrieben¹³⁷. Es fördert Entzündungsprozesse, Anti-Apoptose und Proliferation in Endothel- und glattem Muskelgewebe^{138,139}.

IGF-1 und -2 binden an den IGF-1-Rezeptor (IGF1R), der, mit Ausnahme der Hepatozyten, auf fast allen Säugetierzellen exprimiert wird¹⁴⁰. Durch einen positiv regulatorischen Einfluss durch Somatotropin wird IGF-1 von der Leber sezerniert. Es ist daher ein bedeutender Vermittler postnatalen Wachstums, vor allem vor und während der Pubertät^{141,142}. In der Regel liegt es gebunden an eines von sechs bisher bekannten spezifischen Bindungsproteinen, den IGFBP, vor. Diese besitzen eine ähnliche oder höhere Affinität zum IGF als der IGF1R. Sie üben daher eine herausragende Rolle in der Regulation der systemischen und lokalen Bioverfügbarkeit an IGF aus¹⁴⁰.

Yang et al. konnten zeigen, dass IGF-1 im Mausmodell neonataler, Hypoxie bedingter pulmonaler Hypertonie hochreguliert ist. Kulturen von Endothel- und glatten Muskelzellen, die unter sauerstoffarmen Bedingungen gezüchtet wurden, zeigten erhöhte Expression an IGF-1. In den Lungen neonataler Mäuse, die einer Hypoxie ausgesetzt waren, konnten sie eine IGF-1 abhängige Aktivierung des AKT-Signalweges nachweisen¹⁴³. Dieser verarbeitet extrazelluläre Signale bezüglich Überlebens und Wachstum einer Zelle¹⁴⁴. Weiter zeigten sie, dass eine Inhibierung des IGF-1/AKT-Signalweges die RV-Hypertrophie und den pulmonalvaskulären Umbau vermindert¹⁴³.

Abbildung 25: Pappalysin-1 vermittelter IGF-Signalweg an der Zelloberfläche (nach¹²³).



IGF = *Insulin-like Growth Factor*, *IGF-R*=*IGF-Rezeptor*, *IGFBP-4*=*IGF-Binding-Protein-4*, *GAG*=*Glykosaminoglykan*.

4.5.4 Pappalysin-1 in der Gynäkologie

Physiologisch steigt die Pappalysin-1-Konzentration von der siebten Schwangerschaftswoche bis zur Geburt kontinuierlich an und sinkt innerhalb weniger Tage nach der Geburt auf Normwerte^{48,137}. Seit den 90er Jahren wird Pappalysin-1 als Bestandteil von Screeningverfahren eingesetzt, um schwangere Frauen im ersten Trimester hinsichtlich des Risikos einer Aneuploidie zu testen^{32,37}. Es zeigt hierbei besonders gute Eigenschaften zur Detektion von Trisomie 21 und 18³². Niedrige Pappalysin-1-Konzentrationen gehen hierbei mit einem erhöhten Risiko einher^{32,37}.

Die Studienlage hinsichtlich der Eignung, andere Schwangerschaft- oder Geburtskomplikationen vorherzusagen, ist inhomogen. Es existieren sowohl Studien, die eine Assoziation zwischen Pappalysin-1-Konzentrationen und dem Vorliegen von „Small for Gestational Age“ (SGA) Föten, schwangerschaftsassozierten Hypertonien, vorzeitigen Entbindungen, Spontanaborten und Totgeburten suggerieren und solche, die keinen Zusammenhang zeigen³⁷. Ein Einfluss von Pappalysin-1 auf oben genannte Krankheitsbilder ist demnach nicht abschließend geklärt.

4.5.5 Pappalysin-1 in COPD

Talay et al. haben Pappalysin-1 2016 in einer Kohorte von 75 männlichen COPD-Patienten gemessen und mit einer gesunden, ebenfalls männlichen, Kontrolle verglichen. In ihren Messungen zeigte sich eine signifikant höhere Pappalysin-1 Konzentration in der COPD-Gruppe. Interessanterweise waren die Konzentrationen bei Patienten im COPD-Stadium I oder II signifikant höher als in den Stadien III und IV. Die Autoren spekulieren, dass in frühen Krankheitsstadien einer COPD Reparaturmechanismen aktiv sein könnten, in denen Pappalysin-1 regulatorisch wirkt¹⁴⁵.

4.5.6 Bedeutung im kardiovaskulären System

4.5.6.1 Pappalysin-1 und Atherosklerose

Bayes-Genis et al. demonstrierten 2001 erhöhte Konzentrationen von Pappalysin-1 in instabilen Plaques verstorbener KHK-Patient:innen. In stabilen Plaques konnten sie keine erhöhte Expression nachweisen. Hieraus resultierend stellten sie die Hypothese auf, dass Pappalysin-1 als prädiktiver Marker für Patient:innen mit atherosklerotischer KHK genutzt werden könnte. Sie waren damit die ersten, die eine Assoziation von Pappalysin-1 und kardiovaskulären Krankheitsbildern beschrieben¹⁴⁶.

Im selben Jahr zeigten sie in vitro, dass Pappalysin-1 in glatten Gefäßmuskelzellen von Menschen und Schweinen exprimiert wird. Dieselbe Studie beschreibt, dass Pappalysin-1 in vivo bei jenen Patient:innen deutlich vermehrt freigesetzt wird, bei denen es nach Ballondilatation im Rahmen einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) zu einer neointimalen Hyperplasie gekommen war. Es spiegelt daher möglicherweise vaskuläre Umbauprozesse wider¹³⁰. Zudem konnten Aso et al. eine Korrelation zwischen Pappalysin-1 und der Intimadicke der A. carotis, einem frühen Indikator atherosklerotischer Veränderungen, feststellen¹⁴⁷.

4.5.6.2 Pappalysin-1 in der koronaren Herzkrankheit

In KHK-Patient:innen mit und ohne ST-Streckenhebungen im EKG finden sich erhöhte Konzentrationen an Pappalysin-1^{145,148}. Lund et al. konnten Pappalysin-1 in Patient:innen mit akutem Koronarsyndrom (Acute Coronary Syndrome, ACS) nachweisen, bei denen keine Dynamik des Troponin I vorlag¹⁴⁹. Iversen et al. zeigten, dass Pappalysin-1 nach akutem Myokardinfarkt zeitlich früher ansteigt als Troponin T und die Creatin-Kinase vom Myokardtyp (CK-MB)¹⁵⁰. Diese Erkenntnisse wurden 2013 durch eine von Li et al.

durchgeführte Meta-Analyse bestätigt. Sie legt nahe, dass Pappalysin-1 ein unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität (7 Studien, 6456 Fälle, RR: 1.78, 95% KI: 1.33-2.40) und kardiovaskuläre Ereignisse ist (4 Studien, 4347 Fälle, RR: 1.58, 95% KI: 1.19-2.11)⁴¹.

4.5.6.3 Pappalysin-1 in der akuten Lungenembolie

Berk et al. haben Pappalysin-1 2013 als potenziellen Biomarker für LE untersucht. Sie bestimmten Pappalysin-1 in einer Kohorte von 53 Patient:innen, die sich mit dem akuten Verdacht einer Lungenembolie im Klinikum der Cumhuriyet Universität in der Türkei vorstellten. Bei 24 dieser Patient:innen konnte eine LE in der CT nachgewiesen werden, bei 29 nicht. Pappalysin-1 wurde in beiden Gruppen gemessen. Es konnte kein Unterschied der Konzentrationen festgestellt werden. Pappalysin-1 eignet sich daher nicht als diagnostischer Biomarker für akute Lungenembolien¹⁵¹.

4.5.6.4 Pappalysin-1 im knock-out-Mausmodell

Um den Einfluss von Pappalysin-1 auf das Gefäßsystem zu untersuchen, haben Harrington et al. 2007 drei Mausmodelle gezüchtet und mit dem Wildtyp verglichen: Apolipoprotein-E-knock-out (ApoE-KO), Pappalysin-1-KO und ApoE/Pappalysin-1-KO^{41,152}.

ApoE-knock-out Mäuse sind ein etabliertes Modell für Atherosklerose⁴¹. Verglichen zum ApoE-knock-out Modell zeigten Mäuse, in denen beide Gene deaktiviert waren, um 70-80% verminderte Ausprägung der Atherosklerose. Die absolute Anzahl an beobachteten Läsionen war dabei zwischen den Modellen vergleichbar. Läsionen des KO/KO-Modell verblieben in frühen Stadien einer Atherosklerose, wohingegen das ApoE-KO-Modell im Krankheitsverlauf progredient verlief¹⁵².

In Wildtyp-Mäusen sind thrombotische Ereignisse bei zugrundeliegender Atherosklerose eine der Haupttodesursachen¹⁵³. Konträr hierzu konnten Conover et al. in Pappalysin-1-KO Mäusen in ihrer gesamten Lebensspanne keine atherosklerotischen Ereignisse feststellen^{41,153}. Interessanterweise findet in Pappalysin-1-KO-Mäusen keine Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen statt^{41,154}.

Die beschriebenen Studien belegen eine Assoziation von Pappalysin-1 zu Veränderungsprozessen der Gefäßwand. Der zugrundeliegende Mechanismus ist dabei bisher ungeklärt. Besonders die Korrelation zur Intimadicke¹⁴⁷ sowie die fehlende Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen in Pappalysin-1-KO-Mäusen¹⁵⁴ sind im Kontext der CTEPH interessant und bieten theoretische Ansätze, warum in CTEPH-Patient:innen erhöhte Pappalysin-1 Konzentrationen feststellbar sind.

4.5.6.5 Beeinflussung durch Heparin

Jespersen et al. haben 2015 untersucht, welchen Einfluss Heparin auf Konzentrationen von Pappalysin-1 hat. Sie applizierten 25 Patient:innen unfraktioniertes Heparin und bestimmten daraufhin die Konzentrationskinetik des Pappalysin-1 im zeitlichen Verlauf. Die Patient:innen waren verschiedenen Alters, alle gesund und entweder Männer oder nicht schwangere Frauen. Bei allen Patient:innen wurde nach der Heparingabe ein Anstieg des Pappalysin-1 festgestellt. Die Werte normalisierten sich innerhalb von 120 Minuten, was annähernd der Halbwertszeit von unfraktioniertem Heparin entspricht¹⁵⁵. Die Autor:innen werten dies als Hinweis für eine gegenseitige, kompetitive Hemmung. Denkbar wäre eine Konkurrenz um Glykosaminoglykane der Zelloberfläche oder ein gemeinsamer Rezeptor an der Gefäßwand. Beide Szenarien würden dazu führen, dass Heparin an die gemeinsame Zielstruktur bindet, dort das Pappalysin-1 verdrängt und so zu einer Freisetzung ins Blut führt¹⁵⁵. In der vorliegenden Arbeit werden die Blutproben vor einer Umstellung der häuslichen Medikation, also vor einer möglichen Heparingabe, entnommen. Eine so geartete Beeinflussung der in dieser Arbeit vorliegenden Messergebnisse ist somit durch die Methodik des Studiendesigns unwahrscheinlich.

4.5.7 Potenzial des Pappalysin-1 in der Krebstherapie

Das oben beschriebene IGF-System ist komplex und übt regulatorischen Einfluss auf viele Signalwege aus^{35,156}. Es ist in der Entwicklung und dem Wachstum verschiedener epithelialer Tumorentitäten, darunter Ovarial-, Mamma- und Lungenkarzinome, vorbeschrieben^{35,36}. Als potenzielles Ziel medikamentöser Tumorthapien wurde daher zunächst versucht, den IGF-Signalweg direkt zu unterdrücken. Obwohl der theoretische Ansatz vielversprechend schien, zeigten diese Studien keine Ergebnisse^{35,156}. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der IGF-Signalweg nicht spezifisch genug auf das Tumorgewebe wirkt und eine Inhibition hier auch andere, physiologische Prozesse einschränkt. Tumorgewebe, das mit einer hohen Expression von Pappalysin-1 einhergeht,

könnte diesem Ansatz aber indirekt durch Inhibierung des Pappalysin-1 zugänglich sein³⁵.

Im experimentellen Setting konnten Tanaka et al. zeigen, dass das künstliche Herunterregulieren von Pappalysin-1 mRNA den IGF-Signalweg und das Wachstum von Ovarialkarzinomen hemmt. In vivo gehen erhöhte Pappalysin-1-Konzentrationen zudem mit einer vermehrten Metastasierungsrate einher¹⁵⁷. Vergleichbare Ansätze und Ergebnisse wurden im Kontext von Lungentumoren erzielt³⁵: Bulut et al. wiesen 2009 erhöhte Pappalysin-1-Spiegel im Blut von Lungenkrebspatient:innen nach. Sie zeigten so, dass eine lokal im Tumorgewebe erhöhte Expression auch mit erhöhten systemischen Konzentrationen an Pappalysin-1 einher gehen kann^{35,158}. Lokal wirksames Pappalysin-1 scheint das Tumorwachstum zu fördern; in Tumoren mit erhöhter Aktivität des Pappalysin-1 codierenden Gens wurde eine erhöhte Differenzierungsrate festgestellt, wenn Pappalysin-1 gleichzeitig auch sezerniert wird. In Tumoren mit erhöhter Genaktivität ohne Sekretion wird hingegen ein vermindertes Tumorwachstum beobachtet^{35,159}. Weiterhin konnten Mikkelsen et al. 2014 in vivo zeigen, dass die genetische Hemmung von Pappalysin-1 mit einem verzögertem Tumorwachstum assoziiert ist. Im Tiermodell konnten sie ihre Ergebnisse weiter bestätigen: Durch die wöchentliche, intraperitoneale Injektion von mAb-PA konnten im Mausmodell ein vermindertes Wachstum sowie geringere Aktivitäten der IGFBP-4 Proteolyse und des IGF-Signalweges festgestellt werden¹⁶⁰.

Diese Studienergebnisse zeigen den Zusammenhang zwischen Pappalysin-1 und dem Wachstum einiger Tumorentitäten eindrücklich. Besonders interessant ist dies im Kontext neuer Ansatzpunkte für medikamentöse Therapien. Obwohl die beschriebenen Versuche mit Pappalysin-1-Antikörpern noch in einem experimentellen Stadium sind, könnten sie künftig einen vielversprechenden Ansatz bieten. Theoretisch ist dieser auch auf die medikamentöse Therapie der CTEPH übertragbar. Hierfür müssten allerdings weitere Erkenntnisse über Pappalysin-1 in CTEPH gewonnen und hinreichend experimentelle und klinische Studien durchgeführt werden.

4.6 Beantwortung der Fragestellungen

1. Ist die Konzentration von Pappalysin-1 im peripheren Blut von CTEPH-Patient:innen gegenüber dem in der Literatur beschriebenen Normbereich verändert?

In dieser Arbeit selbst wurde kein Vergleich zu gesunden Proband:innen durchgeführt. Die Pappalysin-1-Konzentration der CTEPH-Patient:innen betrug zur Baseline 13,8 (11,0-18,6) mU/l. Die herstellende Firma des verwendeten ELISA-Tests gibt für eine Referenzgruppe von 100 gesunden Männern oder gesunden, nicht-schwangeren Frauen einen Median von 10,0 mU/l an. 95% der Hersteller-Referenzgruppe lagen bei Werten < 14,0 mU/l. Dies legt nahe, dass die in dieser Arbeit gemessenen Konzentrationen von Pappalysin-1 im peripheren Blut von CTEPH-Patient:innen gegenüber Gesunden erhöht sind.

2. Zeigen sich Unterschiede in der Pappalysin-1-Konzentration nach interventioneller oder chirurgischer Therapie?

Bei den CTEPH-Patient:innen dieser Arbeit zeigen sich sowohl nach pulmonaler Ballonangioplastie als auch nach pulmonaler Endarteriektomie signifikant niedrigere Pappalysin-1-Spiegel. Diese Beobachtung bestätigt sich ebenfalls, wenn man die Patient:innen geschlechtergetrennt voneinander betrachtet.

3. Gibt es Zusammenhänge zwischen der Pappalysin-1-Konzentration und etablierten diagnostischen Markern, die hämodynamische Veränderungen im Lungenkreislauf darstellen?

Weder vor noch nach Therapie konnte eine Korrelation zwischen Pappalysin-1 und dem mPAP, dem PVR oder der TAPSE festgestellt werden. Über den Verlauf der BPA-Therapiesitzungen hinweg zeigt sich ein langsamer, stetiger Abfall des Pappalysin-1. Erst nach der vierten Intervention lässt sich, verglichen mit der Ausgangsmessung, eine signifikant niedrigere Konzentration feststellen. Das NT-proBNP hingegen zeigt direkt nach der ersten Intervention einen signifikanten Abfall. Dies bestärkt weiter die Annahme, dass Pappalysin-1 nicht direkt mit der hämodynamischen Veränderung in CTEPH assoziiert ist.

4. Wie ist die Eignung von Pappalysin-1 als Biomarker zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von CTEPH zu werten?

Das Potenzial von Pappalysin-1 als diagnostischer Biomarker für CTEPH muss differenziert betrachtet werden. Wie beschrieben, lassen sich in einer Vielzahl kardiovaskulärer Krankheitsbilder erhöhte Konzentrationen des Markers feststellen. CTEPH besitzt, verglichen zu den Krankheitsbildern, in denen Pappalysin-1 als potenzieller Biomarker vorbeschrieben ist, eine niedrige Inzidenz. Dies legt nahe, dass Pappalysin-1 kein Marker für krankheitsspezifische Prozesse bei CTEPH ist. Zudem ist Pappalysin-1 physiologisch während des Körperwachstums und der Schwangerschaft erhöht. Somit wäre ein Pappalysin-1 Test bei Kindern, Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter theoretisch anfällig für falsch positive Testergebnisse.

Verglichen mit der Kontrollgruppe in dieser Arbeit zeigt sich eine nicht-signifikante Tendenz dazu, dass Pappalysin-1 in CTEPH erhöht ist ($p = 0,051$). Ein Vergleich größerer Kohorten könnte möglicherweise einen signifikanten Unterschied zeigen. Mit den vorliegenden Ergebnissen kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass Pappalysin-1 als Biomarker bei dem klinischen Verdacht einer CTEPH sicher zwischen CTEPH und Nicht-CTEPH trennen könnte.

Als alleiniger Biomarker eignet sich Pappalysin-1 zurzeit nicht, um zuverlässige Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CTEPH zu treffen. Pappalysin-1 könnte aber in Screening-Tests genutzt werden, die mehrere Blut- und Testwerte berücksichtigen. Insbesondere da es scheinbar bisher nicht berücksichtigte Aspekte des Pathomechanismus einer CTEPH widerspiegelt, könnte es dazu beitragen, die diagnostische Abklärung pulmonaler Hypertonien zu erleichtern.

5 Fazit

Die Pathophysiologie CTEPH ist nicht abschließend geklärt. Nachgewiesen ist jedoch, dass sie multiple Aspekte umfasst. Hierunter zählen entzündliche und proliferative Vorgänge, die zur Ausbildung proximaler Obstruktionen der Pulmonalarterien sowie einer sekundären Mikrovaskulopathie führen. Der erhöhte Widerstand führt zu einem Remodeling des RV und im Verlauf zu dessen Insuffizienz^{3,7,14}.

Pappalysin-1 steigert die lokale Bioverfügbarkeit von IGF und aktiviert damit die IGF-Signalkaskade¹²³. Diese vermittelt in verschiedenen Geweben Entzündungsprozesse, Anti-Apoptose und Proliferationsprozesse. Endothel- und glattes Muskelgewebe ist in diesem Kontext beschrieben^{138,139}. Yang et al. konnten im Tiermodell nachweisen, dass die IGF-1 Expression bei neonataler pulmonaler Hypertonie in Endothel- und glatten Muskelzellen erhöht ist^{143,161}. Pappalysin-1 ist zudem mit der Entwicklung atherosklerotischer Plaques und deren Instabilität assoziiert, was durch den positiv-regulatorischen Einfluss auf das IGF-System erklärbar ist¹⁵². Es ist zudem als potenzieller Biomarker für Herzinsuffizienz und Prozesse der Neovaskularisierung vorbeschrieben^{37,40}. Somit finden sich multiple Überschneidungen zwischen bekannten Aspekten des Pathomechanismus bei CTEPH und Biomechanismen, die durch Pappalysin-1 beeinflusst werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit suggerieren eine erhöhte Expression von Pappalysin-1 im peripheren Blut von CTEPH-Patient:innen. Nach Therapie mit beiden etablierten Behandlungsmethoden, der PEA und BPA, sinken die Werte signifikant ab. Über die einzelnen Sitzungen der BPA hinweg zeigt sich ein kontinuierlicher, langsamer Abfall. Verglichen mit den Markern der hämodynamischen Veränderung lässt sich kein Zusammenhang feststellen.

Pappalysin-1 könnte aus oben genannten Gründen ein Indikator für den chronischen Gefäßumbau in CTEPH sein. Aus den Messwerten dieser Arbeit lässt sich jedoch kein spezifischer Zusammenhang zwischen Pappalysin-1 und CTEPH, bzw. der Krankheitsschwere, feststellen. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ergibt sich demnach keine Anwendungsmöglichkeit für Pappalysin-1 als alleinigen Biomarker in der Diagnostik oder Verlaufskontrolle einer CTEPH. Studien mit größeren Kohorten,

möglicherweise mit verschiedenen Formen pulmonaler Hypertonien, könnten hier weitere Einsichten liefern.

Pappalysin-1 ist ein vielversprechendes Ziel weiterer Forschung, besonders hinsichtlich des nicht-hämodynamischen Aspektes des Krankheitsbildes, der in der aktuellen Diagnostik und Verlaufskontrolle bei CTEPH kaum Beachtung findet. Zusätzlich ist der IGF-Signalweg in verschiedenen Tumorentitäten beschrieben. Pappalysin-1 wird aktuell als Zielprotein medikamentöser Chemotherapien erforscht³⁶. Dieser Ansatz könnte möglicherweise auch bei der Behandlung der CTEPH Beachtung finden.

Die vorliegende Studie wurde mit einer kleinen Kohorte durchgeführt und erlaubt keine definitiven Kausalschlüsse. Sie ist jedoch die erste, die Pappalysin-1 in CTEPH beschreibt und hier eine Assoziation nahelegt. Die oben genannten, vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten des Pappalysin-1 in CTEPH bestärken weitere Forschungsvorhaben zur potenziellen klinischen Anwendung von Pappalysin-1 als Biomarker oder sogar als Zielprotein medikamentöser Therapien bei CTEPH.

6 Limitationen

Die Kohorte BioCTEPH des Kerckhoff-Biomarkerregisters, aus der die vorliegende Analyse hervorgeht, sammelt Daten und Bioproben von Patient:innen mit dem klinischen Verdacht einer CTEPH, bzw. von CTEPH-Patient:innen im zeitlichen Verlauf einer Therapie an der Kerckhoff-Klinik. Ein Einschluss in das Register hat keinen Einfluss auf Therapieentscheidungen. Diese Arbeit entspricht daher einer Kohortenstudie.

Das Register ist ein über mehrere Jahre angelegtes Forschungsprojekt, in dessen Rahmen es zu Fluktuation der beteiligten Personen und damit assoziierten untersucherabhängigen Unterschieden in der Datenverwaltung oder Erhebung klinischer Parameter kommen kann. Um diesen Fehler zu minimieren, wird nach klinik- und institutsinternen „Standard Operation Procedures“ gearbeitet.

Eine Kohorte dieser Arbeit sind Patient:innen, die mit BPA behandelt wurden. Die BPA wird in Deutschland seit 2013 durchgeführt. Die genauen Therapiealgorithmen wurden zwischenzeitlich angepasst. Die ersten Patient:innen dieser Arbeit wurden 2014 eingeschlossen. Die Prozedur wurde daher nicht bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patient:innen nach einem für die Studie standardisierten Schema durchgeführt.

Pappalysin-1 wurde in dieser Studie nicht in einer gesunden Kontrolle gemessen. Sämtliche Bezüge zu Normwerten beziehen sich dadurch auf in der Literatur angegebene Werte. Ein statistischer Test hinsichtlich Signifikanzniveaus ist nicht möglich.

Aufgrund ihrer geringen Kohortengröße eignet sich die vorliegende Arbeit ausschließlich zur Generierung von Hypothesen. Definitive Aussagen zur Rolle von Pappalysin-1 in CTEPH sind aufgrund des nichtexperimentellen Studiendesigns nicht möglich. Jedoch entstammt die vorliegende Studie aus einer der größten Biodatenbanken an CTEPH-Patient:innen und ist nach unserem besten Wissen die erste, die Pappalysin-1 in diesem Kontext untersucht.

7 Zusammenfassungen

7.1 Deutsche Zusammenfassung

Eine CTEPH entsteht in der Regel infolge einer Lungenembolie, bei der das thromboembolische Material unvollständig aufgelöst und im Verlauf fibrotisch umgebaut wird. Inflammation, Neovaskularisierung und kardiales Remodeling sind bekannte Säulen des Pathomechanismus. Hierdurch kommt es zu einer Verengung der pulmonalen Strombahn. Der dadurch erhöhte Gefäßwiderstand führt in der Folge zu einer pulmonalen Hypertonie. Laborchemische Biomarker wie das NT-proBNP reflektieren die kardialen Implikationen der hämodynamischen Beeinträchtigung bei pulmonalen Hypertonien. Der Krankheit zugrundeliegende Prozesse werden hierdurch nicht abgebildet. Pappalysin-1 ist in verschiedenen kardialen und vaskulären Pathologien vorbeschrieben. Pappalysin-1 Serumkonzentrationen könnten daher auch bei CTEPH verändert sein.

In der vorliegenden Arbeit wurden 183 Patient:innen, die zur CTEPH-Evaluation an der Kerckhoff-Klinik vorstellig wurden, eingeschlossen. Hiervon wurden 70 interventionell mittels BPA und 55 chirurgisch mittels PEA therapiert. Bei den übrigen 58 Patient:innen wurde der Verdacht auf CTEPH nicht bestätigt; sie dienen als Kontrollgruppe mit verschiedenen Formen pulmonaler Hypertonien. Bei den CTEPH-Patient:innen wurde zusätzlich ein Follow-Up sechs Monate nach BPA und ein Jahr nach PEA durchgeführt. Die Blutproben wurden vor und nach Therapie, sowie in der BPA-Gruppe vor jeder Intervention, abgenommen. Die Pappalysin-1-Konzentrationen wurden im Serum mittels ELISA bestimmt.

Sowohl in der BPA- als auch PEA-Kohorte wurde eine deutliche Verbesserung des klinischen Zustandes festgestellt. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des mPAP und PVR (mPAP: $43,1 \pm 9,7$ zu $27,6 \pm 9,9$ mmHg; $p < 0,001$ und PVR: $6,8 [5,3-9,6]$ zu $3,4 [2,4-4,9]$; $p < 0,001$). Ebenfalls besserte sich die Belastbarkeit der Patient:innen, gemessen an der WHO-Funktionsklasse (BL: I:0/II:25/III:80/IV:20, FU: I:55/II:58/III:10/IV:2). Zur Baseline konnten zwischen der BPA-, PEA- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in der Pappalysin-1-Konzentration festgestellt werden. Zwischen der Pappalysin-1-Konzentration und Markern der pulmonalen Hämodynamik konnten keine Korrelationen festgestellt werden: mPAP ($r=0,12$; $p=0,188$), PVR ($r=0,01$; $p=0,893$), CI ($r=0,02$; $p=0,821$), RAP ($r=-0,06$;

$p=0,596$). In der BPA-Kohorte sank das Pappalysin-1 nach Therapie signifikant von 14,3 (11,2-18,9) IU/L auf 11,1 (9,7-13,3) IU/L ab ($p<0,001$). Ähnliche Ergebnisse wurden in der PEA-Gruppe beobachtet, in der es von 13,5 (9,5-17,5) IU/L auf 11,3 (9,8-13,6) IU/L sank ($p=0,003$).

Pappalysin-1 scheint demnach die klinische Verbesserung der CTEPH-Patienten zu reflektieren, ohne dabei die hämodynamischen Veränderungen der Pulmonalarterien abzubilden. Es könnte demnach ein Marker für Prozesse sein, die der Entstehung einer CTEPH zugrunde liegen. Es wäre jedoch weitere Forschung notwendig, um diese Hypothese zu beweisen und weiter zu explorieren.

7.2 Englische Zusammenfassung (Summary)

Pulmonary hemodynamics are impaired in CTEPH, usually due to unresolved thrombotic material after pulmonary embolism. This leads to a burden on the right heart. Non-invasive biomarkers such as natriuretic peptides representing hemodynamics are valuable tools for the assessment of disease severity. Additionally, biomarkers potentially provide valuable information on disease mechanisms not primarily associated with hemodynamic changes. Pappalysin-1 has been reported to be a biomarker in cardiac and non-cardiac conditions, yet it has not been investigated in CTEPH so far.

The present study included a total of 135 patients scheduled for treatment of whom 70 underwent staged balloon pulmonary angioplasty (BPA) and 55 received treatment via pulmonary endarterectomy (PEA). Additionally, a control group of 58 patients with various forms of pulmonary hypertension was observed. All CTEPH-patients completed a follow-up. Blood samples were collected at baseline and at follow-up in all patients and additionally before every BPA session in the BPA cohort.

The patient's clinical status was improved by BPA as well as PEA. The mPAP and PVR were significantly reduced (mPAP: 43.1 ± 9.7 to 27.6 ± 9.9 mmHg, $p<0.001$; PVR: $6.8 [5.3-9.6]$ to $3.4 [2.4-4.9]$, $p<0.001$) and the WHO functional class was lowered after therapy (BL: I:0/II:25/III:80/IV:20, FU: I:55/II:58/III:10/IV:2). Pappalysin-1 levels did not differ between the BPA, PEA and control patients at baseline as well as after therapy in the CTEPH-patients. Interestingly, Pappalysin-1 levels showed no relevant correlations with pulmonary hemodynamics at baseline: mPAP ($r=0.12$; $p=0.188$), PVR ($r=0.01$;

$p=0.893$), Cardiac index ($r=0.02$; $p=0.821$), right atrial pressure ($r=-0.06$; $p=0.596$). BPA treatment was associated with a significant decrease in Pappalysin-1 levels from 14.3 (IQR 11.2-18.9) IU/L at baseline to 11.1 (IQR 9.7-13.3) IU/L, ($p<0.001$). Similar results were observed in CTEPH patients undergoing PEA with a decrease in Pappalysin-1 levels from 13.5 (IQR 9.5-17.5) IU/L to 11.3 (IQR 9.8-13.6) IU/L, ($p=0.003$).

Pappalysin-1 levels in CTEPH patients decrease significantly after surgical or invasive therapy. As Pappalysin-1 levels are not reflecting pulmonary hemodynamics in CTEPH this biomarker might depict pathomechanisms other than hemodynamic effects of CTEPH like vascular remodeling. Further research on Pappalysin-1 in CTEPH is needed to support such a hypothesis.

8 Abkürzungsverzeichnis

12-MFU	Follow-Up nach 12 Monaten (PEA-Gruppe)
6-MFU	Follow-Up nach 6 Monaten (BPA-Gruppe)
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke
ACP	Antegrade cerebral perfusion
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AFP	Alpha-Fetoprotein
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
β -hCG	Beta-humanes Choriongonadotropin
BioReg	Kerckhoff Biomarkerregister
BL	Baseline (Beobachtungszeitpunkt vor Therapie)
BMI	Body-Mass-Index
BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CI	Cardiac-Index (deutsch: Herzindex)
CK-MB	Creatin-Kinase vom Myokardtyp
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
CTED	Chronisch thromboembolische Krankheit
CTEPD	Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DHOC	Deep hypothermic circulatory arrest
DM	Diabetes Mellitus
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung
ESC	European Society of Cardiology
ERA	Endothelinrezeptorantagonist
ERS	European Respiratory Society
FU	Follow-Up (Beobachtungszeitpunkt nach Therapie)
GS	Gerinnungsstörung
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin(-konzentration)
HZV	Herzzeitvolumen

IGF	Insulin-like growth factor
IGFBP.....	Insulin-like growth factor binding protein
IGF1R.....	IGF-1-Rezeptor
IPAH.....	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
IQR	Interquantilabstand
KHFI.....	Kerckhoff Herzforschungsinstitut
KHK	Koronare Herzkrankheit
KVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
LE	Lungenarterienembolie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mAb-PA	Monoklonale Pappalysin-1 Antikörper
MHH.....	Medizinische Hochschule Hannover
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Widerstand
nl	Nanoliter
Pappalysin-1	Synonym: Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)
PCI.....	Perkutane koronare Intervention
PCWP	Präkapillärer Wedge-Druck
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH.....	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
RAP	Rechtsatrialer Mitteldruck
REDCap	Research Electronic Data Capture
RV	Rechter Ventrikel, rechtsventrikulär
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Widerstand
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TAPSE.....	Tricuspid annular plane systolic excursion
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
V/Q-Scan.....	Ventilations/Perfusions-Verhältnis
VHF	Vorhofflimmern
VHF1a	Vorhofflattern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vWF	Von-Willebrand-Faktor

8 Abkürzungsverzeichnis

WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHO-FK	WHO-Funktionsklasse der Atemnot
WU	Wood units (1 WU = 79,9 dyn*s*m ⁵)
Z.n.	Zustand nach

9 Abbildungsverzeichnis und Bildrechte

Bildrechte: Sofern nicht nachstehend spezifiziert, wurden die Abbildungen durch den Autor, ggf. nach im Text zitierten Arbeiten, angefertigt. Die Abbildungen 1, 2, 3 und 4 sind Eigentum der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim. Sie wurden für diese Arbeit freundlicherweise durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Wiedenroth zur Verfügung gestellt.

Abbildung 1: Befund einer operablen CTEPH in der Pulmonalisangiographie.	2
Abbildung 2: Perfusions-CT bei CTEPH.	5
Abbildung 3: Operationspräparat nach PEA.	7
Abbildung 4: Kontrastmitteldarstellung vor und nach pulmonaler Ballonangioplastie.	8
Abbildung 5: Flussdiagramm des Studienaufbaus.	13
Abbildung 6: Geschlechterverteilung in %.	22
Abbildung 7: Altersverteilung in den Subgruppen.	23
Abbildung 8: Prozentuale Anteile der Subgruppen an den WHO-Funktionsklassen.	28
Abbildung 9: TAPSE in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.	29
Abbildung 10: mPAP in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.	30
Abbildung 11: PVR in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.	30
Abbildung 12: RAP in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.	31
Abbildung 13: PCWP in den Subgruppen.	31
Abbildung 14: Cardiac-Index in den Subgruppen.	32
Abbildung 15: 6-Minuten-Gehstrecke in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.	33
Abbildung 16: NT-proBNP in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up (logarithmiert).	34
Abbildung 17: Dynamik des NT-proBNP über die BPA-Therapiesitzungen.	34
Abbildung 18: CRP in den Subgruppen zur Baseline und in der CTEPH-Gruppe zum Follow-Up.	35
Abbildung 19: Pappalysin-1 aufgeteilt auf die Geschlechter.	36

Abbildung 20: Verteilung des Pappalysin-1 zur Baseline.....	38
Abbildung 21: Verteilung des Pappalysin-1 in der CTEPH-Kohorte zur Baseline und im Follow-Up (logarithmiert).....	38
Abbildung 22: Verteilung des Pappalysin-1 in der BPA- und PEA-Kohorte zur Baseline und im Follow-Up (logarithmiert).....	39
Abbildung 23: Dynamik des Pappalysin-1 über die BPA-Therapiesitzungen.	40
Abbildung 24: Vergleich der Dynamiken des Pappalysin-1 und NT-proBNP im Median in der BPA-Gesamtkohorte.	40
Abbildung 25: Pappalysin-1 vermittelter IGF-Signalweg an der Zelloberfläche (nach ¹²³).	63

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nizza-Klassifikation.....	1
Tabelle 2: WHO-Funktionsklassen.	17
Tabelle 3: Baselinetabelle der Studienkollektive.	20
Tabelle 4: Korrelationen zwischen Pappalysin-1 und Markern der Hämodynamik sowie Entzündungsparametern.	37
Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse zu internationalen BPA-Studien.	44
Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse zu internationalen PEA-Studien.....	45
Tabelle 7: Echokardiografische Parameter zur Evaluierung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pulmonalen Hypertonie.....	58
Tabelle 8: Ergänzende echokardiografische Parameter.	58
Tabelle 9: Übersichtstabelle der klinischen Untersuchungsparameter.....	A
Tabelle 10: Übersichtstabelle der klinischen Untersuchungsparameter zur Baseline und im Follow-Up.	A
Tabelle 11: Baselinetabelle der laborchemischen Untersuchungsparameter.	B
Tabelle 12: Übersichtstabelle der laborchemischen Untersuchungsparameter zur Baseline und im Follow-Up.	B
Tabelle 13: Baselinetabelle des Pappalysin-1.	C
Tabelle 14: Übersichtstabelle des Pappalysin-1 zur Baseline und im Follow-Up.	C

11 Literaturverzeichnis

1. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Deutsches Arzteblatt International*. 2017;114:73–84.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.
3. N. Galie, M. Humbert, J-L. Vachiery, S. Gibbs, I. Lang, A. Torbicki, G. Simonneau, A. Peacock, A.V. Noordegraaf, M. Beghetti, A. Ghofrani, M.A.G. Sanchez, G. Hansmann, W. Klepetko, P. Lancellotti, M. Matucci, T. McDonagh, L.A. Pierard, P.T. Trindade, M. Z MH. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016;37:67–119.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53.
5. Memon HA, Lin CH, Guha A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pearls and Pitfalls of Diagnosis. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2016;12:199–204.
6. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani H-A, Jenkins DP, McLaughlin V, Rubin L, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019; 53: 1801915
7. Marion Delcroix, Adam Torbicki, Deepa Gopalan, Olivier Sitbon, Frederikus A. Klok, Irene Lang, David Jenkins, Nick H. Kim, Marc Humbert, Xavier Jais, Anton Vonk Noordegraaf, Joanna Pepke-Zaba, Philippe Brénot, Peter Dorfmüller, Elie Fadel, Hossein-Ardesch GS. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*. 2020;
8. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, De Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973–1981.
9. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the usa, Europe and Japan. *European Respiratory Review*. 2017;26.
 10. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, Weingard B, Huscher D, Pittrow D, Cebotari S, Hoeper MM, Mayer E, Olsson KM. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107:548–553.
 11. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:S25–S32.
 12. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, Wang C, Wilkins MR, Gibbs JSR, Howard LS. Differences in Ventilatory Inefficiency Between Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST*. 2011;140:1284–1291.
 13. Moser KM, Bioor CM. Pulmonary Vascular Lesions Occurring in Patients With Chronic Major Vessel Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST*. 1993;103:685–692.
 14. Matthews DT, Hemnes AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2016;6:145–154.
 15. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Failure Reviews*. 2016;21:259–271.
 16. Sznajder M, Dzikowska-Diduch O, Kurnicka K, Roik M, Wretowski D, Pruszczyk P, Kostrubiec M. Increased systemic arterial stiffness in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiology Journal*. 2020;27:742–748.
 17. Yan L, Li X, Liu Z, Zhao Z, Luo Q, Zhao Q, Jin Q, Yu X, Zhang Y. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Failure Reviews*. 2019;
 18. Delcroix M, Noordegraaf AV, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeijee R. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2013;41:224–232.

19. Klok FA, Barco S, Konstantinides S V., Darteville P, Fadel E, Jenkins D, Kim NH, Madani M, Matsubara H, Mayer E, Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang IM. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from the European CTEPH Registry. *European Respiratory Journal*. 2018;52.
20. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, Auger WR. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120:1248–1254.
21. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D’Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellekjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, De Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Darteville P, Mayer E, Simonneau G. Long-Term Outcome of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Results from an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133:859–871.
22. Humbert M. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases Pulmonary hypertension. 2008;13.
23. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48:680–684.
24. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary Endarterectomy. *Current Problems in Surgery*. 2000;36:169–246.
25. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D’Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2017;26.
26. Opitz I, de Perrot M. Technique of Pulmonary Thromboendarterectomy. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;17:168–180.
27. Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Wolter JS, Hütz R, Haas M, Breithecker A, Roller FC, Keller T, Guth S, Rolf A, Hamm CW, Mayer E, Liebetrau C. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for monitoring after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37:639–646.

28. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Current protocols in pharmacology*. 2017;76:9.23.1-9.23.17.
29. Katus HA, Giannitsis E. Biomarker in cardiology : DGK welcomes ESC Munich 2018. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107:10–15.
30. Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Keller T, Wolter JS, Ajnwojner R, Peters K, Haas MA, Roller FC, Breithecker A, Rieth AJ, Guth S, Rolf A, Bandorski D, Hamm CW, Mayer E, Liebetrau C. Dynamics of high-sensitivity cardiac troponin T during therapy with balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLOS ONE*. 2018;13:1–12.
31. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1974;118:223–236.
32. Driscoll DA, Gross SJ. First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy. *Genetics in Medicine*. 2008;10:73–75.
33. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR, Conover CA. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96:3149–3153.
34. Le Roith D. The insulin-like growth factor system. *Experimental Diabetes Research*. 2003;4:205–212.
35. Conover CA, Oxvig C. 40 years of IGF1: PAPP-A and cancer. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61:T1–T10.
36. Becker MA, Haluska P, Bale LK, Oxvig C, Conover CA. A novel neutralizing antibody targeting pregnancy-associated plasma protein-a inhibits ovarian cancer growth and ascites accumulation in patient mouse tumorgrafts. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2015;14:973–981.
37. Huynh L, Kingdom J, Akhtar S. Low pregnancy-associated plasma protein A level in the first trimester. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2014;60:899–903.
38. Rizzo G, Silvestri E, Capponi A, Servadei F, Pietrolucci ME, Capece A, Pisa R, Arduini D. Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels:

- Relationship with placental three-dimensional power doppler ultrasonographic vascularization. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24:253–257.
39. Gutiérrez-Leonard H, Martínez-Lara E, Fierro-Macías AE, Mena-Burciaga VM, Ronquillo-Sánchez MD, Floriano-Sánchez E, Cárdenas-Rodríguez N. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) as a possible biomarker in patients with coronary artery disease. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. 2017;186:597–605.
 40. Funayama A, Shishido T, Netsu S, Ishino M, Sasaki T, Katoh S, Takahashi H, Arimoto T, Miyamoto T, Nitobe J, Watanabe T, Kubota I. Serum pregnancy-associated plasma protein A in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17:819–826.
 41. Li Y, Zhou C, Zhou X, Song L, Hui R. PAPP-A in cardiac and non-cardiac conditions. *Clinica Chimica Acta*. 2013;417:67–72.
 42. Harrington SC, Simari RD, Conover CA. Genetic deletion of pregnancy-associated plasma protein-A is associated with resistance to atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice challenged with a high-fat diet. *Circulation Research*. 2007;100:1696–1702.
 43. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Increased pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for peripheral atherosclerosis: Results from the Linz peripheral arterial disease study. *Clinical Chemistry*. 2006;52:1096–1103.
 44. Mahato K, Lodh M, Parida A, Ahirwar AK, Datta RR, Goswami B. Interplay between PAPP-A, inflammation and adiposity in patients with angiographically proven acute coronary syndrome (ACS). *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2017;31.
 45. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, Kliem A, Thanning P, Nielsen H, Clemmensen P, Grande P. Pregnancy associated plasma protein A: A potential marker for vulnerable plaque in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clinical Biochemistry*. 2009;42:828–834.
 46. Kaski JC, Holt DW. Pregnancy-associated plasma protein-A and cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2006;27:1637–1639.
 47. Goetze JP. Pregnancy-associated plasma protein-A and the vulnerable plaque. *Biomark. Med*. 2014;8:1033–1047.

48. B·R·A·H·M·S GmbH. Gebrauchsanweisung B·R·A·H·M·S PAPP-A KRYPTOR. 2015;
49. Gan SD, Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133:1–3.
50. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithecker A, Fuge J, Krombach GA, Haas M, Hamm C, Kramm T, Guth S, Ghofrani HA, Hinrichs JB, Cebotari S, Meyer K, Hoeper MM, Mayer E, Liebetrau C, Meyer BC. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The initial German experience. *The European respiratory journal*. 2017;49:1–8.
51. Folland E, Parisi A, Moynihan P, Jones R, Feldman C, Tow D. Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes by Real-time , Two-dimensional Echocardiography: A Comparison of Cineangiographic and Radionuclide Techniques. *Circulation*. 1979;60:760–766.
52. Richter MJ, Sommer N, Gall H, Voswinckel R, Seeger W, Mayer E, Wiedenroth CB, Rieth A, Grimminger F, Guth S, Ghofrani HA. Pulmonary Hemodynamic Response to Exercise in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy. *Respiration*. 2015;90:63–73.
53. Rieth A, Richter MJ, Gall H, Seeger W, Ghofrani HA, Mitrovic V, Hamm CW. Hemodynamic phenotyping based on exercise catheterization predicts outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36:880–889.
54. Dörr Kristin Lehnert M, Wachter Matthias Nauck Thomas Eschenhagen R. DZHK-SOP-K-04 6-Minuten-Gehtest (6MWT). *Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung e.V.* 2014
55. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;11:687–701.
56. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, Mercier O, Fabre D, Parent F, Jevnikar M, Montani D, Savale L, Sitbon O, Fadel E, Humbert M, Simonneau G. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53.

57. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results of a multicenter registry. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10:1–7.
58. Hoole SP, Coghlan JG, Cannon JE, Taboada D, Toshner M, Sheares K, Fletcher AJ, Martinez G, Ruggiero A, Screaton N, Jenkins D, Pepke-Zaba J. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The UK experience. *Open Heart*. 2020;7:1–8.
59. Anand V, Frantz RP, DuBrock H, Kane GC, Krowka M, Yanagisawa R, Sandhu GS. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Initial Single-Center Experience. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019;3:311–318.
60. Al-Naamani N, Espitia G, Velazquez-Moreno H, Macuil-Chazaro B, Serrano-Lopez A, Vega-Barrientos RS, Hill NS, Preston IR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Experience from a Single Center in Mexico. *Lung*. 2017;194:315–323.
61. Segel MJ, Kogan A, Preissman S, N-Agmon-Levin, Lubetsky A, Fefer P, Schaefer H-J, Raamani E. Pulmonary Endarterectomy Surgery for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Small-Volume National Referral Centre Experience. *IMAJ*. 2019;21:528–531.
62. Sablinskis M, Sablinskis K, Skride A. Pulmonary endarterectomy in Latvia: A national experience. *Medicina (Lithuania)*. 2019;55:2–7.
63. Kriebbaum SD, Rudolph F, Wiedenroth CB, Mielzarek L, Haas M, Guth S, Hamm CW, Mayer E, Liebetrau C, Keller T. Pregnancy-associated plasma protein A – a new indicator of pulmonary vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Respiratory Research*. 2020;1–6.
64. Liebetrau C, Gaede L, Dörr O, Troidl C, Voss S, Hoffmann J, Paszko A, Weber M, Rolf A, Hamm C, Nef H, Möllmann H. Release kinetics of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in a clinical model of acute myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta*. 2014;429:34–37.
65. Aubry P, Brillet G, Catella L, Schmidt A, Bénard S. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of

- one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrology*. 2016;17:1–17.
66. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Hesse ML, Aijnwojner R, Keller T, Sebastian Wolter J, Haas M, Roller FC, Breithecker A, Rieth AJ, Guth S, Rolf A, Hamm CW, Mayer E, Liebetrau C. Development of renal function during staged balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2019;79:268–275.
 67. Lacombe C. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 2.
 68. Lang IM, Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2014;508–518.
 69. Chausheva S, Naito A, Ogawa A, Seidl V, Winter M-P, Sharma S, Sadushi-Kolici R, Campean I-A, Taghavi S, Moser B, Klepetko W, Ishida K, Matsubara H, Sakao S, Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Austria and Japan. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2019;158:604-614.e2.
 70. Sharma S, Lang IM. Current understanding of the pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2018;164:136–144.
 71. Giuliani L, Piccinino C, D’Armini MA, Manganiello S, Ferrarotti L, Balbo PE, Lupi A, Marino PN. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2014;25:649–653.
 72. Kuse N, Abe S, Kuribayashi H, Fukuda A, Kusunoki Y, Narato R, Saito H, Gemma A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with chronic inflammation. *Internal Medicine*. 2016;55:1471–1476.
 73. Wu D, Chen Y, Wang W, Li H, Yang M, Ding H, Lv X, Lian N, Zhao J, Deng C. The role of inflammation in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension induced by carrageenan. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8:492–492.
 74. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: State of the art and research perspectives. *The European respiratory journal*. 2019;53.

75. Perino MG, Moldobaeva A, Jenkins J, Wagner EM. Chemokine localization in bronchial angiogenesis. *PLOS ONE*. 2013;8:e66432.
76. Dorfmueller P, Günther S, Ghigna M-R, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul J-F, Jaïs X, Decante B, Simonneau G, Darteville P, Humbert M, Fadel E, Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *The European respiratory journal*. 2014;44:1275–1288.
77. Boulate D, Perros F, Dorfmueller P, Arthur-Ataam J, Guihaire J, Lamrani L, Decante B, Humbert M, Eddahibi S, Darteville P, Fadel E, Mercier O. Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation: The official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34:457–467.
78. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114:1883–1891.
79. Bogaard HJ, Abe K, Noordegma AV, Voelkel NF. The right ventricle under pressure. *Chest*. 2009;135:794–804.
80. Polanowski T, Kurzyńska M, Kuca P, Tomkowski W, Fijałkowska A, Kober J, Torbicki A. [Differences in hemodynamics of thromboembolic and primary pulmonary hypertension]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2000;104:741–745.
81. Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis Research*. 2018;164:145–149.
82. D. Bonderman, H. Wilkens, S. Wakounig, H-J.Schäfers, P. Jansa, J. Lindner, I. Simkova, A.M. Martischnig, J. Dudczak, R. Sadushi, N.Skoro-Sajer, W. Klepetko IML. Risk factor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2009;33:325–331.
83. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JXJ. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A current understanding. *European Respiratory Journal*. 2013;41:462–468.

84. Dodson MW, Allen-Brady K, Brown LM, Elliott CG, Cannon-Albright LA. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Cases Cluster in Families. *CHEST*. 2019;155:384–390.
85. Kim, Nick H.; Delcroix, Marion; Jenkins, David P.; Channick, Richard; Darteville, Philippe; Jansa, Pavel; Lang, Irene; Madani, Michael M.; Ogino, Hitoshi; Pengo, Vittorio; Mayer E. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:92–99.
86. Ghofrani HA, D’Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:319–329.
87. Maucher VI. Neueinführung Trepulmix bei pulmonaler Hypertonie [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 5];Available from: <https://www.gelbe-liste.de/neue-medikamente/trepulmix-bei-pah>
88. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean I-A, Halank M, Simkova I, Karlocai K, Steringer-Mascherbauer R, Samartzija M, Salobir B, Klepetko W, Lindner J, Lang IM. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7:239–248.
89. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141:702–710.
90. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;378:1379–1387.
91. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10–13.
92. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012;5:748–755.
93. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012;5:756–762.
 94. Karyofyllis P, Demerouti E, Papadopoulou V, Voudris V, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty as a Treatment in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Past, Present, and Future. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2020;22.
 95. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76:485–488.
 96. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21:425–431.
 97. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, Guth S, Lautze HF, Ortmann E, Arlt M, Krombach GA, Bandorski D, Hamm CW, Möllmann H, Mayer E. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;1–6.
 98. Araszkievicz A, Darocha S, Pietrasik A, Pietura R, Jankiewicz S, Banaszkievicz M, Sławek-Szmyt S, Biederman A, Mularek-Kubzdela T, Lesiak M, Torbicki A, Kurzyna M. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *International Journal of Cardiology*. 2019;278:232–237.
 99. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn: Balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Journal*. 2018;82:1222–1230.
 100. Kawashima T, Yoshitake A, Kawakami T, Shimizu H. Two-stage Treatment Using Balloon Pulmonary Angioplasty and Pulmonary Endarterectomy in a Patient with

- Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Annals of Vascular Surgery*. 2018;49:315.e5-315.e7.
101. D'Armini AM, Zanotti G, Ghio S, Magrini G, Pozzi M, Scelsi L, Meloni G, Klersy C, Viganò M. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;133:162–168.
 102. Morsolini M., Boffini M., Paciocco G., Corsico A. G. SP. Pulmonary Endarterectomy: the lancet first, tears for pills. *Minerva Medica*. 2014;
 103. Menzel T, Wagner S, Kramm T, Mohr-Kahaly S, Mayer E, Braeuninger S, Meyer J. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest*. 2000;118:897–903.
 104. Fuld MK, Halaweish AF, Haynes SE, Divekar AA, Guo J, Hoffman EA. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology*. 2013;267:747–756.
 105. Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellèvre D, Lamblin N, Remy J, Remy-Jardin M. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *European radiology*. 2017;27:1631–1639.
 106. Kim S-S, Hur J, Kim YJ, Lee H-J, Hong YJ, Choi BW. Dual-energy CT for differentiating acute and chronic pulmonary thromboembolism: an initial experience. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2014;30 Suppl 2:113–120.
 107. Le Faivre J, Duhamel A, Khung S, Faivre J-B, Lamblin N, Remy J, Remy-Jardin M. Impact of CT perfusion imaging on the assessment of peripheral chronic pulmonary thromboembolism: clinical experience in 62 patients. *European radiology*. 2016;26:4011–4020.
 108. Takagi H, Ota H, Sugimura K, Otani K, Tominaga J, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Sato H, Yaoita N, Suzuki H, Shimokawa H, Takase K. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. *European journal of radiology*. 2016;85:1574–1580.

109. Meinel FG, Graef A, Thierfelder KM, Armbruster M, Schild C, Neurohr C, Reiser MF, Johnson TRC. Automated quantification of pulmonary perfused blood volume by dual-energy CTPA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2014;186:151–156.
110. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nuclear Medicine Communications*. 2012;33:459–463.
111. Rogberg AN, Gopalan D, Westerlund E, Lindholm P. Do radiologists detect chronic thromboembolic disease on computed tomography? *Acta Radiologica*. 2019;60:1576–1583.
112. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, Capener D, Davies C, Hill C, Elliot C, Condcliffe R, Wild JM, Kiely DG. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013;68:677–678.
113. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *American heart journal*. 2004;147:218–223.
114. Leha A, Hellenkamp K, Unsöld B, Mushemi-Blake S, Shah AM, Hasenfuß G, Seidler T. A machine learning approach for the prediction of pulmonary hypertension. *PLOS ONE*. 2019;14:1–16.
115. Kopeć G. Electrocardiography in pulmonary hypertension. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2019;129:440–441.
116. Sawada H, Mitani Y, Nakayama T, Fukushima H, Kogaki S, Igarashi T, Ichida F, Ono Y, Nakanishi T, Doi S, Ishikawa S, Matsushima M, Yamada O, Saji T. Detection of pediatric pulmonary arterial hypertension by school electrocardiography mass screening. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199:1397–1406.
117. M.B. Waligora, G. Kopec, K. Jonas, A. Tyrka, A. Sarnecka, T. Miszański- Jamka, M. Urbanczyk-Zawadzka PP. Mechanism and prognostic role of qR in V1 in

- patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Electrocardiology*. 2017;4:2017.
118. Tonelli AR, Baumgartner M, Alkukhun L, Minai OA, Dweik RA. Electrocardiography at diagnosis and close to the time of death in pulmonary arterial hypertension. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2014;19:258–265.
 119. Darocha S, Banaszekiewicz M, Florczyk M, Wieteska M, Dobosiewicz A, Mańczak M, Mańczak R, Pietrasik A, Pietura R, Torbicki A, Kurzyna M, Piłka M. The evolution of electrocardiographic signs of right ventricular overload after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2019;129:451–459.
 120. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, Bachmaier G, Olschewski A, Matucci-Cerinic M, Olschewski H. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLOS ONE*. 2016;11:1–12.
 121. ExPASy: Bioinformatics Resource Portal. ENZYME entry: EC 3.4.24.79. 10.03.2020 14:53 [Internet]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q13219://enzyme.expasy.org/EC/3.4.24.79>
 122. UniProtKB. Q13219 (PAPP1_HUMAN). 10.03.2020 15:12 [Internet]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q13219>
 123. Monget P, Oxvig C. PAPP-A and the IGF system. *Annales d'Endocrinologie*. 2016;77:90–96.
 124. Monget P. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Is Involved in Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-2 (IGFBP-2) Proteolytic Degradation in Bovine and Porcine Preovulatory Follicles: Identification of Cleavage Site and Characterization of IGFBP-2 Degradation. *Biology of Reproduction*. 2002;68:77–86.
 125. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: Implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Letters*. 2001;504:36–40.
 126. Overgaard MT, Bold HB, Laursen LS, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated Plasma Protein-A2 (PAPP-A2): A Novel Insulin-like Growth Factor-binding Protein-5 Proteinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276:21849–21853.

127. Mazerbourg S, Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Conover CA, Laurendeau I, Vidaud M, Tosser-Klopp G, Zapf J, Monget P. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in ovine, bovine, porcine, and equine ovarian follicles: Involvement in IGF binding protein-4 proteolytic degradation and mRNA expression during follicular development. *Endocrinology*. 2001;142:5243–5253.
128. Gyrupe C, Oxvig C. Quantitative analysis of insulin-like growth factor-modulated proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-4 and -5 by pregnancy-associated plasma protein-A. *Biochemistry*. 2007;46:1972–1980.
129. Conover CA, Faessen GF, Ilg KE, Chandrasekhar YA, Christiansen M, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein-A is the insulin-like growth factor binding protein-4 protease secreted by human ovarian granulosa cells and is a marker of dominant follicle selection and the corpus luteum. *Endocrinology*. 2001;142:2155–2158.
130. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, Ashai K, Holmes DR, Conover CA. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:335–341.
131. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I, Imani B, Suen LF, Irwin JC, Christiansen M, Overgaard MT, Oxvig C. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: Evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87:2359–2366.
132. Jepsen MR, Kløverpris S, Mikkelsen JH, Pedersen JH, Fuchtbauer EM, Laursen LS, Oxvig C. Stanniocalcin-2 inhibits mammalian growth by proteolytic inhibition of the insulin-like growth factor axis. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290:3430–3439.
133. Laursen LS, Overgaard MT, Weyer K, Boldt HB, Ebbesen P, Christiansen M, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, Oxvig C. Cell surface targeting of pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity: Reversible adhesion is mediated by two neighboring short consensus repeats. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277:47225–47234.

134. Chang ACM, Hook J, Lemckert FA, McDonald MM, Nguyen MAT, Hardeman EC, Little DG, Gunning PW, Reddel RR. The murine stanniocalcin 2 gene is a negative regulator of postnatal growth. *Endocrinology*. 2008;149:2403–2410.
135. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UL, Füchtbauer EM, Oxvig C, van Deursen J. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development*. 2004;131:1187–1194.
136. M. Christopher AMLS. IGF-1 and Cardiovascular Disease. *Physiology & behavior*. 2016;176:100–106.
137. Hjortebjerg R. IGFBP-4 and PAPP-A in normal physiology and disease. *Growth Hormone and IGF Research*. 2018;41:7–22.
138. Troncoso R, Ibarra C, Vicencio JM, Jaimovich E, Lavandero S. New insights into IGF-1 signaling in the heart. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014;25:128–137.
139. Pfäffle R, Kiess W, Klammt J. Downstream insulin-like growth factor. *Endocrine Development*. 2012;23:42–51.
140. Allard JB, Duan C. IGF-binding proteins: Why do they exist and why are there so many? *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:1–12.
141. Liu JL, LeRoith D. Insulin-like growth factor I is essential for postnatal growth in response to growth hormone. *Endocrinology*. 1999;140:5178–5184.
142. Duan C, Ren H, Gao S. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: Roles in skeletal muscle growth and differentiation. *General and Comparative Endocrinology*. 2010;167:344–351.
143. Yang Q, Sun M, Ramchandran R, Raj JU. IGF-1 signaling in neonatal hypoxia-induced pulmonary hypertension: Role of epigenetic regulation. *Vascular Pharmacology*. 2015;73:20–31.
144. Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis*. 2004;9:667–676.
145. Talay F, Tosun M, Yaşar ZA, Kar Kurt Ö, Karği A, Öztürk S, Özlü MF, Alçelik A. Evaluation of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Associations with Disease Severity. *Inflammation*. 2016;39:1130–1133.
146. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, Virmani R, Oxvig C, Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein A

- as a marker of acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2001;345:1022–1029.
147. Aso Y, Okumura KI, Wakabayashi S, Takebayashi K, Taki S, Inukai T. Elevated pregnancy-associated plasma protein-A in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: Associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89:5713–5717.
 148. Lund J, Qin Q, Ilva T, Nikus K, Eskola M, Porela P, Kokkala S, Pulkki K, Pettersson K, Voipio-Pulkki L. Pregnancy-associated plasma protein A: A biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Annals of Medicine*. 2006;38:221–228.
 149. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, Pulkki K. Circulating Pregnancy-Associated Plasma Protein A Predicts Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome but No Troponin I Elevation. *Circulation*. 2003;108:1924–1926.
 150. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, Kliem A, Thanning P, Grande P, Clemmensen P. Pregnancy Associated Plasma Protein A, a Novel, Quick, and Sensitive Marker in ST-Elevation Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 2008;101:1389–1394.
 151. Berk S, Dogan OT, Aydemir EI, Bingol A, Ozsahin SL, Akkurt I. Diagnostic usefulness of pregnancy-associated plasma protein-A in suspected pulmonary embolism. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013;8.
 152. Harrington SC, Simari RD, Conover CA. Genetic deletion of pregnancy-associated plasma protein-A is associated with resistance to atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice challenged with a high-fat diet. *Circulation Research*. 2007;100:1696–1702.
 153. Conover CA, Bale LK, Mader JR, Mason MA, Keenan KP, Marler RJ. Longevity and age-related pathology of mice deficient in pregnancy-associated plasma protein-a. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65 A:590–599.
 154. Resch ZT, Simari RD, Conover CA. Targeted disruption of the pregnancy-associated plasma protein-A gene is associated with diminished smooth muscle cell response to insulin-like growth factor-I and resistance to neointimal hyperplasia after vascular injury. *Endocrinology*. 2006;147:5634–5640.

155. Jespersen CHB, Vestergaard KR, Schou M, Teisner B, Iversen K. The effect of heparin on pregnancy associated plasma protein-A concentration in healthy, non-pregnant individuals. *Clinical Biochemistry*. 2015;48:757–761.
156. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: An update. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12:159–169.
157. Tanaka Y, Kobayashi H, Suzuki M, Hirashima Y, Kanayama N, Terao T. Genetic downregulation of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) by bikunin reduces IGF-I-dependent Akt and ERK1/2 activation and subsequently reduces ovarian cancer cell growth, invasion and metastasis. *International Journal of Cancer*. 2004;109:336–347.
158. Bulut I, Coskun A, Ciftci A, Cetinkaya E, Altıay G, Caglar T, Gulcan E. Relationship between pregnancy-associated plasma protein-A and lung cancer. *American Journal of the Medical Sciences*. 2009;337:241–244.
159. Pan H, Hanada S, Zhao J, Mao L, Ma MZQ. Protein Secretion Is Required for Pregnancy-Associated Plasma Protein-A to Promote Lung Cancer Growth In Vivo. *PLOS ONE*. 2012;7.
160. Mikkelsen JH, Resch ZT, Kalra B, Savjani G, Kumar A, Conover CA, Oxvig C. Indirect targeting of IGF receptor signaling in vivo by substrate-selective inhibition of PAPP-A proteolytic activity. *Oncotarget*. 2014;5:1014–1025.
161. Sun M, Ramchandran R, Chen J, Yang Q, Raj JU. Smooth muscle Insulin-like growth factor-1 mediates hypoxia-induced pulmonary hypertension in neonatal mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2016;55:779–791.

12 Anhang

12.1 Ergänzende Daten und Materialien

Tabelle 9: Übersichtstabelle der klinischen Untersuchungsparameter.

			CTEPH- Gesamt	BPA- Gruppe	PEA- Grupp e	Kontrolle	BPA vs. PEA	CTEPH vs. Kontroll e
Art		Verfüg- barkeit	n = 125	n = 70	n = 55	n = 58	p- Wert	p-Wert
6-MWD in m	mean ± SD	85/183	405,2 ± 99,1	404,5 ± 91,8	409,4 ± 144,7	329,6 ± 122,3	0,312	0,01
mPAP in mmHg	mean ± SD	181/18 3	43,1 ± 9,7	42,4 ± 9,1	43,9 ± 10,6	39,9 ± 10,9	0,384	0,041
PVR in WU	median (IQR)	172/18 3	6,8 (5,3-9,6)	6,8 (5,3-8,6)	7,1 (5,3- 11,8)	4,6 (3,1-10,3)	0,184	0,006
RAP in mmHg	median (IQR)	108/18 3	7 (5-9)	7 (5-9)	7 (5-8)	8 (5-12)	0,977	0,764
PCWP in mmHg	median (IQR)	179/18 3	9 (8-12)	9 (8-11)	9 (8- 13)	11 (9-13)	0,332	0,004
CI in l/min/m ²	mean ± SD	169/18 3	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,7	2,3 ± 0,6	2,6 ± 0,8	0,015	0,705
TAPSE in mm	mean ± SD	153/18 3	19,1 ± 5,3	18,7 ± 4,8	19,5 ± 5,8	19,5 ± 5,3	0,449	0,788

6-MWD=6-Minuten-Gehstrecke, mPAP=Mittlerer pulmonaler arterieller Druck, PVR=Pulmonaler Gefäßwiderstand, RAP=Druck im rechten Atrium, PCWP=Wedge-Druck, CI=Cardiac-Index, TAPSE=Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

Tabelle 10: Übersichtstabelle der klinischen Untersuchungsparameter zur Baseline und im Follow-Up.

			CTEPH-BL		CTEPH-FU	
Art		Verfüg- barkeit	n = 125	Verfüg- barkeit	n = 125	p-Wert
6-MWD in m	mean ± SD	67/125	405,2 ± 99,1	74/125	455,6 ± 113	<0,001
mPAP in mmHg	mean ± SD	124/125	43,1 ± 9,7	123/125	27,6 ± 9,9	<0,001
PVR WU	median (IQR)	121/125	6,8 (5,3-9,6)	120/125	3,4 (2,4-4,9)	<0,001
RAP in mmHg	median (IQR)	96/125	7 (5-9)	121/125	5 (4-7)	<0,001
PCWP in mmHg	median (IQR)	122/125	9 (8-12)	122/125	9 (7-11)	0,225

Tabelle 10: Übersichtstabelle der klinischen Untersuchungsparameter zur Baseline und im Follow-Up (Fortsetzung).

CI in l/min/m ²	mean ± SD	121/125	2,5 ± 0,6	121/125	2,6 ± 0,5	0,014
TAPSE in mm	mean ± SD	107/125	19,1 ± 5,3	96/125	19,2 ± 4,1	0,568

6-MWD=6-Minuten-Gehstrecke, mPAP=Mittlerer pulmonalarterieller Druck, PVR=Pulmonaler Gefäßwiderstand, RAP=Druck im rechten Atrium, PCWP=Wedge-Druck, CI=Cardiac-Index, TAPSE=Tricuspid Annular plane Systolic Excursion, BL=Baseline, FU=Follow-Up.

Tabelle 11: Baselinetabelle der laborchemischen Untersuchungsparameter.

			CTEPH- Gesamt	BPA- Gruppe	PEA- Gruppe	Kontroll e	BPA vs. PEA	CTEPH vs. Kontroll e
Art	Verfüg- barkeit	n = 125	n = 70	n = 55	n = 58	p-Wert	p-Wert	
NT- proBNP in ng/l	median (IQR)	176/183	845,0 (184,2- 1860,0)	743,7 (197,2- 1470,0)	1094,0 (149,8- 2078,2)	412,0 (181,8- 1454,5)	0,296	0,282
eGFR in ml/min	mean ± SD	183/183	82,5 ± 25,7	83,6 ± 26,6	81,1 ± 24,7	86,6 ± 34,5	0,603	0,558
Kreatini n in mg/dl	mean ± SD	183/183	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,298	0,058
Hb in g/dl	mean ± SD	183/183	14,6 ± 1,7	14,5 ± 1,8	14,8 ± 1,5	14,0 ± 1,7	0,332	0,007
Leuko- zyten pro nl	mean ± SD	183/183	7,7 ± 4,1	7,1 ± 2,1	8,6 ± 5,6	8,8 ± 7,4	0,043	0,118
CRP in mg/dl	median (IQR)	183/183	0,2 (0,1-0,8)	0,2 (0,1-0,4)	0,4 (0,1-1,8)	0,4 (0,2-0,9)	0,004	0,091

eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CRP=C-reaktives Protein Hb=Hämoglobin.

Tabelle 12: Übersichtstabelle der laborchemischen Untersuchungsparameter zur Baseline und im Follow-Up.

CTEPH (BL)							CTEPH (FU)	
Art		Verfüg- barkeit	n = 125	Verfüg- barkeit	n = 125	p-Wert		
NT-proBNP in ng/l	median (IQR)	121/125	845,0 (184,2- 1860,0)	106/125	142,2 (72,5- 325,2)	<0,001		
eGFR in ml/min	mean ± SD	125/125	82,5 ± 25,7	125/125	91,7 ± 37,7	<0,001		
Kreatinin in mg/dl	mean ± SD	125/125	1,0 ± 0,3	125/125	0,9 ± 0,3	<0,001		

Tabelle 12: Übersichtstabelle der laborchemischen Untersuchungsparameter zur Baseline und im Follow-Up (Fortsetzung).

Hb in g/dl	mean ± SD	125/125	14,6 ± 1,7	125/125	14,1 ± 1,7	<0,001
Leukozyten pro nl	mean ± SD	125/125	7,7 ± 4,1	125/125	7,0 ± 2,0	0,059
CRP in mg/dl	median (IQR)	125/125	0,2 (0,1-0,8)	125/125	0,2 (0,1-0,3)	<0,001

eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, *CRP*=C-reaktives Protein, *BL*=Baseline, *Hb*=Hämoglobin, *FU*=Follow-Up.

Tabelle 13: Baselinetabelle des Pappalysin-1.

			CTEPH- Gesamt	BPA- Gruppe	PEA- Gruppe	Kontroll e	BPA vs. PEA	CTEPH vs. Kontroll e
Art	Verfüg - barkeit	n = 125	n = 70	n = 55	n = 58	p-Wert	p-Wert	
Pappalysin-1 in mU/l	media n (IQR)	178/183	13,8 (11,0-18,6)	14,5 (11,2-18,9)	13,7 (10,4-17,6)	12,6 (8,6-16,5)	0,437	0,051

Tabelle 14: Übersichtstabelle des Pappalysin-1 zur Baseline und im Follow-Up.

Pappalysin-1 (BL) in mU/l			Pappalysin-1 (FU) in mU/l		
	Verfüg- barkeit	Median (IQR)	Verfüg- barkeit	Median (IQR)	p-Wert
CTEPH-Gesamt	122/125	13,8 (11,0-18,6)	125/125	11,4 (9,8-13,3)	<0,001
BPA	70/70	14,5 (11,2-18,9)	70/70	11,1 (9,8-12,9)	<0,001
PEA	52/55	13,7 (10,4-17,6)	55/55	11,4 (9,9-14,6)	0,003

BL=Baseline, *FU*=Follow-Up, *IQR*=Interquantilabstand.

12.2 Publikationsverzeichnis des Autors

12.2.1 Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

Kreichbaum SD, Rudolph F, Wiedenroth C, Mielzarek L, Haas M, Guth S, Hamm CW, Mayer E, Liebetrau C, Keller T. Pregnancy-associated plasma protein A – a new indicator of pulmonary vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Respir Res* 21, 204. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01472-3>

Kriechbaum SD, Rudolph F, Wiedenroth C, Mielzarek L, Vietheer J, Haas M, Hamm CW, Mayer E, Liebetrau C, Keller T. Effect of Treatment on Pregnancy-associated Plasma Protein A in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients. *Clin Res Cardiol* 108, Suppl 2. 2019, Postervortrag auf den DGK Herztagen 2019

12.2.2 Weitere Publikationen

Kriechbaum SD, Vietheer J, Wiedenroth C, Rudolph F, Barde MA, Wolter JS, Haas M, Fischer-Rasokat U, Weferling MM, Rolf A, Hamm CW, Mayer E, Guth S, Keller T, Roller F, Liebetrau C. Cardiac biomarkers as indicators of right ventricular dysfunction and recovery in CTEPH patients after BPA therapy: a cardiac magnetic resonance imaging cohort study., *Pulmonary Circulation*, 2021

Kriechbaum SD, Scherwitz L, Wiedenroth C, Rudolph F, Wolter JS, Haas M, Fischer-Rasokat U, Rolf A, Hamm CW, Mayer E, Guth S, Keller T. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy response in CTEPH., *ERJ Open Research*, 2020

Grün D, Rudolph F, Gumpfer N, Hannig J, Elsner LK, von Jeinsen B, Hamm CW, Rieth A, Guckert M, Keller T. Identifying Heart Failure in ECG Data with Artificial Intelligence - a Meta-Analysis., *Front. Digit. Health*, 2020

12.2.3 Weitere Kongressbeiträge

Rudolph F, Grün D, Wegener S, Prim J, Gumpfer N, Hannig J, Guckert M, Keller T. Machine Learning for Automated Cardiac Auscultation: A Meta-Analysis of Articles Published Since 2019., Postervortrag auf den DGK Herztagen 2021

Rudolph F, Kriechbaum SD, Scherwitz L, Scheche L, Lippert CF, Wiedenroth C, Mielzarek L, Haas M, Hamm CW, Mayer E, Liebetrau C, Keller T. Hepatocyte Growth Factor as a Non-invasive Biomarker in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Res Cardiol 109, Suppl 1*, April 2020, angenommen als Vortrag auf der DGK Jahrestagung 2020

Kriechbaum SD, Wiedenroth C, Wolter JS, Petscherski J, Rudolph F, Haas M, Guth S, Rolf A, Hamm CW, Mayer E, Liebetrau C, Keller T. MicroRNA Profile of Patients Undergoing Ballon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Res Cardiol 108, Suppl 2*, October 2019, Postervortrag auf den DGK Herztagen 2019

12.3 Finanzierung der Arbeit

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Proben und Daten sind Teil einer Kohorte des Kerckhoff Biomarkerregisters (BioReg), welches durch das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH (KHFI) und das Deutsche Zentrum für Herzkreislaufforschung (DZHK) finanziert ist. Zusätzlich ist das Projekt durch intramurale Gelder der Professur für Biomarkerforschung der Justus-Liebig-Universität Gießen gefördert.

12.4 An der vorliegenden Arbeit beteiligte Personen

Felix Rudolph

Einschluss von Patient:innen und Entnahme von Proben über sechs Monate, Datenerhebung und -verwaltung, statistische Analyse und Interpretation, Vorstellung der Ergebnisse auf den DGK-Herztagen 2019, Verfassen des publizierten Manuskripts und der vorliegenden Dissertation.

Univ.-Prof. Dr. med. Till Keller

Betreuung der Dissertation, Konzeptualisierung und Leitung des Projekts, Finanzierung der Messungen, Interpretation der Daten, Verfassen des publizierten Manuskripts.

Dr. med. Steffen D. Kriechbaum

Unterstützende Betreuung der Dissertation, Datenverwaltung, statistische Analyse und Interpretation, Verfassen des publizierten Manuskripts.

Monika Rieschel, Sigrun Sass und Nora Staubach

Unterstützung bei den laborchemischen Messungen.

Dimitri Grün und Claudia Brüderle

Unterstützung bei der Datenverwaltung und -analyse.

12.5 Erklärung zur Dissertation

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

Ort, Datum

Unterschrift

12.6 Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Betreuern. Beide haben mich und diese Arbeit mit jedem ihrer Ratschläge bereichert und vorangetrieben, mich stets ermutigt, meine Ideen und Ziele zu verfolgen und mir einen klinisch-wissenschaftlichen Werdegang geebnet.

Univ.-Prof. Dr. med. Till Keller (Professur für Biomarkerforschung, Medizinische Klinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen) danke ich dafür, dass er mir die für diese Arbeit nötige Infrastruktur zur Verfügung gestellt, den Überblick über das Projekt behalten und mich auf meinem bisherigen Weg wissenschaftlich und persönlich begleitet und gefördert hat.

Bei Dr. med. Steffen D. Kriechbaum (Abteilung für Kardiologie der Kerckhoff-Klinik) bedanke ich mich für die hervorragende, direkte Betreuung. Neben dem intensiven Arbeitsalltag als Assistenzarzt und Nachwuchswissenschaftler so viel Zeit und Geduld für mein Projekt aufzubringen, ist nicht selbstverständlich.

Weiterhin danke ich aus dem Team des Franz-Groedel-Instituts: Dimitri Grün für die geduldige Einführung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie Monika Rieschel, Nora Staubach, Sigrun Sass, Claudia Brüderle und Anett Kirchhof für die Unterstützung bei der Datenerhebung und der laborchemischen Analyse. Zudem gilt mein Dank den gesamten Teams der Abteilungen für Kardiologie und Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik.

Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau, Dr. med. Jan Sebastian Wolter und Prof. Dr. med. Holger Nef danke ich für Begleitung und Förderung meines Wegs. Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Guth und Priv.-Doz. Dr. Christoph B. Wiedenroth danke ich für das verwendete Bildmaterial und die enge Kooperation mit der Abteilung für Thoraxchirurgie.

Den Doktorand:innen, die zeitgleich mit mir an ihren Dissertationen gearbeitet haben, danke ich für die schöne gemeinsame Zeit. Durch sie wird mir vor allem der klinisch-praktische Teil dieser Arbeit sehr angenehm in Erinnerung bleiben. Meinen Freund:innen, insbesondere Arin und meinen Mitbewohner:innen, danke ich dafür, dass sie in dieser Zeit mit allen ihren Höhen und Tiefen an meiner Seite waren.

Abschließend gilt mein größter Dank meiner Familie: Meinen Eltern, Ulrike Rudolph-Hinterland und Dr. med. Tobias M. Rudolph, meinem älteren Bruder, Jakob Rudolph, sowie meinem Stiefvater, Winfried Hinterland, für ihre bedingungslose Unterstützung.