

**DIE PROGNOTISCHE WERTIGKEIT VERSCHIEDENER
PLASMAPARAMETER
BEI
PULMONAL ARTERIELLER HYPERTONIE**

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

vorgelegt von Melanie Thamm, geb. Heberling
aus Usingen

Gießen 2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Zentrums für Innere Medizin

Direktor/Leiter: Prof. Dr. med. Werner Seeger
der Universitätsklinik Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. H. Olschewski

Gutachter: Prof. Dr. H. Renz

Tag der Disputation: 08.05.2013

Anmerkend sei darauf hingewiesen, dass aus Gründen der besseren Schreib- und Lesbarkeit durchgängig auf die ausdrückliche Nennung beider Geschlechtsformen zugunsten des generischen Maskulinums verzichtet wurde. Daraus soll selbstverständlich keinerlei wertende Hervorhebung abgeleitet werden.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. <u>Einleitung</u>	7
I.1 Pulmonale Hypertonie	7
I.1.1 Definition, Klassifikation und Historie.....	7
I.1.2 Physiologie und Pathophysiologie.....	10
I.1.3 Klinik der Pulmonalen Hypertonie.....	11
I.1.4 Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie.....	11
I.1.5 Therapiemöglichkeiten.....	12
I.1.5.1 medikamentöse Therapien.....	13
I.1.5.2 chirurgische / interventionelle Therapien.....	15
I.2 Darstellung der untersuchten Plasmaparameter	16
I.2.1 Natriuretische Peptide.....	16
I.2.2 Troponin T.....	19
I.2.3 High-sensitive C-reactive Protein (hsCRP).....	22
I.2.4 Harnsäure.....	24
I.3 Wertigkeit der Plasmaparameter	26
I.4 Fragestellung / Zielsetzung der Arbeit	26
II. <u>Methodik</u>	27
II.1 Aufbau und Ablauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung	27
II.2 Ein- und Ausschlußkriterien	30
II.2.1 Einschlußkriterien.....	30
II.2.2 Ausschlußkriterien.....	30
II.3 Bestimmung der Plasmaparameter	31
II.3.1 BNP - Bestimmung am Centaur.....	31
II.3.2 Troponin T – Bestimmung am Roche Elecsys 1010 und 2010....	32
II.3.3 hsCRP - Bestimmung am Hitachi 917.....	33

II.3.4	Harnsäure - Bestimmung am Hitachi 917.....	35
II.4	Statistik	37
II.4.1	Allgemeine und Analytische Statistik.....	37
III.	<u>Ergebnisse</u>	38
III.1	Anthropometrische Daten	38
III.2	Hämodynamik	40
III.3	Plasmaparameter	42
III.4	Überlebensdaten	46
III.4.1	Kaplan-Meier-Graphiken der Überlebenszeit nach Gruppen.....	47
III.5	ROC-Analysen und Kaplan-Meier der Plasmaparameter	48
III.5.1	Gegenüberstellung der Gesamt- und IPAH-Gruppe.....	53
III.5.2	Vergleich mit einem repräsentativen Hämodynamikparameter (SvO ₂)	57
III.6	Cox-Regressionsanalysen	58
III.7	Korrelation der Plasmaparameter mit der Hämodynamik	60
III.7.1	Korrelationen innerhalb der Gesamt-Gruppe.....	61
III.7.2	Korrelationen innerhalb der IPAH-Gruppe.....	63
III.7.3	Korrelationen innerhalb der APAH-Gruppe.....	64
III.7.4	Korrelationen innerhalb der CTEPH-Gruppe.....	66
III.7.5	Graphische Darstellung der Korrelationen innerhalb der Gruppen	67
III.7.5.1	Graphische Darstellung der Korrelationen der Gesamtgruppe.....	68
III.7.5.2	Graphische Darstellung der Korrelationen der IPAH-Gruppe.....	69
III.7.5.3	Korrelationen der APAH- und CTEPH-Gruppe.....	70
IV.	<u>Diskussion</u>	71
IV.1	Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate und Bedeutung der einzelnen Plasmaparameter	71
IV.2	Limitationen der vorliegenden Arbeit	79
IV.3	Ausblick und diagnostische und therapeutische Konsequenz ..	79
V.	<u>Zusammenfassung / Summary</u>	81

VI.	<u>Literaturverzeichnis</u>	83
VII.	<u>Anhang</u>	94
VII.1	Verzeichnis der Abbildungen	94
VII.2	Verzeichnis der Tabellen	95
VII.3	Abkürzungsverzeichnis	97
VII.4	Danksagung	100
VII.5	Erklärung	101

I. Einleitung

I.1 Pulmonale Hypertonie

Die Pulmonale Hypertonie ist eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung, die aufgrund einer Druck- und Widerstandserhöhung in den Arterien und Arteriolen des Lungenkreislaufes zu einer akuten oder chronischen Druckbelastung des rechten Ventrikels und unbehandelt in der Folge zum Rechtsherzversagen und Tod führt ¹.

Unbehandelt beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung der PAH (Pulmonal-Arterielle Hypertonie) ca. 2,8 Jahre nach Diagnosestellung ². Betroffen sind vor allem Frauen jüngeren und mittleren Alters. Die Inzidenz für die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH) wurde bislang auf etwa 1-2 Fälle pro Million in der Gesamtbevölkerung geschätzt, wobei neuere epidemiologische Untersuchungen aus Frankreich ³ und Schottland ⁴ auf eine Inzidenz zwischen 2,4 – 7,1 Fälle pro Million Einwohner/Jahr schließen lassen. Insgesamt sind die sekundären Formen des Lungenhochdruckes wesentlich häufiger als die ursprünglich als „primäre pulmonale Hypertonie“ bezeichnete idiopathische Form ⁵.

I.1.1 Definition, Klassifikation und Historie

Bis 1998 wurde die Erkrankung der pulmonalen Hypertonie in 2 Gruppen unterschieden. Auf dem 1. Symposium der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1973 wurde eine Klassifikation basierend auf der zugrunde liegenden Ursache vorgeschlagen, die die Pulmonale Hypertonie in drei histopathologische Gruppen eingeteilt hat: die plexogene Arteriopathie, rezidivierende Thromboembolien und die venookklusiven Erkrankungen. Sie unterschied zwischen der sogenannten „Primären Pulmonalen Hypertonie“, deren genaue Ursache nicht bekannt war, und den sogenannten „Sekundären Pulmonalen Hypertonien“, die Folge bestimmter Grunderkrankungen, wie z.B. Lungenembolien, Kollagenosen, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen, kongenitaler Herzvitien usw. waren.

Auf der 2. Weltkonferenz 1998 in Evian, Frankreich, wurde neben der Schweregradeinteilung eine neue Klassifikation etabliert, die den Begriff der sekundären PH nicht mehr gebrauchte und die PH in insgesamt 5 Gruppen einteilte. Diese Einteilung berücksichtigte neben den zugrunde liegenden Ursachen auch die klinische Ähnlichkeit. Diese Klassifikation wurde dann 2003 in Venedig auf der 3. Weltkonferenz weiterentwickelt⁶. Die aktuelle Klassifikation wurde auf der PAH Weltkonferenz in Dana Point, 2008, beschlossen ⁷.

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

1.1 Idiopathische (IPAH)

1.2 Hereditäre (HPAH)

1.2.1 BMPR2-Mutationen

1.2.2 ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie)

1.2.3 Unbekannte Mutationen

1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht

1.4 Assoziiert (APAH) mit:

1.4.1 Bindegewebserkrankungen

1.4.2 HIV-Infektion

1.4.3 Portaler Hypertension

1.4.4 Angeborenen Herzfehlern

1.4.5 Schistosomiasis

1.4.6 Chronisch hämolytische Anämie

1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

1.6 Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/ oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

2. Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Linksherzerkrankung

2.1 Systolische Dysfunktion

2.2 Diastolische Dysfunktion

2.3 Valvuläre Erkrankungen

3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten

3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/ obstruktivem Muster

3.4 Schlafbezogenen Atmungsstörungen

3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome

3.6 Chronischer Aufenthalt in großen Höhen

3.7 Fehlentwicklungen

4. Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus

5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
5.3 Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach⁸

Diese Klassifikation wurde auch nach dem aktuellsten Expertentreffen 2008 in Dana Point, Kalifornien, in ihrer Grundform beibehalten und nur leichte Veränderungen vorgenommen. So wurde die Schistosomiasis als weltweit eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer Pulmonalen Hypertonie mit in die Gruppe 1 aufgenommen, da sie sowohl in der Pathophysiologie als auch im zu Grunde liegenden Pathomechanismus große Ähnlichkeiten mit der idiopathischen Form der Pulmonalen Hypertonie aufweist.

Des Weiteren wurden die hämodynamischen Kriterien neu definiert. Bisher wurde die pulmonale Hypertonie durch einen pulmonal-arteriellen Mitteldruck (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe (manifest) sowie ≥ 30 mmHg unter Belastung (latent) definiert. Der Normwert für den mPAP beim Gesunden beträgt $13,9 \text{ mmHg} \pm 3,3\text{mmHg}$ ⁹. Da die obere Normgrenze (definiert als Mittelwert plus 2 Standardabweichungen) somit bei 20,5 mmHg liegt, sind bereits Werte darüber als abnorm anzusehen. Daher könnte bei einem mPAP zwischen 21 und 24 mmHg von einer „Borderline-PH“ gesprochen werden. Die Dana Point Konferenz hat aber beschlossen, wegen der geringen Evidenz bezüglich Prognose und Therapieindikation in diesem Bereich keine Definition der Borderline-PH abzugeben. Bei mPAP-Werten ≥ 25 mmHg handelt es sich weiterhin per definitionem um eine manifeste PH. Die Definition für eine latente PH mit mPAP > 30 mmHg unter Belastung wurde aufgehoben, da es hierfür keine ausreichenden klinischen Daten gibt, die die Normwerte der verschiedenen Altersgruppen und Belastungsstufen definieren^{10, 11}.

Die korrekte Diagnosestellung und Klassifizierung ist wichtig, da die Therapie der PH stets auch die Behandlung einer zugrunde liegenden Erkrankung einbeziehen sollte, wann immer dies möglich ist.

I.1.2 Physiologie und Pathophysiologie

Als Ursache der pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung kommen die verschiedensten pathophysiologischen Veränderungen und Grunderkrankungen in Frage, die sowohl die präkapilläre als auch die postkapilläre Seite betreffen können, denn auch Erkrankungen des linken Herzens führen über einen Rückstau ins pulmonale Gefäßbett zu Druck- und Widerstandserhöhungen des pulmonalen Kreislaufes. Diese beiden Formen müssen aber insbesondere im Hinblick auf die therapeutischen Optionen genauestens voneinander unterschieden werden.

Die Pathogenese der PH ist multifaktoriell. Neben einer genetischen Prädisposition (z.B. BMPR2-Mutationen) existieren zahlreiche Triggermechanismen, die zur Manifestation der Erkrankung führen können. Morphologische Veränderungen des Gefäßendothels führen zu einer endothelialen Dysfunktion. Ein dadurch bedingtes Ungleichgewicht zwischen vasokonstriktorischen (z.B. Endothelin) und vasodilatativen Mediatoren (z.B. NO und Prostazyklin) führen zu einer Vasokonstriktion in der Lungenstrombahn und in der Folge zu einer pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung¹¹.

Prinzipiell muss die pulmonale Hypertonie jedoch als eine chronische Lungenerkrankung mit Beteiligung aller Gefäßwandschichten angesehen werden. Neben den genannten Veränderungen des Gefäßtonus wird die PH zunehmend als eine chronisch-proliferative Erkrankung insbesondere der kleinen Lungengefäße verstanden („vaskuläres Remodelling“). Diese Veränderungen werden vor allem durch Wachstumsfaktoren wie Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) induziert, die ihre Signale über membranständige Rezeptor-Tyrosinkinasen vermitteln¹²⁻¹⁴. PDGF-induzierte Signale führen zur Proliferation und Migration glatter Gefäßmuskulzellen und wirken dem programmierten Zelltod (Apoptose) entgegen. Durch diese Mechanismen kommt es zu einer zunehmenden Muskularisierung der kleinen Pulmonalarterien mit progredienter Verminderung des Gefäßlumens und Anstieg des pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR). Dies stellt zugleich eine erhöhte Nachlast für den rechten Ventrikel dar, die in der Folge durch die chronische Druckbelastung mit einer zunehmenden Funktionseinschränkung einhergeht. Hypertrophie und erhöhte Wandspannung führen zunächst zu einer diastolischen Dysfunktion mit Einschränkung der kontraktiven Reserve, während die systolische Funktion in Ruhe zunächst erhalten bleibt. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es im Verlauf jedoch auch zu einer zunehmenden systolischen Funktionseinschränkung mit Abnahme des

Herzminutenvolumens und manifester Rechtsherzinsuffizienz [*Rosenkranz. DMW: 2008; Suppl. 6; 133: S167-169*].

I.1.3 Klinik der Pulmonalen Hypertonie

Patienten mit Pulmonaler Hypertonie weisen zunächst nur sehr unspezifische Symptome auf wie Luftnot, vor allem bei Belastung, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Mattigkeit, verminderte Belastbarkeit, Angina pectoris und eventuell Ohnmachtsanfälle (Synkopen). Die Diagnosestellung erfolgt nicht selten mit einer Verzögerung von Monaten bis Jahren. Deshalb sollte die Differentialdiagnose „Pulmonale Hypertonie“ grundsätzlich bei allen Patienten mit in Betracht gezogen werden, die weder eine chronische Lungen-, noch eine chronische Herzerkrankung haben und unter den genannten Symptomen leiden oder deren zugrunde liegenden Erkrankung das Ausmaß der Symptome nicht ausreichend erklären kann.

Insbesondere junge Patienten fallen häufig durch das Raster, da bei ihnen keine schwerwiegende Grunderkrankung vermutet wird und die Symptome häufig als Ausdruck eines Asthmas oder, bei Ohnmachtsanfällen als Epilepsie fehlgedeutet werden und sich somit die Behandlung der Pulmonalen Hypertonie nicht selten um Monate bis Jahre hinauszögert.

Im weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung werden Patienten häufiger durch periphere Ödeme, Aszites, Pleura- und/ oder Perikardergüsse auffällig, sowie durch Abnormitäten in Routineuntersuchungen wie EKG (z.B. rechtsventrikuläre Hypertrophie, Repolarisationsstörungen) und Röntgenbild des Thorax (z.B. Erweiterung der Pulmonalarterien und/oder rechtsventrikuläre Dilatation).

I.1.4 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Basis jeder diagnostischen Überlegung ist eine gute Anamnese, insbesondere bei Patienten mit sogenannten Risikoerkrankungen für die Entwicklung einer Pulmonalen Hypertonie (z.B. Kollagenose-Erkrankungen oder Patienten mit kongenitalen Herzvitien).

Als bisherige Screeninguntersuchungen dienen zum Einen apparative Untersuchungen, insbesondere die Echokardiographie inklusive Streßechokardiographie und mit zunehmendem Stellenwert auch die Kardio-MRT^{15, 16, 17}, zum Anderen laborchemische Untersuchungen einzelner Parameter, die bisher in erster Linie zu Therapie-

Verlaufskontrollen herangezogen werden (z.B.: proBNP, BNP) und nur unzureichend als Screeningparameter oder Prognoseparameter evaluiert und etabliert sind.

Bei einem begründeten Verdacht auf das Vorliegen einer Pulmonalen Hypertonie ist bisher jedoch die invasive Rechtsherzkatheteruntersuchung die genaueste sowie aussagekräftigste Untersuchungsmethode und somit der Goldstandard in der Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie und Grundlage aller Therapieentscheidungen¹⁸.

Es wird intensiv an der Entwicklung weiterer nicht-invasiver Untersuchungsverfahren gearbeitet, die insbesondere in der Therapiekontrolle aber auch als primäres Diagnostikum vielleicht die invasive Rechtsherzkatheteruntersuchung in Zukunft ablösen können. Dazu gehört auch das Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge auf zellulärer und molekularer Ebene, ebenso wie die Wirkungen und Wechselwirkungen der zellulären Botenstoffe, regulatorische Proteine und Enzyme und Veränderungen, die durch einfache Labortests erfasst werden und so als Screening- oder Verlaufparameter benutzt werden können.

I.1.5 Therapiemöglichkeiten

Die Behandlungsmöglichkeiten haben sich dank intensiver Forschungsarbeit in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die individuelle Therapie richtet sich nach der entsprechenden Klassifikation der Erkrankung, weil die Behandlung der Grunderkrankung, falls möglich, im Vordergrund steht. Bei PAH-Patienten im NYHA-Stadium II-IV wird zusätzlich eine spezifische Therapie empfohlen. Hierzu stehen mittlerweile einige medikamentöse Behandlungskonzepte, die die unterschiedlichsten Signalwege adressieren und verschiedene Applikationswege benutzen, zur Therapie dieser seltenen, aber schweren Erkrankung zur Verfügung. Unabhängig von der Ätiologie sollten alle Patienten mit dieser Erkrankung körperliche und psychische Überanstrengungen, sowie Aufenthalte in großen Höhen (> 1400m) oder Flugreisen ohne ausreichende Sauerstoffversorgung meiden¹⁹.

Patienten mit pO₂-Werten < 60mmHg und Cor pulmonale wird eine Langzeitsauerstofftherapie empfohlen. Dies gilt jedoch nicht für Eisenmangel-Patienten.

I.1.5.1 medikamentöse Therapien

Die Wirksamkeit einer therapeutischen Antikoagulation auf das Überleben ist bisher nur für Patienten mit IPAH gezeigt, dennoch wird sie für nahezu alle Formen der PAH

empfohlen unter dem Aspekt, eine in-situ-Thrombosierung der kleinsten Pulmonalgefäße durch die veränderten Fließeigenschaften des Blutes zu vermeiden, die zu einem weiteren pulmonalen Druck- und Widerstandsanstieg führen würde²⁰.

Diuretika sind ein integraler Bestandteil der medikamentösen Basistherapie bei PH-Patienten, um den Flüssigkeitshaushalt zu regulieren und nachlastsenkend auf das rechte Herz zu wirken. Zur optimalen Therapiesteuerung werden tägliche Gewichtskontrollen empfohlen.

Für eindeutige Responder (Reduktion des mPAP um > 10mmHg auf < 40mmHg bei Normalisierung oder Stabilisierung des HZV) im Vasoreagibilitätstest (z.B. mit NO oder Iloprost während der Rechtsherzkatheteruntersuchung) wird eine hochdosierte Calciumantagonistentherapie empfohlen. Jedoch erreichen lediglich 10-15% der IPAH/HPAH-Patienten diese Kriterien und nur die Hälfte davon profitieren langfristig von dieser Therapie²¹.

- Prostazyklinanaloga-

Prostanoide führen durch die adenylatzyklaseabhängige Bildung von cAMP zu einer Vasodilatation. Darüber hinaus vermitteln sie antiproliferative Effekte auf Fibroblasten und glatte Gefäßmuskelzellen. Für die medikamentöse Therapie der PAH wurden verschiedene Analoga entwickelt (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil, Beraprost). Epoprostenol, Iloprost und Treprostinil können intravenös verabreicht werden, letztere beiden auch inhalativ, sowie Treprostinil zusätzlich noch subcutan²²⁻²⁸. Beraprost ist das einzige oral verfügbare Prostanoid, ist aber lediglich in Japan und einigen anderen ostasiatischen Staaten zugelassen²⁹.

- Phosphodiesterase-5-Hemmer-

Für den Wirkstoff Sildenafil konnten in zahlreichen Studien positive Effekte in der Behandlung der PAH gezeigt werden, die zur Zulassung in der Dosierung 3 x 20mg geführt haben^{30, 31}. Experten sind sich aber einig, dass die zugelassene Dosis in Einzelfällen nicht ausreichend ist und gelegentlich höhere Dosierungen notwendig sind, insbesondere in Kombinationstherapien.

Sildenafil verstärkt den Effekt des Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) und hat gleichzeitig auch antiproliferative Effekte³¹⁻³⁴. Weitere PDE5-Hemmer wurden in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft und stehen auch

zum Teil kurz vor der Zulassung oder sind in der Zwischenzeit bereits zugelassen worden^{35, 36}.

- Endothelinrezeptorantagonisten-

Endothelin-1 ist ein starker Vasokonstriktor und induziert die Proliferation von Fibroblasten und glatten Gefäßmuskelzellen. Seine biologischen Effekte werden durch Aktivierung der ET_A- und ET_B-Rezeptorsubtypen vermittelt. Zur Zeit gibt es mit Bosentan einen zugelassenen dualen Endothelinrezeptorantagonisten und mit Sitaxentan³⁷⁻³⁹ und Ambrisentan^{40, 41} zunächst zwei ET_A-selektive Endothelinrezeptorantagonisten zur Therapie der pulmonalen Hypertonie, die über ein geringeres Potential einer Hepatotoxizität verfügen sollen. Sitaxentan jedoch wurde 2011 wegen potentiell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen vom Hersteller vom Markt genommen.

-Kombinationstherapien-

Eine zunehmende Anzahl an Patienten wird bereits mit einer Kombinationstherapie aus 2 oder mehreren Präparaten der verschiedenen Substanzklassen therapiert. Die Rationale dieser Kombinationstherapie liegt darin, dass die verschiedenen Substanzklassen unterschiedliche Signalwege adressieren, so dass additive Effekte zu erwarten sind. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten wurde in zahlreichen Kombinationsstudien ausführlich untersucht [BREATHE-2, STEP-1, TRIUMPH, PACES, EARLY, PHIRST, ARIES-1, ARIES-2]^{40, 42-47}.

-Zukunftsansichten-

Neue Therapiestrategien und Substanzen, die sich derzeit in der Erprobung befinden, sind z.B. gentherapeutische Ansätze, cGMP-Aktivatoren/Stimulatoren, Elastaseinhibitoren, Kaliumkanalmodulatoren, Rho-Kinase-Inhibitoren, Angiopietin-1, Serotoninrezeptor-Antagonisten, Vasointestinales Peptid und Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Imatinib, Sorafenib)^{13, 48}.

I.1.5.2 chirurgische/ interventionelle Therapien

- Ballonatrioseptostomie (BAS) –

Die BAS kann bei schwerkranken Patienten erwogen werden und dient als „Bridging“ bis zur Transplantation. Mittels BAS wird ein intraatrialer Rechts-Links-Shunt herbeigeführt, der einen Anstieg des Herzminutenvolumens ermöglicht und somit eine Verbesserung des systemischen Sauerstofftransportes unter gleichzeitiger Reduktion der systemischen Sauerstoffsättigung. Leider hat der Eingriff eine hohe Letalität. Diese Option ist nur für Patienten im NYHA-Stadium IV indiziert für die keine weiteren Therapieoptionen mehr bestehen.

-Pulmonalisendarterektomie (PEA)-

Für Patienten mit einer CTEPH auf dem Boden proximaler Lungenembolien ist die PEA als kausaler Therapieansatz die Therapie der Wahl. Bei der PEA werden proximale und zum Teil auch periphere Gefäße mitsamt dem organisierten thrombotischen Material desobliteriert und führt daher in aller Regel zu einer signifikanten Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, der klinischen Symptomatik und der Prognose. In erfahrenen Zentren liegt die Letalität des Eingriffs bei deutlich unter 10%^{49,50}.

-Transplantation –

Für Patienten mit schwerer PAH im NYHA-Stadium III/IV, die auf eine medikamentöse Therapie (inklusive i.v.-Prostanoidtherapie als Ultima Ratio) nur unzureichend ansprechen, steht die doppelseitige Lungen- oder die Herz-Lungen-Transplantation zur Verfügung. Einseitige Lungentransplantationen werden aufgrund der schwerwiegenden postoperativen Komplikationen und dem geringeren Langzeiterfolg kaum noch durchgeführt. Die 3- bzw. 5-Jahresüberlebensrate beträgt 55 bzw. 45% und ist somit deutlich schlechter als die der modernen medikamentösen Therapie stabiler Patienten, so dass die Indikation zur Transplantation sehr kritisch gestellt werden sollte⁵¹.

Trotz aller bisher zur Verfügung stehender Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten erfolgt die Erstdiagnose der Erkrankung auch heute noch bei einem Großteil der Patienten in einem bereits fortgeschrittenen, deutlich belastungseingeschränkten Stadium. Die PH ist bis heute nicht heilbar und viele Patienten weisen trotz des Einsatzes der aktuell verfügbaren Therapien erhebliche Beschwerden auf, die mit einer

deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und einer begrenzten Lebenserwartung einhergehen. Aus diesem Grund ist es auch weiterhin dringend erforderlich, neue Diagnosestrategien zur frühzeitigen Detektion erkrankter Patienten und deren Prognose oder Personen mit deutlich erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie zu entwickeln und dies ist Ziel dieser Forschungsarbeit.

I.2 Darstellung der verschiedenen Laborparameter

I.2.1 Natriuretische Peptide

Die beiden Hauptvertreter dieser Stoffgruppe sind ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP (brain natriuretisches Peptid). ANP wird vorwiegend aus den Vorhöfen zur Regulation des Wasserhaushaltes freigesetzt, während BNP bei Belastungen des rechten oder linken Herzens in den Herzmuskelzellen der Ventrikel synthetisiert und freigesetzt wird. BNP wird entsprechend seiner Syntheserate freigesetzt, während ANP in Granula gespeichert wird und schlagartig freigesetzt werden kann. BNP wird zunächst in Form einer hochmolekularen Vorstufe, bestehend aus einem 17-Aminosäure-Ring synthetisiert. Das BNP-Gen selbst ist auf Chromosom 1 lokalisiert. Die Translation der BNP-mRNA führt zu dem aus 134 Aminosäuren bestehenden pre-proBNP, welches durch proteolytische Enzyme zum proBNP (BNP 1-108) gespalten wird. Furin, eine Endoprotease, spaltet diese Vorstufe in das aktive C-terminale BNP 32 und das N-terminale proBNP 1-76 (NT-proBNP)⁵², welches keine biologische Wirkung aufweist und über die Nieren ausgeschieden wird. Folglich ist gerade der NT-proBNP-Spiegel im Blut stark von der Nierenfunktion des Patienten abhängig. BNP hingegen wird durch neutrale Endopeptidasen abgebaut und ist daher unabhängig von der Nierenfunktion, weist allerdings im Vergleich zu NT-proBNP eine deutlich kürzere Halbwertszeit (22 Minuten gegenüber 2 h) auf und ist deutlichen Schwankungen in Abhängigkeit von der Tageszeit und körperlicher Belastung unterworfen⁵³.

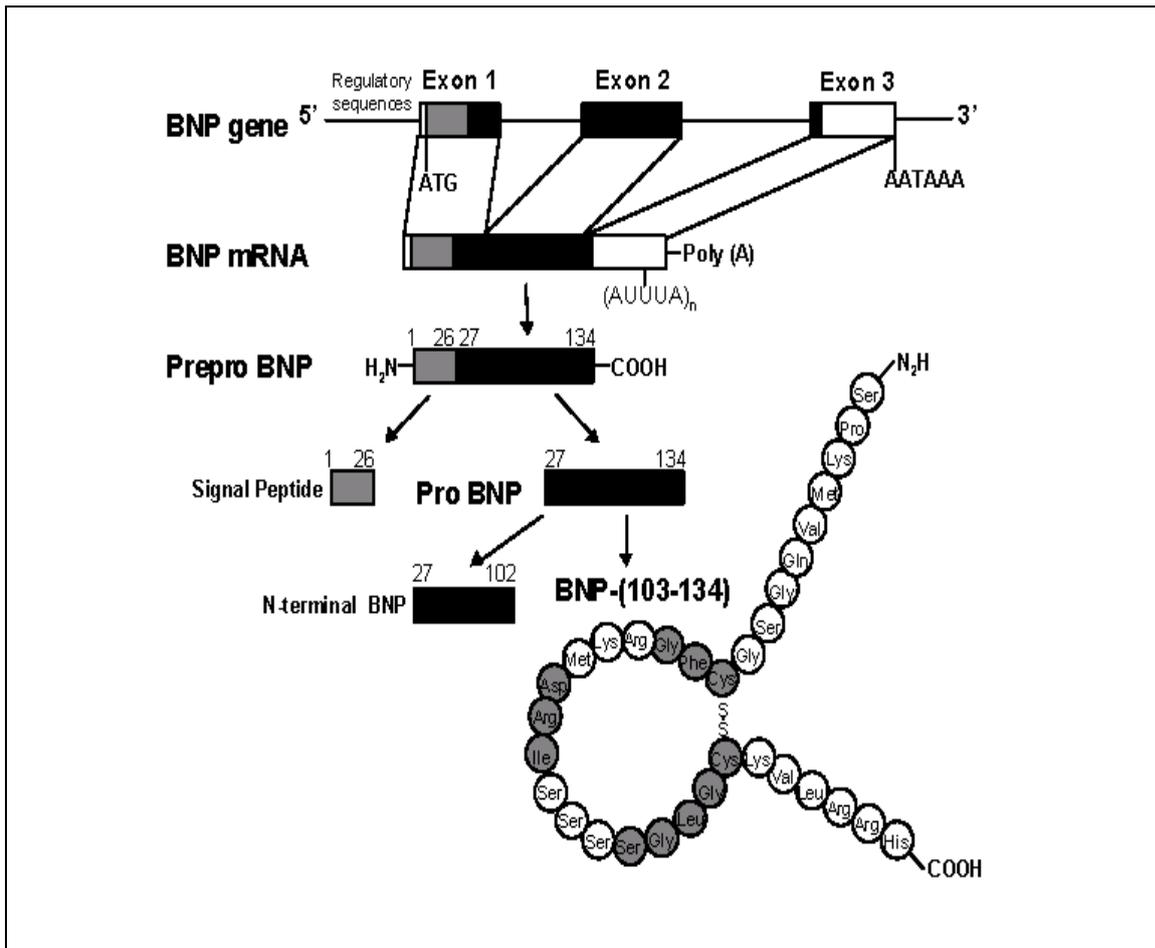


Abbildung 1: Vom BNP-Gen zum Molekül (Spaltungsprozeß des BNP)

Bei der BNP-Bestimmung wird das wirksame Herz-Hormon selbst erfasst. Im Organismus bindet BNP an zellständige Rezeptoren (NPR-A und NPR-C). Diese Rezeptoren sind Guanylyl-Cyclase (GC)-gekoppelte transmembrane Rezeptoren, die Guanylattriphosphat (GTP) zu Cyclic 3',5'-Guanosinmonophosphat (cGMP), einem intrazellulären „second messenger“ spalten. Diese cGMP-Erhöhung führt zu Vasodilatation, Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und zur Aktivierung des sympathischen Systems. Es scheint jedoch eine Obergrenze zu geben, ab der es zu keiner weiteren cGMP-Erhöhung trotz steigender BNP-Werte kommt. Dies könnte erklären, warum exzessiv erhöhte BNP-Werte mit einem deutlichen Fortschritt der Grunderkrankung und einer schlechten Prognose einhergehen

54

Immer dann, wenn die Herzmuskelzellen gedehnt werden, scheiden sie diese beiden Stoffe (BNP und NT-proBNP) natürlicherweise aus. Eine zu starke Dehnung entsteht entweder, wenn das Herz gegen einen großen Widerstand anpumpen muss (z.B.

Bluthochdruck, Lungenembolie) oder aber, wenn es zu stark gefüllt ist, z. B. bei zu viel Flüssigkeit im Kreislauf. Dann steigen die BNP- und NT-proBNP-Werte über den Normalbereich hinaus an. Weitere Freisetzungsfaktoren sind Endothelin-1, Angiotensin-II und Glucocorticoide⁵². Des Weiteren haben die Natriumaufnahme und die Nierenfunktion Einfluss auf die BNP-Abgabe aus den Herzmuskelzellen. Wenn sich die kardiale Funktion verschlechtert sorgen die natriuretischen Peptide sogar für eine Aufrechterhaltung der renalen Funktion und Regulierung des Natriumhaushaltes.

Je älter Patienten sind, desto höher sind die Werte der beiden Substanzen im Blut. Frauen zeigen im Durchschnitt höhere BNP- und NT-proBNP-Konzentrationen als gleichaltrige Männer.

BNP führt zu einer Verschiebung der intravasalen Flüssigkeit vom Kapillarbett ins Interstitium und verursacht dadurch eine intravasale Volumenverminderung und Hypotonie. Gleichzeitig hat es eine natriuretische und damit diuretische Funktion; es wird auch als eine Art Gegenspieler zum RAAS gesehen, indem es der Natrium-Rückresorption und der Volumenretention entgegen wirkt.

Die Plasma-Halbwertszeit des BNP beträgt nur ca. 20 Minuten. Es gibt zwei Möglichkeiten des Abbaus. Zum Einen spielt die Bindung an den NPR-C-Rezeptor eine wichtige Rolle. Die Bindung an diesen Rezeptor führt zur Endozytose und lysosomalem Abbau (Clearance-Rezeptor). Des Weiteren sorgt eine neutrale Endopeptidase (NEP), ein membranständiges Zink-Metalloprotein auf der luminalen Seite der Endothelzellen (besonders im proximalen Tubulus der Niere) zu einer Aufspaltung der Ringstruktur des BNP und damit für seine Inaktivierung.

Natriuretische Peptide scheinen darüber hinaus durch eine antihypertrophische/antiproliferative Wirkung an Herzmuskelzellen einen modulierenden Charakter auf die Entwicklung einer PAH zu haben^{55,56}. Es konnte gezeigt werden, dass ihre Ausschüttung durch Hypoxie gesteigert werden kann und sie als eine Art endogener Vasodilatator abmildernd auf die hypoxische Vasokonstriktion wirken⁵⁷. Klinische Studien konnten zeigen, dass durch eine ANP-/BNP-Infusion der unter Hypoxie beobachtete mPAP- und PVR-Anstieg abgeschwächt werden konnte⁵⁸.

In verschiedensten Studien⁵⁹⁻⁶¹ konnte gezeigt werden, dass die BNP-Spiegel bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie erhöht waren und mit dem Schweregrad der PH korrelieren. Leuchte et al. konnten zum Beispiel eine Korrelation zur NYHA-Klasse, zum 6-Minuten-Gehtest und zu hämodynamischen Parametern nachweisen⁵⁴. Zwischen

den verschiedenen Formen der PAH kann mit Hilfe der BNP-Erhöhung bisher nicht sicher unterschieden werden. Allerdings ist eine BNP-Erhöhung in speziellen Fällen von hoher diagnostischer Potenz. So kann eine BNP-Erhöhung bei Patienten mit akuter Lungenembolie im weiteren Verlauf die Entwicklung einer chronisch-thrombembolischen PH vorhersagen. Ebenso verhält es sich mit Patienten nach PEA. Hier konnte gezeigt werden, dass eine persistierende BNP-Erhöhung nach PEA hinweisend ist auf eine residuelle PH⁶².

Eine Einschränkung stellt hier aber insbesondere die fehlende Spezifität der Parameter für die Erkrankung der pulmonalen Hypertonie dar, da auch Erkrankungen des linken Herzens zu einem signifikanten Anstieg der natriuretischen Peptide führen können, genauso wie im Rahmen anderer Erkrankungen, wie zum Beispiel beim ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Dennoch ist der Marker gut geeignet, kardiovaskuläre Ursachen einer bestehenden Dyspnoe von reinen pulmonalen Ursachen zu unterscheiden und sollte dann Anlass zu weiterer Diagnostik sein.

I.2.2 Troponin T

Die Troponine (I, T und C) regulieren die Aktin-Myosin-Interaktion und kontrollieren somit die Kontraktion und Relaxation der Herzmuskulatur. Sie regulieren am Aktin-Filament die Stärke und Geschwindigkeit der Muskelkontraktion. Dabei ist TNT zuständig für die Bindung des Troponin-Komplexes an das Tropomyosin⁶³. Die Troponine sind Zielstrukturen des aktivierten Calpain I, welches durch hohe intrazelluläre Ca²⁺-Konzentrationen, wie sie bei Ischämien auftreten, aktiviert wird. Calpain I führt zum Abbau der Troponine und somit zur Störung der Aktin-Myosin-Interaktion mit der Folge des Kontraktilitätsverlustes, wenn die Neuproduktion der Troponine geringer ist als der Abbau durch Calpain I⁶⁴.

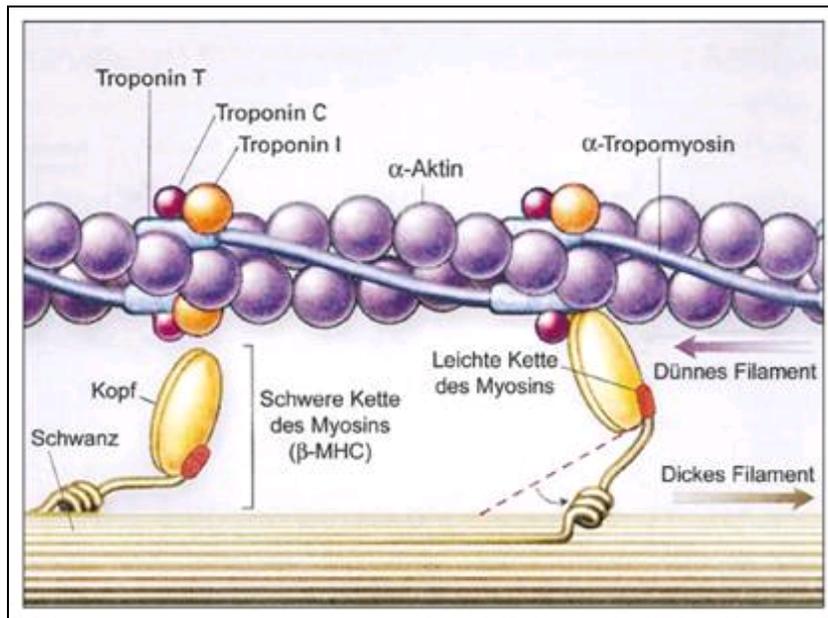


Abbildung 2: Struktur und Funktion der Troponine

Das Troponin T (TNT) ist ein spezifischer Marker für einen Herzmuskelschaden, sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels. Es ist bisher nicht ganz eindeutig geklärt, ob die mit den herkömmlichen Assays gemessenen erhöhten TNT-Werte grundsätzlich Folge einer Myokardnekrose sind oder eines intrazellulären Troponin-Abbaus infolge exzessiv erhöhter Calcium-Ionen auch in überlasteten Myokardzellen^{64, 65}. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass TNT ein Marker für einen subklinischen Myozytenschaden ist, wenn die Herzinsuffizienz kompensiert scheint^{63, 66, 67}, sowie ein Marker für Muskelhypertrophie⁶⁸.

Erhöhte Serum-Werte für Troponin können als Marker für eine schlechte Prognose auch außerhalb des akuten Koronarsyndroms gewertet werden [Tabelle 2]^{67, 69, 70}.

Troponin-Erhöhungen in Abwesenheit ischämischer Herzerkrankungen

- Traumata (inkl. Herzkontusionen, Ablationen, Schrittmacher-Aktivität, ICD-Aktivität, Kardioversion, endomyokardiale Biopsien, herzchirurgische Eingriffe, nach interventionellen ASD-Verschlüssen)
 - kongenitale Herzfehler (akute oder chronische Aortenklappenerkrankungen und HOCM)
 - systemische Hypertonie
 - systemische Hypotonie, oftmals assoziiert mit Herzrhythmusstörungen
 - postoperative, nicht-kardiochirurgische Patienten
 - Niereninsuffizienz
 - kritisch kranke Patienten, insbesondere mit Diabetes und respiratorischer Insuffizienz
 - Medikamenten-Toxizität (z.B. Adriamycin, 5-Fluorouracil)
 - Hypothyreoidismus
 - apikales Ballooning-Syndrom
 - Koronarspasmen
 - Entzündliche Erkrankungen (Myokarditis, Parvovirus B19, Kawasaki-Syndrom, Sarkoidose, bakterielle Endokarditiden, Pockenschutzimpfung)
 - post-PTCA – Patienten ohne Hinweis auf Komplikationen
 - Lungenembolien, Schwere Pulmonale Hypertonie
 - Sepsis
 - Verbrennungen (> 30% der Körperoberfläche)
 - infiltrative Erkrankungen (Amyloidose, Hämochromatose, Sklerodermie)
 - akute neurologische Erkrankungen inkl. Schädel-Hirn-Traumata und Hirnblutungen
 - Rhabdomyolyse nach Herztraumata
 - Transplantat-Vaskulopathie
 - körperliche Erschöpfung
-

Tabelle 2: nach ⁷¹

Troponin T und I – Analysen erbringen gleichwertige Aussagen. Zur Troponin T – Analyse steht primär ein Assay der Firma Roche (Roche Elesys) zur Verfügung. TNT sollte möglichst im Serum gemessen werden, da Heparin mit dem Assay zu interagieren scheint ⁷². Die kardialen Troponine werden ausschließlich vom Herzmuskel freigesetzt,

nicht vom Skelettmuskel ⁷³. Frühere Assays interagierten mit Skelettmuskelerkrankungen und Nephropathien; die heutigen Assays sind hochspezifisch und sensitiv. TNT-Erhöhungen persistieren für 5 – 14 Tage nach einem Akutereignis. Patienten mit end-stage-Nierenerkrankungen (ESRD) können chronische Troponin-Erhöhungen haben. Die Prognose bei Patienten mit ESRD und nur leichter TNT-Erhöpfung ist um das 2-5 fache schlechter, als bei Patienten mit normwertigem TNT ⁷⁴. Mutmaßliche Gründe für chronische Erhöhungen sind endotheliale Dysfunktion, akuter kardialer Stress, hypo- oder hypertensive Blutdruckwerte und LV-Hypertrophie.

A. Torbicki und seine Arbeitsgruppe ⁷⁵ konnten zeigen, dass bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie erhöhte TNT-Spiegel im Blut mit einem signifikant schlechterem Überleben der Patienten verbunden war. Nur wenige Patienten seines untersuchten Patientenkollektivs zeigten erhöhte TNT-Spiegel. TNT scheint ein Marker für exzessive Belastung des rechten Ventrikels darzustellen und prognostische Relevanz zu haben. Es stellt sich die Frage, ob TNT als Marker für besondere Therapieentscheidungen, z.B. die Umstellung auf intravenöse Therapieregime, geeignet ist. Die pulmonale Hypertonie verursacht einen veränderten Metabolismus des rechten Ventrikels, hinzu kommt, dass niedrige systemische Drücke und höhere intramurale Drücke im rechten Ventrikel in einer verminderter Koronardurchblutung resultieren. Über eine Erhöhung der Herzfrequenz wird versucht, der systemischen Hypotonie entgegenzuwirken (adrenerger Effekt), was wiederum zu einem erhöhten O₂-Verbrauch bzw. –Bedarf des rechten Ventrikels führt.

I.2.3 high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) ^{76,77}

C-reaktives Protein (CRP) wird als zentrales Akute-Phase-Protein von der Leber produziert und ins Blut abgegeben. Bei Infektionen oder Entzündungen kommt es zu einem raschen Anstieg der Serumkonzentration. Aus diesem Grund wird CRP schon seit langem als Indikator für bakterielle oder virale Infektionen verwendet. Es dient auch zur Kontrolle der Wirksamkeit von antientzündlichen Therapien oder von Antibiotikabehandlungen, sowie zur Abschätzung des Schweregrades von entzündlichen oder autoimmunen Erkrankungen. Werte > 10mg/l sind hochprädictiv für das Vorliegen einer akuten Erkrankung. Zahlreiche aktuelle Studien haben ergeben, dass CRP auch bei gesunden Menschen ein Indikator für das kardiovaskuläre Risiko

sein kann. Da bei Gesunden das CRP normalerweise in sehr niedrigen Mengen (< 5mg/l) vorkommt, muss ein sensitiver Test verwendet werden. Diese Tests und ihre Ergebnisse bezeichnet man häufig als „high-sensitivity CRP bzw. hsCRP“. Innerhalb des bisherigen Normalbereiches (<5mg/l) ist das hsCRP in der Lage, eine diskrete oder lokale Entzündung anzuzeigen. Diese Werte sind in der Regel für den einzelnen Patienten über Jahre stabil. Im Vergleich zu anderen messbaren, unabhängigen Risikofaktoren ist der prädiktive Wert für hs-CRP deutlich höher. Allerdings gibt es Hinweise, dass die CRP-Levels in Abhängigkeit von Geschlecht und ethnologischer Zugehörigkeit variieren. Des Weiteren sind CRP-Erhöhungen abhängig von Adipositas, Diabetes, Östrogentherapie, Hypertonie, Nikotinabusus und Bewegungsmangel⁷¹.

Die Synthese des C-reaktiven Proteins erfolgt in der Leber nach Stimulation durch Zytokine, insbesondere Interleukin-6 (Il-6). Nicht-entzündliche Erkrankungen, die mit Freisetzung von Il-6 einhergehen, wie z.B. maligne Tumoren, können ebenfalls zu einer Erhöhung des CRP führen. Die biologische Halbwertszeit beträgt bis zu 19 Stunden.

Seine Wirkung entfaltet es über einen spezifischen CRP-Rezeptor (Fc-gamma-Rezeptor)⁶⁸. CRP ist ein Pentamer, welches zu Monomeren gespalten wird, die dann eine inflammatorische und proatherosklerotische Wirkung an den Endothel- und glatten Muskelzellen hervorrufen⁷⁸.

CRP stimuliert die Freisetzung von Endothelin-1 und IL-6 aus endothelialen Zellen. Des Weiteren reguliert es die eNOS-Transskription stark herunter und destabilisiert die eNOS mRNA, was in einer reduzierten NO-Freisetzung resultiert^{79, 80}. Indem es die NO-Produktion behindert, führt das CRP zu einer verstärkten Endothelzell-Apoptose und blockiert die Angiogenese. Dagegen reguliert es in glatten Gefäßmuskelzellen den Angiotensin-1-Rezeptor hoch und führt zu einer Stimulierung der Proliferation und Migration dieser Zellen, sowie der ROS-Produktion⁸¹.

Andererseits konnte gezeigt werden, dass das CRP Komplement-inhibierende Proteine hochreguliert und damit Endothelzellen vor Komplement-getriggerten Zellschäden schützt, so dass im Normalfall eine Art Gleichgewicht zwischen zellschädigenden und zellschützenden Effekten zu herrschen scheint⁸². CRP ist also nicht allein ein inflammatorischer Marker, sondern vielmehr auch ein Mediator der Erkrankung mit negativem Einfluss auf die Differenzierung und das Überleben von endothelialen Progenitor-Zellen (EPC). Es führt zu einer Verringerung zirkulierender EPC, die somit weniger zur Re-Endothelialisierung zur Verfügung stehen, was wiederum möglicherweise zu einer Thromboseneigung und Gefäßverschlüssen führt^{83, 84}.

Diverse prospektive Studien^{76, 77} konnten einen klaren Zusammenhang zwischen dem baseline-CRP und dem kardiovaskulären Risiko aufzeigen.

Bisher gibt es keine veröffentlichten Studien über den Zusammenhang von hs-CRP und pulmonaler Hypertonie.

I.2.4 Harnsäure

Die Harnsäure ist ein Abbauprodukt des Purin-Stoffwechsels. Purine sind Stoffwechselbausteine, die im Körper durch den Abbau von Nahrungsbestandteilen oder Nukleinsäuren (DNA) anfallen. Da es sich bei Harnsäure um ein Stoffwechselprodukt handelt, das nicht weiter abgebaut werden kann, muss es ausgeschieden werden. Dabei erfolgen $\frac{2}{3}$ der Ausscheidung über die Nieren mit dem Urin und das restliche Drittel über den Darm. Ein erhöhter Harnsäurespiegel kann zum Einen durch vermehrte Produktion, insbesondere in hypoxischen Geweben, wie zum Beispiel bei Herzfehlern oder chronischen Lungenerkrankungen vorkommen, oder aber durch verminderte Ausscheidung im Rahmen einer Niereninsuffizienz, insbesondere unter Verwendung von Thiazid-Diuretika. Auch im Zusammenhang mit metabolischen Erkrankungen mit Insulinresistenz sind Erhöhungen der Harnsäure im Blut der Patienten nachweisbar.

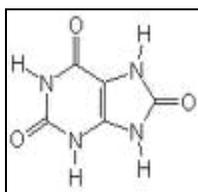


Abbildung 3: Struktur der Harnsäure

Bisher konnte durch verschiedene Untersuchungen gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der Höhe des Harnsäurespiegels und der Schwere der Symptome und der Mortalität bei Herzerkrankungen besteht, insbesondere während Angina pectoris-Anfällen⁸⁵. Nagaya⁸⁶ wies erhöhte Harnsäurespiegel bei Patienten mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie (IPAH) in Abhängigkeit vom pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) nach. Gleichzeitig bestand eine negative Korrelation zum HZV. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte Harnsäure-Werte neben dem linksventrikulären Exzentrizitätsindex (LV-EI) und der Abwesenheit einer

vasodilatierenden Therapie der einzige unabhängige prognostische Faktor bei diesen Patienten war. Möglicherweise liefert dieser Wert zusätzliche prognostische Information zu anderen nicht-invasiven Untersuchungen. Ein relevanter Einfluss durch eine eingeschränkte Nierenfunktion oder Diuretika-Therapie konnten in diesem Patientenkollektiv ausgeschlossen werden.

Hoepfer⁸⁵ untersuchte sowohl Patienten mit PPH als auch Patienten mit fortgeschrittener ischämischer Herzerkrankung oder dilatativen Kardiomyopathie. Er konnte zeigen, dass die Hyperurikämie stark mit erhöhten kardialen Füllungsdrücken korrelierte und somit ein Indikator für eine kardiale Dysfunktion und das damit verbundene Risiko für Tod ist. Es wird vermutet, dass das erniedrigte HZV und die venöse Stauung in einer eingeschränkten Filtrationsleistung der Niere resultieren und somit die tubuläre Ausscheidung der Harnsäure vermindert ist.

Bendayan et al.⁸⁷ zeigten, dass erhöhte Harnsäurespiegel positiv mit einer erhöhten Mortalität und Letalität ihrer Patienten mit PAH korrelierten. Als Erklärung für die Hyperurikämie führten sie eine erhöhte Harnsäureproduktion in ischämischen Geweben an. Die Gewebeischämie führt zu einem gesteigerten Abbau der Adenosinphosphorsäuren wie zum Beispiel ATP und stimuliert die Bildung der Xanthin-Oxidase. Dies führt wiederum zur gesteigerten Bildung von Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure als Endprodukt des Purinsäurestoffwechsels⁸⁸.

Braghiroli⁸⁹ konnte in seinen Untersuchungen zeigen, dass erhöhte Harnsäure-Spiegel bei Patienten mit chronisch hypoxämischen Zuständen durch die Substitution von Sauerstoff signifikant gesenkt werden konnte.

Es ist weiterhin bekannt, dass Patienten mit schwerer PH ein hohes Risiko für in-situ-Thrombosen der Lungenstrombahn aufweisen⁹⁰ und die Harnsäure die Blutplättchen-Konglomerate stabilisiert und deren Haftbarkeit erhöht⁸⁵.

Die Hyperurikämie kann jedoch auch wesentlich durch nicht genetisch bedingte Ursachen entstehen und wird dann als sekundäre Hyperurikämie bezeichnet. Hierzu zählen hämatologische Tumorerkrankungen, die Schwangerschaftsgestose, Alkoholismus, Down-Syndrom, Leberinsuffizienz, Mangel- oder Fehlernährung, Adipositas und Psoriasis. Darüber hinaus steigt die Harnsäure auch physiologischerweise bei Stress oder starker körperlicher Belastung an.

Eine Vielzahl von Medikamenten kann die Harnsäure-Konzentration im Blut sowohl negativ als auch positiv beeinflussen. Insbesondere Diuretika wie z. B. Thiazide können zu einer Erhöhung der Harnsäure-Werte führen.

Patienten mit erhöhten Harnsäure-Werten sollten viel Flüssigkeit zu sich nehmen und eine purinarmer Diät einhalten. Nahrungsmittel, die viele Purine enthalten, sind beispielsweise Fleisch, Innereien wie Leber oder Niere, Sardinen und Anchovis. Alkohol sollte ebenfalls gemieden werden, da er die Harnsäure-Elimination aus dem Körper verlangsamt. Sowohl Fasten als auch eine Mangelernährung oder extreme körperliche Belastung können auch dazu beitragen, die Harnsäure-Konzentration im Blut zu erhöhen.

I.3 Wertigkeit der Plasmaparameter

Zurzeit stellen die Plasmaparameter aufgrund ihrer geringen Spezifität zur Erkennung der pulmonalen Hypertonie keine alternative Screeningmethode dar.

Des Weiteren ist der Nutzen solcher Screeningmethoden bei dieser Erkrankung zusätzlich aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung stark eingeschränkt.

Zum jetzigen Zeitpunkt und vor allem für die Zukunft könnten diese einfach zu bestimmenden Plasmaparameter allerdings gemeinsam mit weiteren non-invasiven Untersuchungsmethoden (Echokardiographie, Kardio-MRT) bei der Verlaufsbeurteilung und insbesondere bei Therapieentscheidungen und –steuerung eine wichtige Rolle spielen.

I.4 Fragestellung / Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die prognostische Potenz einzelner Plasmaparameter bei Erstdiagnose einer pulmonalen Hypertonie in Bezug auf das Überleben und den Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit, den hämodynamischen Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und diesen Plasmaparametern zu untersuchen.

II. Methodik

II.1 Aufbau, Ablauf und Monitoring der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung¹¹²

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung wurde grundsätzlich bei jedem Patienten mit begründetem Hinweis auf pulmonale Hypertonie zur Diagnostik und Evaluation der pulmonalen Hämodynamik durchgeführt, um u.a. therapeutische Entscheidungen davon abzuleiten. Hierbei wurden insbesondere Messungen und Berechnungen zur Bestimmung der Druck- und Widerstandsverhältnisse im kleinen als auch im großen Kreislauf durchgeführt, sowie deren Veränderungen unter der Gabe vasodilatativer Medikamente. Dabei kamen insbesondere Sauerstoff (O₂), inhalatives Stickstoffmonoxid (NO), intravenöses und aerosolisiertes Prostazyklin (PGI₂), aerosolisiertes Iloprost und systemische Calcium-Antagonisten (CAA) zum Einsatz.

Zur Minimierung der Komplikationen bei Anwendung hochwirksamer Vasodilatoren wurde die Katheteruntersuchung auf der Intensivstation der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt.

Die Patienten wurden jeweils rechtzeitig vor jeder Katheteruntersuchung über den Ablauf und die Risiken der geplanten Untersuchung vorschriftsmäßig aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Bei antikoagulierten Patienten wurde sichergestellt, dass die entsprechende Antikoagulation, z.B. mit Marcumar mindestens 4 Tage vor der Untersuchung abgesetzt und ggf. durch subkutane Heparin-Gaben ersetzt wurde. Zum Zeitpunkt der Katheteruntersuchung lag eine ausreichende Gerinnung (Quick > 60%) vor.

Vorbestehende Therapien mit vasodilatativen Medikamenten (CAA und inhalatives Iloprost) wurden ab dem Vorabend der Untersuchung pausiert, so dass hierdurch keine Beeinflussung der Testungsergebnisse zu erwarten war.

Am Untersuchungstag wurden die Patienten auf die Intensivstation gebracht. Dort wurden sie mittels Brustwandelektroden zur „online“-Registrierung des EKGs an den Überwachungsmonitor der Intensivstation angeschlossen und gleichzeitig während der gesamten Untersuchung eine transkutane O₂-Sättigungsmessung (SaO₂) vorgenommen.

Die Patienten bekamen jeweils einen peripheren Zugang zur prophylaktischen Applikation eines Antibiotikums zur Vermeidung septischer Katheterkomplikationen,

sowie zur möglichen Applikation weiterer Medikamente oder Infusionen im Bedarfsfall.

Zur kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung und zur Abnahme von Blutproben wurde jedem Patienten, unter Berücksichtigung der Hygiene-Vorschriften zur Gefäßpunktion, mittels Seldinger-Technik ein Katheter (Leader Cath®, Fa. Vygon, Ecoquen, Frankreich) in die Arteria femoralis gelegt und an den Überwachungsmonitor angeschlossen. Anschließend wurde mit Hilfe eines Ultraschallgerätes die Vena jugularis interna des Patienten dargestellt, um sich einen Überblick über die individuellen Gegebenheiten und die Anatomie zu verschaffen. Nach steriler Abdeckung des Punktionsgebietes wurde über eine mit Hilfe der Seldinger-Technik in die Vena jugularis interna eingeführte Schleuse der Größe 8F ein mit einer Fiberoptik versehener Edwards-Swan-Ganz-Katheter (Typ 95 F 754H 7,5F, Fa. Baxter, USA) in die Arteria pulmonalis platziert und via eines Druckaufnehmers (Fa. Braun, Melsungen) an den Überwachungsmonitor der Intensivstation und an einen Cardiac-Output-Computer (Baxter-Explorer®) der Fa. Edwards angeschlossen. Damit war es einerseits möglich, mittels der Thermodilutionstechnik das Herzzeitvolumen (CO) ⁹¹ und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) zu bestimmen, andererseits konnte mit Hilfe der „online-Registrierung“ des pulmonalen Druckes (PAP) und der Bestimmung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAWP) der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) berechnet werden. Die Thermodilutionsmethode beruht auf dem Prinzip der Temperaturänderung des Blutes über die Zeit nach Injektion einer definierten Menge kalter Flüssigkeit als Maß für das Blutvolumen pro Zeiteinheit. Für jeden Messzeitpunkt wurden Mittelwerte aus mindestens 3 Injektionen berechnet, die um nicht mehr als 10% variieren durften. Hierzu wurden dem Patienten 10ml gekühlte Kochsalzlösung manuell über den Swan-Ganz-Katheter appliziert. Die Temperatur des Injektatvolumens wurde mittels eines Sensors unmittelbar vor dem Swan-Ganz-Katheter gemessen und über einen zweiten Temperaturfühler an der Spitze des Swan-Ganz-Katheters der vom Herzzeitvolumen abhängige Temperaturverlauf des Blutes in der Arteria pulmonalis bestimmt. Die Temperaturkurve wurde vom Baxter-Computer über die Zeit integriert und daraus das Herzzeitvolumen unter Berücksichtigung der katheterspezifischen Korrekturfaktoren berechnet.

Nach Kalibrierung des Baxter-Computers mittels der transkutan (kapillär) gemessenen O₂-Sättigungswerte, der Eingabe des Hb und Hkt, der Größe und des Gewichts des Patienten erfolgte eine Ruhephase zur Erholung und Entspannung des Patienten.

Danach wurden die Basiswerte gemessen und dokumentiert und aus beiden Kathetern Blutproben zur Bestimmung der systemischen und pulmonalarteriellen Blutgase und der spezifisch zu untersuchenden Laborparameter (BNP, TNT, hs-CRP und HSR) entnommen.

Bei jedem Patienten wurden zusätzlich Blutproben für die Multiple-Inert-Gas-Elimination-Technique (MIGET) ^{92, 93} zur detaillierten Analyse der Ventilations-Perfusions-Verteilungsverhältnisse der Lunge abgenommen.

Die Blutproben für die Bestimmung der Plasmaproteine wurden in EDTA-Röhrchen gezogen und zusätzlich mit Trasylol® (Aprotinin) versetzt, einem Proteinase-Inhibitor, um den sofortigen Abbau des BNP zu verhindern. Danach wurden die Proben sofort auf Eis gelegt und innerhalb von 2 Stunden in einer Kühlzentrifuge (4°C) bei 3000 U/min für 15 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend in Polyethylen-Cups pipettiert und bei -80°C eingefroren.

Zur Überprüfung der Sauerstoffantwort wurden dem Patienten 2-6 l O₂/min über eine Nasenbrille angeboten und nach entsprechender Adaptationszeit erneut die Hämodynamik gemessen und dokumentiert, sowie Blutproben für die weiteren Analysen entnommen. Patienten mit schwerer arterieller Hypoxämie (PaO₂ < 65mmHg) wurden über die komplette Dauer der Testung mit ausreichend Sauerstoff versorgt, um den PaO₂ möglichst über 65 mmHg zu halten.

Anschließend an die Sauerstoff-Messung erfolgte erneut eine Ruhephase zur Stabilisierung der Hämodynamik, ehe im Rahmen einer weiteren Messung inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) appliziert und die entsprechenden Werte dokumentiert wurden. NO diente hierbei als Testsubstanz für die Identifizierung sogenannter „echter“ Responder. Diese wurden entsprechend der aktuellen ESC Leitlinie ⁹⁴ klassifiziert als Patienten, die unter Inhalation der Testsubstanz eine signifikante Vasodilatation zeigten die folgendermaßen charakterisiert war: Rückgang des mPAP um mind. 10mmHg auf unter 40 mmHg bei gleichzeitiger Stabilisierung oder Normalisierung des HZV. Diese Patientengruppe lässt sich auch langfristig durch die alleinige Gabe von Calcium-Antagonisten erfreulich verbessern und stabilisieren und zeigt insgesamt eine ausgezeichnete Prognose ^{95, 96}.

Im Anschluss an diese Messung und nach einer ausreichenden Ruhephase erfolgten die weiteren Messungen mit den verschiedenen Vasodilantien.

Weitere Berechnungen und die Auswertung der Ergebnisse wurden im Anschluss an die pharmakologische Testung durchgeführt.

II.2 Ein- und Ausschlusskriterien

II.2.1 Einschlusskriterien

Es wurden Patienten in die Studie genommen, die unter dem Verdacht einer pulmonal-arteriellen Hypertonie oder bereits diagnostizierter PAH in unsere Klinik ein- oder überwiesen wurden, mit der Fragestellung einer ausführlichen und zum Teil auch weiterführenden Diagnostik hinsichtlich der Ätiologie der Erkrankung und zur Evaluation des hämodynamischen Schweregrades der Erkrankung. Alle Patienten der Studie wurden mindestens einen Tag vor der Untersuchung in unserer Klinik stationär aufgenommen und es wurde standardmäßig ein EKG, eine Lungenfunktionsprüfung, eine Echokardiographie, eine Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie der Lunge, ein Spiral-CT und /oder eine Pulmonalisangiographie, ein HR-CT und ein laborchemisches Screening auf chronische Lebererkrankungen, chronische Infektionen, Nierenerkrankungen, Parasitenerkrankungen oder systemische Bindegewebserkrankungen durchgeführt und anhand der Ergebnisse den entsprechenden Gruppen zugeordnet. Es musste von jedem Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung des Rechtsherzkatheters vorliegen, bei dem auch Blut zur Gewinnung von Plasma-Proben entnommen wurde.

Die Daten wurden analysiert vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (= Zeitpunkt der Katheteruntersuchung) bis zum Stichtag 01.10.2003.

II.2.2 Ausschlußkriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit relevanten Linksherzerkrankungen, insbesondere wenn diese mit einer Linksherzinsuffizienz oder einer manifesten koronaren Herzkrankheit einhergingen (Gruppe 2 nach WHO). Ebenso wurden Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose, COPD und Asthma ausgeschlossen (Gruppe 3 und Gruppe 5 nach WHO). Des Weiteren Patienten mit maligner Begleiterkrankung. Auch Patienten, von denen im weiteren Verlauf nach dem stationären Aufenthalt keine Informationen über ihr weiteres Schicksal zu erfahren waren, wurden ausgeschlossen.

Ausgeschlossen wurden auch die Patienten mit einer chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH), die als operabel eingestuft wurden.

Zur Bestimmung der Überlebenszeit wurde als Stichtag der 01. Oktober 2003 angenommen. Dann wurde die Patientengruppe, die kürzer als der Median der Patienten überlebt hat mit der Patientengruppe, die länger als der Median aller Patienten überlebt hat einander gegenüber gestellt und deren Unterschiede herausgearbeitet, Es interessierte uns dabei vor allen Dingen, welche Parameter die Patienten auszeichneten, die länger als der Median überlebt hatten.

II.3 Bestimmung der Plasmaparameter

II.3.1 BNP-Bestimmung am Centaur

Dieser Assay dient zur Messung der BNP-Konzentration im Plasma. Das Messverfahren beruht auf einem vollautomatischen Zweistufen-Sandwich-Immunoassay mit konstanten Mengen zweier monoklonaler Antikörper und direkter Chemilumineszenzmessung. Der erste Antikörper, im Lite-Reagenz, ist ein mit Acridinumester markierter monoklonaler Maus-anti-human-BNP F(ab')₂-Fragment-Antikörper, der spezifisch an der Ringstruktur von BNP bindet. Der zweite Antikörper, in der Solid Phase, ist ein biotinylierter monoklonaler Maus-anti-human-Antikörper, der spezifisch am C-terminalen Ende von BNP, das an magnetische Streptavidinpartikel gebunden ist, bindet. Zwischen der BNP-Menge in der Patientenprobe und der vom System gemessenen Menge der relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht eine direkt-proportionale Beziehung.

Für diesen Test werden EDTA-Plasmaproben empfohlen. Ein high-dose-hook-Effekt konnte auch für diesen Test nicht beobachtet werden. Einschränkungen gab es bei hämolytischen Proben (Hb > 1000mg/dl), lipämischen Proben (Triglyceride > 800 mg/dl, Cholesterin > 1000mg/dl), urämischen Proben (Harnstoff > 200mg/dl, Kreatinin > 2,5 mg/dl) und ikterischen Proben (unkonjugiertes Bilirubin > 25 mg/dl). Eine Kreuzreaktivität mit ähnlichen Substanzen konnte nicht nachgewiesen werden. Die analytische Sensitivität liegt bei < 2,0 pg/ml, der Messbereich bei 2,0 – 5000 pg/ml. Die funktionelle Sensitivität wurde auf 2,5 pg/ml festgelegt.

- Probenart, Stabilität und Probentransport –

NT-proBNP: Die Blutentnahme erfolgt üblicherweise mit sog. Serum- oder Heparinplasma-Probengefäßen. Nach Zentrifugation und Abtrennung der Blutzellen

sind Serum bzw. Plasma bei Raumtemperatur ca. 3 Tage, bei Kühlschranktemperatur ca. 6 Tage, bei -20°C 12 Monate haltbar.

BNP: Die Blutentnahme erfolgt mit einem Kunststoff-Probengefäß, das EDTA enthält. Probengefäße aus Glas sollen nicht verwendet werden. Nach Zentrifugation und Abtrennung der Blutzellen ist das EDTA-Plasma gekühlt (2-8°C) mindestens 24 Stunden haltbar, eingefroren bei -20°C bis zu 9 Monate.

- Referenzbereich -

Für BNP und NT-proBNP gilt: Bei Normalpersonen ohne Herzinsuffizienz zeigt sich eine altersabhängige Zunahme der Markerkonzentrationen; Frauen weisen etwas höhere Werte als Männer auf. Die in den Testbeschreibungen der verschiedenen Hersteller angegebenen Bereiche variieren.

Zur Orientierung werden folgende Cut-off-Werte angegeben (die aus sogenannten ROC-Analysen gewonnen wurden):

BNP:	100 pg/ml	(ng/l)
NT-proBNP:	125 pg/ml	(ng/l)

Werte unterhalb der Cut-offs schließen eine Herzinsuffizienz weitgehend aus.

II.3.2 Troponin T-Bestimmung am Roche Elecsys 1010 und 2010

Es handelt sich hierbei um einen immunologischen Test zur quantitativen Bestimmung von Troponin T in Humanserum und -plasma. Der **ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay** „ECLIA“ ist zur Durchführung an den Roche Immunoassay Analyseautomaten Elecsys 1010 und 2010 vorgesehen.

Troponin T Elecsys verwendet zwei monoklonale Antikörper (Ak), die spezifisch gegen humanes kardiales Troponin T gerichtet sind. Die Ak erkennen zwei Epitope, die sich im zentralen Teil des aus 288 Aminosäuren bestehenden cTnT-Proteins befinden. Der Troponin T Elecsys Test detektiert freies Troponin T sowie auch binäre und tertiäre Komplexe des Troponin. Die Troponin T Elecsys Kalibratoren enthalten rekombinantes kardiales Troponin T (rec. hcTnT). Das rec. hcTnT wird aus E.coli BL21 Zellkulturen

isoliert, die einen pET Vektor mit humanem kardialen Troponin T Isoform 3 Gen enthalten. Nach der Fermentierung werden die Zellen durch eine Schallbehandlung aufgeschlossen und rec. hcTnT wird durch Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Gereinigtes rec. hcTnT wird überdies durch SDS PAGE, Western Blotting, immunologische Aktivität und Proteingehalt gekennzeichnet.

Der Test beruht auf dem Sandwich-Prinzip und dauert etwa 9 Minuten. 15 µl der Probe, ein biotinylierter monoklonaler Troponin T-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler Troponin T-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex. Nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand der Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve (5-Punkt-Kalibration) gerätespezifisch generiert.

Als Antikoagulantien dürfen nur EDTA- und Natrium-Citrat-Röhrchen verwendet werden, kein Heparin-Zusatz. Der Test wird nicht durch das Vorliegen eines Ikterus (Bilirubin < 27mg/dl), oder Hämolyse (Hb < 0,1g/dl) beeinflusst; falsch erniedrigte Werte werden in Proben mit erhöhten Hämoglobinkonzentrationen gefunden, Lipämie (Intralipid < 1500 mg/dl) und Biotin < 50ng/ml. Proben mit sichtbaren Zeichen einer Hämolyse dürfen nicht verwendet werden. Es konnte kein high-dose-hook-Effekt der Proben beobachtet werden. Bei Patienten, die mit monoklonalen Maus-Ak therapiert wurden, können falsche Messergebnisse auftreten. Die analytische Nachweisgrenze liegt bei 0,01 ng/ml. Der Messbereich liegt zwischen 0,010 und 25,00 ng/ml.

II.3.3 hsCRP - Bestimmung am Hitachi 917

Es handelte sich hier um einen immunologischen Trübungstest, bei welchem CRP-Antikörper mit den Antigenen der Probe unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes reagieren, der nach Agglutination turbidimetrisch gemessen wird. Die CRP-Methode wurde an der Referenzpräparation CRM 470 abgeglichen. Die analytische Sensibilität beträgt bei dieser Bestimmungsmethode 3mg/l mit einem Messbereich in

der Standardeinstellung von 3-240 mg/l, der sich durch Änderung der Vorverdünnung auf 480 mg/l erweitern lässt. Für die Bestimmung ist ein minimales Probenvolumen von 2,0 µl notwendig. Methodenabhängige Interferenzen können sich durch Hämolyse (Hb > 700mg/dl), Bilirubinämie (Gesamt-Bili > 60mg/dl) oder einen Antigen-Überschuss (CRP > 500mg/l) ergeben. Die Patientenproben bedürfen vor Bestimmung keiner besonderen Vorbereitung. EDTA-Plasma, Heparin-Plasma sowie Serum-Proben ohne Antikoagulantien sind zulässig. Die Intraassay-Abweichung beträgt hierbei 1,3%. Die Interassay-Abweichung bei 22mg/l 6,0% und bei 115 mg/l 1,3%.

Was ist der Unterschied zwischen dem üblichen CRP-Test und dem hsCRP-Test? In beiden Tests wird dasselbe Molekül, das CRP, im Blut gemessen. Das ultrasensitive oder high-sensitivity CRP (hsCRP) erfasst einen niedrigeren Konzentrationsbereich als das übliche CRP. Dadurch konnte gezeigt werden, dass bei scheinbar gesunden Menschen das Risiko von bestimmten Herzerkrankungen mit dem CRP assoziiert ist. Bei der high-sensitivity-Methode werden CRP Konzentrationen zwischen 0,1 und 10 mg/l bestimmt.

Im Gegensatz dazu wird der konventionelle CRP-Test eingesetzt, um das Vorliegen oder den Verlauf von bakteriellen oder viralen Infektion (z. B. nach einer Operation) zu beurteilen. Er wird auch benutzt, um den Verlauf einer chronisch-entzündlichen Erkrankung (z. B. der rheumatoiden Arthritis) abzuschätzen. In diesem Falle bewegen sich die CRP-Werte zwischen 5 und 450 mg/l.

Die Bestimmung von CRP kann aus Serum oder Plasma (EDTA und Heparin) durchgeführt werden. CRP ist im Serum/ Plasma sowie im Vollblut bei Raumtemperatur 11 Tage, im Serum/ Plasma bei 4°C 2 Monate stabil.

- Referenzbereich -

Erwachsene, Risiko für die Entwicklung atherosklerotischer Folgeerkrankungen:

0-1 mg/l niedriges Risiko

1-3 mg/l mittelgradiges Risiko

>3 mg/l hohes Risiko

- Störfaktoren und Hinweise auf Besonderheiten -

Bei hohen Konzentrationen von Rheumafaktoren können falsch hohe CRP-Konzentrationen bestimmt werden.

- Richtlinien zur Qualitätskontrolle -

CRP gehört zu den RILIBÄK-pflichtigen Parametern. Die analytischen Qualitätskriterien für die maximal zulässige Unpräzision und Unrichtigkeit sowie für die maximal zulässige Abweichung des Einzelwerts müssen daher den Richtlinien der Bundesärztekammer (RILIBÄK) entsprechen.

II.3.4 Harnsäure - Bestimmung am Hitachi 917

Es handelt sich hier um eine photometrische Bestimmung der Harnsäure-Konzentration durch Messung des durch Uricase gebildeten H_2O_2 mit einer durch Peroxidase katalysierten Indikatorreaktion. Die analytische Sensitivität dieses Testes beträgt 0,2 mg/dl. Der Messbereich in der Standardeinstellung beträgt 0,2 – 25,0 mg/dl im Serum und bis 275 mg/dl im Urin. Nach Änderung der Vorverdünnung lässt sich dieser erweitern auf bis 62,5 mg/dl im Serum und bis 700 mg/dl im Urin. Die mindest erforderliche Probenmenge beträgt 2 μ l. Als entsprechende methodenabhängige Interferenzen zählen auch hier die Hämolyse ($Hb > 1000$ mg/dl), die Bilirubinämie (Ges-Bili > 40 mg/dl), sowie eine Lipämie (Triglyceride > 2000 mg/dl) und Medikamenteneinwirkungen (bei α -Methyldopa, Desferoxamin und Calciumdobesilat im therapeutischen Bereich werden zu niedrige Harnsäure-Werte gefunden; andere Purinsäureabkömmlinge können die Harnsäure-Reaktion hemmen; Ascorbinsäure < 30 mg/dl stört nicht). Die Intraassay-Abweichung beträgt hierbei 0,5% für Serum, 1,0% für Urin. Die Interassay-Abweichung beträgt 1,7 % für Serum und 6,3 % für Urin. Für die Patientenproben gelten die gleichen Bedingungen wie bei der CRP-Bestimmung. Die Normalwerte für Frauen liegen zwischen 2,5 – 5,9 mg/dl und für Männer zwischen 3,5 – 7,1 mg/dl.

Die Diagnose einer Hyperurikämie wird aus einer Blutprobe gestellt. Die Harnsäure-Bestimmung kann aus dem Überstand von nicht antikoaguliertem (nicht mit gerinnungshemmenden Substanzen versetztem) Vollblut, als Serum bezeichnet, oder aus antikoaguliertem Blut, als Plasma bezeichnet, erfolgen. Als Gerinnungshemmer sollte vorzugsweise Heparin verwendet werden. EDTA, Citrat und Oxalat sind als

Antikoagulantien nicht geeignet, da sie die Bestimmungsmethode stören können. Die Harnsäurekonzentration im Vollblut ist bei Raumtemperatur ca. 3 Tage stabil.

II.4 Statistik

II.4.1 Allgemeine und Analytische Statistik

Mit Hilfe der Computerprogramme SPSS 19.0 und Microsoft® Excel wurden die erhobenen Daten statistisch ausgewertet und dem jeweils der Fragestellung angepassten Verfahren der deskriptiven Statistik unterzogen. Es wurden der zweiseitige Student t-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben und die lineare Regressionsanalyse verwendet.

Der Student t-Test prüft die Signifikanz beim Vergleich stetiger Zielgrößen, indem die Gleichheit bzw. Verschiedenheit von zwei Stichproben anhand der Differenz ihrer Erwartungswerte gemessen wird. Für ihn wird von einer Normalverteilung aller untersuchten Größen und Gleichheit der Varianzen der Stichprobe ausgegangen. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Mittels der linearen Regressionsanalyse untersuchten wir, ob eine Beziehung zwischen zwei untersuchten Parametern besteht. Die Nullhypothese H_0 für eine lineare Regressionsanalyse sagt aus, dass in der untersuchten Grundgesamtheit keine Beziehung zwischen den beiden untersuchten Größen besteht. Die Alternativhypothese besagt, dass eine Beziehung zwischen den untersuchten Größen vorliegt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde die Nullhypothese verworfen und das Resultat als statistisch signifikant erachtet. Die Darstellung der Messwerte erfolgte als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SEM) bzw. 95%-Konfidenzintervall (95%-KI).

Für Gruppenvergleiche wurden der Wilcoxon-Rank-Test, der Log-Rank-Test und ANOVA-Analysen verwendet. Lineare Korrelationen wurden nach Spearman berechnet. Die Cox-Regressions-Analyse wurde zur Klärung der prädiktiven Aussagekraft der einzelnen Parameter auf die Überlebenszeit verwendet. Die Überlebenszeit wurde als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Die graphische Darstellung erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven.

III. Ergebnisse

III.1 Anthropometrische Daten

Es wurden insgesamt 67 Patienten in die Analyse eingeschlossen, die den Gruppen IPAH, APAH und CTEPH zugeordnet wurden. Patienten mit anderen Ursachen für die pulmonale Hypertonie, insbesondere linksventrikuläre Erkrankungen wurden ausgeschlossen (s. Methodik).

Die Altersverteilung entsprach einer Normalverteilung. Wie zu erwarten entsprach die Geschlechterverteilung der üblichen 2:1-Verteilung Frauen/Männer im Kollektiv der PH-Patienten. Die IPAH-Gruppe war die größte Gruppe mit 44 Patienten, gegenüber 10 Patienten in der APAH- und 13 Patienten in der CTEPH-Gruppe. CRP, Harnsäure und BNP waren linksgipflig verteilt, ebenso wie die Hämodynamik-Parameter HMV, PVR, CI und CVP. Wohingegen der mittlere pulmonal-arterielle Druck (mPAP), RVEF und AVDO₂ normalverteilt waren und SvO₂ rechtsverteilt. Etwa die Hälfte der Patienten der Gesamtgruppe war innerhalb von 1540 Tagen verstorben.

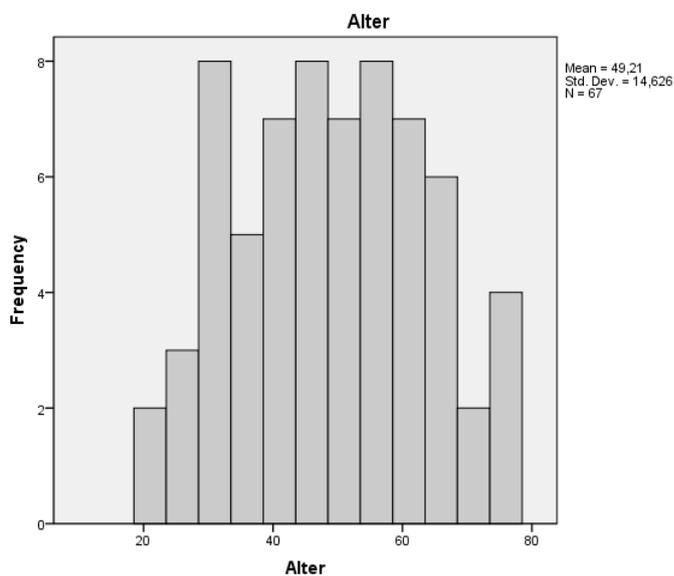


Abbildung 3.1: Altersverteilung der Patienten

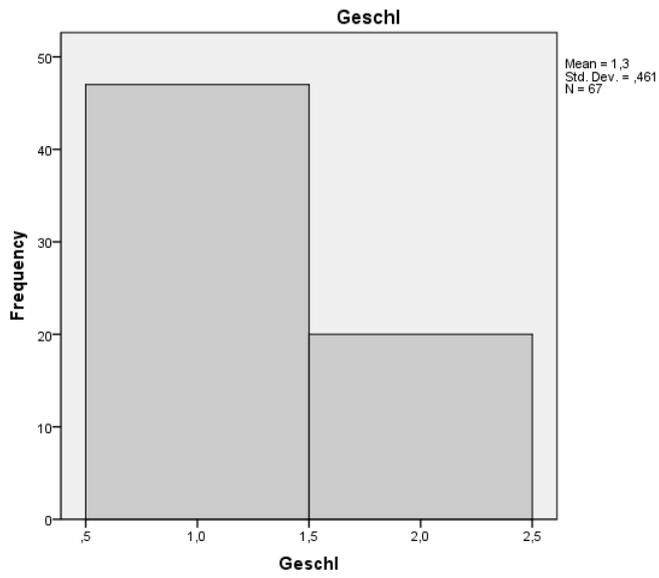


Abbildung 3.2: Geschlechterverteilung der Patienten

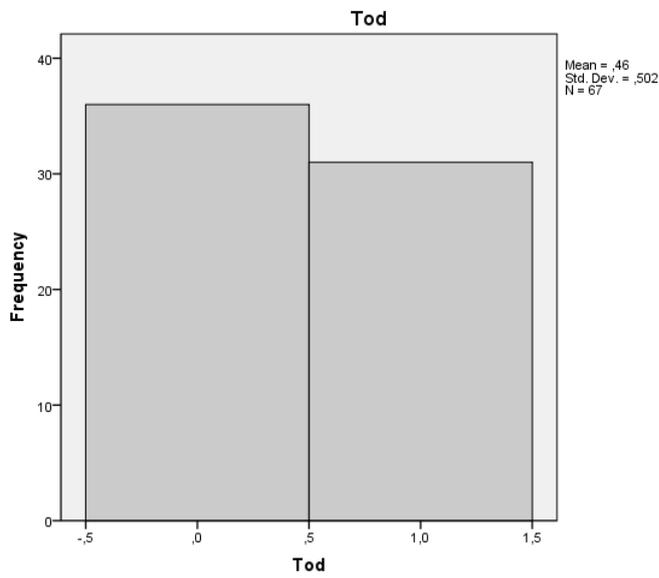


Abb. 3.3: Verhältnis Verstorbene zu Nicht-Verstorbene
(Tod = 1)

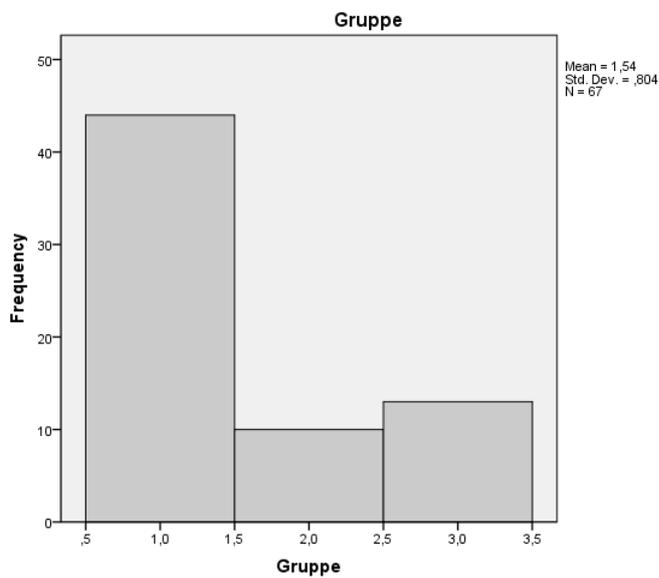


Abbildung 3.4: Verteilung der Patienten auf die Gruppen

	Alter [Jahren]	hsCRP [mg/l]	HS [mg/dl]	BNP [pg/ml]	mPAP [mmHg]	PAWP [mmHg]	CVP [mmHg]	HMV [l/min]	RVEF [%]	SVR [dyn]	PVR [dyn]	CI [l/min /m ²]	SvO2 [%]	AVDO2 [Vol-%]
Mittelwert	49,2	4,4	6,1	273	55	6	7,3	3,77	17	1929	1191	2,12	58,3	7,08
Median	50,0	2,4	5,6	195	55	6	6,0	3,63	15	1923	1048	2,03	57,8	7,21
Std. Abweichung	14,6	6,9	1,9	249	12	3	5,0	1,28	8	698	561	0,64	11,9	2,03
Minimum	21,0	0,0	3,0	8	28	0	-1,0	1,81	5	87	329	1,10	28,9	3,58
Maximum	78,0	47,7	13,0	881	90	17	22,0	7,84	39	3429	2696	3,49	75,7	11,56
Perzentilen 25	37,0	1,2	4,8	68	45	4	4,0	2,81	10	1339	694	1,57	50,6	5,15
50	50,0	2,4	5,6	195	55	6	6,0	3,63	15	1923	1048	2,03	57,8	7,21
75	61,0	6,3	7,2	429	63	7	10,0	4,60	24	2427	1623	2,67	68,7	8,62

Tabelle 3: Demographische Daten der Patienten aus den einzelnen Subgruppen

Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung, Median, Min, Max und 25%-, 50%-, 75%-Perzentilen; IPAH = idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie; APAH = assoziierte pulmonale arterielle Hypertonie; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; hsCRP = high-sensitive CRP, HS = Harnsäure, BNP = brain natriuretic peptide; mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PAWP = pulmonal-arterieller Verschlussdruck; CVP = zentralvenöser Druck; HMV = Herzminutenvolumen; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; SVR = systemischer Widerstand; PVR = pulmonal-vasculärer Widerstand; CI = Cardiac Index; SvO2 = zentralvenöse Sättigung; AVDO2 = arterio-venöse Sauerstoffdruckdifferenz

44 Patienten litten an einer IPAH, davon waren 32 Patienten weiblich und 12 Patienten männlich, das Durchschnittsalter betrug $46,5 \pm 14,0$ Jahre (w: $46,5 \pm 14,4$ J.; m: $47,1 \pm 14,3$ J.). 10 Patienten litten an einer APAH, davon 8 Frauen und 2 Männer, mit einem Durchschnittsalter von $50,7 \pm 17,9$ Jahren (w: $50,5 \pm 19,6$ J.; m: $51,5 \pm 13,4$ J.). Weitere 12 Patienten litten an einer CTEPH, davon 5 Männer und 7 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $57,1 \pm 11,7$ Jahren (w: $57,4 \pm 10,3$ J. ; m: $57,2 \pm 14,0$ J.).

	N	Mittelwert	Std. Abweichung	Std. Fehler	95% Konfidenz-Intervall		Minimum	Maximum
					Min	Max		
Alter 1	44	46,52	14,02	2,11	42,26	50,78	22	77
2	10	50,70	17,88	5,65	37,91	63,49	21	78
3	13	57,15	11,66	3,23	50,11	64,20	38	76
Total	67	49,21	14,63	1,79	45,64	52,78	21	78

Tabelle 4: Deskriptive Analyse nach Gruppen sortiert

1 = IPAH, 2 = APAH, 3 = CTEPH, Total = Gesamtgruppe; Werte sind dargestellt als Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall, Minimum und Maximum

III.2 Häodynamik

In der nachfolgenden Tabelle sind die Häodynamik-Daten der untersuchten Patienten nach PAH-Gruppe sortiert aufgeführt. Die Patienten der IPAH-Gruppe wiesen im Durchschnitt höhere pulmonale Druck- und Widerstandswerte bei niedrigerem Herzminutenvolumen (mPAP $57,66 \pm 12,32$ mmHg, HMV $3,75 \pm 1,20$ l/min; PVR

1260 ± 552 dyn*s*cm⁻⁵) auf. Die zentralvenöse Sättigung und der Gasaustausch waren in allen Gruppen vergleichbar, wenn auch bei der CTEPH-Gruppe am deutlichsten eingeschränkt, was insbesondere auf ein stärker erniedrigtes Herzminutenvolumen (HMV 3,39 ± 1,01 l/min) und entsprechend stärker erhöhte pulmonale Gefäßwiderstände (PVR 1159 ± 474 dyn*s*cm⁻⁵) zurückzuführen ist. Die Gruppe der APAH-Patienten zeigte die insgesamt am wenigsten eingeschränkte pulmonale Hämodynamik (mPAP 47,30 ± 10,45 mmHg, HMV 4,35 ± 1,79 l/min, PVR 928 ± 669 dyn*s*cm⁻⁵).

	N	Mittelwert	Std. Abweichung	Std. Fehler	95% Konfidenz-Intervall		Minimum	Maximum	
					Min	Max			
mPAP	1	44	57,66	12,32	1,86	53,91	61,40	29	90
	2	10	47,30	10,45	3,30	39,83	54,77	28	66
	3	13	51,77	11,64	3,23	44,73	58,80	35	69
	Total	67	54,97	12,41	1,52	51,94	58,00	28	90
PAWP	1	44	5,89	3,01	0,45	4,97	6,80	0,00	17,00
	2	10	6,50	3,14	0,99	4,26	8,74	3,00	14,00
	3	13	7,62	4,23	1,17	5,06	10,17	2,00	14,00
	Total	67	6,31	3,31	0,40	5,51	7,12	0,00	17,00
CVP	1	44	7,27	5,06	0,76	5,73	8,81	-1,00	22,00
	2	10	6,60	5,40	1,71	2,74	10,46	1,00	18,00
	3	13	8,15	4,74	1,31	5,29	11,02	-1,00	16,00
	Total	67	7,34	5,00	0,61	6,12	8,56	-1,00	22,00
HMV	1	44	3,75	1,20	0,18	3,39	4,12	1,93	6,28
	2	10	4,35	1,79	0,57	3,07	5,63	1,81	7,84
	3	13	3,39	1,01	0,28	2,78	4,01	2,31	6,05
	Total	67	3,77	1,28	0,16	3,46	4,09	1,81	7,84
RVEF	1	44	16,91	8,36	1,26	14,37	19,45	5,00	31,00
	2	10	20,80	10,32	3,26	13,42	28,18	6,00	39,00
	3	13	13,62	6,42	1,78	9,73	17,50	6,00	29,00
	Total	67	16,85	8,48	1,04	14,78	18,92	5,00	39,00
SVR	1	44	1905	652	98	1706	2103	668	3415
	2	10	1820	937	296	1150	2490	87	3138
	3	13	2095	679	188	1685	2505	1190	3429
	Total	67	1929	698	85	1759	2099	87	3429
PVR	1	44	1260	552	83	1092	1428	400	2308
	2	10	928	669	211	449	1406	329	2696
	3	13	1159	474	131	872	1445	370	2017
	Total	67	1191	561	68	1054	1328	329	2696
CI	1	44	2,15	0,64	0,10	1,96	2,35	1,12	3,48

	2	10	2,36	0,83	0,26	1,76	2,95	1,10	3,49
	3	13	1,84	0,39	0,11	1,60	2,07	1,33	2,67
	Total	67	2,12	0,64	0,08	1,96	2,28	1,10	3,49
SvO2	1	44	58,3	12,6	1,9	54,5	62,1	28,9	75,7
	2	10	60,4	12,7	4,0	51,3	69,5	37,1	75,0
	3	13	56,5	9,0	2,5	51,1	62,0	42,4	72,7
	Total	67	58,3	11,9	1,5	55,4	61,2	28,9	75,7
AVDO2	1	43	6,93	2,04	0,31	6,31	7,56	4,18	11,56
	2	10	6,48	2,21	0,70	4,89	8,06	3,58	10,23
	3	13	8,02	1,67	0,46	7,01	9,03	4,92	11,00
	Total	66	7,08	2,03	0,25	6,58	7,58	3,58	11,56

Tabelle 5: Hämodynamikparameter im Vergleich der einzelnen Gruppen und Gesamt

Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall, Minimum, Maximum; Abkürzungen 1=IPAH, 2=APAH und 3=CTEPH siehe Tabelle 1; mPAP = mittlerer pulmonal arterieller Druck; HMV = Herzminutenvolumen; PAWP = pulmonal arterieller Verschlussdruck („Wedge-Pressure“); CVP = zentral venöser Druck; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand; SVR = systemischer Gefäßwiderstand; CI = Cardiac Index (Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche); SvO2 = zentral venöse Sauerstoffsättigung; AvDO2 = arterio-venöse Sauerstoffdruckdifferenz

III.3 Plasmaparameter

Bei den hier untersuchten Gruppen fiel auf, dass die PAH-Gruppen (IPAH und APAH) höhere hsCRP-Werte im Vergleich zur CTEPH-Gruppe aufwiesen. Insbesondere die APAH-Gruppe wies mit durchschnittlich $6,05 \pm 7,25$ mg/l fast doppelt so hohe Werte wie die CTEPH-Gruppe auf. Im Gegensatz dazu zeigte die CTEPH-Gruppe die höchsten BNP Durchschnittswerte, während sich die BNP-Werte der PAH-Gruppen kaum voneinander unterschieden. Insgesamt waren in allen Gruppen die Plasma-BNP-Werte deutlich erhöht. Die Harnsäure-Werte waren in der IPAH-Gruppe am höchsten und in der APAH-Gruppe am niedrigsten, insgesamt aber vergleichbar mit zu erwartenden Werten eines gesunden Vergleichskollektivs. Die Differenzen zwischen den Patientengruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant.

	N	Mittelwert	Std. Abweichung	Std. Fehler	95% Konfidenz-Intervall		Minimum	Maximum
					Min	Max		
hsCRP 1	44	4,34	7,60	1,15	2,03	6,65	0	48
2	10	6,05	7,25	2,29	0,86	11,24	1	25
3	13	3,35	2,99	0,83	1,54	5,15	0	10
Total	67	4,40	6,86	0,84	2,73	6,08	0	48
HS 1	44	6,23	2,12	0,32	5,59	6,88	3,00	13,00
2	10	5,67	1,73	0,55	4,44	6,90	3,80	9,80
3	13	6,01	1,07	0,30	5,36	6,66	3,70	7,30
Total	67	6,11	1,89	0,23	5,64	6,57	3,00	13,00
TNT 1	4/67							
pos 2	2/67							
3	2/67							
Total	8/67							
BNP 1	44	249,89	228,71	34,48	180,36	319,43	13	881
2	10	248,19	297,61	94,11	35,29	461,09	11	803
3	13	371,02	273,02	75,72	206,03	536,00	8	838
Total	67	273,14	249,11	30,43	212,38	333,90	8	881

Tabelle 6: Verteilung der Plasmaparameter der einzelnen Gruppen und der Gesamtgruppe; keiner der Unterschiede ist statistisch signifikant ($p > 0,05$)

Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall, Minimum, Maximum; Abkürzungen 1=IPAH, 2=APAH und 3=CTEPH
 hsCRP = high-sensitive C-reactive protein; HS = Harnsäure; TNT = Troponin T; BNP = brain natriuretic peptide

Alle 3 Gruppen zeigten weder demographisch, noch hämodynamisch oder von Seiten der Plasmaparameter einen signifikanten Unterschied. Lediglich der mittlere pulmonalarterielle Druck zeigte mit einem $p = 0,032$ (ANOVA-Test) einen geringen signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen. Am stärksten zwischen der IPAH- und der APAH-Gruppe ($p = 0,042$). Die Altersverteilung hat mit $p = 0,054$ knapp das Signifikanzniveau verpasst. Hier zeigte sich der größte Unterschied zwischen den Patienten der IPAH- und der CTEPH-Gruppe.

Dabei ist das Alter normalverteilt und mPAP und AvDO2 annähernd normalverteilt, während die Plasmaparameter BNP, hsCRP und HS und die prognostisch wichtigsten Hämodynamikparameter wie PAWP, CVP HMV, CI und PVR linksgipflig verteilt sind.

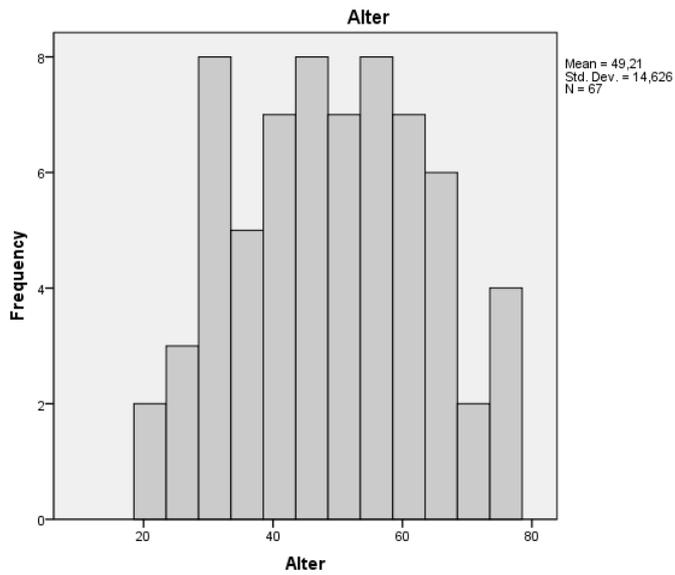


Abbildung 3.5: Altersverteilung der Gesamtgruppe

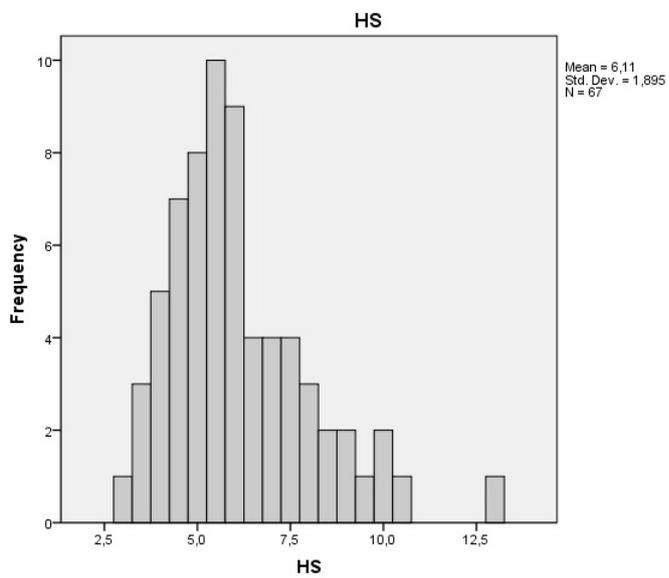


Abbildung 3.6: Verteilungsstruktur der Harnsäurewerte

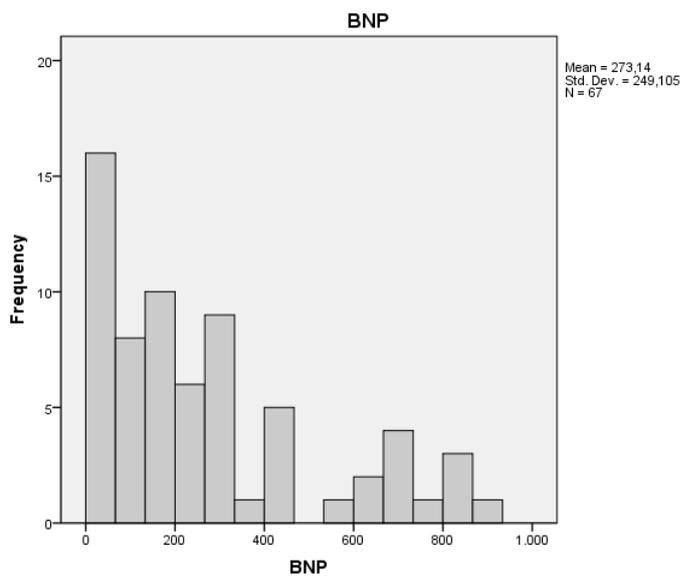


Abbildung 3.7: Verteilungsstruktur der BNP-Werte

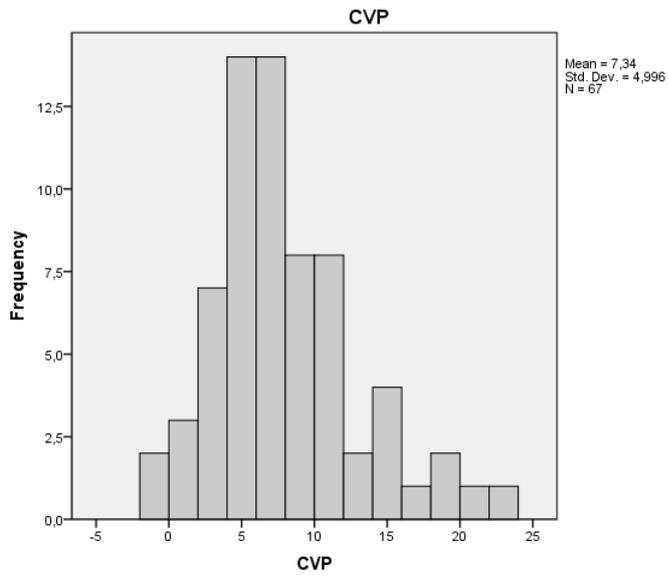


Abbildung 3.8: Verteilungsstruktur der CVP-Werte

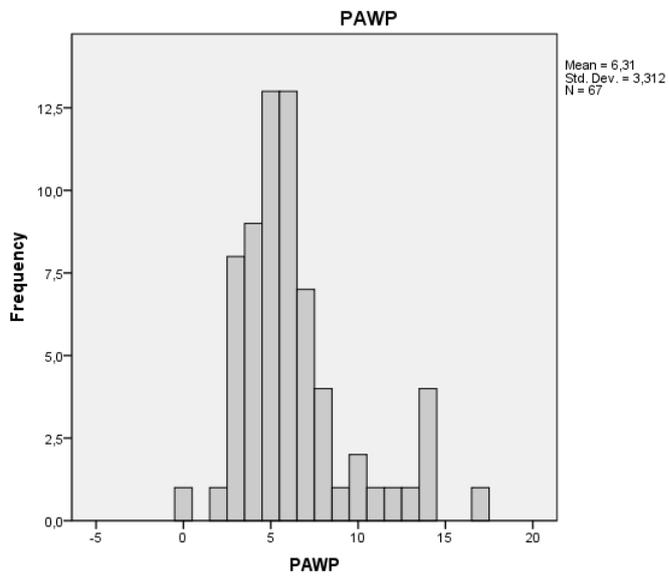


Abbildung 3.9: Verteilungsstruktur der PAWP-Werte

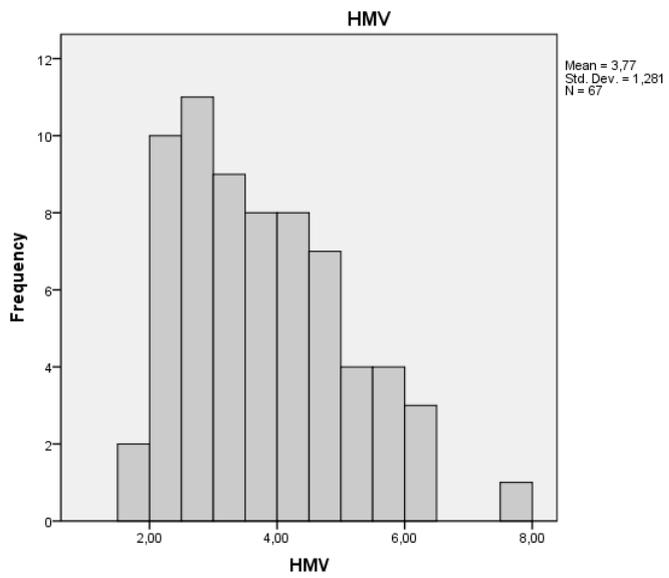


Abbildung 3.10: Verteilungsstruktur der HVM-Werte

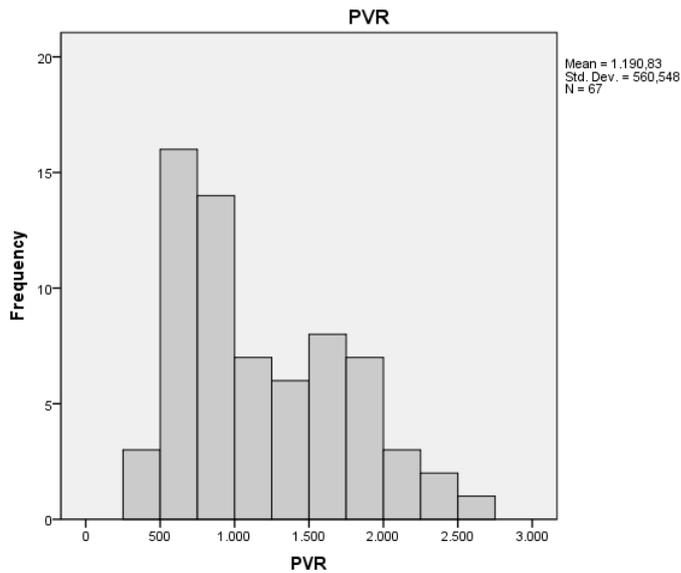


Abbildung 3.11: Verteilungsstruktur des PVR

III.4 Überlebensdaten

Von den insgesamt 67 Patienten haben bis zum definierten Zeitpunkt (mediane Überlebenszeit der Gesamtgruppe: 1540 Tage, mittlere Überlebenszeit 1583 Tagen \pm 112) 35 Patienten überlebt; 24 Frauen (\emptyset - Alter 48 Jahre) und 11 Männer (\emptyset - Alter 57,8 Jahre).

Die Patienten der IPAH-Gruppe wiesen eine mediane Überlebenszeit von 1553 Tagen auf. In dieser Gruppe wurden die höchsten pulmonalen Widerstandswerte gemessen (mPAP $57,66 \pm 12,32$ mmHg, HMV $3,75 \pm 1,20$ l/min; PVR 1260 ± 551 dyn*s*cm⁻⁵).

Im Vergleich dazu wiesen die Patienten der CTEPH-Gruppe trotz relativ hoher pulmonaler Widerstandswerte (PVR 1159 ± 474 dyn*s*cm⁻⁵) und einem deutlich reduzierten Herzminutenvolumen (HMV $3,39 \pm 1,01$ l/min), mit einer mittleren Überlebenszeit von 1654 Tagen die längste Überlebenszeit auf und die APAH Gruppe zeigte trotz des geringeren hämodynamischen Schweregrades die geringste mittlere Überlebenszeit mit 1461 Tagen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren allerdings nicht signifikant ($p= 0,569$).

Gruppe	Mittlere Überlebenszeit der Gruppen			
	Mittel	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall	
			Min	Max
1	1.553,861	144,863	1.269,929	1.837,793
2	1.461,933	209,407	1.051,496	1.872,370
3	1.654,125	225,505	1.212,134	2.096,116
Gesamt	1.583,077	112,896	1.361,801	1.804,353

Tabelle 7: Übersicht über die Überlebenszeit innerhalb der einzelnen Gruppen

Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall, Minimum, Maximum; Abkürzungen 1=IPAH, 2=APAH und 3=CTEPH

III.4.1. Kaplan-Meier-Graphiken der Überlebenszeit nach Gruppen

Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Daten aus der bisher bereits bekannten Literatur wurden bei der Beschreibung der Überlebenskurven die Daten für das Überleben nach 1 Jahr (365 Tagen), nach 3 Jahren (1095 Tagen) und nach 5 Jahren (1825 Tagen) analysiert.

In der Gesamt-Gruppe waren nach einem Jahr noch 84,7 % der Patienten am Leben, nach 3 Jahren waren es nur noch 65,9 %, nach 5 Jahren 55 %.

In der Gruppe der IPAH-Patienten betragen die Überlebensraten nach 1, 3 bzw. 5 Jahren 81,4%, 62,3% bzw. 54 %. In der APAH-Gruppe 90%, 70% bzw. 40% und in der CTEPH-Gruppe 83,3%, 75% bzw. 75%.

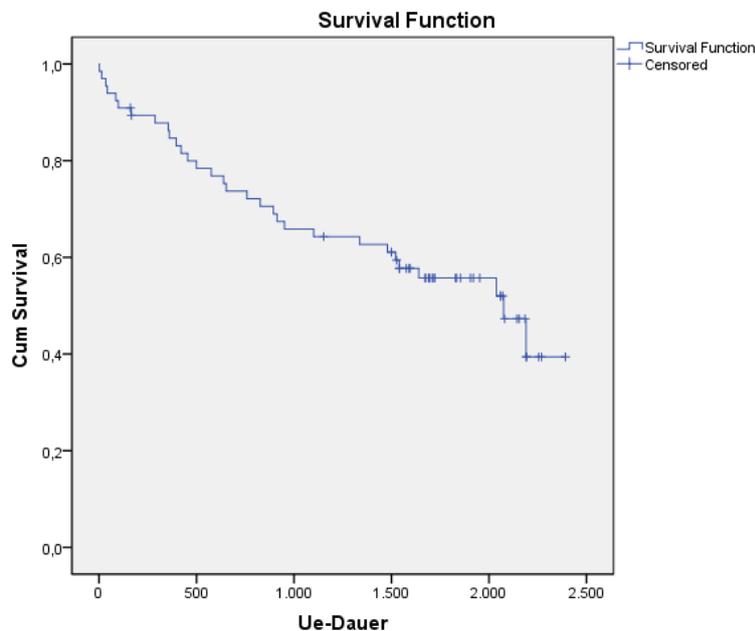


Abbildung 4.1: Kaplan-Meier-Graphik für die Gesamtgruppe

mean 1583 \pm 113 Tage ; 95%-Konfidenzintervall 1362-1804

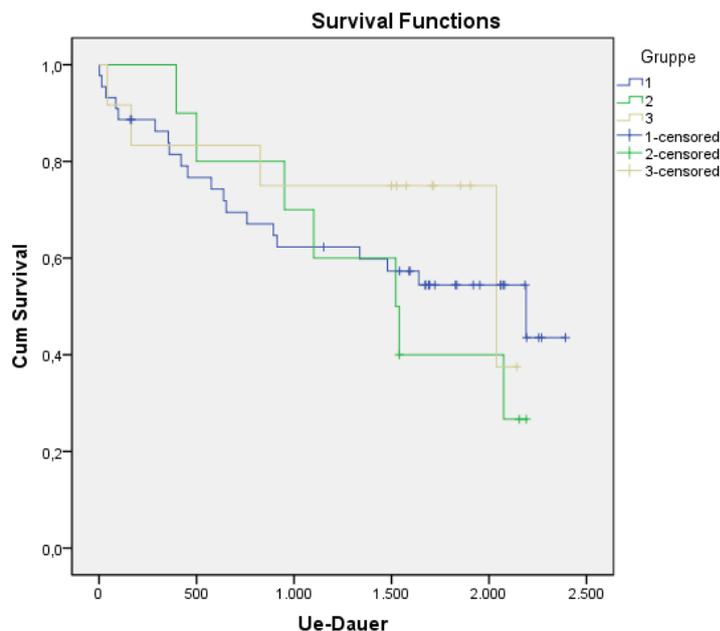


Abbildung 4.2: Kaplan-Meier-Graphik für die IPAH, CTEPH und APAH-Gruppe

Gruppe 1: IPAH, 2 = APAH, 3 = CTEPH

1: mean 1554 ± 145 Tage ; 95%-Konfidenzintervall 1270-1838

2: mean 1462 ± 209 Tage; 95%.Konfidenzintervall 1052 – 1872

3: mean 1654 ± 226 Tage; 95%-Konfidenzintervall 1212 - 2096

III.5 ROC-Analysen und Kaplan-Meier-Graphiken der Plasmaparameter

Anhand von ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristics) wurden cut-off-Werte für die Plasmaparameter BNP, Harnsäure und hsCRP, sowie vergleichend den Hämodynamikparameter SvO₂ ermittelt und mittels Kaplan-Meier-Analyse auf ihre prognostische Wertigkeit hin untersucht.

Hier zeigt sich, dass entsprechende cut-off-Werte eine relativ gute Aussagekraft bezüglich der Prognose der IPAH Patienten ermöglichen. Im Vergleich der Gesamt- mit der IPAH-Gruppe wird deutlich, dass für IPAH Patienten eine bessere Trennung von Patienten mit besserer und schlechterer Prognose gelingt.

Als cut-off-Wert für BNP wurde 195 pg/ml festgesetzt, für hsCRP 2,4 mg/l, für HS 5,6 mg/dl und für TNT ein positives Testergebnis bei einer Nachweisgrenze von > 0,01 ng/ml.

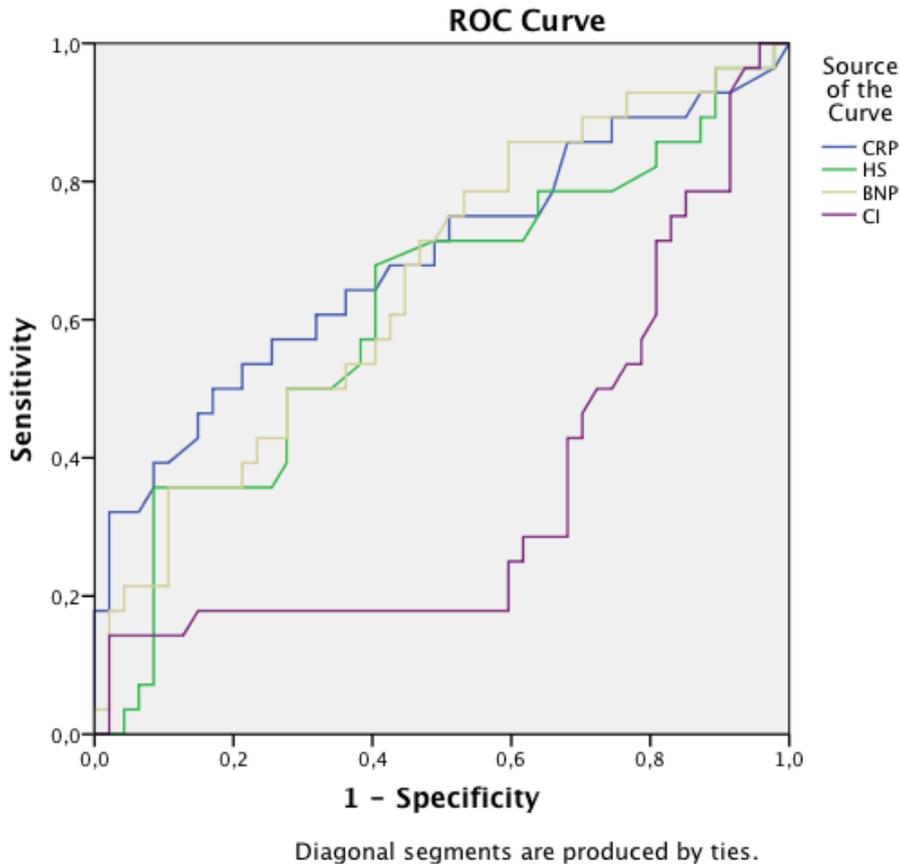


Abbildung 4.3: ROC-Kurven für die Plasmaparameter hsCRP, HS, BNP und dem Hämodynamikparameter CI

Area Under the Curve

Variablen	Area	Std. Fehler ^a	Asympt. Sig. ^b	95% Konfidenz Intervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
CRP	,686	,067	,007	,554	,818
HS	,615	,069	,097	,479	,751
BNP	,655	,066	,026	,526	,783
CI	,351	,070	,032	,214	,488

Tabelle 8: Area under the Curve für die Plasmaparameter in der ROC-Analyse

Um die prognostische Wertigkeit der einzelnen Laborparameter in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der PH-Patienten zu untersuchen, wurden diese dichotomisiert und weiteren Analysen zugeführt.

Für die Patienten mit einem hsCRP < 2,4 mg/l ergaben sich folgende Überlebensdaten: 85,6 % (1 Jahr = 365 Tagen), 73,8 % nach 3 Jahren (1095 Tagen) und 65 % nach 5 Jahren (1825 Tagen). Für hsCRP > 2,4 mg/l ergaben sich folgende Überlebenszeiten:

83,6 % (365 Tage), 56,9 % (1095 Tage) und 40 % nach 1825 Tagen (5 Jahren) ($p=0,45$).

CRP_dicho	Mittlere Überlebenszeit			
	Mean	Std. Fehler	95% Konfidenz-Intervall	
			Min	Max
< 2,4 mg/l	1.789,416	150,866	1.493,719	2.085,113
> 2,4 mg/l	1.348,034	153,202	1.047,757	1.648,311
Gesamt	1.583,077	112,896	1.361,801	1.804,353

Tabelle 9: Übersicht über die mittlere Überlebenszeit \pm Standardabweichung, sowie 95%-Konfidenzintervall für die beiden dichotomisierten hsCRP-Gruppen ($p=0,45$).

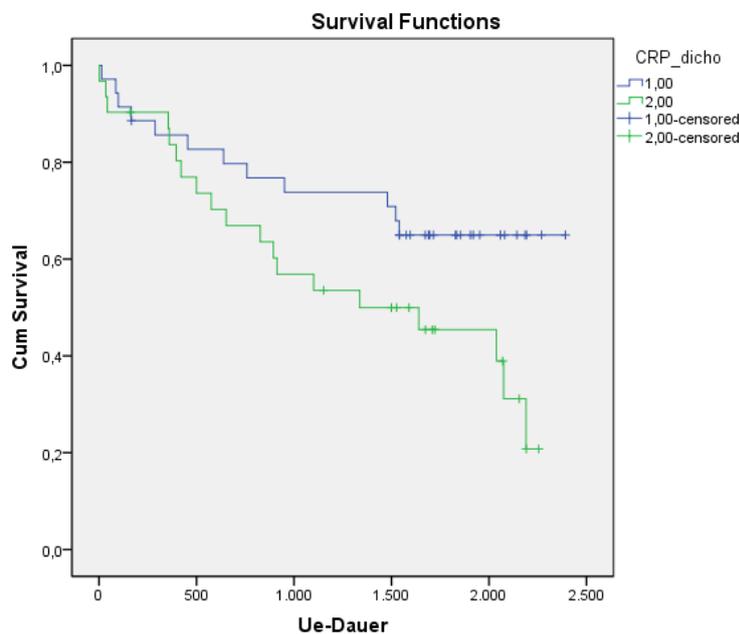


Abbildung 4.4: Darstellung der Überlebenszeiten dichotomisiert nach hsCRP < 2,4 mg/l (= 1,00) und hsCRP > 2,4 mg/l (= 2,00) ($p=0,45$)

Die gleichen Analysen wurden anschließend für die Plasmaparameter Harnsäure, BNP und TNT vorgenommen.

Für Harnsäure-Werte < 5,6 mg/dl ergaben sich 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenszeiten von 93,9%, 78,8% und 65%. Für HS > 5,6 mg/dl ergaben sich 74,9%, 52,1 % und 40 % ($p=0,01$).

HS_dicho	Mittlere Überlebenszeit			
	Mean	Std. Fehler	95% Konfidenz-Intervall	
			Min	Max
< 5,6 mg/dl	1.860,491	138,699	1.588,641	2.132,341
> 5,6 mg/dl	1.269,677	156,354	963,223	1.576,132
Gesamt	1.583,077	112,896	1.361,801	1.804,353

Tabelle 10: Übersicht über die mittlere Überlebenszeit \pm Standardabweichung, sowie 95%-Konfidenzintervall für die beiden dichotomisierten HS-Gruppen. ($p = 0,01$)

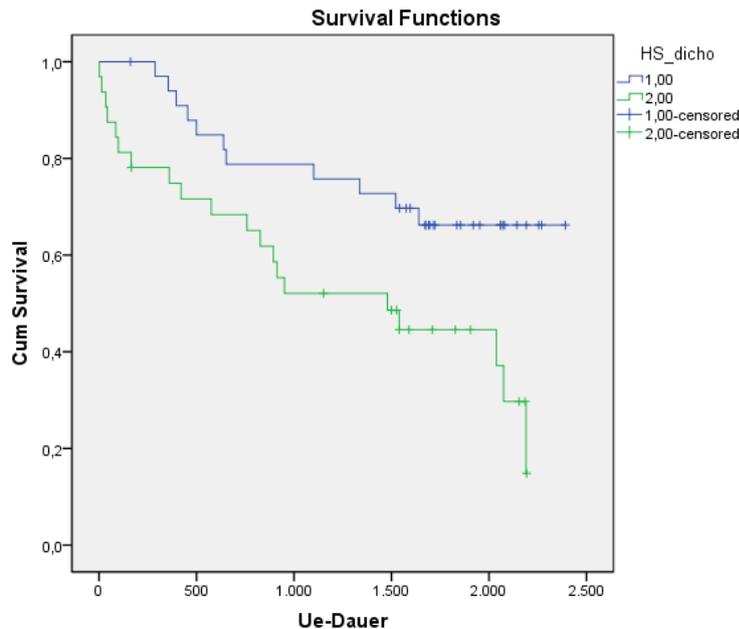


Abbildung 4.5: Darstellung der Überlebenszeiten dichotomisiert nach HS < 5,6 mg/l (= 1,00) und HS > 5,6 mg/l (= 2,00) ($p = 0,01$)

Für BNP <195 pg/ml ergaben sich 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenszeiten von 90,8%, 75,2% und 60%. Für die Patienten mit einem BNP-Wert > 195 pg/ml dagegen eine Überlebenszeit von 78,6%, 56,6% und 40%. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Gruppe knapp verfehlt ($p = 0,055$).

BNP_Dicho	Mittlere Überlebenszeit			
	Mean	Std. Fehler	95% Konfidenz-Intervall	
			Min	Max
< 195 pg/ml	1.776,401	151,313	1.479,827	2.072,975
> 195 pg/ml	1.352,086	153,613	1.051,005	1.653,167
Gesamt	1.583,077	112,896	1.361,801	1.804,353

Tabelle 11: Übersicht über die mittlere Überlebenszeit \pm Standardabweichung, sowie 95%-Konfidenzintervall für die beiden dichotomisierten BNP-Gruppen. ($p = 0,055$)

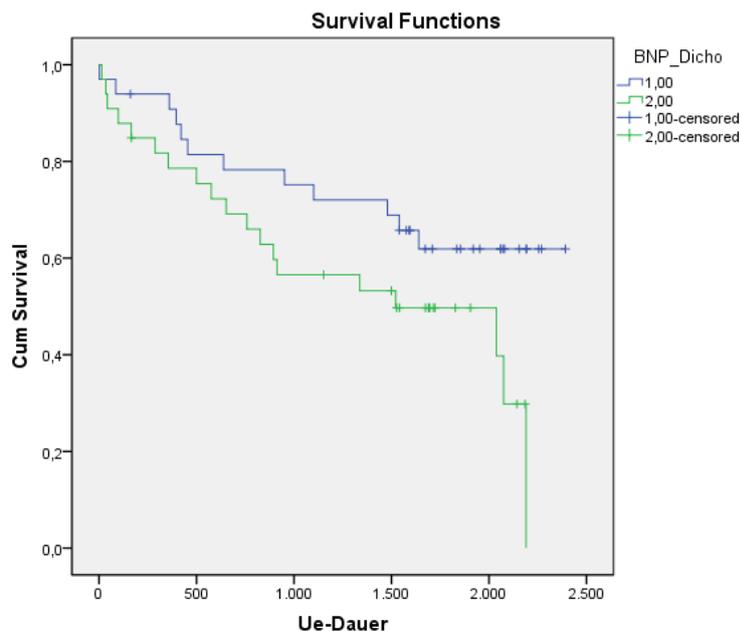


Abbildung 4.6: Darstellung der Überlebenszeiten dichotomisiert nach BNP < 195 pg/ml (= 1,00) und BNP > 195 pg/ml (= 2,00) (p= 0,055)

Für die Patienten mit einem negativen TNT (Nachweisgrenze > 0,01 ng/ml) ergaben sich 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenszeiten ergaben sich 84,5%, 68,7% und 55%, während Patienten mit einem positiven TNT 85,7%, 42,9% und 0% nach 5 Jahren aufwiesen (p = 0,123).

TNT	Mittlere Überlebenszeit			
	Mean	Std. Fehler	95% Konfidenz-Intervall	
			Min	Max
neg.	1.632,254	118,912	1.399,186	1.865,322
pos.	1.168,000	334,960	511,479	1.824,521
Gesamt	1.583,077	112,896	1.361,801	1.804,353

Tabelle 12: Übersicht über den Mittelwert \pm Standardabweichung, sowie 95%-Konfidenzintervall für die beiden dichotomisierten TNT-Gruppen. (p = 0,123)

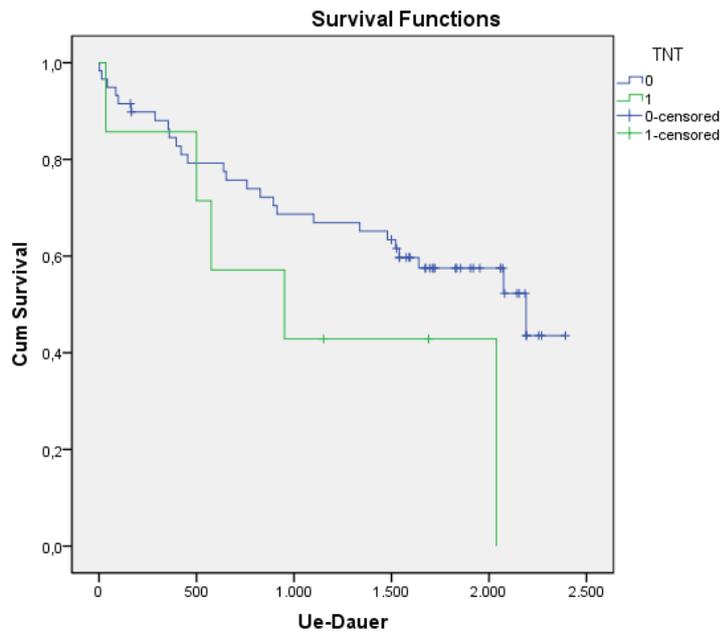


Abbildung 4.7: Darstellung der Überlebenszeiten dichotomisiert nach TNT neg. (= 1,00) und TNT pos.HS (= 2,00) ($p=0,123$)

III.5.1 Gegenüberstellung der Gesamt- und der IPAH-Gruppe

Wenn man die Gesamtgruppe der IPAH-Gruppe gegenüberstellt, kann man die gefundenen Unterschiede noch deutlicher herausarbeiten, da es sich um eine homogenere Gruppe handelt, für die es insbesondere auch in der Literatur die meisten Vergleichsdaten und Analysen gibt.

Die Gegenüberstellung der Überlebensdaten erfolgte bereits im vorhergehenden Abschnitt. Hier liegt jetzt noch mal gesondertes Augenmerk auf der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Plasmaparameter in den beiden größten Gruppen.

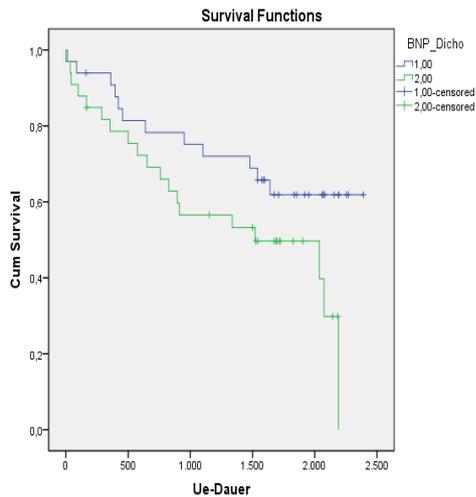


Abbildung 5.1: Analyse der Überlebenszeit der Gesamtgruppe bezogen auf einen BNP-cut-off-Wert von 195,4 pg/ml ; BNP = brain natriuretic peptide
 mittlere Überlebenszeit für BNP < 195,4: 1704 ± 151 Tage;
 95%-KI: 1407 – 2002
 mittlere Überlebenszeit für BNP > 195,4: 1384 ± 152 Tage;
 95%-KI: 1085 – 1683

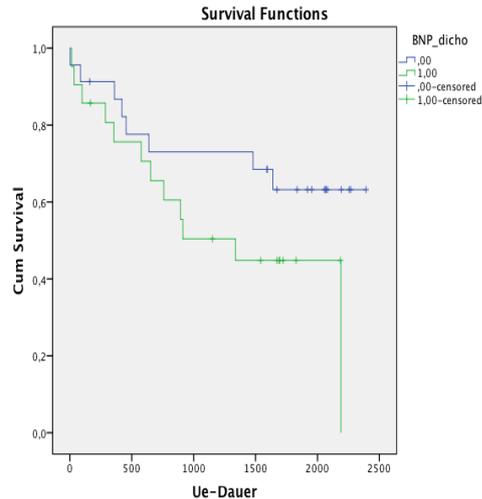


Abbildung 5.2: Analyse der Überlebenszeit der IPAH-Gruppe bezogen auf einen BNP-cut-off-Wert von 195,4 pg/ml ; BNP = brain natriuretic peptide
 mittlere Überlebenszeit für BNP < 195,4: 1678 ± 209 Tage;
 95%-KI: 1267 - 2090
 mittlere Überlebenszeit für BNP > 195,4: 1090 ± 200 Tage;
 95%-KI: 697 - 1482

Die Kaplan-Meier-Analyse in der Gesamtgruppe zeigt für Patienten mit einem BNP < 195,4 pg/ml ein besseres Überleben mit einer mittleren Überlebenszeit von 1704 ± 151 Tagen (kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 70%/ 58%; 95%-KI: 1407 – 2002) als die Patienten mit einem BNP > 195,4 pg/ml (mittlere Überlebenszeit 1384 ± 152 Tage; kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 57%/ 22%; 95%-KI: 1085 – 1683).

In der IPAH-Gruppe fielen die Ergebnisse noch deutlicher aus. Hier zeigten Patienten mit einem BNP-Wert < 195,4 pg/ml mit einer mittleren Überlebenszeit 1678 ± 209 Tage (kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 70%/60%; 95%-KI: 1267 – 2090) ein besseres Überleben (p < 0,094) im Vergleich zu Patienten mit Werten > 195,4 pg/ml (mittlere Überlebenszeit 1090 ± 200 Tage; kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 40%/36%; 95%-KI 697 – 1482).

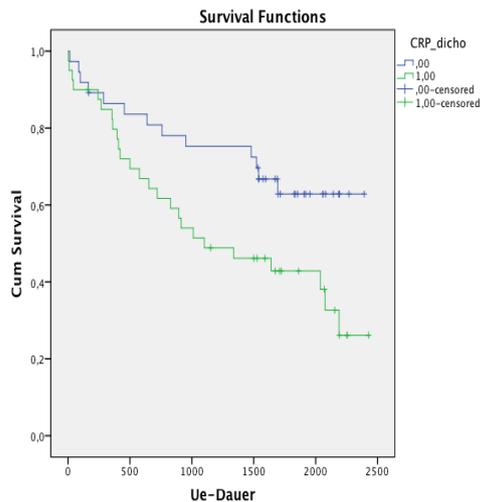


Abbildung 5.3: Analyse der Überlebenszeit der Gesamtgruppe bezogen auf einen hsCRP-cut-off-Wert von 2,3 ; hsCRP = high-sensitive C-reactive Protein
mittl. Überlebenszeit für hsCRP < 2,3: 1785 ± 157 Tage; 95%-KI: 1476 – 2094
mittl. Überlebenszeit für hsCRP > 2,3: 1354 ± 145 Tage; 95%-KI: 1068 – 1693

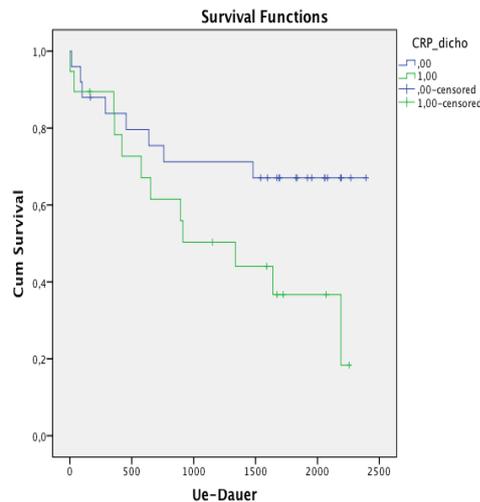


Abbildung 5.4: Analyse der Überlebenszeit der IPAH-Gruppe bezogen auf einen hsCRP-cut-off-Wert von 2,3 ; hsCRP = high-sensitive C-reactive Protein
mittl. Überlebenszeit für hsCRP < 2,3: 1668 ± 223 Tage; 95%-KI: 1231 – 2106
mittl. Überlebenszeit für hsCRP > 2,3: 1133 ± 195 Tage; 95%-KI: 750 – 1516

Die Kaplan-Meier-Analyse für hsCRP in der Gesamtgruppe zeigte für Patienten mit Werten < 2,3 mg/l ein besseres kumulatives Überleben nach 3 und nach 6 Jahren (kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 75%/64%; 95%-KI: 1476-2094) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1785 ± 157 Tagen an, wohingegen die Patienten mit hsCRP-Werten > 2,3 mg/l ein kumulatives Überleben nach 3 bzw. 6 Jahren von 50% bzw. 25% (95%-KI: 1068-1693) und einer mittleren Überlebenszeit von 1354 ± 145 Tagen aufwiesen.

Auch die Analysen für das hsCRP in der IPAH-Gruppe zeigte für die Patienten mit Werten < 2,3 mg/l (kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 64% / 64%; 95%-KI: 1231 – 2106) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1668 ± 223 Tagen ein deutlich besseres Überleben als für Patienten mit Werten > 2,3 mg/l (44% / 30%; 95%-KI: 750 – 1516) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1133 ± 195 Tagen.

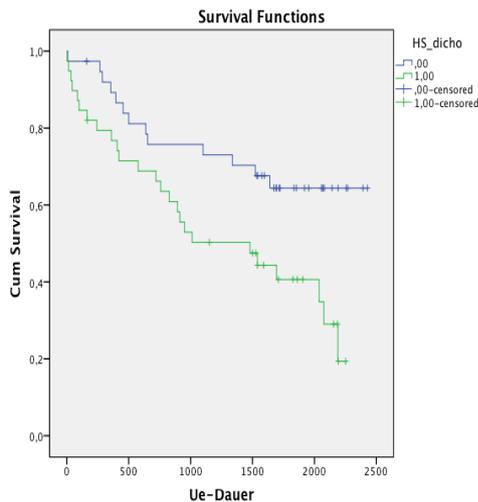


Abbildung 5.5: Analyse der Überlebenszeit der Gesamtgruppe bezogen auf einen HS-cut-off-Wert von 5,6 ; HS = Harnsäure
 mittlere Überlebenszeit für HS < 5,6: 1819 ± 149 Tage; 95%-KI: 1526 – 2112
 mittlere Überlebenszeit für HS > 5,6: 1264 ± 143 Tage; 95%-KI: 983 – 1545

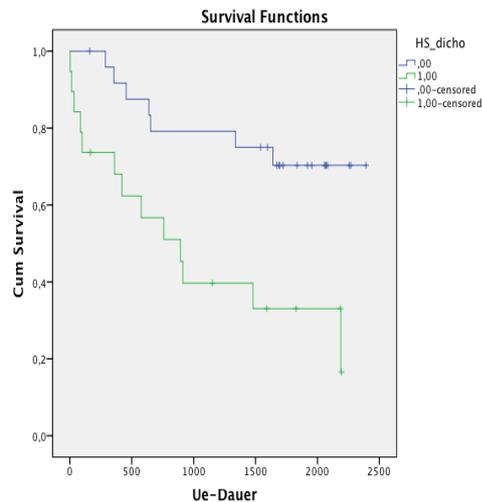


Abbildung 5.6: Analyse der Überlebenszeit der IPAH-Gruppe bezogen auf einen HS-cut-off-Wert von 5,6 , HS = Harnsäure
 mittlere Überlebenszeit für HS < 5,6: 1843 ± 180 Tage; 95%-KI: 1491 – 2196
 mittlere Überlebenszeit für HS > 5,6: 833 ± 199 Tage; 95%-KI: 441 – 1224

Gleiches findet sich für die Analyse der Harnsäure-Werte in der Gesamtgruppe für einen cut-off von 5,6 mg/dl. Hier zeigt sich für Patienten mit Harnsäure-Werten < 5,6 mg/dl ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,011$). Die kumulative Überlebenszeit für 3 bzw. 6 Jahre beträgt hier 74% bzw. 64% (95%-KI: 1526 – 2112) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1819 ± 149 Tagen. Die Patienten mit HS > 5,6 mg/dl hatten eine kumulative Überlebenszeit von 52% bzw. 28% (95%-KI: 983 – 1545) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1264 ± 143 Tagen.

Der Unterschied erwies sich als noch deutlicher in der Gruppe der IPAH-Patienten mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001$.

Patienten mit HS < 5,6 mg/dl zeigten ein kumulatives Überleben von 94% bzw. 76% (95%-KI: 1491 – 2196) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1843 ± 180 Tagen, wohingegen Patienten mit HS-Werten > 5,6 mg/dl ein kumulatives Überleben von 64% bzw. 28% zeigten (95%-KI: 441 -1224; mittlere Überlebenszeit: 833 ± 199 Tagen).

III.5.2 Vergleich mit einem repräsentativen Hämodynamikparameter (SvO2)

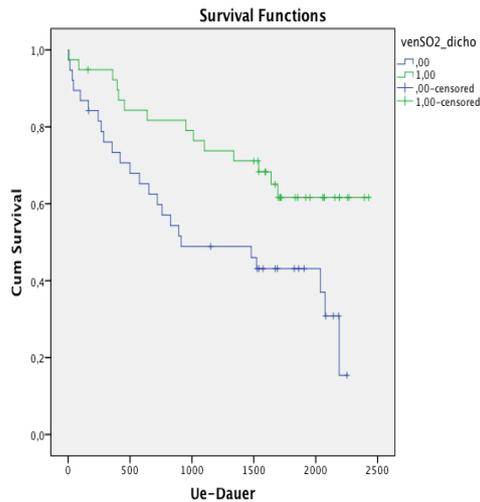


Abbildung 5.7: Analyse der Überlebenszeit der Gesamtgruppe bezogen auf einen SvO2-cut-off-Wert von 57,8 ; SvO2 = zentral-venöse Sauerstoffsättigung
mittl. Überlebenszeit für SvO2 < 57,8: 1235 ± 148 Tage; 95%-KI: 943 – 1526
mittl. Überlebenszeit für SvO2 > 57,8: 1828 ± 141 Tage; 95%-KI: 1551 – 2105

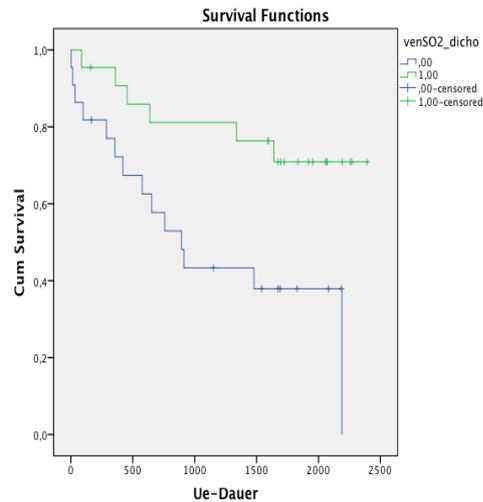


Abbildung 5.8: Analyse der Überlebenszeit der IPAH-Gruppe bezogen auf einen SvO2-cut-off-Wert von 57,8 ; SvO2 = zentral-venöse Sauerstoffsättigung
mittl. Überlebenszeit für SvO2 < 57,8: 961 ± 190 Tage; 95%-KI: 586 - 1335
mittl. Überlebenszeit für SvO2 > 57,8: 1838 ± 198 Tage; 95%-KI: 1449 – 2227

Die vergleichende Kaplan-Meier-Analyse für den Hämodynamik-Parameter SvO2 brachte für 2 Gruppen, die Gesamtgruppe ($p = 0,009$) und die IPAH-Gruppe ($p = 0,007$), ebenfalls Ergebnisse mit hoher signifikanter Wertigkeit für einen cut-off-Wert von 57,8%. Diese Ergebnisse bestätigen die bereits bekannte prognostische Wertigkeit der zentral venösen Sauerstoffsättigung.

Das kumulative Überleben nach 3 bzw. 6 Jahren für Patienten mit SvO2 > 57,8% in der Gesamtgruppe war 74% bzw. 62%, für Patienten mit Werten < 57,8% nur 50% bzw. 18 %.

In der IPAH-Gruppe lag das kumulative Überleben (3 bzw. 6 Jahre) für Patienten mit SvO2 > 57,8% bei 78% bzw. 70% und für Patienten mit Werten < 57,8% bei 34% bzw. 28%.

Alle Werte der einzelnen Gruppen finden sich noch einmal übersichtlich in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Gruppe	Mittl. Überlebensdauer [d]	± SD	Kum. Überleben nach 3 bzw. 6 Jahren	95% Konf. Min	95% Konf. Max
Gesamt – BNP < 195,4	1705	152	70% / 58%	1407	2003
Gesamt – BNP > 195,4	1385	152	57% / 22%	1086	1683
IPAH – BNP < 195,4	1679	210	70% / 60%	1267	2091
IPAH – BNP > 195,4	1090	200	40% / 36%	697	1483
Gesamt – CRP < 2,3	1786	158	74% / 62%	1476	2095
Gesamt – CRP > 2,3	1354	146	50% / 26 %	1069	1640
IPAH – CRP < 2,3	1669	223	64% / 64%	1231	2107
IPAH – CRP > 2,3	1134	195	44% / 30%	751	1517
Gesamt – HS < 5,6	1819	150	74% / 64%	1526	2112
Gesamt – HS > 5,6	1264	143	52% / 28%	984	1545
IPAH – HS < 5,6	1844	180	64% / 64%	1491	2197
IPAH – HS > 5,6	833	200	44% / 30%	442	1225
Gesamt – SvO2 < 57,8	1235	149	50% / 18%	944	1526
Gesamt – SvO2 > 57,8	1829	141	74% / 62%	1552	2106
IPAH – SvO2 < 57,8	961	191	34% / 28%	587	1335
IPAH – SvO2 > 57,8	1839	199	78% / 70%	1450	2228

Tabelle 13: Beschreibung der mittleren Überlebensdauer der einzelnen Gruppen bezogen auf die jeweiligen cut-off-Parameter mit Mittelwert ± Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall und dem kumulativen Überleben nach 3 bzw. 6 Jahren Beobachtungszeit; Abkürzungen wie bisher verwendet

III.6 Cox-Regressions-Analysen

Im nächsten Schritt führten wir sogenannte Cox-Regressions-Analysen durch, um zu untersuchen, ob sich aus den bisher gefundenen Unterschieden ein prädiktiver Wert ableiten lässt und im weiteren Schritt, ob diese Ergebnisse durch sogenannte „Confounder“ beeinflusst sind oder ob sie davon unabhängig sind.

Für den Plasmaparameter hsCRP ergibt sich bei einem Mittelwert von 4,34 mg/l ein p-Wert von 0,001 und ein Hazard Ratio (HR) von 1,061, was beweist, dass hsCRP einen prädiktiven Stellenwert besitzt und mit einem 6 % schlechterem Überleben pro Erhöhung um eine Einheit (mg/l) assoziiert ist (s. Tabelle 12). Wenn man hsCRP dichotomisiert betrachtet (s. Tabelle 13), dann besteht auch weiterhin ein signifikanter prädiktiver Stellenwert, allerdings mit einem p-Wert von 0,05 gerade noch so, dafür bedeutet eine Änderung von hsCRP um eine Einheit (mg/l) ein 206% schlechteres Überleben. Wenn man jetzt die stärksten „Confounder“ (Einflußfaktoren) mit in die Berechnung mit einbringt, so zeigt sich, dass der prädiktive Vorhersagewert von hsCRP trotzdem signifikant bleibt ($p = 0,013$) (s. Tabelle 14).

Für die Harnsäure-Werte (Mittelwert: 6,10 mg/dl) in der Gesamtgruppe (s. Tabelle 12) ergibt sich mit $p = 0,14$ kein signifikanter positiver Vorhersagewert, die dichotomisierte HS-Gruppe betrachtet (s. Tabelle 13), ist der prädiktive Vorhersagewert jedoch signifikant und zeigt ein 254% schlechteres Überleben mit jeder steigenden Harnsäureeinheit an. Werden jetzt aber die „Confounder“ herausgerechnet (s. Tabelle 15), so ist hier keine Signifikanz mehr nachweisbar ($p = 0,206$), so dass Harnsäure für sich genommen, keine signifikante Vorhersagekraft bezüglich des Überlebens bei PAH-Patienten hat.

Für den Plasmaparameter BNP findet sich in der kontinuierlichen Analyse ein signifikanter positiver Vorhersagewert ($p = 0,013$), bei allerdings einer HR von nur 1,002 (s. Tabelle 12).

Analysiert man die dichotomisierten BNP-Daten so wird das Signifikanzniveau mit $p = 0,059$ knapp verfehlt, bei einer HR von 2,019 (s. Tabelle 13). Weder für die kontinuierliche, noch für die dichotomisierten Daten ergibt sich nach Herausrechnung der wichtigsten Confounder eine Signifikanz (s. Tabelle 14 + 15).

Mean	p-Wert	Exp(B) = HR	95,0% KI für Hazard Ratio	
			Min	Max
CRP- mean: 4,35 mg/l	,001	1,061	1,023	1,099
HS- mean: 6,10 mg/dl	,142	1,132	,959	1,336
BNP- mean: 268,16 pg/ml	,013	1,002	1,000	1,003

Tabelle 14: Cox-Regression der Plasmaparameter mit Darstellung von Mittelwert, p-Wert, Hazard Ratio (HR) sowie 95%-Konfidenzintervall von Hazard Ratio

Mean	p-Wert	Exp(B) = HR	95,0% KI für Hazard Ratio	
			Min	Max
CRP_dicho	,050	2,064	1,000	4,262
HS_dicho	,013	2,544	1,216	5,323
BNP_Dicho	,059	2,019	,972	4,194

Tabelle 15: Cox-Regression der dichotomisierten Plasmaparameter mit Darstellung von Mittelwert, p-Wert, Hazard Ratio (HR) sowie 95%-Konfidenzintervall von Hazard Ratio

Mean	p-Wert	Exp(B) = HR	95,0% KI für Hazard Ratio	
			Min	Max
CRP	,013	1,049	1,010	1,089
Alter	,827	1,003	,976	1,031
BNP	,911	1,000	,998	1,002
Alter	,873	1,002	,976	1,029
Geschl	,754	1,146	,490	2,676
SvO2	,066	,960	,919	1,003

Tabelle 16: Cox-Regression der Plasmaparameter mit Darstellung von Mittelwert, p-Wert, Hazard Ratio (HR) sowie 95%-Konfidenzintervall von Hazard Ratio Unter Herausrechnung der stärksten Confounder (Alter, Geschlecht und SvO2)

Mean	p-Wert	Exp(B) = HR	95,0% KI für Hazard Ratio	
			Min	Max
CRP_dicho	,206	1,668	,755	3,689
SvO2	,019	,965	,937	,994
Geschl	,859	1,080	,461	2,529
Alter	,911	,998	,971	1,026
HS_dicho	,206	1,741	,738	4,109
Geschl	,924	1,043	,436	2,496
SvO2	,057	,969	,937	1,001
Alter	,816	1,003	,977	1,030
BNP_Dicho	,997	,998	,378	2,639
Alter	,872	1,002	,975	1,030
Geschl	,757	1,145	,486	2,693
SvO2	,025	,958	,923	,995

Tabelle 17: Cox-Regression der dichotomisierten Plasmaparameter mit Darstellung von Mittelwert, p-Wert, Hazard Ratio (HR) sowie 95%-Konfidenzintervall von Hazard Ratio . Unter Herausrechnung der stärksten Confounder (Alter, Geschlecht, SvO2)

	Mean
SvO2	58,528
Geschl	1,288
Alter	48,803

Tabelle 18: Mittelwerte der Confounder

III.7 Korrelationen zwischen Plasmaparametern und Hämodynamik

Bei der Analyse der Korrelationen zeigt sich, dass insbesondere für den Plasmaparameter BNP gute Korrelationen zu den hämodynamischen Parametern vorliegen. Diese Zusammenhänge wurden bisher auch in zahlreichen publizierten Untersuchungen bestätigt [z.B. Nagaya, Leuchte,...]. Für BNP konnte eine signifikante Korrelation in allen Gruppen dokumentiert werden, insbesondere für die Gruppe der

IPAH und APAH. Bei der Harnsäure konnten zumindest für die Gesamt- und für die IPAH-Gruppe signifikante Korrelationen festgestellt werden, wohingegen für das TNT und hsCRP keine signifikanten Korrelationen mit der Hämodynamik und der Überlebenszeit festzustellen waren.

In den nachfolgenden Tabellen werden die Korrelationen der kontinuierlichen Plasmparameter, den dichotomisierten Daten gegenübergestellt. Zunächst der Gesamtgruppe, aber auch noch mal getrennt nach Gruppen, um die Merkmale der einzelnen Gruppen aufzuzeigen.

III.7.1 Korrelationen innerhalb der Gesamtgruppe

		CRP	HS	TNT	BNP	CRP_dicho	HS_dicho	BNP_Dicho
Alter	Pearson	,028	-,098	,093	-,011	,309*	,060	,133
	Korrelation							
	p-Wert	,823	,430	,454	,928	,011	,630	,282
	N	67	67	67	67	67	67	67
Geschl	Pearson	-,069	,220	-,039	-,181	,160	,140	-,075
	Korrelation							
	p-Wert	,580	,074	,754	,143	,196	,258	,546
	N	67	67	67	67	67	67	67
mPAP	Pearson	,205	,300*	,046	,282*	,022	,172	,330**
	Korrelation							
	p-Wert	,095	,014	,713	,021	,862	,164	,006
	N	67	67	67	67	67	67	67
PAWP	Pearson	,254*	-,072	,063	,091	,077	-,071	,262*
	Korrelation							
	p-Wert	,038	,560	,613	,463	,536	,567	,032
	N	67	67	67	67	67	67	67
CVP	Pearson	,256*	,420**	,420**	,756**	,283*	,293*	,688**
	Korrelation							
	p-Wert	,037	,000	,000	,000	,020	,016	,000
	N	67	67	67	67	67	67	67
HVM	Pearson	-,128	-,389**	-,279*	-,666**	,024	-,373**	-,605**
	Korrelation							
	p-Wert	,301	,001	,022	,000	,850	,002	,000
	N	67	67	67	67	67	67	67
RVEF	Pearson	-,176	-,506**	-,322**	-,737**	-,065	-,444**	-,759**
	Korrelation							
	p-Wert	,154	,000	,008	,000	,603	,000	,000
	N	67	67	67	67	67	67	67

SVR	Pearson	,022	,295*	,058	,467**	-,103	,359**	,409**
	Korrelation							
	p-Wert	,862	,015	,643	,000	,407	,003	,001
	N	67	67	67	67	67	67	67
PVR	Pearson	,171	,446**	,166	,630**	,034	,404**	,543**
	Korrelation							
	p-Wert	,166	,000	,180	,000	,784	,001	,000
	N	67	67	67	67	67	67	67
CI	Pearson	-,173	-,497**	-,283*	-,689**	-,150	-,481**	-,669**
	Korrelation							
	p-Wert	,162	,000	,020	,000	,226	,000	,000
	N	67	67	67	67	67	67	67
SvO2	Pearson	-,245*	-,435**	-,310*	-,690**	-,166	-,490**	-,634**
	Korrelation							
	p-Wert	,046	,000	,011	,000	,179	,000	,000
	N	67	67	67	67	67	67	67
AVDO2	Pearson	,167	,490**	,239	,686**	,078	,464**	,693**
	Korrelation							
	p-Wert	,179	,000	,053	,000	,535	,000	,000
	N	66	66	66	66	66	66	66
Ue-Dauer	Pearson	-,291*	-,203	-,144	-,228	-,175	-,275*	-,214
	Korrelation							
	p-Wert	,018	,101	,250	,066	,159	,025	,085
	N	66	66	66	66	66	66	66
Tod	Pearson	,262*	,140	,120	,273*	,251*	,283*	,196
	Korrelation							
	p-Wert	,032	,257	,334	,026	,040	,020	,112
	N	67	67	67	67	67	67	67

Tabelle 19: Korrelationen der Plasmaparameter zur Hämodynamik in der Gesamtgruppe; *Korrelation ist mit $p \leq 0,05$ signifikant; ** Korrelation ist mit $p \leq 0,01$ signifikant; p-Werte und Korrelationen sind mit Hilfe der Pearson-Analyse erstellt

Interessant ist, dass für die beiden Plasmaparameter BNP und Harnsäure, nahezu zu allen Hämodynamik-Daten eine hoch signifikante Korrelation besteht. Für die Überlebensdauer und der Vorhersagewert für den Tod der Patienten aber eher eine mäßige Korrelation besteht.

III.7.2 Korrelationen innerhalb der IPAH-Gruppe

		CRP	HS	TNT	BNP	CRP_dicho	HS_dicho	BNP_Dicho
Alter	Pearson	,093	-,118	-,058	-,174	,308*	-,096	,000
	Korrelation							
	p-Wert	,547	,444	,711	,259	,042	,536	1,000
	N	44	44	44	44	44	44	44
Geschl	Pearson	-,071	,270	-,016	-,164	,187	,187	-,176
	Korrelation							
	p-Wert	,646	,076	,917	,286	,223	,223	,252
	N	44	44	44	44	44	44	44
mPAP	Pearson	,322*	,313*	,132	,337*	,100	,299*	,296
	Korrelation							
	p-Wert	,033	,039	,392	,025	,519	,048	,051
	N	44	44	44	44	44	44	44
PAWP	Pearson	,211	-,134	-,068	,007	-,144	-,144	,228
	Korrelation							
	p-Wert	,168	,386	,663	,966	,351	,351	,137
	N	44	44	44	44	44	44	44
CVP	Pearson	,189	,487**	,552**	,809**	,255	,356*	,685**
	Korrelation							
	p-Wert	,220	,001	,000	,000	,095	,018	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44
HMV	Pearson	-,168	-,445**	-,257	-,638**	-,019	-,402**	-,589**
	Korrelation							
	p-Wert	,276	,002	,092	,000	,902	,007	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44
RVEF	Pearson	-,222	-,540**	-,370*	-,735**	-,174	-,479**	-,733**
	Korrelation							
	p-Wert	,147	,000	,014	,000	,260	,001	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44
SVR	Pearson	,034	,281	-,008	,306*	-,154	,318*	,353*
	Korrelation							
	p-Wert	,827	,065	,958	,043	,317	,035	,019
	N	44	44	44	44	44	44	44
PVR	Pearson	,264	,509**	,251	,677**	,068	,494**	,540**
	Korrelation							
	p-Wert	,083	,000	,100	,000	,661	,001	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44
CI	Pearson	-,195	-,569**	-,308*	-,675**	-,168	-,527**	-,637**
	Korrelation							
	p-Wert	,204	,000	,042	,000	,276	,000	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44

SvO2	Pearson	-,278	-,516**	-,304*	-,671**	-,221	-,597**	-,599**
	Korrelation							
	p-Wert	,067	,000	,045	,000	,150	,000	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44
AVDO2	Pearson	,205	,578**	,276	,640**	,112	,537**	,661**
	Korrelation							
	p-Wert	,186	,000	,073	,000	,473	,000	,000
	N	43	43	43	43	43	43	43
Ue-Dauer	Pearson	-,277	-,267	-,156	-,320*	-,219	-,398**	-,260
	Korrelation							
	p-Wert	,069	,079	,312	,034	,154	,007	,089
	N	44	44	44	44	44	44	44
Tod	Pearson	,278	,242	,029	,309*	,310*	,402**	,224
	Korrelation							
	p-Wert	,068	,114	,852	,041	,041	,007	,143
	N	44	44	44	44	44	44	44

Tabelle 20: Korrelationen der Plasmaparameter zur Hämodynamik in der IPAH-Gruppe; *Korrelation ist mit $p \leq 0,05$ signifikant; ** Korrelation ist mit $p \leq 0,01$

signifikant; p-Werte und Korrelationen sind mit Hilfe der Pearson-Analyse erstellt

In der Gruppe der IPAH-Patienten gilt dieses Verhältnis ebenfalls, mit dem Unterschied, dass hier die Harnsäure einen relevanten Vorhersagewert für den Tod der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu haben scheint.

III.7.3 Korrelationen innerhalb der APAH-Gruppe

		CRP	HS	TNT	BNP	CRP_dicho	HS_dicho	BNP_Dicho
Alter	Pearson	-,383	-,288	-,065	-,011	-,075	-,029	,179
	Korrelation							
	p-Wert	,275	,420	,859	,975	,838	,936	,621
	N	10	10	10	10	10	10	10
Geschl	Pearson	-,102	,360	-,250	-,325	-,102	,000	-,327
	Korrelation							
	p-Wert	,780	,306	,486	,360	,779	1,000	,356
	N	10	10	10	10	10	10	10
mPAP	Pearson	-,095	,134	-,040	,323	,025	,212	,355
	Korrelation							
	p-Wert	,793	,713	,912	,363	,946	,557	,315
	N	10	10	10	10	10	10	10
PAWP	Pearson	,842**	,022	,336	,465	,480	-,235	,257
	Korrelation							
	p-Wert	,002	,953	,342	,176	,160	,513	,474
	N	10	10	10	10	10	10	10

CVP	Pearson	,693*	-,087	,283	,956**	,375	-,156	,861**
	Korrelation							
	p-Wert	,026	,811	,428	,000	,286	,667	,001
	N	10	10	10	10	10	10	10
HVM	Pearson	-,167	-,244	-,446	-,771**	,082	-,401	-,665*
	Korrelation							
	p-Wert	,645	,496	,196	,009	,823	,251	,036
	N	10	10	10	10	10	10	10
RVEF	Pearson	-,192	-,442	-,347	-,797**	,254	-,409	-,700*
	Korrelation							
	p-Wert	,595	,201	,325	,006	,478	,241	,024
	N	10	10	10	10	10	10	10
SVR	Pearson	,071	,334	,267	,690*	,000	,458	,572
	Korrelation							
	p-Wert	,846	,346	,455	,027	,999	,183	,084
	N	10	10	10	10	10	10	10
PVR	Pearson	-,024	,146	,105	,685*	,099	,390	,642*
	Korrelation							
	p-Wert	,948	,687	,774	,029	,785	,265	,045
	N	10	10	10	10	10	10	10
CI	Pearson	-,251	-,246	-,364	-,812**	-,094	-,332	-,692*
	Korrelation							
	p-Wert	,484	,492	,301	,004	,796	,348	,027
	N	10	10	10	10	10	10	10
SvO2	Pearson	-,271	-,056	-,326	-,930**	,035	-,207	-,895**
	Korrelation							
	p-Wert	,448	,879	,358	,000	,923	,566	,000
	N	10	10	10	10	10	10	10
AVDO2	Pearson	,310	,213	,311	,901**	,038	,298	,798**
	Korrelation							
	p-Wert	,383	,555	,382	,000	,916	,402	,006
	N	10	10	10	10	10	10	10
Ue-Dauer	Pearson	-,531	,195	-,544	-,025	,012	,413	-,033
	Korrelation							
	p-Wert	,115	,590	,104	,946	,974	,235	,927
	N	10	10	10	10	10	10	10
Tod	Pearson	,227	-,345	,327	,327	-,089	-,218	,429
	Korrelation							
	p-Wert	,529	,329	,356	,357	,807	,545	,217
	N	10	10	10	10	10	10	10

Tabelle 21: Korrelationen der Plasmaparameter zur Hämodynamik in der APAH-Gruppe; *Korrelation ist mit $p \leq 0,05$ signifikant; ** Korrelation ist mit $p \leq 0,01$

signifikant; p-Werte und Korrelationen sind mit Hilfe der Pearson-Analyse erstellt

Bei der Gruppe der APAH-Patienten merkt man die Heterogenität des Patientenkollektives. Hier bleibt nur das BNP als Plasmaparameter mit signifikanter Korrelation zur Hämodynamik der Patienten übrig. Interessanterweise wird die Signifikanz nach Dichotomisierung der Parameter in dieser Gruppe für einige Korrelationen schlechter.

III.7.4 Korrelationen innerhalb der CTEPH-Gruppe

		CRP	HS	TNT	BNP	CRP_dicho	HS_dicho	BNP_Dicho
Alter	Pearson Korrelation	,671*	,557*	,679*	,245	,688**	,485	,382
	p-Wert	,012	,048	,011	,420	,009	,093	,197
	N	13	13	13	13	13	13	13
Geschl	Pearson Korrelation	,146	-,126	,033	-,315	,238	-,051	,141
	p-Wert	,633	,680	,915	,295	,433	,867	,646
	N	13	13	13	13	13	13	13
mPAP	Pearson Korrelation	,030	,269	,085	,331	-,019	-,044	,642*
	p-Wert	,922	,375	,782	,270	,951	,888	,018
	N	13	13	13	13	13	13	13
PAWP	Pearson Korrelation	,092	,195	,093	-,085	,330	,019	,262
	p-Wert	,765	,523	,763	,781	,271	,951	,386
	N	13	13	13	13	13	13	13
CVP	Pearson Korrelation	,264	,710**	,220	,431	,336	,425	,580*
	p-Wert	,383	,007	,471	,142	,261	,148	,038
	N	13	13	13	13	13	13	13
HMV	Pearson Korrelation	-,105	-,357	-,249	-,663*	,059	-,208	-,522
	p-Wert	,734	,231	,412	,013	,848	,496	,067
	N	13	13	13	13	13	13	13
RVEF	Pearson Korrelation	-,212	-,496	-,284	-,721**	-,033	-,285	-,892**
	p-Wert	,486	,085	,346	,005	,916	,346	,000
	N	13	13	13	13	13	13	13
SVR	Pearson Korrelation	-,029	,468	-,010	,633*	-,063	,346	,375
	p-Wert	,924	,107	,973	,020	,839	,247	,206
	N	13	13	13	13	13	13	13

PVR	Pearson Korrelation	,057	,416	,150	,611*	,002	,256	,571*
	p-Wert	,852	,157	,625	,026	,994	,399	,041
	N	13	13	13	13	13	13	13
CI	Pearson Korrelation	-,256	-,619*	-,191	-,611*	-,218	-,398	-,709**
	p-Wert	,399	,024	,533	,027	,473	,178	,007
	N	13	13	13	13	13	13	13
SvO2	Pearson Korrelation	-,026	-,315	-,415	-,590*	-,160	-,290	-,563*
	p-Wert	,933	,295	,159	,034	,601	,336	,045
	N	13	13	13	13	13	13	13
AVDO2	Pearson Korrelation	-,091	,452	,095	,592*	-,038	,199	,587*
	p-Wert	,768	,121	,756	,033	,901	,514	,035
	N	13	13	13	13	13	13	13
Ue-Dauer	Pearson Korrelation	-,161	-,077	,280	-,166	-,214	-,429	-,256
	p-Wert	,617	,811	,378	,606	,505	,164	,422
	N	12	12	12	12	12	12	12
Tod	Pearson Korrelation	,042	,189	,178	,346	,283	,444	,365
	p-Wert	,893	,537	,561	,246	,349	,128	,220
	N	13	13	13	13	13	13	13

Tabelle 22: Korrelationen der Plasmaparameter zur Hämodynamik in der CTEPH-Gruppe; *Korrelation ist mit $p \leq 0,05$ signifikant; ** Korrelation ist mit $p \leq 0,01$ signifikant; p-Werte und Korrelationen sind mit Hilfe der Pearson-Analyse erstellt

Für die Gruppe der CTEPH-Patienten gilt ähnliches wie für die Gruppe der APAH-Patienten. Nur BNP behält hier ein relevantes Signifikanzniveau. Alle anderen Parameter zeigen keine signifikante Korrelation zu den einzelnen Hämodynamik-Parametern oder dem Outcome der Patienten.

III.7.5 Graphische Darstellung der Korrelationen innerhalb der Gruppen

Es wurden die Parameter zur graphischen Darstellung ausgewählt, die die stärksten Korrelationen zwischen Plasmaparameter und ausgewählten Parametern der pulmonalen Hämodynamik aufzeigten und entsprechend nach Gruppen sortiert.

III.7.5.1 Graphische Darstellung der Korrelationen der Gesamtgruppe

Innerhalb der Gesamtgruppe kommen folgende Parameter graphisch zur Darstellung:

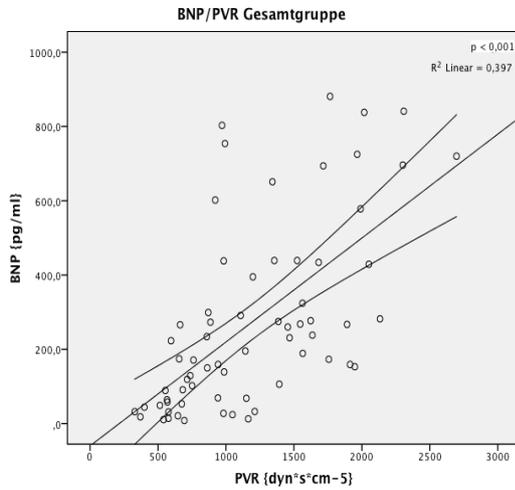


Abbildung 7.1: Korrelation zwischen BNP und PVR in der Gesamtgruppe

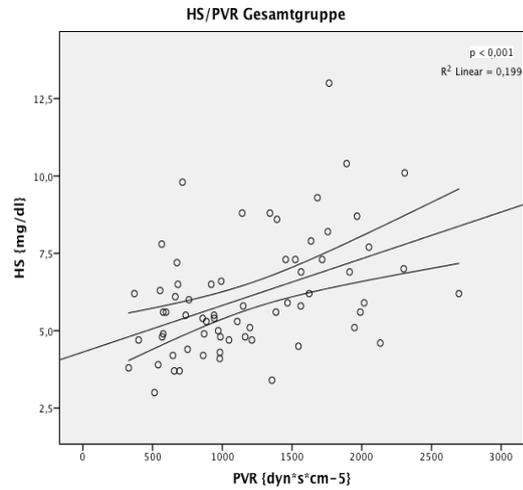


Abbildung 7.2: Korrelation zw. HS u. PVR in der Gesamtgruppe

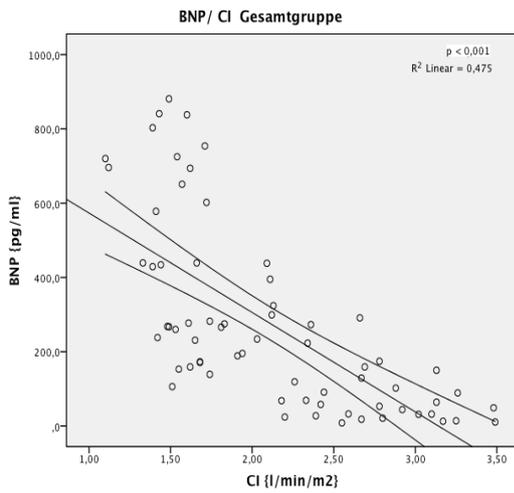


Abbildung 7.3: Korrelation zwischen BNP und CI in der Gesamtgruppe

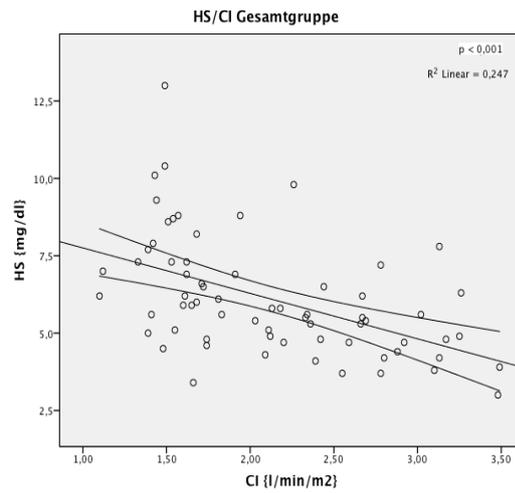


Abbildung 7.4: Korrelation zw. HS und CI in der Gesamtgruppe

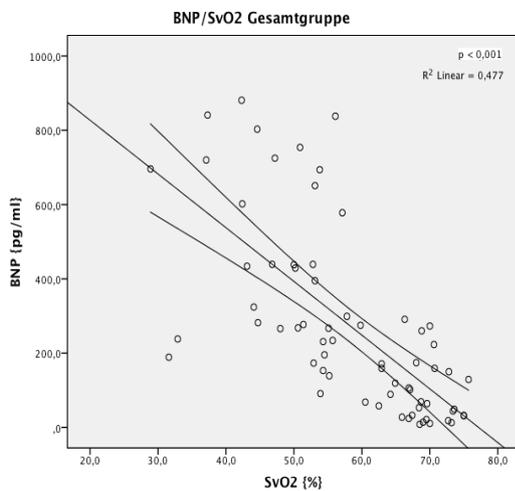


Abbildung 7.5: Korrelation zwischen BNP und SvO2 in der Gesamtgruppe

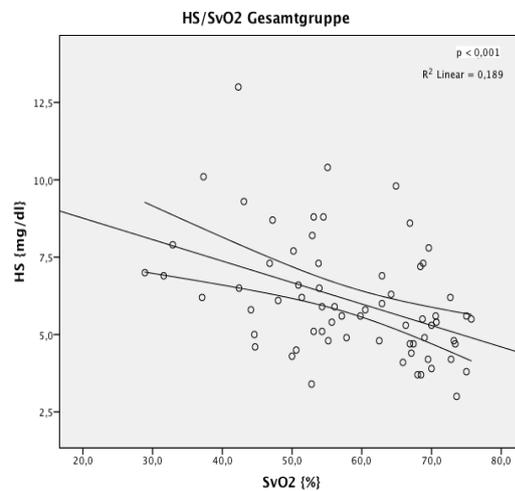


Abbildung 7.6: Korrelation zw HS u SvO2 in der Gesamtgruppe

II.7.5.2 Graphische Darstellung der Korrelationen der IPAH-Gruppe

Um den Vergleich zur Gesamtgruppe zu ermöglichen, wurden auch innerhalb der IPAH-Gruppe die gleichen graphischen Darstellungen gewählt.

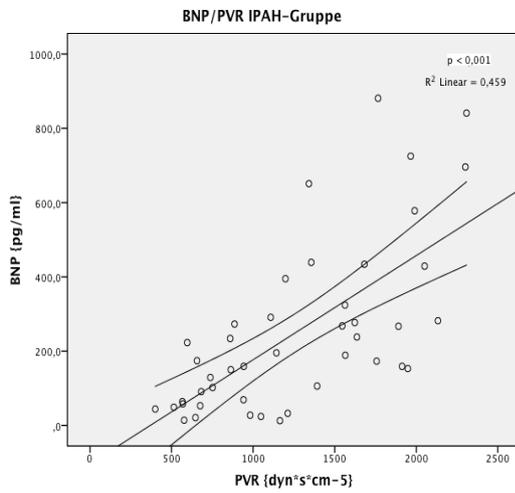


Abbildung 7.7: Korrelation zwischen BNP u. PVR in der IPAH-Gruppe

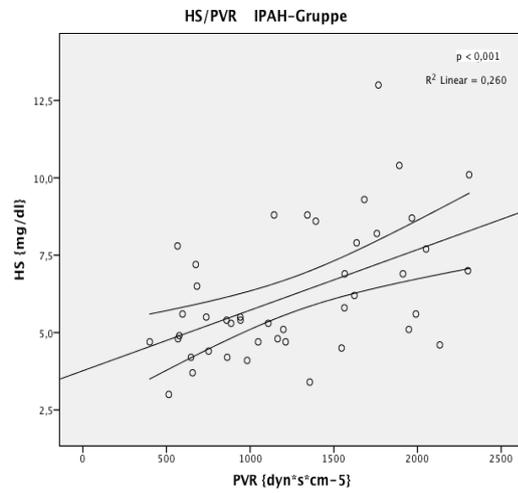


Abbildung 7.8: Korrelation zw. HS u. PVR in der IPAH-Gruppe

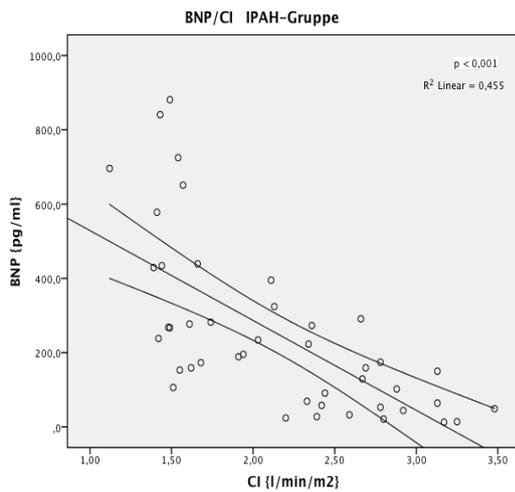


Abbildung 7.9: Korrelation zwischen BNP u. CI in der IPAH-Gruppe

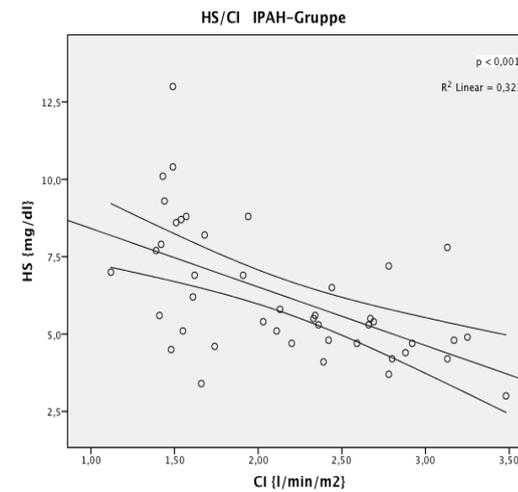


Abbildung 7.10: Korrelation zw. HS u. CI in der IPAH-Gruppe

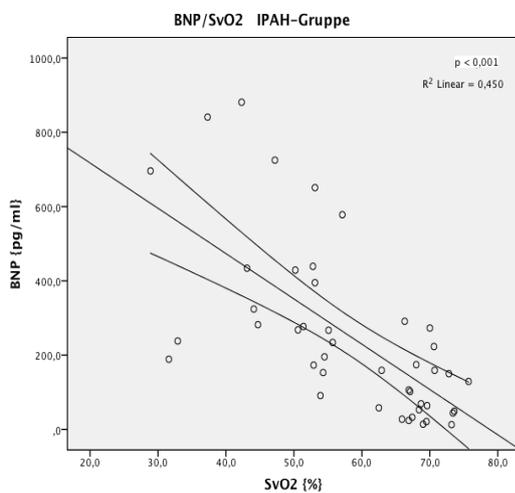


Abbildung 7.11: Korrelation zwischen BNP u. SvO2 in der IPAH-Gruppe

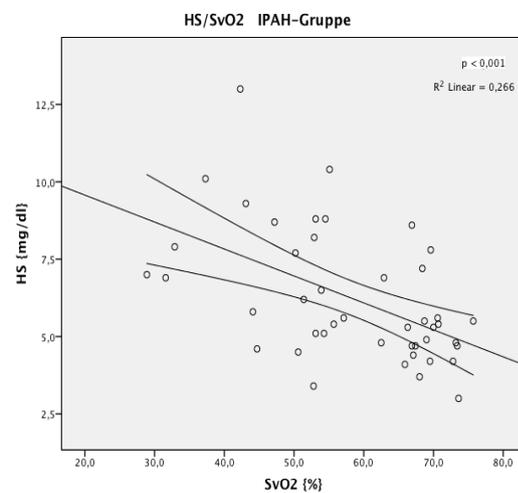


Abbildung 7.12: Korrelation zw. HS u. SvO2 in der IPAH-Gruppe

III.7.5.3 Korrelationen der APAH- und CTEPH-Gruppe

Aufgrund der relativ geringen Patientenzahl in der APAH-Gruppe sind die Korrelationen nur eingeschränkt aussagekräftig, so dass wir auf eine graphische Darstellung verzichten.

Ähnliches gilt für die Gruppe der CTEPH-Patienten. Innerhalb dieser Gruppe waren für keinen der Plasmaparameter signifikante Korrelationen mit den Hämodynamik-Parametern nachweisbar, so dass auch hier auf eine graphische Darstellung verzichtet wurde.

Verantwortlich für die nicht-signifikanten Korrelationen in diesen beiden Gruppen ist wahrscheinlich die geringe Patientenzahl.

Somit zeigt sich, dass innerhalb unserer Analyse besonders das BNP und nur mit starken Einschränkungen auch die Harnsäure mit dem hämodynamischen Schweregrad der Erkrankung korrelieren.

IV. Diskussion

IV.1 Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate und Bedeutung der einzelnen Plasmaparameter

Ziel der vorliegenden Arbeit war es aufzuzeigen, ob es einen Zusammenhang zwischen nicht-invasiv gewonnenen Laborparametern und invasiv gewonnenen hämodynamischen Parametern von Patienten mit unterschiedlichen Formen der pulmonalen Hypertonie gibt. Weiterhin sollte die prognostische Relevanz der einzelnen hier untersuchten Parameter im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten und im Vergleich zu anderen etablierten Prognosefaktoren untersucht werden.

Für den Plasmaparameter BNP (Brain Natriuretic Peptide) zeigten sich insbesondere gute Korrelationen mit den hämodynamischen Parametern, die die Pumpleistung des rechten Herzens charakterisieren, wie z.B. CVP (zentral-venöser Druck), RVEF (rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion), CI (Cardiac Index = Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche), SvO₂ (zentral-venöse Sauerstoffsättigung), als auch den pulmonalen Widerstand, PVR, bei dem die Pumpleistung des Herzens mit in die Berechnung eingeht, und einen wesentlichen Faktor darstellt. Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Untergruppen IPAH (Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie) und APAH (assoziierte PAH), sowie im Trend auch für die CTEPH (chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie)-Patienten. Für die Harnsäure konnten ähnliche Ergebnisse dokumentiert werden, vor allem in der Gesamt- und in der IPAH-Gruppe zeigten sich gute Korrelationen zu Parametern der Rechtsherzfunktion. Für Troponin und hsCRP (high-sensitive C-reactive Protein) konnte kein Zusammenhang zu prognoserelevanten hämodynamischen Kenngrößen aufgezeigt werden, obwohl hsCRP mit der Überlebenszeit korrelierte (s.u.)

Beim Vergleich der untersuchten Subkollektive von Patienten mit IPAH, APAH und CTEPH zeigte sich für die Plasma-BNP Spiegel, dass die höchsten Korrelationskoeffizienten bei der IPAH Gruppe vorlagen. Auch für die anderen Plasmaparameter waren die Korrelationskoeffizienten mit den hämodynamischen Daten meist in der IPAH Gruppe höher als in den beiden anderen Gruppen.

BNP Werte $\geq 195,4$ pg/ml zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik stellten für Patienten mit IPAH einen relativ starken negativen Prädiktor des Überlebens dar. Überraschenderweise zeigte aber das hsCRP (Werte $\geq 2,3$ mg/l), trotz vergleichsweise

schlechterer Korrelation mit den invasiven hämodynamischen Parametern, eine gegenüber dem BNP stärkere negative prädiktive Funktion in Bezug auf das Überleben der IPAH-Gruppe. Am stärksten von allen untersuchten Parametern war die Harnsäure (Wert $\geq 5,6$ mg/dl) mit einer verminderten Überlebenschance von PAH Patienten assoziiert. Das passt zu den Untersuchungen von Nagaya, Höper etc. Bei keiner dieser Untersuchungen wurden allerdings alle 3 Plasmaparameter bestimmt.

Das Überleben von Patienten mit PH unterschiedlicher Genese ist sehr stark eingeschränkt. Medikamentöse Therapien haben für Patienten mit PAH eine deutliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der Lebensqualität und in gewissem Maße auch der Prognose herbeigeführt. Im Einzelfall gelingt es aber immer noch eher selten, anhand klinischer oder hämodynamischer Parameter eine annähernd exakte Aussage über die Prognose betroffener Patienten zu treffen.

In der hier vorliegenden Untersuchung, wie bereits von anderen Arbeitsgruppen vorbeschrieben, sind Parameter, die direkt oder indirekt mit der rechtsventrikulären Funktion im Zusammenhang stehen, von prognostischer Relevanz für Patienten mit pulmonaler Hypertonie^{52, 54, 59, 97, 98}. Hier ist insbesondere der rechtsatriale Druck, die gemischtvenöse Sättigung, das Herzminutenvolumen und der pulmonalvaskuläre Widerstand zu erwähnen. Interessant ist, dass der pulmonalarterielle Druck nur in sehr begrenztem Maße die Prognose von PAH Patienten vorhersagen kann^{59, 97}. Dies gilt sowohl für invasiv, als auch mittels Echokardiographie ermittelte Druckwerte⁹⁸. Die meisten der o.g. hämodynamischen Parameter sind jedoch nur mittels invasiver Rechtsherzkatheteruntersuchungen zu gewinnen, die nur unter strenger Indikationsstellung und im längerfristigen Verlauf der Krankheitsgeschichte eines Patienten punktuell durchgeführt werden kann. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst nach einer möglichen Korrelation einfach und nicht-invasiv zu erhebender laborchemischer Faktoren mit den bekannten hämodynamischen Kenngrößen gesucht. Für BNP und NT-pro BNP ist mittlerweile eine relativ gute Datenlage vorhanden, die den prognostischen Wert dieses Peptids sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch als Verlaufsparemeter bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie belegt^{52, 54, 59, 97-99}. Unsere Untersuchungen haben erstmals eine breite Palette von invasiven hämodynamischen Parametern im Hinblick auf eine mögliche Korrelation mit BNP untersucht. Dabei zeigte sich eine gute Korrelation von BNP mit CI, RVEF, PVR, SvO₂ und AVDO₂ (arterio-venöse Sauerstoffdruckdifferenz) und eingeschränkt auch für CVP

in der Gesamtgruppe und der IPAH-Gruppe, deutlich schwächer in der APAH- und der CTEPH-Gruppe, wo das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Nagaya^{59, 97}, Leuchte⁵⁴ und auch den Ergebnissen von Fijalkowska⁹⁸ für NT-proBNP.

In Analogie zum BNP führten wir entsprechende Untersuchungen auch für HSR (Harnsäure), hsCRP und Troponin T durch.

Der Zusammenhang zwischen Harnsäure und pulmonaler Hypertonie sowie die prognostische Relevanz dieses Plasmaparameters wurde bisher auch in einigen Arbeiten näher untersucht^{85-87, 100}.

Nagaya konnte als erster zeigen, dass bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie die Harnsäure im Serum erhöht ist und eine signifikante Korrelation zum CO (Cardiac Output = Herzminutenvolumen = HMV) und zum PVR besteht⁸⁶. Er zeigte darüber hinaus, dass die Harnsäurewerte durch eine vasodilatative Therapie absinken. Die Harnsäure stellte sich in der multivariaten Analyse als ein unabhängiger prognostischer Parameter für die Mortalität heraus. In unserem Kollektiv fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen der Harnsäure und HMV ($p = 0,002$) und PVR ($p = 0,00122$) in der Gesamtgruppe, und signifikante Korrelationen mit CI, RVEF, AVDO₂ und SvO₂ ($p < 0,001$). Der wesentliche Unterschied zwischen unseren Daten und der japanischen Gruppe besteht darin, dass Nagaya geschlechtsspezifische Normwerte für die Harnsäure-Analyse zu Grunde gelegt hat und die prognostische Relevanz geschlechtergetrennt analysiert hat.

Hoepfer⁸⁵ fand in seiner Untersuchung insbesondere eine Relation der Harnsäure mit den Füllungsdrücken der beiden Herzvorhöfe. Insbesondere bei Patienten mit nachgewiesener eingeschränkter Herzfunktion RAP (Right atrial pressure) > 8 mmHg und CI $< 2,0$ l/min/m²) bestand eine deutliche Hyperurikämie. Er konnte ebenfalls, übereinstimmend mit unserer Untersuchung, keine Assoziation zum mPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck) und PVR nachweisen. Voelkel¹⁰⁰ konnte ebenso wie Nagaya nachweisen, dass es unter Prostazyklin-Therapie zu einer Abnahme der Harnsäure-Werte kommt.

Bendayan⁸⁷ zeigte in seiner Untersuchung, dass Langzeitüberlebende einen HSR-Wert von durchschnittlich 5,7 mg/dl gegenüber 8,8 mg/dl bei Patienten mit schlechterem Überleben ($p = 0,001$) aufwiesen. Weiterhin bestand in der vorgenannten Untersuchung eine Korrelation der HSR-Spiegel zur NYHA-Klasse und der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, also mit funktionellen Parametern der Patienten. Einschränkend ist zu

erwähnen, dass Harnsäurewerte durch Diuretika-Einnahme (speziell durch Thiazide und Schleifendiuretika) erhöht werden können. In Subgruppenanalysen konnte in den vorgenannten Studien jedoch nicht nachgewiesen werden, dass in den untersuchten PH-Patientenkollektiven eine Diuretika-Therapie zu einer Beeinflussung der HSR-Spiegel geführt oder die prognostische Aussagekraft dieses Serumwertes beeinträchtigt hätte. Eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate durch erniedrigtes Herzminutenvolumen stellt per se keine ausreichende Erklärung für erhöhte Harnsäurewerte im Serum dar, ebenso wenig wie erhöhte rechtsventrikuläre Füllungsdrücke über eine Leberstauung als Erklärung dienen können, da die metabolische Funktion der Leber trotz teils deutlicher Leberstauung nur selten bei diesen Patienten beeinträchtigt ist. Die bisher von den meisten favorisierte Hypothese zur Erhöhung der Harnsäurewerte im Serum von Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie, stellt diese in Zusammenhang mit einer Gewebshypoxie (durch das reduzierte Herzminutenvolumen) und Hypoxie des rechten Ventrikels (durch die erhöhte Wandspannung). Des Weiteren führt möglicherweise das Remodelling der pulmonalen Strombahn und die Obstruktion der Pulmonalgefäße, zum Beispiel durch in-situ-Thrombosen, zu einer regionalen Minderperfusion und ischämischen Arealen, die zum Anstieg der Harnsäurewerte beitragen können. Dazu würde passen, dass ca. 50 % aller PH-Patienten über thorakalen Druck klagen und/ oder rechtsventrikuläre Ischämiezeichen im EKG (Elektrokardiogramm) aufweisen. Möglicherweise besteht hier ein direkter Zusammenhang, der Gegenstand weiterer Untersuchungen sein sollte. In einer ganz aktuell erschienenen Arbeit von Zharikov wird spekuliert, dass die Harnsäure möglicherweise per se eine Mediatorrolle bezüglich der lokalen Vasokonstriktion und des vaskulären Remodellings im pulmonalen Gefäßbett einnimmt ¹⁰¹. Experimentelle Arbeiten legten nahe, dass Harnsäure einen proinflammatorischen und vasokonstriktorischen Effekt hat, sowie direkte Effekte auf das vaskuläre Remodelling.

Unabhängig von dem Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie können erhöhte Harnsäurewerte auch Ausdruck einer Gichtkrankung sein, die dann auch mit einer entsprechenden Klinik, insbesondere im akuten Anfall einhergeht. Die Symptome umfassen akute Gelenkschmerzen, zumeist im Großzehengrundgelenk, mit Schwellung, Rötung und Überwärmung (Podagra) und allgemeinen Entzündungszeichen. Bei einer chronischen Gichtkrankung treten röntgenologische nachweisbare Gelenkdestruktionen auf, sowie eine chronische Nierenerkrankung und Nierensteine. So ist es denkbar, dass eine Hyperurikämie auch die pulmonalen Gefäße oder das Herz

schädigen könnte. Unsere Daten sprechen allerdings gegen eine Rolle der Harnsäure als Auslöser der pulmonalen Hypertonie oder der Rechtsherzinsuffizienz, da nur wenige Werte oberhalb des Normbereiches lagen.

Der Stellenwert des Serum-Troponins im Zusammenhang mit dem akuten Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, der Herzinsuffizienz u.ä. ist mittlerweile unbestritten^{64, 67, 73, 102, 103}. Die verschiedenen kardialen Troponine (I, T und C) gelten als hochspezifische Marker für myokardialen Zelltod und haben darauf basierend auch große prognostische Potenz bezüglich Mortalität und Morbidität. Auf Basis dieser Datenlage wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um den Stellenwert und die prognostische Relevanz der Troponine bei Erkrankungen des Herzens zu klären, die nicht allein durch eine Koronarischämie bedingt sind. Als Beispiel hierfür liegt eine Untersuchung von Giannitsis⁷⁰ vor, die die prognostische Wertigkeit von Troponin T bei Patienten mit Lungenembolien untersucht hat. Hier konnte gezeigt werden, dass auch Erkrankungen, die zu einer akuten Rechtsherzbelastung führen, zum Beispiel durch eine akute Druck- und/ oder Volumenbelastung, eine Troponin-Erhöhung im Serum nach sich ziehen, die auf die erhöhte Wandspannung und damit verbundenen erhöhten Sauerstoffbedarf des rechten Ventrikels zurück zu führen ist und nicht primär auf eine Koronarinsuffizienz. Patienten mit Lungenembolien und erhöhten Serum-Werten für Troponin T zeigten in dieser Untersuchung ein deutlich schlechteres Überleben und eine hohe Krankenhaus-Mortalität im kurzfristigen Verlauf (44% vs. 3 %).

Bisher liegt nur eine Untersuchung zur Relevanz der Troponine bei chronischer pulmonaler Hypertonie vor. Torbicki et al.⁷⁵ untersuchten das Troponin T auf seine prognostische Wertigkeit bei Patienten mit PAH. Sie konnten zeigen, dass hochsensitives Troponin T (TNT, Messbereich ab 0,01 ng/ml) ein unabhängiger Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisikos bei PAH Patienten ist. Die Autoren bringen erhöhte TNT-Spiegel in Zusammenhang mit einem fortschreitenden Myokardschaden, der potentiell in eine weitere hämodynamische Verschlechterung münden kann. TNT-positive Patienten zeigten ein deutlich schlechteres Überleben, obwohl keine Unterschiede in der Hämodynamik oder der medikamentösen Therapie gegenüber TNT-negativen Patienten gefunden wurden. Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (TNT pos./ TNT neg.) für die Herzfrequenz, SvO₂, 6 MW (6-Minute-Walk) und NT-proBNP. In unserer Untersuchung waren 14 von 65 Patientenproben TNT positiv. Von diesen 14 Patienten sind innerhalb des

Beobachtungszeitraumes 9 Patienten verstorben, von einem Patienten fehlen die follow-up- Daten. Alle 14 TNT-positiven Patienten hatten eine schwergradige pulmonale Hypertonie und deutlich erhöhte BNP-Werte. In unseren Untersuchungen zeigte TNT im Trend die besten Korrelationen mit Parametern der Rechtsherzfunktion, insbesondere CVP und RVEF, wenn auch hier kein Signifikanzniveau erreicht wurde. Möglicherweise liegt dies an der Heterogenität unseres Patientenkollektivs und der relativ kleinen Gruppengröße. Es ist vorstellbar, dass z.B. Patienten mit CTEPH aufgrund des im Durchschnitt höheren Lebensalters einen anderen Status ihrer Koronargefäße aufweisen und darüber hinaus mit mehr Begleiterkrankungen (z.B. Lungenparenchymerkrankungen, Niereninsuffizienz, etc.) belastet sind. Bei den Patienten mit APAH, insbesondere den Patienten mit einer systemischen Sklerose/CREST-Syndrom, ist eine erhöhte Rate an Myokardfibrosen mit der Folge von diastolischer Relaxationsstörung beider Ventrikel bereits vorbeschrieben^{101, 104-107} und könnte ebenfalls zu den heterogenen Ergebnissen beigetragen haben. In einer weiterführenden Untersuchung sollte somit die Fallzahl der einzelnen hier untersuchten Subgruppen erhöht werden, um dann ggf. die Wertigkeit der TNT-Spiegel erneut zu beurteilen.

CRP ist ein Akut-Phase-Protein und bisher am besten als Entzündungsmarker bekannt, der sowohl erregerbedingte Infektionen als auch autoimmune Entzündungen im Körper relativ zuverlässig anzeigt. Des Weiteren wurde CRP bisher in einigen Studien auf sein Potential als Marker zur Risikostratifizierung des kardiovaskulären Risikos und des metabolischen Syndroms hin untersucht^{77, 78, 108}. Hierbei spielt das CRP insbesondere eine Rolle bei der Beurteilung der Arteriosklerose. Zwei weitere Untersuchungen^{109, 110} befassen sich mit der prädiktiven Wertigkeit von CRP bei Lungenerkrankungen, speziell der COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Dahl¹⁰⁹ konnte in seiner Untersuchung zeigen, dass das CRP ein sehr starker und unabhängiger Prädiktor für das Outcome von COPD-Patienten ist. Da sowohl bei der Entstehung als auch der Unterhaltung der Erkrankung der Entzündungsreaktion ein hoher pathophysiologischer Stellenwert zugerechnet wird, ist dieses Ergebnis nicht überraschend. Interessant wird es allerdings bei der Subgruppen-Analyse der COPD-Patienten, die eine PAH entwickeln. Diese zeigten noch höhere CRP-Werte, was darauf schließen lässt, dass es hierfür neben den bisherigen pathophysiologischen Erklärungen noch weitere Zusammenhänge gibt.

Bisher gab es allerdings keinerlei Untersuchungen zu den genauen Zusammenhängen zwischen CRP und pulmonaler Hypertonie. Aus diesem Grund nahmen wir diesen einfach zu bestimmenden und kostengünstigen Laborparameter in Form des high-sensitive CRP (hsCRP) mit in unser Untersuchungsprogramm auf, um eine mögliche prognostische Wertigkeit in Bezug auf die pulmonale Hypertonie hin zu untersuchen.

Wir konnten bei unserer Korrelationsanalyse sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den einzelnen Gruppen keine Korrelationen zu den hämodynamischen Parametern finden. Es scheint also keinen direkten Zusammenhang zur Schwere der Erkrankung zu geben, der sich durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung untersuchen lässt. Interessanterweise konnten wir aber trotz der schlechten Korrelation mit etablierten hämodynamischen Parametern zur Charakterisierung der pulmonalen Hypertonie eine doch gute prognostische Wertigkeit des hsCRP im Kollektiv der PH-Patienten, und zwar unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie, nachweisen. So zeigte sich, dass hsCRP-Werte $\geq 2,3$ mg/l mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen (mediane Überlebenszeit für hsCRP $< 2,3$ mg/l: 1785 Tage; mediane Überlebenszeit für hsCRP $> 2,3$ mg/l: 1354 Tage).

Bisher gibt es nur eine weitere Untersuchung aus Belgien ¹¹¹, die sich mit dem Zusammenhang von CRP bei Patienten mit PAH befasst. Diese ist erst kürzlich veröffentlicht worden und untersucht das Potential von CRP als Voraussagewert für ein schlechtes Outcome der Patienten. Diese Arbeit ist neben unserer Untersuchung die erste Arbeit, die sich mit einem inflammatorischen Marker als Prädiktor für das Outcome und die Therapie-Response bei PAH-Patienten befasst hat. Quarck et al. fanden in ihrer Untersuchung keine Unterschiede zwischen den einzelnen PAH-Gruppen, allerdings im Vergleich der Gruppen PAH zu CTEPH. Die CTEPH-Gruppe wies höhere CRP-Werte auf und beide Gruppen wiesen höhere Werte als die Kontrollgruppe auf. Sie stellten einen Vergleich an, der die Krankheitsschwere (NYHA-Klasse und 6MW) mit dem CRP-Level in Bezug setzte. Gleichzeitig konnten sie einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen Survivor/ Non-Survivor feststellen. Patienten mit erhöhtem CRP-Wert zeigten ein signifikant schlechteres Überleben nach 2 Jahren in allen PAH-Gruppen. Die gleichen Ergebnisse fanden sie für das „event-free-survival“, also die Beschwerdefreiheit.

Mit dieser Untersuchung konnte also zum ersten Mal gezeigt werden, dass sowohl die Mortalität als auch eine klinische Verschlechterung bei PAH-Patienten anhand des

CRP-Levels vorher gesagt werden können. Gleichzeitig sagt ein weiterer Anstieg der CRP-Werte unter spezifischer Therapie die Mortalität der PAH-Patienten voraus.

Auch in dieser Untersuchung wurde keine Korrelation der pulmonalen Hämodynamik mit dem CRP-Level gefunden. Erklären lässt sich die fehlende Korrelation möglicherweise dadurch, dass bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine „Inflammation“ im Ablauf der Erkrankung keinen linearen Prozess darstellt.

Die Parameter, die die stärkste Korrelation mit hämodynamischen Parametern prognostischer Relevanz aufwiesen, wurden nun im Hinblick auf ihre prädiktive prognostische Funktion hin untersucht. Als „Positivkontrolle“ diente eine Überlebensanalyse mit einzelnen hämodynamischen Faktoren, in diesem Fall der SvO₂. Es zeigte sich eine sehr gut prognostische Relevanz für Harnsäure und hsCRP, etwas weniger gut für BNP. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Messung des BNP-Wertes oberhalb von 194,5 pg/ml lagen, war 1384 ± 152 Tage (kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 57%/ 22%; 95%-KI (Konfidenzintervall): 1085 – 1683), während jene, die unterhalb von 195,4 pg/ml lagen deutlich länger überlebten (1704 ± 151 Tagen; kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 70%/ 58%; 95%-KI: 1407 – 2002). Überraschenderweise waren die HSR-Werte in dieser Hinsicht annähernd gleichwertig aussagekräftig. Hier zeigt sich für Patienten mit Harnsäure-Werten $< 5,6$ mg/dl ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,011$). Die kumulative Überlebenszeit für 3 bzw. 6 Jahre beträgt hier 74% bzw. 64% (95%-KI: 1526 – 2112) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1819 ± 149 Tagen. Die Patienten mit $HS > 5,6$ mg/dl hatten eine kumulative Überlebenszeit von 52% bzw. 28% (95%-KI: 983 – 1545) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1264 ± 143 Tagen.

Am Überraschendsten war jedoch die prognostische Aussagekraft des inflammatorischen Marker hsCRP in diesem Patienten-Kollektiv mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,029$ in der Gesamtgruppe und $p = 0,053$ in der Subgruppenanalyse der IPAH- Patienten. Die Kaplan-Meier-Analyse für hsCRP in der Gesamtgruppe zeigte für Patienten mit Werten $< 2,3$ mg/l ein besseres kumulatives Überleben nach 3 und nach 6 Jahren an (kumulatives Überleben nach 3/6 Jahren: 75%/64% (95%-KI: 1476-2094) bei einer mittleren Überlebenszeit von 1785 ± 157 Tagen, wohingegen die Patienten mit hsCRP-Werten $> 2,3$ mg/l ein kumulatives Überleben nach 3 bzw. 6 Jahren von 50% bzw. 25% (95%-KI: 1068-1693) und einer mittleren Überlebenszeit von 1354 ± 145 Tagen aufwiesen.

IV.2 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Zu den Limitationen der Arbeit gehört neben der kleinen untersuchten Patientenzahl und entsprechend kleinen Gruppengrößen auch die Heterogenität innerhalb der einzelnen Kollektive, was zum Beispiel Alter und Begleiterkrankungen betrifft. So finden sich zum Beispiel bei der TNT-Analyse ein deutlich höheres Durchschnittsalter innerhalb der CTEPH-Gruppe gegenüber den anderen Gruppen, welches zu dem Schluss führen könnte, dass in dieser Gruppe auch vermehrt Begleiterkrankungen vorgelegen haben könnten, welche die erhöhten TNT-Werte miterklären könnten. In ähnlicher Weise lassen sich die Ergebnisse in der Gruppe der Kollagenose-Patienten (APAH) interpretieren, die nachweislich sehr häufig eine relevante diastolische Herzinsuffizienz aufweisen, welche eine Erklärung für erhöhte TNT-Werte sein kann. Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die Heterogenität der individuellen spezifischen Therapie während des Beobachtungszeitraumes. Erläuternd muss hierzu allerdings erwähnt werden, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung keine spezifische Therapie zugelassen war, sondern lediglich individuelle Heilversuche bzw. klinische Studien mit dem Prostazyklinanalogon, Ilomedin, als Inhalationstherapie und dem PDE5-Hemmer, Sildenafil, zur Verfügung standen, sowie selbstverständlich die „Bridging“-Therapie mit i.v.-Ilomedin. Somit beschränkt sich die Heterogenität der spezifischen Therapie auf 2 Substanzen unterschiedlicher Substanzklassen plus die entsprechende Basistherapie bestehend aus Diuretika und oralen Antikoagulantien. Dennoch ist anhand der durchgeführten Querschnittsuntersuchung nicht nachprüfbar, welchen Einfluss die jeweilige Therapie auf das Überleben der Patienten gehabt hat, unabhängig von den untersuchten prognostischen Ausgangswerten.

IV.3 Ausblick und diagnostische und therapeutische Konsequenzen

Trotz oben genannter Limitationen ist es dennoch bemerkenswert, dass klare neue Kenngrößen, die bei der Prognoseeinschätzung von PAH Patienten hilfreich sein können, ermittelt werden konnten. In Zukunft könnte somit ein Muster aus verschiedenen der hier vorgestellten Markern im Sinne eines Risikoscores ermittelt werden. Untersuchungen hierzu laufen bereits in unserer Arbeitsgruppe.

Für die Etablierung dieser Prognosefaktoren und Ermittlung eines Risikoscores ist es allerdings von Nöten, weitere Untersuchungen zu diesem Thema mit größeren Gruppengrößen vorzunehmen. Dies ist bereits Gegenstand einer aktuellen Arbeit aus unserem Zentrum.

Des Weiteren wären zusätzliche prospektive Studien wünschenswert, die die individuellen Verläufe der einzelnen Prognoseparameter, insbesondere auch unter dem Einfluss einer spezifische Therapie herausarbeiten, so dass sich daraus hilfreiche Leitstrukturen für eine individualisierte Therapie orientierend an Prognosemarkern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und auch im weiteren Therapieverlauf ableiten lassen. Beispielsweise könnte man sich dann aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse und nach Analyse der Prognosemarker des individuellen Patienten direkt für eine „hit hard and early“-Therapie entscheiden (direkter Beginn mit einer 2-3er Kombinationstherapie) mit nachfolgender möglicher Deeskalation der Therapie, wenn die hier untersuchten prognostischen Plasmaparameter eine deutlich eingeschränkte Prognose erkennen lassen, der Patient aber klinisch vielleicht noch gut kompensiert scheint. Beziehungsweise im Umkehrschluss könnten solche Erkenntnisse dazu führen, dass bei Patienten mit klinisch hochgradiger Einschränkung der Belastbarkeit aber günstigen Plasma-Prognoseparametern und günstiger pulmonaler Hämodynamik eine weniger aggressive Therapie vorgeschlagen wird und nach weiteren Ursachen der eingeschränkten Belastbarkeit gesucht wird. Dafür kommen zum Beispiel Erkrankungen des Bewegungsapparates, COPD, neuromuskuläre Erkrankungen, usw. in Frage.

Somit könnten die in dieser Untersuchung gewonnenen Ergebnisse zukünftig einen wichtigen therapieentscheidenden Faktor für die individuelle Therapie darstellen.

V. Zusammenfassung / Summary

Schwere pulmonale Hypertonien führen in vielen Fällen zum vorzeitigen Tode des Patienten durch Rechtsherzversagen. Prädiktoren der Überlebenswahrscheinlichkeit für den individuellen Patienten sind bisher nur unzureichend charakterisiert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es aufzuzeigen, ob es einen Zusammenhang zwischen nicht-invasiv gewonnenen Laborparametern und invasiv gewonnenen hämodynamischen Parametern von Patienten mit unterschiedlichen Formen der Pulmonalen Hypertonie gibt. Weiterhin sollte die prognostische Relevanz der einzelnen hier untersuchten Parameter im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten und im Vergleich zu bislang benutzten Prognosefaktoren untersucht werden.

Zwischen den aussagekräftigsten hämodynamischen Parametern, wie z.B. Herzzeitvolumen, pulmonalvaskulärer Widerstand oder zentraler Venendruck, konnten in unserem Patientenkollektiv für das Plasma-BNP (jeweils $p < 0,001$) und für die Harnsäure (insbesondere für RVEF, CI, SvO₂ und AvDO₂ $p < 0,001$; für HZV gilt $p = 0,002$, für PVR $p = 0,001$, Ausnahme: CVP $p = 0,05$) Korrelationen gefunden werden, so dass sich diese als potentielle prognostische Parameter in Bezug auf den hämodynamischen Schweregrad der Erkrankung erwiesen. Dem gegenüber waren für hsCRP und TNT keine signifikanten Korrelationen nachweisbar.

Anhand von ROC-Analysen wurden mit Hilfe der Mediane der Gesamtgruppe „cut-off“-Werte für die Plasmaparameter BNP, Harnsäure und hsCRP, sowie als Positivkontrolle vergleichend für die gemischt-venöse Sättigung (SvO₂) ermittelt und mittels Kaplan-Meier-Analyse auf ihre prognostische Wertigkeit hin untersucht. BNP -Werte $\geq 195,4$ pg/ml zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik stellten für Patienten mit IPAH einen starken negativen Prädiktor des Überlebens dar (mit abnehmender Signifikanz auch für APAH und im Trend auch für CTEPH). Überraschenderweise zeigten hsCRP Werte $\geq 2,3$ mg/l, trotz vergleichsweise schlechterer Korrelation mit den invasiven hämodynamischen Parametern, eine gegenüber dem BNP stärkere negative prädiktive Funktion in Bezug auf das Überleben der IPAH-Gruppe. Am Besten von allen untersuchten Parametern waren Harnsäure-Werte $\geq 5,6$ mg/dl mit einer verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit von PAH Patienten assoziiert.

Somit konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit, einfach zu bestimmende Plasmaparameter evaluiert werden, die in Zukunft dazu dienen können, die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit verschiedenen Formen des

Lungenhochdrucks besser abschätzen zu können. Zur Validierung dieser Befunde sollten noch weiterführende Untersuchungen in größeren Patientenkollektiven und mit prospektiver Datenerfassung durchgeführt werden.

Severe pulmonary hypertension leads to premature death due to right heart failure in many cases.

Easy to assess predictors of survival for the individual patient are characterised insufficiently yet.

The purpose of this study was to identify, whether there is a correlation between non-invasive blood-chemistry parameters and invasive hemodynamic parameters of patients with different forms of pulmonary hypertension. One further aim was to investigate the prognostical relevance of each reviewed blood-chemistry parameter in regard to overall-survival of the patients and in comparison to already established and well reviewed prognostic parameters in patients with pulmonary hypertension.

We were able to demonstrate a good correlation in our patient cohort, between the most significant hemodynamic parameters, such as cardiac output, PVR or CVP and Plasma-BNP as well as uric acid, so that these potential prognostic parameters seem to be predictive regarding the severity of the disease. In contrast, between hsCRP and TNT no significant correlation could be found in our patients.

On the basis of ROC-analysis we established cut-off values for BNP, uric acid and hsCRP and additionally for SvO₂ as a control-parameter and tested them with help of kaplan-meier-analysis for their prognostical value. BNP > 195,4 pg/ml at date of primary diagnosis of the disease showed to be a strong negative predictor of survival for patients with IPAH (and with lower significance also vor APAH- and CTEPH-patients). Surprisingly hsCRP showed a stronger negative predictive value regarding the overall-survival of patients with IPAH, despite its worse correlation in comparison to BNP. Uric acid > 5,6 mg/dl showed the strongest negative correlation to overall-survival in PAH-patients at all.

In summary, within the aim of this work, easy to assess blood-chemistry parameters could be evaluated, which may be used to characterise their overall-survival of patients with different forms of pulmonary hypertension in future. More prospective studies with larger numbers of patients are needed to validate these findings.

VI. Literaturverzeichnis

1. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352(9129):719-25.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann.Intern.Med.* 1991;115(5):343-49.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30(1):104-9.
5. Gaine S. Pulmonary hypertension. *Jama* 2000;284(24):3160-8.
6. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
7. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
8. Rosenkranz. Kölner Konsensus-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie - Präambel. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;Suppl 3(135):S64-S66.
9. Olschewski. Dana Point: what is new in the diagnosis of pulmonary hypertension? *Dtsch Med Wochenschr* 2008;Suppl 6(133):S180 - S82.
10. Kiencke S, Bernheim A, Maggiorini M, Fischler M, Aschkenasy SV, Dorschner L, et al. Exercise-induced pulmonary artery hypertension a rare finding? *J.Am.Coll.Cardiol.* 2008;51(4):513-14.
11. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):13S-24S.
12. Ghofrani HA, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. [Reverse remodeling -- paradigm shift in the treatment of pulmonary hypertension]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2006;131(16):871-74.
13. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N.Engl.J.Med.* 2005;353(13):1412-13.

14. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J.Clin.Invest* 2005;115(10):2811-21.
15. Kovacs G, Reiter G, Reiter U, Rienmuller R, Peacock A, Olschewski H. The emerging role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *Respiration* 2008;76(4):458-70.
16. Reiter G, Reiter U, Kovacs G, Kainz B, Schmidt K, Maier R, et al. Magnetic Resonance,ÄiDerived 3-Dimensional Blood Flow Patterns in the Main Pulmonary Artery as a Marker of Pulmonary Hypertension and a Measure of Elevated Mean Pulmonary Arterial Pressure / CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2008;1(1):23-30.
17. Grunig E, Ley S. [Echocardiography and magnetic resonance imaging in patients suffering from pulmonary arterial hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133 Suppl 6:S173-5.
18. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.* 2004;25(24):2243-78.
19. Thamm M. Air travel is safe and well tolerated in clinically stable patients with stable pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179(Meeting Abstracts):A3371.
20. Olschewski H, Hoeper M, Borst M, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, et al. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clinical Research in Cardiology* 2007;96(5):301-30.
21. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111(23):3105-11.
22. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N.Engl.J.Med.* 2002;347(5):322-29.
23. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002;165(6):800-04.

24. Sitbon O, Manes A, Jais X, Pallazini M, Humbert M, Presotto L, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 2007;49(1):1-5.
25. McLaughlin VV. Medical management of primary pulmonary hypertension. *Expert.Opin.Pharmacother.* 2002;3(2):159-65.
26. McLaughlin VV, Rich S. Medical & surgical approaches to pulmonary hypertension. *Compr.Ther.* 1997;23(9):612-16.
27. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106(12):1477-82.
28. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, Vizza CD, Olschewski H, Sitbon O, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):56S-61S.
29. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;41(12):2119-25.
30. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J.Rheumatol.* 2007;34(12):2417-22.
31. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N.Engl.J.Med.* 2005;353(20):2148-57.
32. Ghofrani HA, Grimminger F. [Treatment of pulmonary arterial hypertension: phosphodiesterase-5 inhibitors]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2006;131(49 Suppl 9):S311-S14.
33. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, Channick R, Keogh AM, Gomez-Sanchez MA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):68S-72S.
34. Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur.Respir.J.* 2008;32(1):198-209.
35. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial

- hypertension: a randomized prospective study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;44(7):1488-96.
36. Naeije R, Huez S. Expert opinion on available options treating pulmonary arterial hypertension. *Expert.Opin.Pharmacother.* 2007;8(14):2247-65.
37. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006;47(10):2049-56.
38. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2004;169(4):441-47.
39. Langleben D, Brock T, Dixon R, Barst R. STRIDE 1: effects of the selective ET(A) receptor antagonist, sitaxsentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previous pulmonary arterial hypertension trials. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 2004;44 Suppl 1:S80-S84.
40. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117(23):3010-19.
41. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135(1):122-29.
42. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24(3):353-9.
43. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(11):1257-63.
44. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1915-22.

45. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149(8):521-30.
46. Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9630):2093-100.
47. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119(22):2894-903.
48. Ghofrani HA, Rosenkranz S, Grimminger F. [Future aspects of the treatment of pulmonary arterial hypertension.]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2006;131(49 Suppl 9):S338-S40.
49. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Dartevelle P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):73S-80S.
50. Klepetko W, Moritz A, Burghuber OC, Ziesche R, Kneussl M, Lang I, et al. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and its treatment with pulmonary thrombendarterectomy]. *Wien.Klin.Wochenschr.* 1995;107(13):396-402.
51. Hertz MI, Aurora P, Boucek MM, Christie JD, Dobbels F, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2007 annual reports--100,000 transplants and going strong. *J.Heart Lung Transplant.* 2007;26(8):763-68.
52. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin.Biochem.* 2004;37(10):847-56.
53. Aubert JD. Biochemical markers in the management of pulmonary hypertension. *Swiss.Med.Wkly.* 2005;135(3-4):43-49.
54. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(5):764-70.

55. Redondo J, Bishop JE, Wilkins MR. Effect of atrial natriuretic peptide and cyclic GMP phosphodiesterase inhibition on collagen synthesis by adult cardiac fibroblasts. *Br.J.Pharmacol.* 1998;124(7):1455-62.
56. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2000;97(8):4239-44.
57. Nakanishi K, Tajima F, Itoh H, Nakata Y, Osada H, Hama N, et al. Changes in atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide associated with hypobaric hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats. *Virchows Arch.* 2001;439(6):808-17.
58. Cargill RI, Lipworth BJ. Acute effects of ANP and BNP on hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1995;40(6):585-90.
59. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102(8):865-70.
60. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128(4):2368-74.
61. Goetze JP, Videbaek R, Boesgaard S, Aldershvile J, Rehfeld JF, Carlsen J. Pro-brain natriuretic peptide as marker of cardiovascular or pulmonary causes of dyspnea in patients with terminal parenchymal lung disease. *J.Heart Lung Transplant.* 2004;23(1):80-87.
62. Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann.Thorac.Surg.* 2002;74(1):180-84.
63. Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004;90(10):1110-13.
64. van der LA. Hypothesis: troponin degradation is one of the factors responsible for deterioration of left ventricular function in heart failure. *Cardiovasc.Res.* 2002;56(1):8-14.
65. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1997;47(3):287-96.

66. Sato Y, Kataoka K, Matsumori A, Sasayama S, Yamada T, Ito H, et al. Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart* 1997;78(5):505-08.
67. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103(3):369-74.
68. Sato Y, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Yamada T, et al. Measurements of cardiac troponin T in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89(6):659-60.
69. La VL, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am.J.Cardiol.* 1997;80(1):88-90.
70. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102(2):211-17.
71. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006;48(1):1-11.
72. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin.Chem.* 2000;46(6 Pt 1):817-21.
73. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage. *Med.Princ.Pract.* 2007;16(4):247-61.
74. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106(23):2941-45.
75. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108(7):844-48.

76. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin.Chem.* 2005;51(3):504-05.
77. Ryu SY, Lee YS, Park J, Kang MG, Kim KS. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to various cardiovascular risk factors. *J.Korean Med.Sci.* 2005;20(3):379-83.
78. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA, Filep JG. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation* 2004;109(16):2016-22.
79. Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation* 2004;109(16):1914-17.
80. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913-19.
81. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107(13):1783-90.
82. Li SH, Szmitko PE, Weisel RD, Wang CH, Fedak PW, Li RK, et al. C-reactive protein upregulates complement-inhibitory factors in endothelial cells. *Circulation* 2004;109(7):833-36.
83. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat.Med.* 2002;8(11):1227-34.
84. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II. *Circulation* 2003;108(17):2041-48.
85. Hoepfer MM, Hohlfield JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *Eur.Respir.J.* 1999;13(3):682-85.
86. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999;160(2):487-92.
87. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, Huerta M, Fink G, Kramer MR. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir.Med.* 2003;97(2):130-33.
88. Leyva F, Chua TP, Anker SD, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism* 1998;47(9):1156-59.

89. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1993;148(1):173-78.
90. Wagenvoort CA, Mulder PG. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? *Chest* 1993;103(3):844-49.
91. Dhainaut JF, Brunet F, Monsallier JF, Villemant D, Devaux JY, Konno M, et al. Bedside evaluation of right ventricular performance using a rapid computerized thermodilution method. *Crit Care Med* 1987;15(2):148-52.
92. Wiedemann R, Ghofrani HA, Weissmann N, Schermuly R, Quanz K, Grimminger F, et al. Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2001;38(4):1130-36.
93. Wagner PD, Saltzman HA, West JB. Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: theory. *J.Appl.Physiol* 1974;36(5):588-99.
94. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-537.
95. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):384-89.
96. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur.Respir.J.* 1998;12(2):265-70.
97. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1998;31(1):202-08.

98. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129(5):1313-21.
99. Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *J.Card Fail.* 2005;11(5 Suppl):S65-S69.
100. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000;117(1):19-24.
101. Zharikov SI, Swenson ER, Lanaspa M, Block ER, Patel JM, Johnson RJ. Could uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension? *Med.Hypotheses* 2010.
102. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N.Engl.J.Med.* 2003;348(12):1104-11.
103. Guler N, Bilge M, Eryonucu B, Uzun K, Avci ME, Dulger H. Cardiac troponin I levels in patients with left heart failure and cor pulmonale. *Angiology* 2001;52(5):317-22.
104. Hassoun PM. Therapies for scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Expert.Rev.Respir.Med.* 2009;3(2):187-96.
105. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin.Respir.Crit Care Med.* 2009;30(4):429-39.
106. Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology.(Oxford)* 2003;42(1):191-93.
107. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Muller KM, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum.Pathol.* 2007;38(6):893-902.
108. Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. *Osteoarthritis.Cartilage.* 2007;15(8):966-71.
109. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2007;175(3):250-55.

110. Rasmussen F, Mikkelsen D, Hancox RJ, Lambrechtsen J, Nybo M, Hansen HS, et al. High-sensitive C-reactive protein is associated with reduced lung function in young adults. *Eur.Respir.J.* 2009;33(2):382-88.
111. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2009;53(14):1211-18.
112. Wiedemann R. Das ANP_System bei schwerer pulmonaler Hypertonie unter Applikation von inhalativem Iloprost und NO. *Inaugural-Dissertation. VVB Laufersweiler Verlag.* 2002

VII. Anhang

VII.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Vom BNP-Gen zum Molekül (Spaltungsprozess des BNP)	17
Abbildung 2: Struktur und Funktion der Troponine	20
Abbildung 3: Struktur der Harnsäure	24
Abbildung 3.1: Altersverteilung der Patienten	38
Abbildung 3.2: Geschlechterverteilung der Patienten	39
Abbildung 3.3: Verteilung Verstorbene zu Nicht-Verstorbene	39
Abbildung 3.4: Verteilung der Patienten auf die Gruppen	39
Abbildung 3.5: Altersverteilung der Gesamtgruppe	44
Abbildung 3.6: Verteilungsstruktur der Harnsäurewerte	44
Abbildung 3.7: Verteilungsstruktur der BNP-Werte	44
Abbildung 3.8: Verteilungsstruktur der CVP-Werte	45
Abbildung 3.9: Verteilungsstruktur der PAWP-Werte	45
Abbildung 3.10: Verteilungsstruktur der HVM-Werte	45
Abbildung 3.11: Verteilungsstruktur des PVR	46
Abbildung 4.1: Kaplan-Meier-Graphik für die Gesamtgruppe	47
Abbildung 4.2: Kaplan-Meier-Graphik für die IPAH-, APAH- und CTEPH-Gruppe	48
Abbildung 4.3: ROC-Kurven für die Plasmaparameter hsCRP, HS, BNP und CI	49
Abbildung 4.4: Darstellung der Überlebenszeiten dichotomisiert für hsCRP	50
Abbildung 4.5: Darstellung der Überlebenszeiten dichotomisiert für HS	51
Abbildung 4.6: Darstellung der Überlebenszeiten dichotomisiert für BNP	52
Abbildung 4.7: Darstellung der Überlebenszeiten dichotomisiert für TNT	53
Abbildung 5.1: Überlebenszeit der Gesamtgruppe dichotomisiert nach BNP	54
Abbildung 5.2: Überlebenszeit der IPAH-Gruppe dichotomisiert nach BNP	54
Abbildung 5.3: Überlebenszeit der Gesamtgruppe dichotomisiert nach hsCRP	55
Abbildung 5.4: Überlebenszeit der IPAH-Gruppe dichotomisiert nach hsCRP	55
Abbildung 5.5: Überlebenszeit der Gesamtgruppe dichotomisiert nach HS	56
Abbildung 5.6: Überlebenszeit der IPAH-Gruppe dichotomisiert nach HS	56
Abbildung 5.7: Überlebenszeit der Gesamtgruppe dichotomisiert nach SvO2	57
Abbildung 5.8: Überlebenszeit der IPAH-Gruppe dichotomisiert nach SvO2	57

Abbildung 7.1: Korrelation zwischen BNP und PVR in der Gesamtgruppe	68
Abbildung 7.2: Korrelation zwischen HS und PVR in der Gesamtgruppe	68
Abbildung 7.3: Korrelation zwischen BNP und CI in der Gesamtgruppe	68
Abbildung 7.4: Korrelation zwischen HS und CI in der Gesamtgruppe	68
Abbildung 7.5: Korrelation zwischen BNP und SvO2 in der Gesamtgruppe	68
Abbildung 7.6: Korrelation zwischen HS und SvO2 in der Gesamtgruppe	68
Abbildung 7.7: Korrelation zwischen BNP und PVR in der IPA-H-Gruppe	69
Abbildung 7.8: Korrelation zwischen HS und PVR in der IPA-H-Gruppe	69
Abbildung 7.9: Korrelation zwischen BNP und CI in der IPA-H-Gruppe	69
Abbildung 7.10: Korrelation zwischen HS und CI in der IPA-H-Gruppe	69
Abbildung 7.11: Korrelation zwischen BNP und SvO2 in der IPA-H-Gruppe	69
Abbildung 7.12: Korrelation zwischen HS und SvO2 in der IPA-H-Gruppe	69

VII.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie nach [7]	8/9
Tabelle 2: Troponin-Erhöhung in Abwesenheit ischämischer Herzerkrankungen nach [61]	21
Tabelle 3: Deskriptive Analyse der demographischen Daten der einzelnen Gruppen	40
Tabelle 4: Deskriptive Analyse des Alters der Patienten nach Gruppen sortiert	40
Tabelle 5: Hämodynamikparameter im Vergleich der einzelnen Gruppen und Gesamt	41/42
Tabelle 6: Verteilung der Plasmaparameter der einzelnen Gruppen und der Gesamtgruppe	43
Tabelle 7: Übersicht über die Überlebenszeit innerhalb der einzelnen Gruppen	47
Tabelle 8: Area under the Curve der Plasmaparameter in der ROC-Analyse	49
Tabelle 9: Mittlere Überlebenszeit für die dichotomisierten hsCRP-Gruppen	50
Tabelle 10: Mittlere Überlebenszeit für die dichotomisierten HS-Gruppen	51
Tabelle 11: Mittlere Überlebenszeit für die dichotomisierten BNP-Gruppen	51
Tabelle 12: Mittlere Überlebenszeit für die dichotomisierten hsCRP-Gruppen	52
Tabelle 13: Beschreibung der mittleren Überlebenszeit der Gruppen bezogen auf die jeweiligen cut-off-Parameter	58

Tabelle 14: Cox-Regression der Plasmaparameter	59
Tabelle 15: Cox-Regression der dichotomisierten Plasmaparameter	59
Tabelle 16: Cox-Regression der Plasmaparameter ohne stärkste Confounder	60
Tabelle 17: Cox-Regression der dichotomisierten Plasmaparameter ohne Confounder	60
Tabelle 18: Mittelwert der Confounder	60
Tabelle 19: Korrelationen der Plasmaparameter zur Hämodynamik in der Gesamtgruppe	61/62
Tabelle 20: Korrelationen der Plasmaparameter zur Hämodynamik in der IPAH-Gruppe	63/64
Tabelle 21: Korrelationen der Plasmaparameter zur Hämodynamik in der APAH-Gruppe	64/65
Tabelle 22: Korrelationen der Plasmaparameter zur Hämodynamik in der CTEPH-Gruppe	66/67

VII.3 Abkürzungsverzeichnis

6MW	6 Minuten Gehstest (6 minute walk)
Ak	Antikörper
ALK1	activin receptor-like kinase 1
ANP	atriales natriuretisches Peptid
APAH	assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASD	Vorhofseptumdefekt
ATP	Adenosintriphosphat
AVDO2	arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
BAS	Ballonatrioseptostomie
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor type II
BNP	brain natriuretic peptide
CAA	Calcium-Antagonisten
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output (Herzzeitvolumen)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTEPH	chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
cTNT	cardiales Troponin T
Cum Survival	kumulatives Überleben
CVP	zentral-venöser Druck
d	Tage
DNA	desoxyribonucleid acid (Desoxyribonukleinsäure=DNS)
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthetase
EPC	endothelialen Progenitor-Zellen
ESRD	end-stage renal disease
ET	Endothelin
GC	Guanylyl-Cyclase

Geschl	Geschlecht
H0	Nullhypothese
Hb	Hämoglobin
HIV	Human immunodeficiency virus
Hkt	Hämatokrit
HMV	Herzminutenvolumen
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HPAH	hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie
HR	Hazard Ratio
HR-CT	High-Resolution Computertomographie
HS	Harnsäure
hsCRP	high-sensitive C-reactive Protein
HSR	Harnsäure
HZV	Herzzeitvolumen/ Herzminutenvolumen
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IL	Interleukin
IPAH	idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
KI	Konfidenzintervall
LA	linker Vorhof
LV	linker Ventrikel
LV-EI	Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
Max	Maximum
MIGET	Mutiple-Inert-Gas-Elimination-Technique
Min	Minimum
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Patienten-(Proben)zahl
neg	Negativ
NEP	neutrale Endopeptidase
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales proBNP (Vorstufe)
NYHA	New York Heart Association
O2	Sauerstoff
p-Wert	Signifikanzwert

PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal-arterieller Druck
PAWP	pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDE5	Phosphodiesterase 5
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PEA	Pulmonalisendarterektomie
PGI ₂	Prostazyklin
PH	pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pos	Positiv
PPH	primärer pulmonaler Hypertonie
proBNP	Vorstufe des BNP
PTCA	perkutane transarterielle coronar Angioplastie
PTEA	Pulmonalis-Thromb-End-Arterektomie
PVOD	pulmonal veno-occlusive disease
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
RA	rechter Vorhof
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAP	right atrial pressure (rechtsatrialer Druck)
RILIBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
RLU	Relative Lichteinheit
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROS	Reactive oxygen species
RV	rechter Ventrikel
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SaO ₂	transkutane Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SEM	Standardabweichung
SvO ₂	zentral-venöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer Widerstand
TNT	Troponin T
Ue-Dauer	Überlebensdauer
WHO	World Health Organisation

VII.4 Danksagung

Besonderer Dank gilt auch dem gesamten Team der PH-Ambulanz (Ärzte, Schwestern und MTA's) des Universitätsklinikums Gießen für die gute Zusammenarbeit und das herausragende Arbeitsklima während all der Jahre und ganz besonders Dr. Henning Tiede für seine intensive und tatkräftige Unterstützung.

Meinen Eltern, meiner ganzen Familie und meinem Mann Thomas gilt mein ganz besonderer Dank, da Sie mir durch vielfältige Unterstützung mein Studium und diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Freundin Karen bedanken, für ihre Geduld, ihre aufmunternden Worte und ihr stetes Motivieren und Antreiben auch während der anstrengendsten Phase.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Patienten, die sich immer mit großer Bereitschaft auch in den Dienst der Wissenschaft stellen.

VII.6 Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche nach bestem Wissen 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 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 oder 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