

Die Relevanz des Differentialblutbildes in verschiedenen Gruppen der pulmonalen Hypertonie

- Eine retrospektive Analyse -

eingereicht von

Fabian Gruber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Pulmologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Vasile Foris, PhD

Priv. Doz. Dr. med. univ. Gabor Kovacs

Graz, 11. Oktober 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.10.2017

Fabian Gruber eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit und im gesamten Studium immer wieder unterstützt und motiviert haben.

Allen voran gilt mein Dank Herrn Priv. Doz. Dr. Gabor Kovacs und Herrn Dr. Vasile Foris, PhD, die meine Arbeit betreut und begutachtet haben. Für all die Geduld, die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. Kovacs für die zwei Jahre, die ich im Institut für Lungengefäßforschung (LBI Graz) beschäftigt war, bedanken. In dieser Zeit boten sich mir viele Möglichkeiten das wissenschaftliche Arbeiten kennenzulernen, welche mich schlussendlich auch zu dieser Abschlussarbeit geführt haben.

Meinen Freunden und Arbeitskollegen Dr. Tornyos Adrienn und Dr. Odler Balazs, PhD möchte ich dafür danken, dass sie mir bei dieser Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Abschließend möchte ich mich noch ganz besonders bei meinen wunderbaren Eltern Walter und Maria, meinem Bruder Hannes und meiner liebevollen Freundin Nathalie bedanken, welche die ganze Studienzeit über an mich geglaubt haben, mir immer zur Seite standen und mich finanziell unterstützt haben. Ohne euch wäre dieses Studium nie möglich gewesen und ich wäre nicht der, der ich heute bin.

Ich danke euch aus tiefstem Herzen

Zusammenfassung

Einleitung: Bei verschiedensten systemischen Erkrankungen hat die Neutrophile – Lymphozyten – Ratio, kurz NLR, welche sich durch ein Differenzialblutbild leicht bestimmen lässt, eine prognostische Relevanz bezüglich der Krankheit und deren Verlauf. In dieser retrospektiven Studie wird die NLR auf ihre Relevanz in der pulmonalen Hypertonie (PH) überprüft

Material und Methoden: Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 336 PH-PatientInnen im Zeitraum von 2005 bis 2015 in der Universitätsklinik für Innere Medizin, Pulmologische Abteilung, mindestens einem Rechtsherzkatheter und einer Blutabnahme unterzogen. Dem gegenüber stehen 71 gesunde ProbandInnen, welchen Blut abgenommen wurde. Die errechnete NLR aus den Blutproben wurde auf ihre Relevanz bezüglich der pulmonale Hypertonie untersucht. Auch Unterschiede der NLR-Werte zwischen männlichen und weiblichen PatientInnen wurden gesucht.

Zudem wurde der Cut-off Punkt der höchsten Spezifität und Sensitivität der NLR-Werte bezüglich der PH eruiert. Anhand der hämodynamischen Daten des RHKs wurden Korrelationsanalysen zwischen den NLR-Werten innerhalb der 5 Gruppen durchgeführt.

Resultate: Im Vergleich der 5 Gruppen mit den gesunden ProbandInnen und untereinander konnten in den Gruppen 2,3 und 5 signifikant erhöhte NLR Werte festgestellt werden. Die Korrelationsanalysen ergaben keine klinisch relevanten Zusammenhänge. Anhand der ROC-Analyse lassen sich auch wiederum in den Gruppen 2,3 und 5 die höchsten Werte (Sensitivität und Spezifität) der NLR im Zusammenhang mit der pulmonalen Hypertonie finden. Unterschiede zwischen Männern und Frauen konnten weder innerhalb noch in Betracht des Gesamtkollektivs gefunden werden.

Conclusio: Erhöhte NLR-Werte können ein Hinweis auf eine schwere systemische Krankheit sein. Auch bei der pulmonalen Hypertonie konnten in den Gruppen 2, 3 und 5 im Vergleich mit den gesunden ProbandInnen signifikant erhöhte Werte festgestellt werden, welche für eine mögliche klinische Relevanz dieses Biomarkers sprechen könnten.

Schlüsselwörter: Pulmonale Hypertonie, Neutrophile - Lymphozyten - Ratio (NLR), Biomarker

Abstract

Introduction: In a variety of systemic diseases, the neutrophil - lymphocyte ratio (NLR), which can be readily determined by a differential blood count, has a prognostic relevance to the disease and its course. In this retrospective study, the NLR is examined for its relevance in pulmonary hypertension (PH).

Material and Methods: In this study, we analyzed the blood samples of 336 patients suffering from pulmonary hypertension who underwent at least one right heart catheterization in the Department of Internal Medicine, Division of Pulmonology, between 2005 and 2015. As control group, the blood samples of 71 healthy volunteers were included. The calculated NLR from the blood samples was examined for their prognostic relevance regarding pulmonary hypertension. Also differences between female and male patients were sought. In addition, the cut-off point of the highest specificity and sensitivity of the NLR values for the pulmonary hypertension was determined. On the basis of the hemodynamic data of the RHK, correlation analyses were performed regarding the NLR values within the 5 groups and among each other.

Results: In the comparison of the 5 groups with the healthy volunteers and among each other, significantly increased NLR values were found in groups 2,3 and 5. The correlation analyses revealed no clinically relevant correlations. Based on the ROC analysis, the highest values (sensitivity and specificity) of the NLR can also be found in groups 2,3 and 5 in connection with pulmonary hypertension. There were no sex-dependent differences of NLR in any of the examined groups.

Conclusion: Elevated NLR values may be a sign of a severe systemic disease.

Also in the case of pulmonary hypertension, significantly higher values, compared to the healthy volunteers, could be found in groups 2, 3 and 5. This could indicate a possible clinical relevance of this biomarker.

Keywords: Pulmonary hypertension, neutrophil - lymphocyte - ratio (NLR), biomarker

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
2 Allgemeines	2
2.1 Pulmonale Hypertonie	2
2.2 Definition	4
2.3 Klassifikation nach Hämodynamik	5
2.4 Klinische Klassifikation	6
2.5 Epidemiologie	9
2.6 Genetik	11
2.7 Risikofaktoren	12
2.8 Diagnostik	13
2.8.1 Nicht-invasive Diagnostik	15
2.8.2 Invasive Diagnostik	18
3 Biomarker	19
3.1 Biomarker in PH	19
4 Lymphozyten-Neutrophile-Ratio	24
4.1 NLR	24
5 Material und Methoden	26
5.1 PatientInnenrekrutierung und Studiendesign	26
5.2 Durchgeführte Untersuchungen	27
5.3 Statistische Analysen:	28
6 Ergebnisse	29
6.1 Deskriptive Statistik	29
6.2 Unterschiede hinsichtlich der NLR	30
6.3 Korrelationsanalysen	31
6.4 Best cut-off für die Diagnose	33
6.5 Vergleich Frauen vs. Männer (Gruppen)	36
6.5.1 Vergleich Frauen vs. Männer (Gesamtkollektiv)	38
7 Diskussion	39
8 Conclusio	42

Glossar und Abkürzungen

Abk	Abkürzung
PH	Pulmonale Hypertonie
PAPm	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
SAPm	Mittlerer systolischer arterieller Druck
CVP	Zentralvenöser Druck
CO	Auswurfleistung des Herzens
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
TPR	Totaler peripherer Widerstand
CI	Herzindex
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
PVRI	Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
PA syst.	Systolischer pulmonalarterieller Druck
PA dias.	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
Art. pO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
Art. pcO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
Art. SO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
Ven. SO ₂	Venöse Sauerstoffsättigung
Art. tO ₂	Arterieller O ₂ Content
Ven. tO ₂	Venöser O ₂ Content
AVD ₀₂	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
VCS O ₂	Vena cava superior Sauerstoffgehalt
VCS tO ₂	Vena cava superior Sauerstoffcontent
VCSPAD ₀₂	Vena cava superior Arteriovenöser O ₂ -Unterschied
RHK	Rechtsherzkatheter
HPAH	Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonalarterieller Wedgedruck
PVR	Pulmonalgefäßwiderstand
CO	Kardialer Output
DPG	Diastolischer Druckgradient
CTEPH	Chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie
Ipc-PH	Isolierte postkapilläre PH
Cpc-PH	Kombinierte post- und präkapilläre PH
WU	Wood Unit
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor 2
EIF2AK	Eucaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
IPH	Idiopathische pulmonale Hypertonie
EF	Ejection fraction (Auswurfraction)
PVOD	Veno-occlusive Lungenerkrankung
HIV	Humanes immundefizit Virus
Aa.	Arterien
TTE	Transthorakale Echokardiographie
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
PCH	Pulmonale kapillare Hämangiomatose
CTD	Bindegeberserkrankungen
CMRT	Kernspinmagnetresonanztomographie
CHD	Kongenitale Herzkrankheit
ALK1	Activin Receptor-like Kinase
EKG	Elektrokardiogramm
CT	Computertomographie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
RV	Rechter Ventrikel, rechtsventrikulär
BGA	Blutgasanalyse
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge
V/Q-Scan	Ventilations/Perfusionsszintigraphie
MR	Magnetresonanz

RHK	Rechtsherzkatheter
NO	Stickstoffmonoxid
CCB	Kalziumkanalblocker
BNP	Natriuretisches Peptid B
NT-proBNP	N-terminales pro natriuretisches Peptid B
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
pCO ₂	Partieller CO ₂ Druck
H-FABP	Hearttype fatty acid binding Protein
HDL	High density Lipoprotein
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
PIC	Fibrinolysemarker
CRP	C-Reaktives Protein
RDW	Red Bloodcell Distribution Width
SSc-PAH	PH aufgrund systemischer Sklerose
LIGHT	Lymphotoxin-like inducible protein that competes with glycoprotein D for herpesvirus entry mediator on T Lymphocytes
TNF α	Tumornekrosefaktor α
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
PDGF	Blutplättcheninduzierter Wachstumsfaktor
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor
GDF	Wachstumsdifferenzierungsfaktor
NYHA	New York Heart Association
MW	Mittelwert
SD	Standartabweichung
M	Median
IQR	Interquartilsabstand

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1 DIAGNOSEALGORITHMUS PH.....	14
ABB. 2 NLR (ABS) 5 GRUPPEN UND GESUNDE	30
ABB. 3 NLR (%) 5 GRUPPEN UND GESUNDE.....	30
ABB. 4 GRUPPE 1/NLR %. VS. GESUNDE	33
ABB. 5 GRUPPE 1/NLR ABS. VS. GESUNDE	33
ABB. 6 GRUPPE 2/NLR% VS. GESUNDE.....	33
ABB. 7 GRUPPE 2/NLR ABS. VS. GESUNDE	33
ABB. 8 GRUPPE 3/NLR ABS. VS. GESUNDE	34
ABB. 9 GRUPPE 3/NLR% VS. GESUNDE	34
ABB. 10 GRUPPE 4/NLR% VS. GESUNDE	34
ABB. 11 GRUPPE 4/NLR ABS. VS. GESUNDE	34
ABB. 12 GRUPPE 5/NLR ABS. VS. GESUNDE	35
ABB. 13 GRUPPE 5/NLR% VS. GESUNDE	35
ABB. 14 NLR ABS. FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 1.....	36
ABB. 15 NLR% FRAUEN VS- MÄNNER GRUPPE 1	36
ABB. 16 NLR% FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 2	36
ABB. 17 NLR ABS. FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 2.....	36
ABB. 18 NLR%. FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 3	37
ABB. 19 NLR ABS. FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 3.....	37
ABB. 20 NLR ABS. FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 4.....	37
ABB. 21 NLR% FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 4	37
ABB. 22 NLR ABS. FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 5.....	37
ABB. 23 NL%. FRAUEN VS. MÄNNER GRUPPE 5.....	37
ABB. 24 NLR% FRAUEN VS- MÄNNER (GESAMTKOLLEKTIV).....	38
ABB. 25 NLR ABS. FRAUEN VS. MÄNNER (GESAMTKOLLEKTIV)	38

Tabellenverzeichnis

TAB. 1 HÄMODYNAMISCHE KLASSIFIKATION PH.....	5
TAB. 2 KLASSIFIKATION PH-GRUPPEN.....	8
TAB. 3 RISIKOFAKTOREN PH.....	12
TAB. 4 WAHRSCHEINLICHKEIT EINER PH ANHAND TTE	16
TAB. 5 DESKRIPTIVE STATISTIK.....	29
TAB. 6 NLR UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN	30
TAB. 7 KORRELATIONSANALYSE HÄMODYNAMISCHER DATEN (NLR ABS./GRUPPE3)	31
TAB. 8 KORRELATIONSANALYSE HÄMODYNAMISCHER DATEN (NLR%/GRUPPE 3)	32
TAB. 9 KORRELATIONSANALYSE HÄMODYNAMISCHER DATEN (NLR ABS./GRUPPE 5).....	32
TAB. 10 KORRELATIONSANALYSE HÄMODYNAMISCHER DATEN (NLR%/GRUPPE 5).....	32
TAB. 11 ROC ANALYSE NLR ABS.	35
TAB. 12 ROC ANALYSE NLR %	35

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in einen allgemeinen und einen speziellen Teil, sowie in einen statistischen Anteil und den darauffolgenden Punkten „Ergebnisse“ und „Diskussion“.

Im allgemeinen Teil wird die pulmonale Hypertonie als Krankheit an sich besprochen. Dabei wird das Krankheitsbild erklärt und auch die verschiedenen Gruppen definiert. Zudem werden die Klassifikationen nach Hämodynamik und Klinik erläutert, sowie die Epidemiologie und Genetik kurz beleuchtet.

Es werden die Risikofaktoren für verschiedene Formen der pulmonalen Hypertonie aufgezeigt und auch der diagnostische Algorithmus wird erklärt und veranschaulicht.

Im speziellen Teil wird dann insbesondere auf die Diagnostik eingegangen.

Dabei wird neben den etablierten nichtinvasiven Methoden und dem Rechtsherzkatheter, der zur Zeit den goldenen Standard in der Diagnostik darstellt, auch ein Augenmerk auf die Biomarker im Blut gelegt.

Eine besondere Beachtung findet hier die Lymphozyten-Neutrophilen-Ratio (NLR) und deren Relevanz bei der PH, welche diese Diplomarbeit behandelt.

Die statistischen Auswertungen aller Vergleiche und Untersuchungen bezüglich der NLR werden dann unter dem Absatz „Ergebnisse“ und „Diskussion“ ausführlich beschrieben, erklärt und diskutiert.

2 Allgemeines

2.1 Pulmonale Hypertonie

Als pulmonale Hypertonie (PH) werden mehrere Krankheitsbilder zusammengefasst, welche einen erhöhten pulmonalen Druck ($>25\text{mmHG}$) aufzeigen. Meist kann auch ein erhöhter Gefäßwiderstand gefunden werden (1).

Sie kann idiopathisch, hereditär oder infolge vieler verschiedenen vorangegangenen Pathologien auftreten, welche in den nächsten Punkten genauer behandelt werden. Dadurch, dass diese Erkrankung viele und auch verschiedene und multifaktorielle Ursachen haben kann, gibt es Einteilungen hinsichtlich der Hämodynamik und auch bezüglich der zugrundeliegenden Pathophysiologie. Zusätzlich unterscheidet man eine akute (vor allem nach einer Lungenembolie) von einer chronischen Verlaufsform.

Bei der chronischen Verlaufsform kommt es zu einem partiellen Umbau der Lungengefäßmuskulatur im Bindegewebe, was zu einem Verlust ihrer Elastizität und Flexibilität führt.

Klinisch manifestieren sich diese Veränderungen als Dyspnoe (vorrangig bei Belastung), Husten, Angina pectoris, Synkopen, Tagesmüdigkeit, Zyanose und einem reduzierten Allgemeinzustand.

Der Schweregrad der Beschwerden wird laut WHO in 4 Stadien unterteilt, welche dem Schema der NYHA ähneln (2,3):

Stadium 1: PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe, Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Stadium 2: PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Stadium 3: PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Stadium 4: PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt (3).

Die chronische Druckbelastung führt ohne Intervention zu einer Rechtsherz- und einer Trikuspidalinsuffizienz. Die Trikuspidalinsuffizienz, welche auch oft bei gesunden Menschen anzufinden ist, stellt hier weniger ein Problem dar, als viel mehr die Rechtsherzinsuffizienz. Unbehandelt führt diese, aufgrund der unspezifischen Symptome oft erst sehr spät erkannte Pathologie, zu einem kardiorespiratorischen Versagen mit Todesfolge. Das mittlere Überleben beträgt ohne therapeutische Intervention nur 2,8 Jahre (4,5)

2.2 Definition

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine hämodynamische Erkrankung. Definiert ist sie als Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (PAPm) ≥ 25 mmHg in Ruhe. Gemessen wird im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Studien und Untersuchungen zeigen, dass in der Pulmonalarterie gesunder Personen ein PAPm von 14 ± 3 mmHg bis höchstens 20 mmHg herrscht (3,6,7). Die klinische Relevanz eines PAPm zwischen 21 und 24 mmHg ist noch nicht gänzlich geklärt, wobei es auch hierzu schon viele Daten und Studien gibt, welche belegen, dass Werte in diesem Bereich mit einer erhöhten Mortalität und einer veränderten Hämodynamik einhergehen. (8,9)

PatientInnen mit diesen Druckwerten und weiteren Risikofaktoren [Kollagenose, hereditäre Form der PH (HPAH) in der Familie] sollten aufgrund einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eine PH zu entwickeln auf jeden Fall verlaufskontrolliert werden (3,6).

2.3 Klassifikation nach Hämodynamik

Zusätzlich zum zuvor erwähnten PAPm werden auch der pulmonalarterielle Wedge-Druck (PAWP) und das Herzzeitvolumen (HZV) gemessen, sowie der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), und der diastolische Druckgradient (DPG) errechnet (3,6).

Anhand dieser Messwerte lässt sich die PH in 2 große hämodynamische Gruppen einteilen:

Definition	Messwerte	PH Gruppe(n)
PH	$PAPm \geq 25\text{mmHg}$	Alle
Präkapilläre PH	$PAPm \geq 25\text{mmHg}$ $PAWP \leq 15\text{mmHg}$	1. PAH 3. PH aufgrund Lungenerkrankung 4. Chronisch-thromboembolische PH (CTEPH) 5. PH aufgrund unklarer oder multifaktorieller Genese
Postkapilläre PH	$PAPm \geq 25\text{mmHg}$ $PAWP > 15\text{mmHg}$	2. PH aufgrund einer Linksherzerkrankung 5. PH aufgrund unklarer oder multifaktorieller Genese
Isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH)	$DPG < 7\text{mmHg}$ und/oder $PVR \leq 3 \text{ WU (Wood Unit)}$	
Kombinierte post- und präkapilläre PH (Cpc-PH)	$DPG \geq 7\text{mmHg}$ und/oder $PVR > 3 \text{ WU}$	

Tab. 1 Hämodynamische Klassifikation PH (3)

2.4 Klinische Klassifikation

Zusätzlich zur hämodynamischen Klassifikation gibt es eine weitere relevante Einteilung der PH. Diese umfasst fünf große Gruppen, welche sich noch weiter unterteilen. Die Gruppen sollen ähnliche klinische Bilder, Pathomechanismen, hämodynamische Eigenschaften und Behandlungsstrategien zusammenführen und somit eine Einteilung ermöglichen (10).

Gruppe 1: Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH)

Pathologische Veränderung zeigen sich vorwiegend an den distalen Arteriolen der pulmonalen Arterien (<500 μ m). Zu beobachten ist eine Mediahypertrophie, eine proliferierte Intima und eine Verdickung der Adventitia. Insgesamt fibrosieren die Gefäßwände. Die Reaktion zieht eine milde bis moderate Entzündungsreaktion nach sich, welche zusammen mit den erwähnten Pathomechanismen komplexe und thrombotische Läsionen verursacht. Das venöse Gefäßsystem der Lunge bleibt hierbei normalerweise ohne pathologische Veränderungen. Das ist die klassische Lungengefäßerkrankung, wofür die PH-Medikamente eingesetzt werden.

Gruppe 1': Pulmonale Venooclusive Krankheit (PVOD)

Bei dieser seltenen und oft übersehenen Form sind zusätzlich zu den distalen Arterien vor allem auch septale und präseptale Venolen betroffen. Durch fibrotische Läsionen, verdickten Gefäßschichten und fehlerhaften Kapillarproliferation resultieren die Veränderung in pulmonaler Kapillarhämangiomatose (PCH), Alveolarblutungen, Lungenödem, vergrößerten Lymphknoten und entzündlichen Infiltraten. Es gibt für diese Erkrankung keine spezifische Therapiemöglichkeit außer der Lungentransplantation. Die Beschwerden ähneln denen der Gruppe 1 wobei eine stark eingeschränkte Diffusionskapazität beobachtet werden kann.

Gruppe 1'': Persistierende PH beim Neugeborenen

Charakterisiert ist diese Art der PH durch eine anhaltende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen. Die Vasoreaktivität ist herabgesetzt und die Struktur der Gefäße verändert. Die Dichte des Kapillarnetzes und die Alveolarisierung nehmen ab.

Gruppe 2: PH aufgrund Linksherzerkrankung

Diese Form ist die Häufigste und weist vergrößerte und verdickte Lungenvenen, dilatierte Kapillargefäße, interstitielle Ödeme, alveoläre Blutungen und vergrößerte Lymphknoten auf. Zudem sind oft auch die distalen pulmonalen Arterien verdickt und fibrotisch verändert. Die Ursachen sind eine systolische oder diastolische Herzinsuffizienz oder auch ein hämodynamisch wirksames Vitium. Die Therapie besteht hier in der Behandlung der Grunderkrankung.

Gruppe 3: PH aufgrund Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie

Charakteristisch für zweithäufigste Art der pulmonalen Hypertonie sind die mediale Hypertrophie und obstruktive Proliferationen an der Intima der distalen pulmonalen Arteriolen. Teilweise kann auch das feine Kapillargefäßnetzwerk in den emphysematösen und fibrotisierten Arealen stark geschädigt werden. Auch hier besteht die Therapie darin, die Grundkrankheit zu behandeln.

Gruppe 4: Chronisch thrombembolische PH (CTEPH)

Die Läsionen dieser Form beinhalten viele kleine und größere Thromben, welche sich an der medialen Schicht der distalen Arteriolen fest anlegen und somit die Intima erstzen. Dies führt natürlich zu einer Lumeneinengung bishin zu Gefäßverschlüssen. Die Gefäßveränderungen resultieren in einem der PAH ähnlichen Zustandsbild. Es können sich zudem bronchial-pulmonale venöse Shunts bilden. Auch Kollateralgefäße ausgehend von Gefäßen der Bronchien, Rippen, Zwerchfell und Coronararterien um die komplett verschlossenen Areale zu erreichen, werden beobachtet.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Entwicklung einer CTEPH aufgrund einer vorangegangenen Lungenembolie. In diesen Fällen lösen sich die Gerinnsel nicht auf, sondern organisieren sich. Eine Studie zeigt nach 2 Jahren followup eine Inzidenzrate von 3,8% auf (11). Bei einer zentralen CTEPH kommt therapeutisch eine Endarteriektomie, bei einer Peripheren eine medikamentöse Therapie in Frage.

Gruppe 5: PH aufgrund unklarer oder multifaktorieller Genese

Diese Gruppe umfasst heterogene pathophysiologische Abläufe und unterschiedliche Ausprägungen. Es gibt keine allgemeingültige Definition. (3)

Klinische Einteilung der PH
1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathisch 1.2 Hereditär 1.2.1 BMPR2 Mutation 1.2.2 Andere Mutationen 1.3 Medikamenten- oder Toxininduziert 1.4 In Zusammenhang mit: 1.4.1 Bindegewebskrankungen 1.4.2 HIV 1.4.3 Portale Hypertension 1.4.4 Angeborene Herfehler 1.4.5 Schistosomiasis
1'. Pulmonale veno-occlusive Krankheit und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatosis
1'.1 Idiopathisch 1'.2 Hereditär 1'.2.1 EIF2AK Mutation 1'.2.2 Andere Mutationen 1'.3 Medikamenten-, Toxin- oder Strahleninduziert 1'.4 In Zusammenhang mit: 1'.4.1 Bindegewebskrankungen 1'.4.2 HIV
1''. Persistierende PH beim Neugeborenen
2. PH aufgrund Linksherzerkrankung
2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion 2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion 2.3 Klappenfehler 2.4 Kongenitale/Erworbene Linksherzobstruktion und kongenitale Kardiomyopathien 2.5 Kongenital/Erworbene Pulmonalvenenstenose
3. PH aufgrund einer Lungenerkrankung oder Hypoxämie
3.1 COPD 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit kombinierter restriktiver und obstruktiver Beteiligung 3.4 Schlafapnoe 3.5 Alveoläre Hypoventilation 3.6 Chronische Exposition in großen Höhen
4. Chronisch-thrombembolische PH (CTEPH) und andere pulmonalarterielle Obstruktionen
4.1 CTPH 4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen 4.2.1 Angiosarkom 4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore 4.2.3 Arteriitis 4.2.4 Kongenitale pulmonalarterielle Stenose 4.2.5 Parasiten
5. PH aufgrund unklarer oder multifaktorieller Genese
5.1 Hämatologische Erkrankungen 5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, Histiocytose, Lymphangioliomyomatosis 5.3 Stoffwechselerkrankungen: Mb. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheit 5.4 Andere: fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen, segmentale PH, tumorale thrombotische Mikroangiopathie

Tab. 2 Klassifikation PH-Gruppen (10)

2.5 Epidemiologie

Es gibt derzeit keine Daten zur globalen Inzidenz der pulmonalen Hypertonie. Die mangelnde Datenlage bedingt sich in der häufig verzögerten oder ganz ausbleibenden Diagnostik, Fehlinterpretationen des klinischen Erscheinungsbildes und gänzlichem Ausbleiben statistischer Erfassungen. Demzufolge wird von einer großen Dunkelziffer bei PH-PatientInnen ausgegangen. Insbesondere globale Vergleiche sind aufgrund dessen sehr unterschiedlich und daher nicht aussagekräftig (3).

Die Prävalenz wurde in England (weiblich-männlich Ratio von 1,8) mit 97/1.000.000 beziffert. In den USA hat eine Studie bezüglich der altersstandardisierten Todesrate durch PH Zahlen zwischen 4,5 und 12,3 pro 100.000 ergeben.(3) Zwischen den verschiedenen PH-Gruppen gibt es nur sehr spärliche Vergleiche, wobei die meisten PH-Fälle in der Gruppe 2 (Linksherzerkrankungen) zu finden sind. Ebenfalls wurde ein Zuwachs der Schistosomiasis- und höheninduzierten Formen der PH beobachtet (3).

Gruppe 1: Die Prävalenz von PAH und idiopathischer PH (IPH) liegt global zwischen 5,9 und 15 Fällen/1.000.000. Die Inzidenz liegt dabei weltweit bei 2,4 Personen/1.000.000/y, in Europa bei 5-10 (3,12,13).

Gruppe 2: Die Fälle von PH korrelieren in dieser PatientInnengruppe sehr stark mit der Zunahme von Linksherzerkrankungen und kardialen funktionellen Einschränkungen. 60% – 70% der PatientInnen mit einer systolischen Dysfunktion und erniedrigter Auswurfleistung (EF) haben eine pulmonale Hypertonie (14). Auch die Klappenvitien sind unter den Ätiologien einzuordnen. So entwickeln nahezu alle PatientInnen, welche an einem Mitralklappenfehler leiden, früher oder später auch eine PH. Auch PatientInnen mit symptomatischer Aortenstenose entwickeln in bis zu 65% der Fälle eine PH (3,14,15).

Gruppe 3: PatientInnen dieser Gruppe entwickeln bei COPD und auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen eher eine milde PH. Bei dem kombinierten Emphysem/Lungenfibrose-Syndrom kommt es eher zu einer höhergradigen PH (16–18).

Gruppe 4: Eine spanische PH-Studie liefert hierzu eine Prävalenzrate bzw. Inzidenzrate von 3,2/1.000.000 bzw. 0,9/1.000.000/y (4).

Gruppe 5: Diese Gruppe beinhaltet PH-PatientInnen unklarer und multifaktorieller Genese. Epidemiologische Daten zu dieser Gruppe sind nicht vorhanden.

2.6 Genetik

Genetische Faktoren spielen bei einigen Fällen der PH eine Rolle. Bei der hereditären Form der Gruppe 1-PH wurde eine Mutation des Gens *BMPR2* in 75% aller Fälle beobachtet. Aber auch bei familiär nicht vorbelasteten PatientInnen mit PAH tritt diese Mutation in ca. 25% der Fälle auf (19).

Im Bereich der PAH sind außer *BMPR2* noch Mutationen in den Genen *ALK1*, *ENG*, *SMAD9* und *CAV1* bekannt (20).

Zusätzlich wurde in einer anderen Studie das *KCNK3*-Gen untersucht, welches das Protein *TASK-1* codiert. Eine stark reduzierte Aktivität dieses Gens, scheint oft eine besondere Schlüsselrolle in der vererbaren Variante der PAH zu spielen (21,22).

Bei der familiären Variante der durch venoocclusiven Erkrankungen bedingten PH (PVOD), wurde eine Mutation im *EIF2AK*-Gen in allen Fällen beobachtet. Auch hier beträgt der Prozentsatz genetischer Mutationen dieses Allels bei sporadisch aufgetretener PVOD ca. 25% (23).

In Gruppe 3 lassen Studien darauf schließen, dass ein genetischer Polymorphismus des Serotonin-Transportergens (*5-HTT*) über den Schweregrad der PH Aufschluss geben könnte (24).

Für Gruppe 2 und 4 gibt es bis dato keine genetische Korrelation.

Aufgrund der Heterogenität der Krankheitsbilder, lässt sich für Gruppe 5 diesbezüglich keine allgemeine Aussage treffen.

2.7 Risikofaktoren

Unabhängig der genetischen Prädisposition zeigen epidemiologische und demographische Untersuchungen Zusammenhänge zwischen einigen Risikofaktoren (Medikamente, Erkrankungen, Geschlecht und Körperkonstitution) und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Dabei wird zwischen sicheren, sehr wahrscheinlichen, möglichen und unwahrscheinlichen Zusammenhängen unterschieden (3).

	Medikamente	Demographische und medizinische Risikofaktoren	Assoziation mit Erkrankungen
Sicherer Zusammenhang	Aminorex Fenfluramin Dex-Fenfluramin Rapsöl	Weibliches Geschlecht	HIV-Infektion
Sehr wahrscheinlicher Zusammenhang	Amphetamine L-Tryptophan		Lebererkrankungen mit portalem Hypertonus Östrogentherapie Kollagenosen Kongenitale systemisch-pulmonale Shunts
Möglicher Zusammenhang	Metamphetamine Kokain Antitumoröse Chemotherapeutika	Schwangerschaft Systemische Hypertonie Schilddrüsenerkrankung	
Unwahrscheinlicher Zusammenhang	Antidepressiva Orale Kontrazeptiva Rauchen (Zigaretten)	Übergewicht	

Tab. 3 Risikofaktoren PH (3)

2.8 Diagnostik

Die Diagnose der PH gestaltet sich insofern schwierig, als dass die Symptome sehr unspezifisch und unterschiedlich sind. Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, bleiben PatientInnen lange asymptomatisch und können sich dann mit Dyspnoe (vor allem Belastungsdyspnoe), Husten, Angina pectoris, Synkopen, Müdigkeit, Zyanose und/oder mit reduzierten Allgemeinzustand präsentieren. Diese klinische Manifestation führt häufig zu einem auf das Herz zentrierten diagnostischen Fokus. Ein/Eine PatientIn mit diesen Beschwerden sollte auf jeden Fall auch auf ein mögliche pulmonale Hypertonie hin untersucht werden (3,25).

PatientInnen zeigen bei der körperlichen Untersuchung oft eine verstärkte Pulmonaliskomponente des 2. Herztons, einen dritten Herzton, evtl. ein Systolikum, sowie im fortgeschrittenem Stadium gestaute Halsvenen, Hepatomegalie, Aszites, Ödeme und livide Extremitäten als Zeichen einer Rechtsherzdekompensation (3,25).

Auskultatorisch lässt sich die PAH nicht feststellen. Jedoch kann die Auskultation einen Hinweis auf die zugrundeliegende Krankheit geben. Typische Auskultationsgeräusche können z.B. auf eine COPD hinweisen. Auch typische Effloreszenzen wie Spidernävi und Palmarerythem bei Lebererkrankungen oder Teleangiektasien bei Sklerodermie, lassen auf die Ursache der PH schließen. Wichtig sind eine ausführliche Anamnese und eine sorgfältige physikalische Untersuchung.

Eine suspizierte PH wird weiter mittels nichtinvasiver und zur Bestätigung auch invasiver Diagnostik abgeklärt. Zusätzlich soll auch eine möglichst genaue Zuteilung in die jeweilige Klassifizierungsgruppe erfolgen und der Schweregrad ermittelt werden. Im Laufe der letzten Jahre hat sich ein diagnostischer Algorithmus etabliert, der heutzutage standardisiert eingehalten wird und eine adäquate Diagnose, Klassifizierung und Prognose gewährleistet (3).

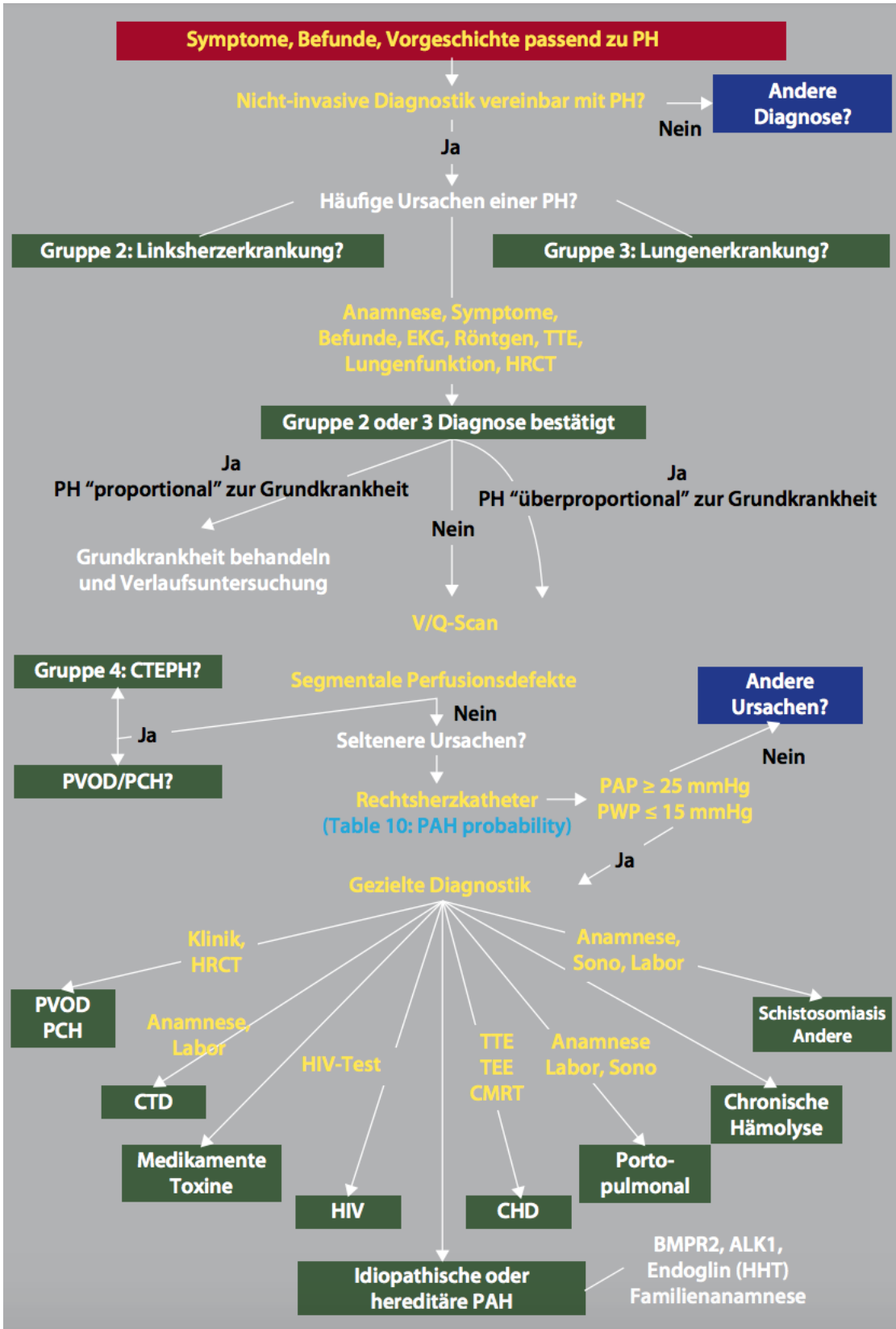


Abb. 1 Diagnosealgorithmus PH (25)

2.8.1 Nicht-invasive Diagnostik

Nach der Anamnese und der physikalischen Untersuchung wird die Diagnostik mit nicht-invasiven Untersuchungen fortgeführt und erweitert.

2.8.1.1 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) bietet sich als einfache und günstige Methode an, die Diagnose zu ergänzen, wobei sie eher als unterstützende Methode bezeichnet werden kann. Dies liegt daran, dass ein normales EKG eine PH nicht ausschließt. Eine Studie aus dem Jahr 2016 zeigt aber dennoch einen hohen positiven prädikativen Wert bei PatientInnen mit suspizierter PH auf (26).

Die Veränderungen können ein P-pulmonale, Verlagerung der Herzachse nach rechts, Hypertrophie des rechten Ventrikels, Erregungsrückbildungsstörungen in den vorderen und inferioren Ableitungen, Zeichen einer Rechtsherzbelastung, Rechtsschenkelblock und eine QT-Verlängerung beinhalten, wobei die Zeichen einer Rechtsherzbelastung am sensitivsten für die PH sind (3,27). Eine QT- und QRS-Verlängerung hingegen, sprechen eher für eine schwere Verlaufsform der PH (3,25,28,29).

In bestimmten Fällen können sogar supraventrikuläre Tachykardien von einer PH ausgelöst werden, ventrikuläre Tachykardien sind eher eine Seltenheit. Insbesondere bei solchen Veränderungen muss hier differenzialdiagnostisch eben nicht nur an einen Herzinfarkt oder andere Herzkrankheiten gedacht werden, sondern auch eine PH in Betracht gezogen werden (3,30).

2.8.1.2 Thoraxröntgen und High Resolution Computertomographie

90 % der PH-PatientInnen weisen zum Zeitpunkt der Diagnose einen pathologischen Röntgen- bzw. CT-Befund auf, wobei der Schweregrad des Hochdrucks nicht unbedingt mit dem radiologischen Bild korrelieren muss.

Parenchymale Veränderungen, erweiterte zentrale Pulmonalarterien, verminderte periphere Durchblutung und eine Rechtsherzvergrößerung sind wichtige Hinweise auf eine PH. Ein völlig normales Thorax-Röntgenbild schließt eine PH jedoch nicht aus (3,25,31)

2.8.1.3 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist eine weitere Möglichkeit die Verdachtsdiagnose PH abzuklären. Mittels dopplergestützter Ultraschallmessung wird die Auswirkung des gesteigerten pulmonalen Blutdrucks untersucht und der PAP (Pulmonalarterieller Druck) anhand der Regurgationsgeschwindigkeit über die Trikuspidalklappe abgeschätzt (25).

Zudem versucht man noch andere Anzeichen auf einen pulmonalen Hypertonus zu finden, die sich durch einen beschleunigten Pulmonalklappenregurgationsjet, vergrößerte rechte Herzhöhlen, rechtsventrikuläre Hypertrophie, verkürzte RV-Akzelerationszeit und erweiterte Pulmonalarterien äußern können (25).

Gemessene Regurgationsgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe (m/s)	Sind andere Ultraschallzeichen einer PH vorhanden?	Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie
Nicht messbar oder $\leq 2,8$	Nein	Nieder
Nicht messbar oder $\leq 2,8$	Ja	Mittel
2,9 – 3,4	Nein	Mittel
2,9 – 3,4	Ja	Hoch
$>3,4$	Nicht erforderlich	Hoch

Tab. 4 Wahrscheinlichkeit einer PH anhand TTE (3)

Die Echokardiographie ist jedoch sehr benutzerabhängig, wenig standardisiert und beinhaltet viele Fehlerquellen, weshalb sie alleine nicht ausreichend ist um die Diagnose einer PH zu stellen (25).

2.8.1.4 Lungenfunktionstest und Blutgasanalyse (BGA)

Der Lungenfunktionstest eignet sich um eine, der PH zugrunde liegende, Lungenerkrankung festzustellen. So kann anhand der Werte sehr leicht eine COPD oder eine restriktive Lungenerkrankung erkannt werden. PatientInnen mit PAH haben oft eine leichte obstruktive Ventilationsstörung und eine erniedrigte Diffusionskapazität (DLCO). Jedoch kommt es auch vor, dass PatientInnen mit einer schweren PH völlig normale Werte aufweisen können (3,25).

Ebenso kann die Blutgasanalyse unauffällig ausfallen oder aber eine Hypoxämie aufgrund der eingeschränkten Lungenfunktion aufzeigen. Somit sind auch diese zwei diagnostischen Methoden nur als ergänzende Untersuchungen zu sehen und dürfen nicht zur Diagnose oder zum Ausschluss einer PH herangezogen werden (25).

2.8.1.5 Ventilation/Perfusionsszintigraphie (V/Q-Scan)

Die Ventilations- bzw. Perfusionsszintigraphie wird bei PatientInnen mit Verdacht auf eine chronisch-thrombembolische PH (CTEPH) zur Diagnosestellung angewandt. Die Methode hat zum Ausschluss einer CTEPH eine Sensitivität von 90% - 100% und eine Spezifität von 94% - 100% für PatientInnen dieser Art der PH (3,25,32).

2.8.1.6 Pulmonalisangiographie

Die Pulmonalangiographie kommt insbesondere bei Verdacht auf CTEPH zum Einsatz. Durch diese kontrastmittelgestützte Technik ist es möglich Obstruktionen und Veränderungen der Lungengefäße schnell und sicher festzustellen und zu lokalisieren. Dadurch kann man entscheiden, ob die jeweiligen PatientInnen eventuell für eine pulmonale Endarteriektomie geeignet sind und davon profitieren könnten (3,33).

2.8.1.7 Herz-Magnetresonanz (MR)

Die Magnetresonanz ist eine sehr sensitive Methode die Morphologie und Funktion des Herzens und dadurch auch eine Rechtsherzbelastung oder Hypertrophie, erweiterte Pulmonalarterien und eventuell entstandene Klappenvitien aufzuzeigen. In den letzten Jahren hat sich diese Untersuchung als sehr nützlich bezüglich der Prognose bei PatientInnen mit PAH erwiesen. Sie ist immer noch Bestandteil mehrerer Studien und gewinnt zunehmend an Wichtigkeit, weil sie unter anderem ein nicht eindeutiges Ergebnis einer Echokardiographie bestätigen kann und auch bei PatientInnen mit Iodunverträglichkeit, für welche eine Pulmonarangiographie oder ein Kontrastmittel-CT nicht in Frage kommt, angewandt werden kann (3,25,34).

2.8.1.8 Abdomineller Ultraschall

Der abdominelle Ultraschall wird bei PH mit Verdacht auf eine Leberbeteiligung (Fettleberbedingter portaler Hypertonus, tumorale Obstruktionen, Leberzirrhose) durchgeführt um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen. Kontrastmittel und Farbdopplermodus können die Diagnosestellung erleichtern. Insgesamt kann der Ultraschall aber keine portale Hypertension ausschließen und eine Verdachtsdiagnose muss auf jedem Fall mit einem RHK bestätigt werden (3).

2.8.2 Invasive Diagnostik (Rechtsherzkatheter)

Der Rechtsherzkatheter ist die Methode der Wahl zur Bestätigung einer PH-Diagnose. In Zentren mit Erfahrung in Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie lassen sich so die Ätiologie und Schweregrad der Erkrankung bei niedriger Komplikationsrate (Mortalität 0,055%) schnell und sicher herausfinden (3,25,35).

Bei der Untersuchung werden folgende Werte obligat festgestellt: Rechtsatrialer Druck, pulmonal-arterieller Druck, pulmonal-kapillärer Verschlussdruck, Herzzeitvolumen mittels Thermodilution oder Fick-Prinzip mit gemessener O₂-Aufnahme und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung.

PatientInnen mit IPAH sollen zudem auf ihre Vasoreagibilität getestet werden. Diese pharmakologische Testung wird mittels inhalativem NO (Stickstoffmonoxid) oder inhalativem Iloprost durchgeführt. Die Wirkung tritt, falls die Gefäße darauf reagieren, innerhalb weniger Minuten ein und sagt aus, ob diese PatientInnen von hochdosierten Kalziumkanalblockern als medikamentöse Therapiemaßnahme profitieren oder nicht. Die positive Reaktion bei NO wird als Abfall des PAPm um mehr als 10mmHg vom Ausgangswert auf unter 40 mmHg bei nicht weiter abfallendem Herzzeitvolumen definiert (3,25,36,37).

3 Biomarker

Biomarker sind charakteristische messbare Indikatoren für normale oder pathologische biologische Prozesse und können die Wirkung von Medikamenten bei einer therapeutischen Intervention objektiv repräsentieren.

Im Blut kann man bestimmte Stoffe wie Hormone, Enzyme, Gene, Zellen, deren Bestandteile uvm. untersuchen. Es gibt z.B. diagnostische sowie auch prognostische und prädikative Biomarker im Blut, Urin, Speichel oder auch in jeder anderen Körperflüssigkeit, welche heute, je nach Krankheit, standardisiert verwendet werden. Es lässt sich damit oft die der Krankheit zugrundeliegende Pathologie feststellen, der Verlauf verfolgen und eventuell die Behandlung optimal anpassen (38).

3.1 Biomarker in PH

Zur Zeit gibt es keine spezifische, kostengünstige und nicht-invasive Suchmethode für die pulmonale Hypertonie. Ein erhöhter pulmonaler Druck kann mittels Echokardiogramm abgeschätzt werden. Obwohl die Ergebnisse nicht immer mit den tatsächlichen Druckwerten übereinstimmen, gilt sie heute als die beste Screeningmethode. Der Rechtsherzkatheter stellt hingegen den Goldstandard der Diagnose dar, nicht aber des Screenings. Eine frühzeitigere Diagnostik ist mit den aktuell verfügbaren Biomarkern nicht zu erreichen.

Es gibt viele Möglichkeiten die PH zu behandeln, doch lässt sich kaum voraussagen ob die Therapie auch anschlägt. Der einzige verlässliche Prädiktor ist die vasodilatative Reaktion auf NO oder Prostacyclin (Iloprost) während des RHKs (39). Diese PatientInnen können mit hochdosierten Kalziumkanalblockern (CCB) therapiert werden, während eine Vorhersage des Therapieerfolgs für das übrige Patientengut nicht möglich ist (3,39).

Um die Krankheit zu klassifizieren, das Stadium zu interpretieren und die Ansprechrate vorherzusagen, wären Biomarker ein optimales Mittel um das Management von PH zu verbessern.

Aktuelle Guidelines empfehlen BNP oder NT-proBNP als Biomarker zur Mortalitätsrisikoabschätzung. Diese beziehen sich auf die bei PH entstehende Herzbelastung (3,25).

Wichtige Biomarker im Bereich der pulmonalen Hypertonie sind:

- ANP Wurde als erster Biomarker bei PH verwendet und zeigt eine Volumenbelastung des Herzens auf (39,40).
- BNP/NT-Pro-BNP BNP ist in der Handhabung weniger empfindlich als ANP und lässt sich somit praktischer bestimmen. Auch dieses Peptid reagiert auf Volumenbelastung der Kardiomyozyten und wurde als Überlebensprädiktor verwendet (39,41).
- Troponin T Auch Troponin T wurde als Überlebensprädiktor verwendet, jedoch war dieser Wert nur bei PatientInnen in sehr schlechtem Zustand aussagekräftig und verlor dadurch seine Relevanz (39,42).
- Harnsäure Harnsäure ist ein Überlebensmarker und wird zudem zur Verlaufskontrolle verwendet. Jedoch ist er sehr unspezifisch für PAH (39,43).
- pCO₂ Dauerhaft erniedrigte pCO₂-Werte deuten auf eine PH und Rechtsherzbelastung hin. PAH-PatientInnen mit niederen pCO₂-Werten haben eine sehr schlechte Prognose (39).
- H-FABP Das Heart-type fatty acid-binding protein steht in Zusammenhang mit der Überlebensprognose bei PatientInnen mit CTEPH und PAH, wobei der genaue Pathomechanismus noch nicht geklärt ist (39).
- HDL Niedrige HDL-Werte (high-density-lipoprotein) sind ein Indikator für eine kurze Lebenserwartung bei PatientInnen mit IPAH (39,44).

- HbA1c Dieser Langzeitzuckerwert ist bei PatientInnen mit PAH auffällig. Es ist jedoch noch nicht klar, ob eine Stoffwechselstörung zur PAH führt, oder umgekehrt (39,45).
- Hyperbilirubinämie Ein hoher Bilirubinwert geht mit einer erhöhten Mortalität einher. Meistens korrelieren zudem hohe BNP-Werte und ein schlechter Allgemeinzustand mit diesem erhöhten Wert (39,46).
- F(2)-Isoprostan Dieser Biomarker, ein Stoffwechselprodukt der Fettoxidation, steht mit der Mortalität von PAH-PatientInnen in Zusammenhang (39,47).

Es gibt auch hämostatische Marker, welche insbesondere auf CTEPH aber auch auf andere Arten der PH hinweisen können. Dazu zählen z.B. erhöhte D-Dimer-, Fibrinogen- und Plasmin-alpha2-plasmininhibitor-Werte. Diese können Hinweise auf ein höheres Erkrankungsrisiko geben. Auch niedere Thrombomodulinwerte weisen auf eine endotheliale Dysfunktion und somit indirekt auf eine CTEPH hin (39,48).

PatientInnen mit CTEPH weisen einen erhöhten Faktor VIII Wert im Vergleich zu gesunden ProbandInnen auf, welcher sich nach einer Endarteriektomie wieder normalisiert (39,49).

Auch PatientInnen die an IPAH erkrankt sind und mit Prostazyklinen behandelt wurden, zeigen nach einiger Zeit im Vergleich zum Krankheitsbeginn rückläufige Faktor VIII-Werte. Während ein hoher Wert von P-Selektin in Kombination mit niederen Thrombozytenzahlen eine PAH vermuten lassen, wird der Fibrinolysemarker PIC in erhöhtem Ausmaß bei PatientInnen mit PH aufgrund interstitieller Erkrankungen wie beispielsweise systemischer Sklerose gefunden (39).

Des Weiteren wurden auch Entzündungsmarker als Biomarker für die PH untersucht. Dabei könnten erhöhte CRP-, RDW- und Bilirubin-Werte, sowie eine Anämie Hinweise auf eine schlechte Überlebensprognose hinsichtlich der PH geben (39). Da sich die CRP

Werte aber bei fast allen kardiovaskulären und systemischen Krankheiten verändern und auch von Medikamenten beeinflusst werden, sind sie wenig aussagekräftig.

Studien, die diesen inflammatorischen Marker als Screeningmethode bei PAH und CTEPH untersuchen, sind nicht vorhanden (39).

RDW hingegen eignet sich besser als Biomarker und schneidet bei einer Kohortenstudie hinsichtlich des Mortalitätsrisikos bei CTEPH sogar besser ab als (NT-)ProBNP (49).

Der CD40 Ligand (sCD40L) wird bei aktivierten Thrombozyten ausgeprägt und war in erhöhter Anzahl bei PatientInnen mit IPAH, SSc-PAH und PH bei kongenitalen pulmonalsystemischen Shunts vorhanden (39,50).

Ein weiterer Biomarker ist das „Lymphotoxin-like inducible protein that competes with glycoprotein D for herpesvirus entry mediator on T Lymphocytes“ (LIGHT). Auch dieses Protein ist mit Thrombozyten assoziiert und gehört zur Klasse der Tumor-Nekrose-Faktoren. Es wurde aufgrund seiner sensiblen Reaktion auf entzündliche Endothelveränderungen in erhöhter Anzahl bei PatientInnen mit CTEPH und PAH gemessen, wobei das Ausmaß der erhöhten Werte mit dem Mortalitätsrisiko korrelierte (39,51).

Auch IL-1, 2, 4, 6, 8, 10, 12p70 und TNF α sind Entzündungsmediatoren und in erhöhter Anzahl bei PatientInnen mit PAH vorzufinden (39,52).

Diesem Ergebnis schließt sich auch eine andere Studie, welche erhöhte Werte von VEGF (Vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor) und TGF transforming growth factor) bei PatientInnen mit PAH gefunden hat, an (39,53).

C-C Motif, ein Plasmachemokin und Osteopontin, waren bei PatientInnen mit PAH bzw. IPAH in erhöhter Anzahl vorzufinden. Osteopontin korrelierte bei dieser Studie mit anderen prognostischen Faktoren wie dem 6-Minuten Gehstest, NYHA Klasse, rechtsatrialem Druck und dem Biomarker NT-proBNP (39,54).

GDF15 (Growth differentiation factor), ein TGF, könnte sich aufgrund seines Zusammenhanges mit Proliferation und Apoptose von endothelialen Zellen, sehr gut als prognostischer Marker für PAH hervortun. Auch mit Linksherzinsuffizienz, rechtsatrialem Druck, Pulmonalembolien, Diffusionskapazität der Lunge (bezogen auf CO) und anderen Biomarkern wie NT-proBNP und Harnsäure steht dieser Faktor in Verbindung (39,55,56).

Es gibt auch Marker, die sich auf die Interaktion zwischen Endothel und glatten Muskelzellen konzentrieren, andere repräsentieren den pulmonalarteriellen, strukturellen Umbau der Gefäße (39).

Weitere Biomarker sind die Mikropartikel. Als Bestandteile zerstörten Endothels, Teilchen von Blutplättchen und Leukozyten sind sie im Blutkreislauf zu finden.

Auch im Blut zirkulierende ganze Endothel- bzw. Progenitorzellen können einen Hinweis auf eine PH geben (39).

Insgesamt gibt es zur Zeit keinen Biomarker, welcher verlässlich und sicher eine prognostische Aussagekraft bezüglich Erkrankungsrisiko, Verlauf, Mortalität und Behandlungserfolg der PAH hat. Einzig in retrospektiven Studien mit kleinen PatientInnenkollektiven finden sich Hinweise auf PH-spezifische Biomarker. Diese Ergebnisse erfordern aber eine Validierung durch groß angelegte, prospektive Studien (39).

Kombiniert eignen sich die Biomarker besser als isoliert. So hat die Kombination der Werte RDW, Osteopontin und GDF15 am ehesten eine prognostische Relevanz. Außerdem sind behandlungsspezifische Biomarker vonnöten, da nicht alle PatientInnen gleich auf die Medikamente reagieren (39).

Unterschiedliche Studiendesigns, heterogene PatientInnengruppen, Selectionsbias, nichtstandardisierte Methoden der Anwendung der Biomarker und unklare Pathomechanismen bezüglich der Entstehung dieser Marker zeigen uns auf, dass sich diese zuletzt genannten Biomarker sowie auch die inflammatorischen Biomarker alleine nicht sicher als Prädiktoren für eine Prognose eignen. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass die Marker in Zukunft eventuell eine in der Praxis verwendbare Relevanz haben werden. Insbesondere in Kombination und ergänzend zu anderen Untersuchungsmethoden (39).

4 Lymphozyten-Neutrophile-Ratio

4.1 NLR

Das Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten (Neutrophile zu Lymphozyten Ratio, kurz NLR) ist ein neuer, kostengünstiger und einfach zu bestimmender Biomarker, der zur Zeit Bestandteil vieler verschiedener Studien ist (57–64).

Zur Feststellung dieses Werts reicht eine Routineblutabnahme, wie sie in der Verlaufskontrolle bei PH und auch vielen anderen Krankheiten gemacht wird. Dieser Wert ist einfach aus den Zahlen aus dem Differentialblutbild abzuleiten und zu errechnen. Im Prinzip wird der Wert der neutrophilen Granulozyten (absolute, relative oder beide Werte) durch den Wert der Lymphozyten (auch wieder absolute oder % Werte) dividiert.

Insbesondere zeigt die NLR eine potentielle prognostische Relevanz bei verschiedensten Tumoren (Mammakarzinom, Leberkarzinom, Gallengangskarzinom, Colorektales Karzinom), bei hämatologischen Erkrankungen wie dem B-Zell Lymphom und auch bei systemischen Erkrankungen und Infektionen (57–64).

Aus der Gruppe der Granulozyten sind die neutrophilen Granulozyten prozentuell am höchsten im Blut vertreten. Sie betreiben Phagozytose und enthalten antimikrobielle Substanzen um körperfremde Stoffe zu eliminieren. Die Neutrophilenproliferation steigt bei inflammatorischen Prozessen, Krankheit und Tumoren. Da es unspezifische Immunzellen sind, zählen sie zur primären Immunantwort.

Lymphozyten sind wie die Granulozyten Leukozyten. Sie erkennen und markieren die körperfremden Zellen, greifen sie aber nicht an. Auch ihre Anzahl steigt bei einer Infektion, Krankheit oder Tumoren.

Neutrophile Granulozyten und Lymphozyten gehören beide zur Gruppe der Leukozyten, welche bei Krankheit jeglicher Art ansteigen. Derzeit wird untersucht, ob sich spezifische NLR-Werte einem bestimmten Krankheitsbild zuordnen lassen und demnach auch, ob eine prognostische Relevanz bezüglich Schweregrad, Verlauf und Überlebenswahrscheinlichkeit vorhanden sein könnte.

Hinsichtlich der PAH gibt es bereits einige Studien und auch Ergebnisse, welche hohe NLR-Werte in Zusammenhang mit einer erhöhter Mortalitätsrate feststellen konnten (65,66).

In dieser retrospektiven Studie wird untersucht, ob wir anhand der NLR-Werte auch bei der PH und ihren verschiedenen Gruppen klinisch relevante und wertvolle Informationen ableiten können. Die Hypothese lautet, dass sich die NLR nicht nur bei der PAH, sondern auch bei anderen Formen der PH von den Werten der Gesunden unterscheidet. Zusätzlich möchten wir im Rahmen einer explorativen Analyse überprüfen, ob bei den verschiedenen Gruppen die NLR in Zusammenhang mit den hämodynamischen Daten des RHKs steht. Eventuelle Unterschiede der NLR-Werte zwischen Männern und Frauen sind auch zu beachten.

5 Material und Methoden

5.1 PatientInnenrekrutierung und Studiendesign

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie mit Daten aus den Jahren 2005 bis 2015, genehmigt durch das Ethikkomitee der medizinischen Universität Graz. (Nr 23-408 ex 10/11)

Die Studie wurde gemäß der aktuellen Deklaration von Helsinki unter Einhaltung aller Richtlinien derselben durchgeführt.

Als Einschlusskriterium galt ein Alter von 18-99 Jahren, die Erkrankung der pulmonalen Hypertonie aller 5 definierten Gruppen laut den ESC-Guidelines 2015, ein durchgeführter Rechtsherzkatheter, eine Blutabnahme am selben Tag und eine unterschriebene Einverständniserklärung.

Die Datenerfassung erfolgte über Archimed (Zentrale Datenbank, Informationssystem zur Erfassung und Erhebung klinischer Daten) bzw RDA (Zentrale Datenbank, enthält hochstrukturierte wissenschaftsrelevante Daten, hat Archimed abgelöst) und Medocs (Elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser).

Die Daten der gesunden ProbandInnen wurden ebenfalls über die vorher genannten Datenbanken bezogen. Sie litten zum Zeitpunkt der Datenerfassung an keinen bekannten systemischen, kardialen oder pulmonalen Erkrankungen

Alle Datensätze wurden innerhalb des geschützten KaGes-Netzwerks erstellt, abgespeichert und anonymisiert.

Alle PatientInnen waren bzw. sind in der pulmologischen Abteilung bzw. Ambulanz des LKH Graz in Behandlung, wurden klinisch untersucht und sind mindestens einer Blutabnahme und einem Rechtsherzkatheter unterzogen worden.

5.2 Durchgeführte Untersuchungen

Blutabnahme:

Allen PatientInnen wurde am Tag des Rechtsherzkatheters Blut abgenommen. Für diese Studie wurde neben vielen anderen Standardwerten und Biomarkern auch ein Differenzialblutbild angefertigt.

Dadurch konnte die Neutrophile-Lymphozyten-Ratio errechnet werden, welche den Hauptbestandteil der Fragestellung dieser Studie darstellt.

Rechtsherzkatheter:

Auch wurden alle PatientInnen aus klinischen Gründen einem Rechtsherzkatheter unterzogen.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden folgende hämodynamische Parameter erfasst:

Herzfrequenz (Schläge/Minute)
Systolischer Blutdruck (mmHg)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)
Mittlerer systemischer arterieller Druck (sPAP)
Pulmonalarterieller Wedgedruck (PAWP)
Zentralvenöser Druck (CVP)
Herzzeitvolumen (HZV)
Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)
Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)
Herzindex (CI)
Systolischer pulmonalarterieller Druck (PA syst.)
Diastolischer pulmonalarterieller Druck (PA dias.)
Arterieller Sauerstoffpartialdruck (Art. po₂)
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (Art. pco₂)
Arterielle Sauerstoffsättigung (Art. So₂)
Venöse Sauerstoffsättigung (Ven. So₂)

5.3 Statistische Analysen:

Für die statistischen Analysen wurden die Programme GraphPad Prism 7 (Graphpad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) und SPSS Statistics V22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet.

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse wurden je nach Normalverteilung alle mit Mittelwert und Standardabweichung (MW±SD) oder Median (M) und Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Im Vergleich der Gruppen untereinander wurde je nach Datenlage (Normalverteilt oder nicht) ein one-way ANOVA-Test gefolgt von einem Newman-Keuls post hoc-Test bzw. ein Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Dunns post-hoc-Test durchgeführt.

Die Beziehungen zwischen den NLR Absolut- bzw. Prozentwerten und den hämodynamischen Daten des RHKs in allen Subgruppen der pulmonalen Hypertonie wurden unter Verwendung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten quantifiziert.

Eine ROC-Analyse wurde durchgeführt um den Cut-off Punkt der höchsten Spezifität und Sensitivität bezogen auf NLR Abs.- bzw. NLR %-Werte festzustellen. Für alle angewandten statistischen Tests wurde ein Zusammenhang als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ war.

6 Ergebnisse

6.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt haben wir die Daten und Werte von 407 Personen retrospektiv analysiert. Diese teilten sich in gesunde ProbandInnen (71 Personen (Per.), 26 männlich (m.), 45 weiblich(w.)) und fünf verschiedenen Gruppen (G) der PH ein. (G1: 85 Per., 28 m., 57 w.; G2: 65 Per., 27 m., 38 w; G3: 94 Per., 48 m., 46 w.; G4: 61 P., 34 m., 27 w.; G5: 31 P., 12 m., 19 w.)

Das mittlere Alter aller StudienteilnehmerInnen betrug 63,5 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 3,6$ Jahren.

	Gesund	PH Gruppe1	PH Gruppe2	PH Gruppe 3	PH Gruppe 4	PH Gruppe 5	Overall p-value
Anzahl n	71	85	65	94	61	31	-
Sex m/w	26/45	28/57	27/38	48/46	34/27	12/19	-
Alter	60,3 \pm 12,7	60 \pm 16	68,7 \pm 10,3	66,4 \pm 11,1	64,5 \pm 14	61,3 \pm 13,1	-
NLR Abs.	3,3 \pm 2,7	3,7 \pm 2,4	4,6 \pm 3	5,5 \pm 4,6	3,8 \pm 2,5	4,8 \pm 3	<0,0001
NLR %	3,3 \pm 2,6	3,7 \pm 2,4	4,7 \pm 3,5	5,4 \pm 4,2	3,8 \pm 2,5	4,8 \pm 3,2	<0,0001
Herzfrequenz	-	75 (53 - 126)	71,5 \pm 13,6	77 (50 - 126)	73,5 (42 - 129)	81,3 \pm 15,6	0,0120
mSAP	-	84,6 \pm 12,7	82,8 \pm 14,2	86,9 \pm 11,6	85,2 \pm 11,7	85,2 \pm 10,2	0,4430
mPAP	-	42,5 (25 - 81)	36,5 (26 - 65)	34 (25 - 62)	46 (25 - 67)	44 \pm 11,2	<0,0001
PAWP	-	9,1 \pm 3,4	19,8 \pm 4,3	9,3 \pm 3,8	8 (3 - 20)	10 (3 - 23)	<0,0001
CVP	-	7,5 \pm 4,3	12,8 \pm 6	6 (4 - 25)	6,5 (4 - 26)	8,5 (1 - 27)	<0,0001
HZV	-	4,52 (1,7 - 10,6)	4,1 (3,1 - 10)	4,8 (2,3 - 10,5)	3,8 (2,2 - 8,5)	4,9 \pm 1,5	0,0002
SVR (dyn s cm ⁻⁵)	-	1418 (543,4 - 3467)	1305 \pm 415,4	1304 (465 - 2883)	1660 \pm 474,3	1260 (819,7 - 2721)	0,0003
SVR (WU)	-	17,73 (6,8 - 43,3)	16,3 \pm 5,2	16,2 (5,8 - 36)	20,8 \pm 6	15,75 (10,25 - 34,01)	0,0002
PVR (dyn s cm ⁻⁵)	-	664,5 (120,8 - 2020)	296,3 (128,4 - 778,8)	448 (182 - 1342)	777 (235 - 1898)	545,2 (111,8 - 1749)	<0,0001
PVR (WU)	-	8,307 (1,5 - 25,2)	3,7 (1,6 - 9,7)	5,6 (2,3 - 16,8)	9,7 (3 - 23,7)	6,8 (1,4 - 21,9)	<0,0001
CI	-	2,5 (1 - 6,1)	2,3 (1,7 - 5)	2,5 (1,6 - 5,7)	2 (1,3 - 4)	2,7 (1,2 - 6,1)	<0,0001
BD syst. (mmHg)	-	122 (89 - 186)	130,2 \pm 20,7	128,9 \pm 17,8	121,5 \pm 16,4	126,5 (105 - 192)	0,0142
BD diast. (mmHg)	-	66,2 \pm 14,1	62,3 \pm 14,1	68,1 \pm 12,4	68,5 (43 - 113)	63,8 \pm 10,8	0,0433
PA syst. (mmHg)	-	71,7 \pm 23,3	59,4 \pm 15	54 (33 - 100)	57,5 \pm 20,4	72,5 \pm 22,2	<0,0001
PA diast. (mmHg)	-	27 (13 - 64)	23,5 \pm 6,3	23 (15 - 44)	28,5 (14 - 44)	28,3 \pm 8,1	0,0008
art pO2 (mmHg)	-	62,3 (50,5 - 93,6)	68,3 (41,1 - 109)	62 (45,1 - 155)	61 \pm 7,5	59,5 (44,8 - 88,9)	0,0001
art pCO2 (mmHg)	-	34,1 \pm 5,7	37,7 (26,7 - 91,1)	39,7 (26,4 - 66,7)	32,9 (24,5 - 49,3)	35 (26 - 58)	<0,0001
art SO2 (%)	-	93,6 \pm 2,5	95,4 (53 - 98,8)	93,5 (80,3 - 99,5)	92,7 \pm 2,7	92 (81,6 - 97,7)	0,0001
ven SO2 (%)	-	67 \pm 10,7	62,7 \pm 6,4	66,1 \pm 5,2	60,6 \pm 6,7	64,9 \pm 9,1	<0,0001

Tab. 5 Deskriptive Statistik

6.2 Unterschiede hinsichtlich der NLR (Absolutwerte und Prozentwerte) zwischen den 5 Gruppen und den gesunden ProbandInnen

Es wurden signifikante Unterschiede bezüglich der beiden Parametern NLR abs. und NLR % zwischen den gesunden ProbandInnen und den Gruppen 2,3 und 5 gefunden. [Gesunde ($3,3 \pm 2,7$) vs. G2 ($4,6 \pm 3$): $p=0,009$; Gesunde vs. G3 ($5,5 \pm 4,6$): $p < 0,0001$; Gesunde vs. G5 ($4,8 \pm 3$): $p=0,0052$;] (Abb. 2-3, Tab. 5)

Auch zwischen den Gruppen 1 und 3 sowie zwischen den Gruppen 3 und 4 wurden signifikante Unterschiede bei den selben Parametern gefunden. [G1 ($3,3 \pm 2,7$) vs. G3 ($5,5 \pm 4,6$): $p=0,0109$; G3 ($5,5 \pm 4,6$) vs. G4 ($3,8 \pm 2,5$): $p=0,0457$;] (Abb. 2-3, Tab. 5)

Die restlichen Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede auf.

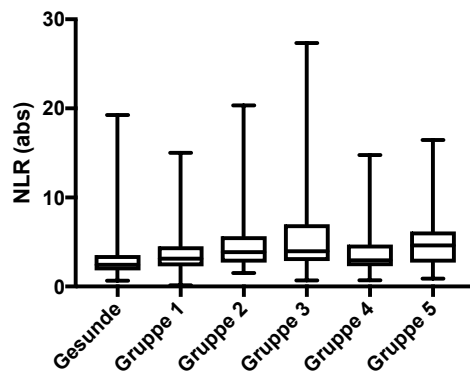


Abb. 2 NLR (abs) 5 Gruppen und Gesunde

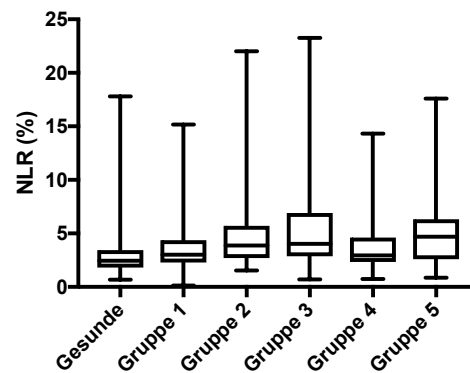


Abb. 3 NLR (%) 5 Gruppen und Gesunde

(Signifikante Unterschiede: Zwischen Gesunden und G 2,3,5 und zwischen G 3 und 1 bzw. 3 und 4)

Overall p-Wert: $< 0,0001$

Vergleiche	Signifikanz	p-Wert
Gesunde vs. Gruppe 1	No	0,774
Gesunde vs. Gruppe 2	Yes	0,001
Gesunde vs. Gruppe 3	Yes	$< 0,0001$
Gesunde vs. Gruppe 4	No	0,862
Gesunde vs. Gruppe 5	Yes	0,005
Gruppe 1 vs. Gruppe 2	No	0,33
Gruppe 1 vs. Gruppe 3	Yes	0,011
Gruppe 1 vs. Gruppe 4	No	1
Gruppe 1 vs. Gruppe 5	No	0,425
Gruppe 2 vs. Gruppe 3	No	1
Gruppe 2 vs. Gruppe 4	No	0,661
Gruppe 2 vs. Gruppe 5	No	1
Gruppe 3 vs. Gruppe 4	Yes	0,046
Gruppe 3 vs. Gruppe 5	No	1
Gruppe 4 vs. Gruppe 5	No	0,676

Tab. 6 NLR Unterschiede zwischen den Gruppen

6.3 Korrelationsanalysen (Vergleich der hämodynamischen Daten)

In der Gruppe 3 wurden lineare Korrelationen zwischen NLR abs. und der Herzfrequenz, sowie dem diastolischen Blutdruck, dem venösen tO₂ (Vol%), dem PVR/SVR-Wert und dem VCS tO₂ (Vol%) gefunden.

(HF: p=0.00094; Blutdruck diast.: p=0.0339; ven tO₂(Vol%): p=0.0365; PVR/SVR: p=0.0409; VCS tO₂(Vol%): p=0.0402;) (Tab.10)

In der selben Gruppe wurden auch hinsichtlich der NLR % ähnliche Zusammenhänge gefunden. Die Herzfrequenz, der diastolische Blutdruck, der venöse tO₂(Vol%) und der VCS tO₂(Vol%) wiesen signifikante Werte auf.

(HF: p=0.0069; Blutdruck diast.: p=0.0273; ven tO₂(Vol%): p=0.0319; VCS tO₂(Vol%): p=0.0341;) (Tab.11)

In der Gruppe 5 wurden lineare Korrelationen zwischen NLR Abs. als auch NLR % und der Herzfrequenz sowie dem VCS tO₂(Vol%) gefunden.

(NLR Abs./HF: p=0.0032; NLR Abs./VCS tO₂(Vol%): p=0.0117;) (Tab.14)

(NLR%/HF: p=0.0044; NLR%/VCS tO₂(Vol%): p=0.0067;) (Tab.15)

In den restlichen Vergleichen konnten keine Korrelationen zwischen der NLR Abs bzw. NLR % und den verschiedenen hämodynamischen Werten gefunden werden.

NLR Abs. Gruppe 3	p - Wert	ρ - Wert	Signifikanz
Herzfrequenz	0,0094	0,2667	Yes
mSAP	0,0856	-0,1783	N.s.
mPAP	0,3265	0,1023	N.s.
PAWP	0,2816	-0,1122	N.s.
CVP	0,6299	-0,05035	N.s.
HZV	0,8746	-0,01649	N.s.
SVR (dyn s cm ⁻⁵)	0,7717	-0,03032	N.s.
SVR (WU)	0,8288	-0,02273	N.s.
PVR (dyn s cm ⁻⁵)	0,1971	0,1342	N.s.
PVR (WU)	0,1954	0,1355	N.s.
CI	0,9682	-0,004162	N.s.
Blutdruck syst. (mmHg)	0,3636	-0,09477	N.s.
Blutdruck diast. (mmHg)	0,0339	-0,2191	Yes
PA syst. (mmHg)	0,5082	0,06909	N.s.
PA diast. (mmHg)	0,2720	0,1145	N.s.
art pO ₂ (mmHg)	0,9356	0,008443	N.s.
art pCO ₂ (mmHg)	0,3899	0,0897	N.s.
art SO ₂ (%)	0,6345	0,04967	N.s.
ven SO ₂ (%)	0,0828	-0,1799	N.s.

Tab. 7 Korrelationsanalyse hämodynamischer Daten (NLR abs./Gruppe3)

NLR % Gruppe 3	p - Wert	ρ - Wert	Signifikanz
Herzfrequenz	0,0069	0,2767	Yes
mSAP	0,0683	-0,1889	N.s.
mPAP	0,4015	0,08753	N.s.
PAWP	0,2554	-0,1185	N.s.
CVP	0,5282	-0,06587	N.s.
HZV	0,9901	0,001293	N.s.
SVR (dyn s cm ⁻⁵)	0,6417	-0,04862	N.s.
SVR (WU)	0,6825	-0,04297	N.s.
PVR (dyn s cm ⁻⁵)	0,2764	0,1134	N.s.
PVR (WU)	0,2750	0,1144	N.s.
CI	0,9066	0,01226	N.s.
Blutdruck syst. (mmHg)	0,3122	-0,1054	N.s.
Blutdruck diast. (mmHg)	0,0273	-0,2276	Yes
PA syst. (mmHg)	0,6304	0,05027	N.s.
PA diast. (mmHg)	0,3403	0,09943	N.s.
art pO ₂ (mmHg)	0,9820	0,002359	N.s.
art pCO ₂ (mmHg)	0,3763	0,0923	N.s.
art SO ₂ (%)	0,6499	0,04742	N.s.
ven SO ₂ (%)	0,0976	-0,1719	N.s.

Tab. 8 Korrelationsanalyse hämodynamischer Daten (NLR%/Gruppe 3)

NLR Abs. Gruppe 5	p - Wert	ρ - Wert	Signifikanz
Herzfrequenz	0,0032	0,5206	Yes
mSAP	0,2814	-0,2033	N.s.
mPAP	0,8987	0,02428	N.s.
PAWP	0,1186	-0,2911	N.s.
CVP	0,3380	-0,1812	N.s.
HZV	0,6628	0,083	N.s.
SVR (dyn s cm ⁻⁵)	0,7552	-0,0594	N.s.
SVR (WU)	0,7552	-0,0594	N.s.
PVR (dyn s cm ⁻⁵)	0,9786	-0,005117	N.s.
PVR (WU)	0,9786	-0,005117	N.s.
CI	0,3210	0,1875	N.s.
Blutdruck syst. (mmHg)	0,7031	0,07259	N.s.
Blutdruck diast. (mmHg)	0,3378	-0,1813	N.s.
PA syst. (mmHg)	0,7838	-0,05229	N.s.
PA diast. (mmHg)	0,6463	0,08734	N.s.
art pO ₂ (mmHg)	0,9879	0,002892	N.s.
art pCO ₂ (mmHg)	0,1999	0,2408	N.s.
art SO ₂ (%)	0,5124	0,1244	N.s.
ven SO ₂ (%)	0,6459	0,08743	N.s.

Tab. 9 Korrelationsanalyse hämodynamischer Daten (NLR abs./Gruppe 5)

NLR % Gruppe 5	p - Wert	ρ - Wert	Signifikanz
Herzfrequenz	0,0044	0,4971	Yes
mSAP	0,4690	-0,135	N.s.
mPAP	0,7255	0,0657	N.s.
PAWP	0,2176	-0,2279	N.s.
CVP	0,3194	-0,1849	N.s.
HZV	0,5481	0,1121	N.s.
SVR (dyn s cm ⁻⁵)	0,7229	-0,06634	N.s.
SVR (WU)	0,7229	-0,06634	N.s.
PVR (dyn s cm ⁻⁵)	0,8658	-0,03166	N.s.
PVR (WU)	0,8658	-0,03166	N.s.
CI	0,2474	0,2141	N.s.
Blutdruck syst. (mmHg)	0,5025	0,1251	N.s.
Blutdruck diast. (mmHg)	0,4791	-0,132	N.s.
PA syst. (mmHg)	0,8827	-0,02763	N.s.
PA diast. (mmHg)	0,5165	0,1211	N.s.
art pO ₂ (mmHg)	0,9177	-0,01936	N.s.
art pCO ₂ (mmHg)	0,1625	0,2572	N.s.
art SO ₂ (%)	0,6716	0,07927	N.s.
ven SO ₂ (%)	0,4952	0,1272	N.s.

Tab. 10 Korrelationsanalyse hämodynamischer Daten (NLR%/Gruppe 5)

6.4 Best cut-off für die Diagnose

Die ROC-Curve Analyse der NLR-Werte der Gruppe 1 im Vergleich zur den gesunden ProbandInnen hat einen Cutoff-Wert von $>2,76$ für NLR Abs. bzw. $>2,75$ für NLR % ergeben. (NLR Abs. G1 vs. Gesunde: Sens.: 58,82% [CI 95%: 47,62 - 69,39], Spez.: 59,15 [CI 95%: 46,84 - 70,68]; NLR % G1 vs. Gesunde: Sens: 58,82% [CI 95%: 47,62 - 69,39], Spez.: 57,75% [CI 95%: 45,44 - 69,39]); (Abb. 4 und 5, Tab. 18 und 19)

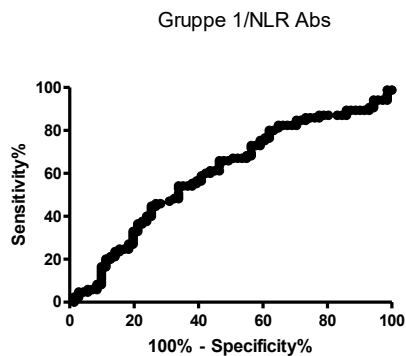


Abb. 4 Gruppe 1/NLR Abs. vs. Gesunde
AUC:0,602
p-Wert: 0,028
Cut-off: $>2,74$

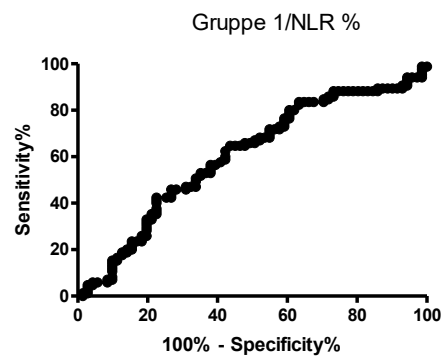


Abb. 5 Gruppe 1/NLR % vs. Gesunde
AUC: 0,5993
p-Wert: 0,033
Cut-off: $>2,76$

Die ROC-Curve Analyse der NLR-Werte der Gruppe 2 im Vergleich zur den gesunden ProbandInnen hat einen Cutoff-Wert von $>3,162$ für NLR Abs. bzw. $>3,095$ für NLR % ergeben. (NLR Abs. G2 vs. Gesunde: Sens.: 67,19% [CI 95%: 54,31 - 78,41], Spez.: 67,61% [CI 95%: 55,45 - 78,24]; NLR % G2 vs. Gesunde: Sens: 67,19% [CI 95%: 54,31 - 78,41], Spez.: 66,2% [CI 95%: 53,99 - 77,00]); (Abb. 6 und 7, Tab. 18 und 19)

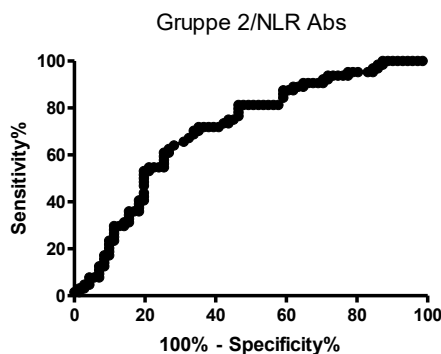


Abb. 6 Gruppe 2/NLR Abs. vs. Gesunde
AUC: 0,7083
p-Wert: $<0,0001$
Cut-off: $>3,162$

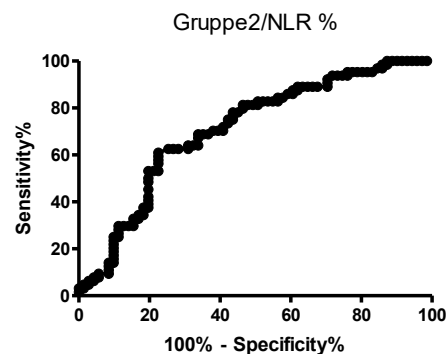


Abb. 7 Gruppe 2/NLR% vs. Gesunde
AUC: 0,7082
p-Wert: $>0,0001$
Cut-off: $>3,095$

Die ROC-Curve Analyse der NLR-Werte der Gruppe 3 im Vergleich zur den gesunden ProbandInnen hat einen Cutoff-Wert von >3,191 für NLR Abs. bzw. >3,219 für NLR % ergeben.

(NLR Abs. G3 vs. Gesunde: Sens.: 69,15% [CI 95%: 58,78 - 78,27], Spez.: 69,01 [CI 95%: 56,92 - 79,46]; NLR % G3 vs. Gesunde: Sens: 67,02% [CI 95%: 56,56 - 76,37], Spez.: 67,61% [CI 95%: 55,45 - 78,24];) (Abb. 8 und 9, Tab. 18 und 19)

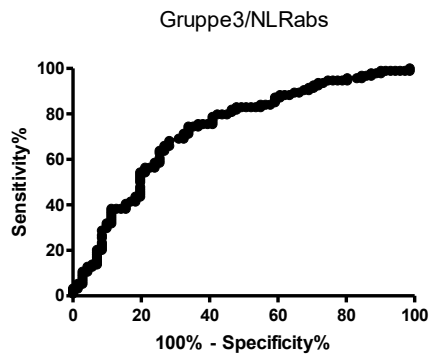


Abb. 8 Gruppe 3/NLR Abs. vs. Gesunde
AUC: 0,7307
p-Wert: <0,0001
Cut-off: >3,191

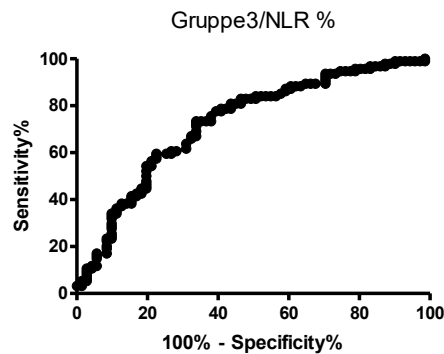


Abb. 9 Gruppe 3/NLR%. vs. Gesunde
AUC: 0,7269
p - Wert: <0,0001
Cut-off: >3,219

Die ROC-Curve Analyse der NLR-Werte der Gruppe 4 im Vergleich zur den gesunden ProbandInnen hat einen Cutoff-Wert von >2,679 für NLR Abs. bzw. >2,659 für NLR % ergeben.

(NLR Abs. G4 vs. Gesunde: Sens.: 54,1% [CI 95%: 40,85 - 66,94], Spez.: 54,93 [CI 95%: 42,66 - 66,77]; NLR % G4 vs. Gesunde: Sens: 55,74% [CI 95%: 42,45 - 68,45], Spez.: 56,34% [CI 95%: 44,05 - 68,09];) (Abb. 10 und 11, Tab. 18 und 19)

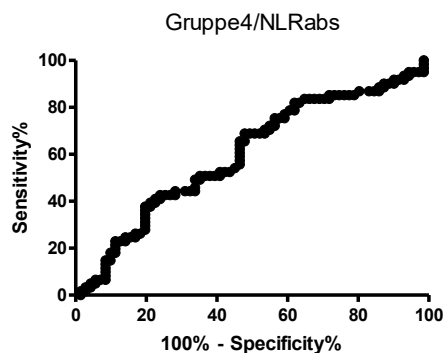


Abb. 10 Gruppe 4/NLR Abs. vs. Gesunde
AUC: 0,5996
p-Wert: 0,0489
Cut-off: >2,679

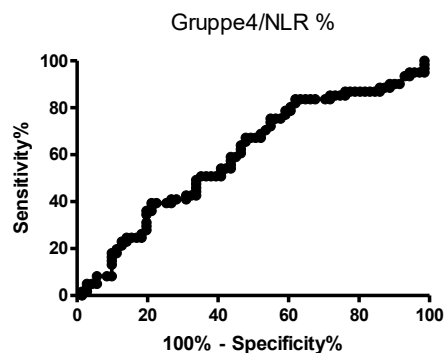


Abb. 11 Gruppe 4/NLR% vs. Gesunde
AUC: 0,5988
p-Wert: 0,0508
Cut-off: >2,659

Die ROC-Curve Analyse der NLR-Werte der Gruppe 5 im Vergleich zur den gesunden ProbandInnen hat einen Cutoff-Wert von >3,275 für NLR Abs. bzw. >3,342 für NLR % ergeben.

(NLR Abs. G5 vs. Gesunde: Sens.: 73,33% [CI 95%: 54,11 - 87,72], Spez.: 73,24 [CI 95%: 61,41 - 83,06]; NLR % G5 vs. Gesunde: Sens: 70,97% [CI 95%: 51,96 - 85,78], Spez.: 71,83% [CI 95%: 59,90 - 81,87];) (Abb. 12 und 13, Tab. 18 und 19)

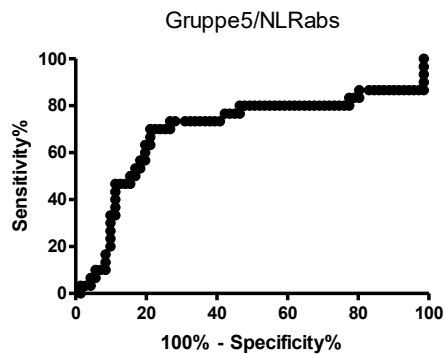


Abb. 12 Gruppe 5/NLR Abs. vs. Gesunde
AUC: 0,693
p-Wert: 0,0023
Cut-off: >3,275

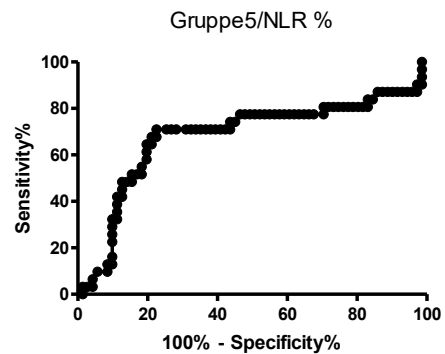


Abb. 13 Gruppe 5/NLR% vs. Gesunde
AUC: 0,6792
p-Wert: 0,0041
Cut-off: >3,342

NLR Abs.	AUC	P - Wert	Cut - Off	Sens. %	Spez. %
Gesunde vs. Gruppe 1	0,5993	0,0329	> 2.76	58,82	59,15
Gesunde vs. Gruppe 2	0,7083	<0,0001	> 3.162	67,19	67,61
Gesunde vs. Gruppe 3	0,7307	<0,0001	> 3.191	69,15	69,01
Gesunde vs. Gruppe 4	0,5996	0,0489	> 2.679	54,1	54,93
Gesunde vs. Gruppe 5	0,693	0,0023	> 3.275	73,33	73,24

Tab. 11 ROC Analyse NLR Abs.

NLR %.	AUC	P - Wert	Cut - Off	Sens. %	Spez. %
Gesunde vs. Gruppe 1	0,6027	0,0275	> 2.75	58,82	57,75
Gesunde vs. Gruppe 2	0,7082	<0,0001	> 3.095	67,19	66,2
Gesunde vs. Gruppe 3	0,7269	<0,0001	> 3.219	67,02	67,61
Gesunde vs. Gruppe 4	0,5988	0,0508	> 2.659	55,74	56,34
Gesunde vs. Gruppe 5	0,6792	0,0041	> 3.342	70,97	71,83

Tab. 12 ROC Analyse NLR %

6.5 Vergleich Frauen vs. Männer (Gruppen)

Es wurden keine signifikante Unterschiede bezüglich der beiden Parametern NLR abs. und NLR % zwischen den weiblichen und männlichen ProbandInnen im Vergleich innerhalb der jeweiligen 5 Gruppen gefunden. (Abb. 14 – 23)

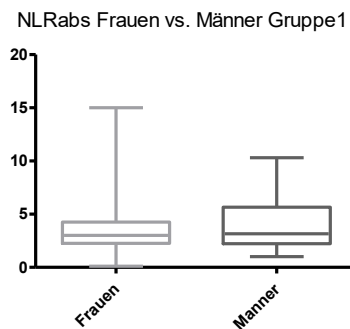


Abb. 14 NLR abs. Frauen vs. Männer Gruppe 1
p-Wert: 0,7857

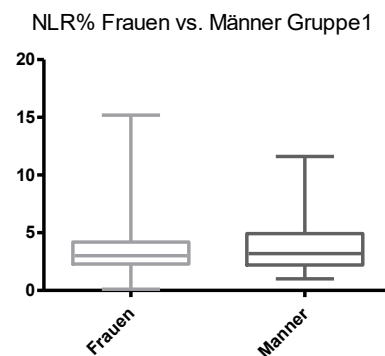


Abb. 15 NLR% Frauen vs- Männer Gruppe 1
p-Wert: 0,8689

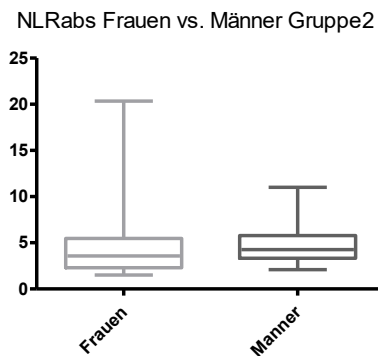


Abb. 16 NLR abs. Frauen vs. Männer Gruppe 2
p-Wert: 0,0819

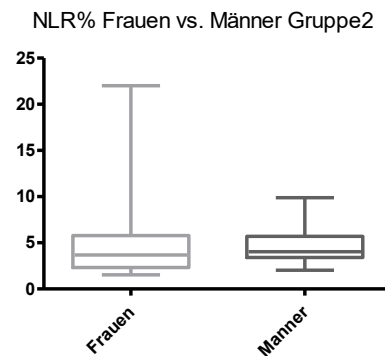


Abb. 17 NLR% Frauen vs. Männer Gruppe 2
p-Wert: 0,1473

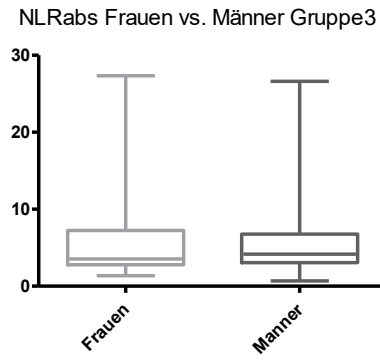


Abb. 18 NLR abs. Frauen vs. Männer Gruppe 3
p-Wert: 0,4778

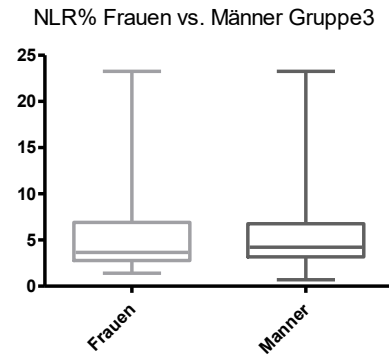


Abb. 19 NLR%. Frauen vs. Männer Gruppe 3
p-Wert: 0,4919

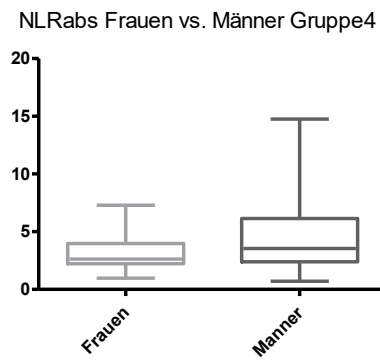


Abb. 20 NLR abs. Frauen vs. Männer Gruppe 4
p-Wert: 0,132

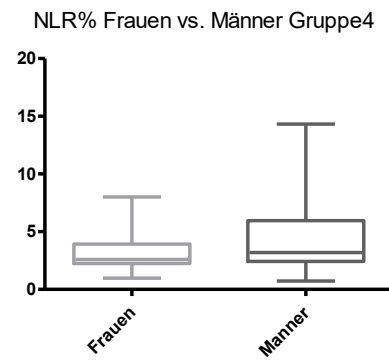


Abb. 21 NLR% Frauen vs. Männer Gruppe 4
p-Wert: 0,1283

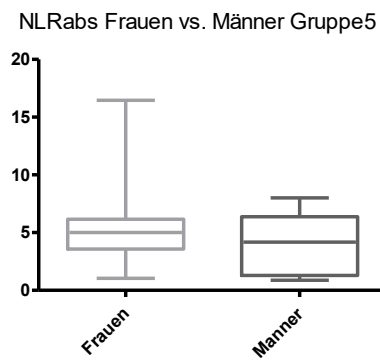


Abb. 22 NLR abs. Frauen vs. Männer Gruppe 5
p-Wert: 0,415

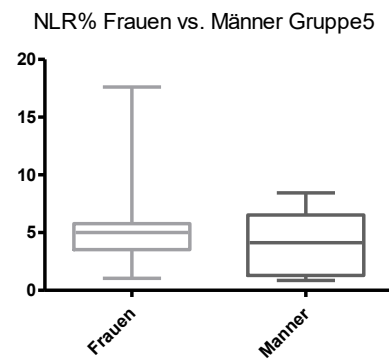


Abb. 23 NLR%. Frauen vs. Männer Gruppe 5
p-Wert: 0,5027

6.5.1 Vergleich Frauen vs. Männer (Gesamtkollektiv)

Auch im Gesamtkollektiv wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der beiden Parametern NLR abs. und NLR % zwischen den weiblichen und männlichen ProbandInnen gefunden. (Abb. 24 und 25)

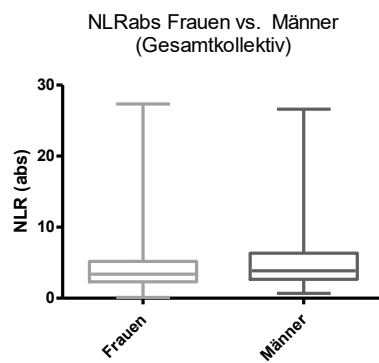


Abb. 24 NLR abs. Frauen vs. Männer (Gesamtkollektiv)
p-Wert: 0,0797

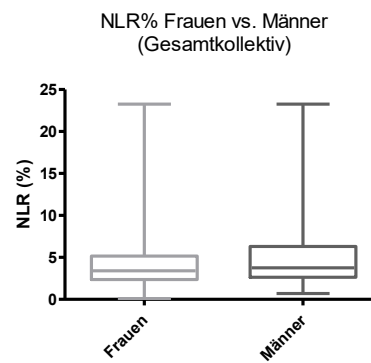


Abb. 25 NLR% Frauen vs- Männer (Gesamtkollektiv)
p-Wert: 0,1129

7 Diskussion

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden insgesamt 336 an pulmonaler Hypertonie erkrankte Personen inkludiert und deren hämodynamische Werte des Rechtsherzkatheters und die NLR analysiert und verglichen. Zudem wurde auch die NLR von 71 gesunden ProbandInnen als Vergleich herangezogen.

Auf die Frage hin, ob es Unterschiede der NLR zwischen den verschiedenen Gruppen und auch den gesunden ProbandInnen gibt, sind wir zu folgendem Ergebnis gekommen:

Es konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich einer erhöhten NLR zwischen den gesunden ProbandInnen ($3,3 \pm 2,7$) und der Gruppen 2 ($4,6 \pm 3$), 3 ($5,5 \pm 4,6$) und 5 ($4,8 \pm 3$) gefunden werden. Zwischen Gruppe 3 und 1 ($3,7 \pm 2,4$) und Gruppe 3 und 4 ($3,8 \pm 2,5$) konnten ebenso signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Dieser Vergleich wurde mit NLR Absolutwerten und gerundeten Prozentwerten angestellt, wobei sich diese Werte nur im Geringsten unterschieden haben. Demnach werden in der Diskussion aufgrund besserer Lesbarkeit nur die Absolutwerte angeführt und besprochen.

Die NLR ist zur Zeit Bestandteil vieler Studien und Forschungen. Sie scheint eine wichtige Rolle bei systemischen und Autoimmunerkrankungen zu spielen. Ein hoher NLR-Wert scheint mit einer fortgeschrittenen, schwereren Verlaufsform assoziiert zu sein und dient oft als prognostischer Marker für das Outcome und auch für die Mortalitätsrate der PatientInnen. Dazu zählen z.B. Psoriasis (57), idiopathische Steatohepatitis (58) und auch Mycosis fungoides (61). Auch bei vielen Tumorarten scheint die NLR eine prognostische Rolle zu spielen. Dazu zählen z.B. Mammakarzinom (60), Colorectales Karzinom (63), Gallenwegstumore (64) und hämatologische Erkrankungen wie das B-Zell Lymphom (59). Insgesamt lässt sich vermuten, dass die NLR unspezifisch bei systemischen Erkrankungen ansteigt. Auch in Bezug auf die pulmonale Hypertonie gibt es einige Studien, welche sich mit der NLR befasst haben. (66–70)

In unserer Studie lässt sich beobachten, dass sich die Gruppen untereinander und auch gegenüber den Gesunden ProbandInnen bezüglich der Höhe der NLR unterscheiden.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass der pulmonalen Hypertonie verschiedener Gruppen auch verschiedene Krankheiten zugrunde liegen.

Die NLR ist in unserer Studie bei PatientInnen der Gruppe 3 (pulmonaler Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie) am Höchsten. In den Gruppen 1 und 4, also der Gruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) und der Gruppe der chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie gibt es bezüglich der NLR keinen signifikanten Unterschied zu den gesunden ProbandInnen. Eine PH aufgrund linkskardialer Erkrankung (Gruppe 2) bzw. aufgrund einer Lungenerkrankung (Gruppe3) geht laut den erfassten Daten mit einem erhöhten NLR-Wert einher. Das Ergebnis der Gruppe 3 deckt sich auch mit zwei Studien, welche sich mit NLR und PH-PatientInnen aus dieser Gruppe beschäftigt haben (69,70). Im Rahmen zweier Studien wurden aber auch signifikant erhöhte NLR-Werte in Gruppe 1 der PH gefunden. Jedoch wird auch in denselben beschrieben, dass die NLR alleine im Endeffekt kein unabhängiger (Mortalitäts)Prädiktor ist (66,68).

Hinsichtlich der Gruppe 4 besteht ein Zusammenhang zwischen Erhöhung der NLR und der postoperativen Sterblichkeit bei PatientInnen nach Endarteriektomie (67).

PatientInnen der Gruppe 3 leiden häufig an einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. In einer Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen NLR und der Mortalität bezüglich einer akut exazerbierten COPD (71).

In einer anderen Studie wurden auch Hinweise dazu gefunden, dass die NLR bei PatientInnen mit chronischer Herzkrankheit, somit PatientInnen aus Gruppe 2 laut der PH Guidelines, erhöht ist (72).

Auch in Gruppe 5, (PatientInnen mit PH aufgrund multifaktorieller Genese) unter denen auch hämatologische Krankheiten fallen, konnte in einer Studie aufgezeigt werden, dass eine erhöhte NLR auch mit einer schlechteren Überlebensprognose einhergeht (73).

Insgesamt gibt es in der Literatur, sowie auch in dieser Studie, für jede der 5 PH-Gruppen Hinweise darauf, dass eine erhöhte NLR mit dieser Erkrankung in Zusammenhang steht.

Im Rahmen der hämodynamischen Korrelationsanalyse wurden in der Gruppe 3 Zusammenhänge verschiedener Untersuchungswerte des Rechtsherzkatheters (ven. to2, PVR/SVR, VCS to2, HF, diast. BD) und den NLR-Werten gefunden.

In Gruppe 5 konnte ein Zusammenhang zwischen NLR und der Herzfrequenz sowie dem VCS to2 (Vol%) gefunden werden.

In den restlichen Gruppen, also 1,2 und 4, konnte keine Korrelationen nachgewiesen werden.

Wiederum fallen hier die Gruppen 3 und 5 auf, welche mehrere Zusammenhänge aufweisen.

Jedoch sind diese Zusammenhänge sehr schwach. Dadurch, dass die Gruppen bezüglich der klinisch wichtigen hämodynamischen Werte wie mPAP, Wedgedruck, PVR, CI und HZV keine Korrelation aufweisen, können wir keinen Zusammenhang erhöhter NLR-Werte und den, für PH typischen und relevanten Rechtsherzkatheterergebnissen feststellen. Man könnte noch einen Überlebensvergleich zwischen PatientInnen mit hohen und PatientInnen mit niederen NLR-Werten durchführen, welcher den Parametern eventuell eine klinische Relevanz zuschreiben könnte.

Die ROC-Curve-Analyse der NLR Absolutwerte (Cut off: $>2,76$) der Gruppe 1 hat mit einer Sensitivität von 58,8% und einer Spezifität von 59,2% keine klinisch relevante Aussagekraft zur Differenzierung zwischen PatientInnen mit und ohne PAH.

Die Gruppe 4 (Cut off: $>2,67$) schneidet in dieser Statistik hinsichtlich der NLR Absolutwerte mit einer Sensitivität von 45,1% bzw. einer Spezifität von 54,9% noch schlechter ab.

Die Unterschiede zu den jeweiligen gerundeten Prozentwerten sind auch in dieser statistischen Analyse vernachlässigbar gering und werden deshalb in der Diskussion nicht weiter ausgeführt.

Die Ergebnisse der Analysen der Gruppe 2, 3 und 5 hingegen, lassen einen Zusammenhang vermuten. Sie sind zwar mit Werten von 67,19%, 69,15% und 73,33% hinsichtlich der Sensitivität bzw. 67,61%, 69,01% und 73,24% hinsichtlich der Spezifität immer noch nicht klar Aussagekräftig, jedoch sind es die gleichen PatientInnengruppen, welche schon im Vergleich mit den gesunden ProbandInnen die höchsten NLR Werte aufwiesen.

In einer Studie über premature Ovarialinsuffizienz und der NLR als prognostischen Marker findet er ähnliche Werte anhand einer ROC Analyse (74). (Sensitivität: 75%, Spezifität: 46%)

Auch in einer Studie, welche die NLR auf ihren Wert als Entzündungsmarker bei Fibromyalgie hin untersucht, hat die ROC-Analyse nur eine Sensitivität von 75,7% bzw. eine Spezifität von 58% ergeben (75).

Die NLR wurde auch als Überlebensprädiktor bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas untersucht, wobei die Ergebnisse der ROC-Analyse ähnlich der anderen Studien bei einer Sensitivität von 71.4% und einer Spezifität von 76.5% lagen (76).

Bei der atopischen Dermatitis hingegen scheint die NLR eine hohe Sensitivität zu haben. In einer Studie bezüglich der Neurodermitis und der NLR als Biomarker ergab sich eine Sensitivität von 94,7% und eine Spezifität von 58,6% (77).

Die NLR scheint bei vielen verschiedensten Krankheiten anzusteigen, hat aber wenigen Erkrankungen als alleiniger Biomarker eine klinische Relevanz und Aussagekraft.

Da unsere PatientInnen der am ehesten auffälligen Gruppen (2,3 und auch 5) aber zusätzlich schwerwiegende Erkrankungen aufweisen und die pulmonale Hypertonie meist eine Folge dieser ist, lässt sich in dieser Studie nicht feststellen, ob die erhöhte Sensitivität und Spezifität anhand der NLR tatsächlich auf die pulmonale Hypertonie zurückführen lässt oder aber die NLR aufgrund der Grundkrankheit erhöht ist.

Limitationen:

Eine Limitierung dieser Studie ist die retrospektive Analyse.

Eine Überlebensanalyse und eine eventuell dadurch abgeleitete prognostische Relevanz der NLR wurde nicht durchgeführt, wäre aber ein sehr interessanter Ansatz für eine weiterführende Studie.

8 Conclusio

Erhöhte NLR Werte können ein Hinweis auf eine schwere systemische Erkrankung, auf Tumore, auf Autoimmunerkrankungen und unter anderem auch auf eine pulmonale Hypertonie sein. Im Bezug auf die PH und auch vielen anderen Erkrankungen hat die NLR alleine aber keine ausreichende Sensitivität und Spezifität. Deswegen sollte bei erhöhter NLR eine mögliche Erkrankung in Betracht gezogen werden und je nach Beschwerden oder Risikofaktoren dahingehend auch eine Abklärung erfolgen.

Literaturverzeichnis

1. Maron BA. Independence Day: Separating Right Ventricular Function From Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2345–7.
2. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):40S–47S.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
4. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):596–603.
5. 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 Sep 1;115(5):343–9.
6. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42–50.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):888–94.
8. Heresi GA, Minai OA, Tonelli AR, Hammel JP, Farha S, Parambil JG, et al. Clinical characterization and survival of patients with borderline elevation in pulmonary artery pressure. *Pulm Circ*. 2013 Dec;3(4):916–25.
9. Lau EMT, Godinas L, Sitbon O, Montani D, Savale L, Jaïs X, et al. Resting pulmonary artery pressure of 21–24 mmHg predicts abnormal exercise haemodynamics. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1436–44.
10. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34–41.
11. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257–64.

12. 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 May 1;173(9):1023–30.
13. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007 Jul;30(1):104–9.
14. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007 Mar;28(1):233–241, x.
15. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(19):2451–96.
16. Seeger W, Adir Y, Barberà J, Champion H, Coghlan J, Cottin V, De Marco T, Galiè N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran M, Simonneau G, Wells AU, Vachiéry JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(Suppl):D109–D116.
17. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013 Jun;41(6):1292–301.
18. Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005 Oct;26(4):586–93.
19. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig EA, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(Suppl):D13–D21.
20. Austin ED, Loyd JE. The Genetics of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res.* 2014 Jun 20;115(1):189–202.
21. Antigny F, Hautefort A, Meloche J, Belacel-Ouari M, Manoury B, Rucker-Martin C, et al. Potassium Channel Subfamily K Member 3 (KCNK3) Contributes to the Development of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2016 Apr 5;133(14):1371–85.
22. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):351–61.
23. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2014 Jan;46(1):65–9.
24. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet A-S, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003 Oct 14;108(15):1839–44.

25. M.M. Hoeper · H.A. Ghofrani · M. Gorenflo · E. Grünig · S. Rosenkranz ·, D. Schranz, 1, Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, 2, Abteilung Pneumologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, et al. http://leitlinien.dgk.org/files/2010_Leitlinie_pulmonale_Hypertonie.pdf.
26. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 Dec 28;11(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193419/>
27. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang M-B, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011 May;37(5):1096–103.
28. Sun P-Y, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao Q-H, He J, Yuan P, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012 Feb;141(2):374–80.
29. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013 Aug 10;167(3):669–76.
30. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):2300–5.
31. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216–23.
32. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*. 2017;12(2):61–73.
33. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004 Apr;23(4):637–48.
34. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2013 Dec;22(130):526–34.
35. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 19;48(12):2546–52.
36. Jing Z-C, Jiang X, Han Z-Y, Xu X-Q, Wang Y, Wu Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Jun;33(6):1354–60.
37. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3105–11.
38. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov;5(6):463–6.

39. Foris V, Kovacs G, Tscherner M, Olschewski A, Olschewski H. Biomarkers in pulmonary hypertension: what do we know? *Chest*. 2013 Jul;144(1):274–83.
40. Morice AH, Pepke-Zaba J, Brown MJ, Thomas PS, Higenbottam TW. Atrial natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1990 Sep;3(8):910–3.
41. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jaïs X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35(6):1286–93.
42. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijałkowska 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 Aug 19;108(7):844–8.
43. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000 Jan;117(1):19–24.
44. Heresi GA, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik RA. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):661–8.
45. Pugh ME, Robbins IM, Rice TW, West J, Newman JH, Hemnes AR. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2011 Aug;30(8):904–11.
46. Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S, Tani T, Narita H, Kimura G. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2010 Apr 22;10:22.
47. Cracowski J-L, Degano B, Chabot F, Labarère J, Schwedhelm E, Monneret D, et al. Independent association of urinary F2-isoprostanes with survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012 Oct;142(4):869–76.
48. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Nakanishi N. Increase in thrombomodulin concentrations after pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1305–11.
49. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):372–6.
50. Allanore Y, Borderie D, Meune C, Lemaréchal H, Weber S, Ekindjian OG, et al. Increased plasma soluble CD40 ligand concentrations in systemic sclerosis and association with pulmonary arterial hypertension and digital ulcers. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):481–3.
51. Otterdal K, Andreassen AK, Yndestad A, Oie E, Sandberg WJ, Dahl CP, et al. Raised LIGHT levels in pulmonary arterial hypertension: potential role in thrombus formation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 15;177(2):202–7.

52. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010 Aug 31;122(9):920–7.
53. Selimovic N, Bergh C-H, Andersson B, Sakiniene E, Carlsten H, Rundqvist B. Growth factors and interleukin-6 across the lung circulation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):662–8.
54. Lorenzen JM, Nickel N, Krämer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011 May;139(5):1010–7.
55. Meadows CA, Risbano MG, Zhang L, Geraci MW, Tuder RM, Collier DH, et al. Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011 May;139(5):994–1002.
56. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Sep 1;178(5):534–41.
57. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Sep;33(3):223–7.
58. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA-R, Yerian L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2012 Feb;32(2):297–302.
59. Annibaldi O, Hohaus S, Tomarchio V, Borza PA, Cantonetti M, Battistini R, et al. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio (N/L) Is a Prognostic Marker in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Prospective Study from the Lazio Lymphoma Registry. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):3050–3050.
60. Xu J, Ni C, Ma C, Zhang L, Jing X, Li C, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2017 Feb 28;
61. Cengiz FP, Emiroglu N, Ozkaya DB, Bahali AG, Su O, Onsun N. Prognostic Evaluation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Mycosis Fungoides. *Ann Clin Lab Sci*. 2017 Jan;47(1):25–8.
62. Liu X, He L, Han J, Wang L, Li M, Jiang Y, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio and T lymphocytes with the pathogenesis and progression of HBV-associated primary liver cancer. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170605.
63. Tsai P-L, Su W-J, Leung W-H, Lai C-T, Liu C-K. Neutrophil-lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016 Jun;12(2):582–9.
64. Favilla V, Castelli T, Urzì D, Reale G, Privitera S, Salici A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, a biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: a single-

- institutional longitudinal study. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2016 Aug;42(4):685–93.
65. Yıldız A, Kaya H, Ertaş F, Oylumlu M, Bilik MZ, Yüksel M, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and pulmonary arterial hypertension. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. 2013 Oct;41(7):604–9.
 66. Özpelit E, Akdeniz B, Özpelit ME, Tas S, Bozkurt S, Tertemiz KC, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pulmonary arterial hypertension. *J Int Med Res*. 2015 Oct;43(5):661–71.
 67. Yanartas M, Kalkan ME, Arslan A, Tas SG, Koksall C, Bekiroglu N, et al. Neutrophil/Lymphocyte Ratio Can Predict Postoperative Mortality in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2015;21(3):229–35.
 68. Harbaum L, Baaske KM, Simon M, Oqueka T, Sinning C, Glatzel A, et al. Exploratory analysis of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2017 Apr 26;17(1):72.
 69. Mirsaeidi M, Mortaz E, Omar HR, Camporesi EM, Sweiss N. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis Patients. *Tanaffos*. 2016;15(1):44–7.
 70. Altintas N, Çetinoğlu E, Yuceege M, Acet AN, Ursavas A, Firat H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea; a multi center, retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Sep;19(17):3234–40.
 71. Rahimirad S, Ghaffary MR, Rahimirad MH, Rashidi F. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Ve Toraks*. 2017 Mar;65(1):25–31.
 72. Argan O, Ural D, Kozdag G, Sahin T, Bozyel S, Aktas M, et al. Associations Between Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction in Chronic Heart Failure. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2016 Dec 5;22:4765–72.
 73. Wongrakpanich S, George G, Chaiwatcharayut W, Biso S, Candelario N, Mittal V, et al. The Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Lab Anal*. 2016 Nov;30(6):1208–13.
 74. İlhan G, Atmaca FFV, Altan E, Zebitay AG, Sozen H, Akyol H, et al. Evaluation of Neutrophil–Lymphocyte Ratio, Platelet–Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width–Platelet Ratio for Diagnosis of Premature Ovarian Insufficiency. *J Fam Reprod Health*. 2016 Dec;10(4):211–6.
 75. Aktürk S, Büyükavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2017 May 2;

76. Luo G, Liu C, Cheng H, Jin K, Guo M, Lu Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. 2017 Apr;13(4):2454–8.
77. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2017 Mar 17;23:1340–6.
78. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164–72.

