

Diplomarbeit

**Die Relevanz der  
Erythrozytenverteilungsbreite und ihre  
Geschlechtsverteilung bei PatientInnen  
mit chronischen Lungenerkrankungen  
mit oder ohne pulmonaler Hypertonie-  
retrospektive Studie**

eingereicht von

**Stefan Kormann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Pulmonologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gabor Kovacs &  
Dr.-medic PhD Foris Vasile**

Graz, am 19.10.2017

### *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 19.10.2017*

*Stefan Kormann eh.*

## **Vorwort**

Die vorliegende Diplomarbeit entstand im Rahmen meines Humanmedizin-Studiums an der Medizinischen Universität Graz. Während einer Lehrveranstaltung wurde meine Aufmerksamkeit auf dieses Thema gelenkt. Nach einer 4-wöchigen Famulatur an der Pulmologie, sowohl auf Station als auch in der Ambulanz, bekam ich einen guten Einblick in die Materie. Das Team der Pulmologie des LKH Graz beschäftigt sich aktuell intensiv mit der Forschung nach Biomarkern, welche im klinischen Alltag Anwendung finden sollen. Das Ziel der Forschung besteht darin, weniger invasive Messungen und Untersuchungen durchführen zu müssen um prognostische und therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Inspiriert durch die Famulatur und den Gedanken, in der Forschung an Biomarkern Erkenntnisse mit Neuheitswert erforschen zu können, entschloss ich mich dazu meine Diplomarbeit in diesem Bereich zu schreiben.

## Danksagung

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

Zuerst gebührt mein Dank Dr.Vasile Foris, der meine Diplomarbeit betreut hat und meine erste Ansprechperson über den gesamten Zeitraum der Erstellung der Arbeit war. Für all die Hilfestellungen und Anregungen möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich Priv.Doiz.Dr. Gabor Kovacs danken, der mein Hauptbetreuer und zweiter Ansprechpartner in jeglichen Anliegen war.

Ein weiterer Dank gebührt Univ.Prof.Dr. Horst Olschewski, der mich in seiner Lehrveranstaltung zu der Wahl dieses Themas inspiriert hat.

Dem gesamten Team der Pulmologie Graz möchte ich für die Zusammenarbeit während der Anfangszeit danken, besonderer Dank auch an Mag. Dr. Daniela Kleinschek für die Hilfestellung bei organisatorischen Angelegenheiten.

Meinen Freund/innen danke ich besonders für den starken emotionalen Rückhalt über die Dauer meines gesamten Studiums. Insbesondere Sandra , die mich nicht nur emotional sondern auch bei statistischen Fragestellungen unterstützt hat.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) ist ein errechneter Laborparameter, welcher die Größenverteilung der Erythrozyten widerspiegelt. Sie wird in Prozent angegeben und weist bei Gesunden Werte zwischen 11,5-14,5 % auf. Die Erhöhung der RDW wurde bei mehreren chronischen Erkrankungen nachgewiesen und mit einer eingeschränkten Prognose assoziiert.

**Material/Methoden:** In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden RDW-Werte von PatientInnen der Pulmonologie der Medizinischen Universität Graz im Zeitraum von 2005 bis 2016 erhoben. Bei allen eingeschlossenen PatientInnen bestand Verdacht auf eine Lungenerkrankung (LE) und eine pulmonale Hypertonie (PH), weshalb eine RHK-Untersuchung und eine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt wurden. Anhand der Ergebnisse wurde das PatientInnenkollektiv in drei Gruppen unterteilt: PatientInnen mit LE und PH (LE-PH: 97 Personen), PatientInnen mit LE ohne PH (LE-noPH: 190 Personen) und PatientInnen ohne LE oder PH als Kontrollgruppe (Kontrollen: 183 Personen). Unter den PatientInnen mit LE wurde zwischen restriktiver Ventilationsstörung ( $TLC \leq 80\%$  des Sollwertes), obstruktiver Ventilationsstörung ( $FEV_1/FVC \leq 70\%$ ) und Diffusionsstörung ( $DLCOC_{SB} \leq 80\%$  des Sollwertes) unterschieden.

Ziel der Studie war, die RDW-Werte der drei Gruppen zu vergleichen und Korrelationen zwischen RDW und Laborparametern (Blutbild, Elektrolyte, Gerinnungsparameter, Nierenwerte), der Lungenfunktion, sowie der pulmonalen Hämodynamik und dem Nikotinkonsum zu untersuchen. Abschließend wurde untersucht ob ein Unterschied der RDW zwischen Männern und Frauen besteht.

**Ergebnisse:** Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den RDW-Werten der drei Gruppen ( $p=0.002$ ) vor. LE-PH PatientInnen (RDW=15.0% Median) hatten höhere RDW Werte, als LE-noPH PatientInnen (RDW=14.2 Median;  $p=0.019$ ) und Kontrollen (RDW=13.9 Median;  $p=0.001$ ).

Unter LE-PH PatientInnen hatten RaucherInnen höhere RDW-Werte als NichtraucherInnen (Median: 15.8% vs 14.3%;  $p=0.02$ ).

RDW korrelierte im Gesamtkollektiv ( $p<0.001$ ;  $R= -0.320$ ), bei LE-noPH PatientInnen ( $p<0.001$ ;  $R= -0.427$ ) und in der Kontrollgruppe ( $p<0.001$ ;  $R= -0.311$ ) mit dem Serumalbumin und mit dem Hämoglobin (alle  $p<0.001$ ;  $R= -0.387$ ;  $-0.485$ ;  $-0.605$ ). RDW korrelierte auch mit der DLCO ( $p<0.001$ ;  $R= 0.196$ ) sowie mit der

FVC ( $p=0.001$ ;  $R= -0.158$ ) im Gesamtkollektiv. Zwischen RDW-Werten bei Männern und Frauen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

**Conclusio:** PatientInnen mit LE und PH hatten signifikant höhere RDW Werte als PatientInnen mit LE aber ohne PH und Personen ohne PH oder Lungenerkrankungen. Obwohl keine klinisch relevanten Zusammenhänge zwischen den hämodynamischen Parametern und RDW bei PatientInnen mit LE nachgewiesen wurden, bleibt RDW ein einfach bestimmbarer Marker, welcher in der Diagnose einer PH bei Lungenerkrankungen eine Rolle spielen könnte.

## Abstract

**Introduction:** Red Cell Distribution Width (RDW) is a calculated laboratory parameter, which represents the distribution of the size of the erythrocytes. In healthy people, it has a range from 11.5-14.5%. The increase of RDW has shown to be associated with several chronic diseases and a poor prognosis.

**Material/Methods:** In this retrospective data analysis, baseline-RDW-levels of patients from the department of pulmonology of the Medical University Graz in the period from 2005 to 2016 were collected. All the included patients were suspected to suffer from a lung disease (LD) and pulmonary hypertension (PH) and underwent therefore right-heart catheterization and pulmonary function diagnostics. Based on the results of these investigations, the cohort was divided in three groups: Patients with LD and PH (LE-PH: 97 patients), patients with LD without PH (LE-noPH: 190 patients) and patients without LD or PH (Control: 183 patients) serving as a control group. Patients with LD contained patients with obstructive respiratory disorders ( $FEV_1/FVC \leq 70\%$ ), restrictive respiratory disorders ( $TLC \leq 80\%$  predicted) and diffusion disorders ( $DLCOC_{SB} \leq 80\%$  predicted).

With this study we aimed to compare RDW between the three groups and to investigate correlations between RDW and laboratory parameters (full blood count, electrolytes, coagulation parameters, kidney function), lung function as well as the pulmonary hemodynamics and the nicotine consumption. Additionally it was observed if there was a difference in RDW between women and men.

**Results:** There was a significant difference of RDW between the three groups ( $p=0.002$ ). Patients with LD and PH (RDW=15.0% median) showed higher baseline-RDW-levels than patients with LD without PH (RDW=14.2 median;  $p=0.019$ ) and the control group (RDW=13.9 median;  $p=0.001$ ).

Smokers showed significantly higher baseline-RDW-levels than non-smokers in patients with LD and PH (median: 15.8% vs 14.3%;  $p=0.02$ ).

RDW correlated in the whole cohort ( $p<0.001$ ;  $R= -0.320$ ), in patients with LD without PH ( $p<0.001$ ;  $R= -0.427$ ) and the control group ( $p<0.001$ ;  $R= -0.311$ ) with serum albumin as well as hemoglobin (all  $p<0.001$ ;  $R= -0.387$ ;  $-0.485$ ;  $-0.605$ ). RDW also correlated with DLCO ( $p<0.001$ ;  $R= 0.196$ ) and FVC ( $p=0.001$ ;  $R= -$

0.158) in the whole cohort. RDW did not show significant differences between men and women.

**Conclusion:** Patients with LD and PH showed significantly higher baseline RDW than patients with LD without PH and people without LD or PH. Although there were not shown any significant correlations between hemodynamic parameters and RDW in patients with LD, RDW remains a marker, which is easy to evaluate and may play a role in the diagnosis of PH in patients with lung disease.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1) Einleitung</b>	S. 1-2
<b>2) Theoretischer Teil</b>	S. 3-33
<b>2.1) Interstitielle Lungenerkrankungen, im Speziellen die idiopathische Lungenfibrose</b>	S. 3-8
2.1.1 Allgemeines	S. 3
2.1.2 Klinik	S. 3-4
2.1.3 Epidemiologie	S. 4
2.1.4 Ätiologie	S. 4-5
2.1.5 Pathogenese	S. 5
2.1.6 Diagnose	S. 5-6
2.1.7 Therapie	S. 7-8
2.1.8 Verlaufsformen/ Akute Exazerbation/ Prognose	S. 8
<b>2.2) Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</b>	S. 8-21
2.2.1 Allgemeines/ Klinik	S. 8-9
2.2.2 Epidemiologie/ Risikofaktoren	S. 9-10
2.2.3 Pathogenese	S. 10-11
2.2.4 Diagnose	S. 11-12
2.2.5 Schweregradeinteilung (nach GOLD Leitlinie 2017)	S. 12-14
2.2.6 Prognose der COPD	S. 14-15
2.2.7 Therapie	S. 15-18
2.2.7.1) Pharmakolog. Therapie der stabilen COPD	S.15-16
2.2.7.2) Nicht-pharmakologische Therapie	S. 16-18
2.2.7.3) Chirurgische Therapie bei Emphysemen	S. 18
2.2.8) Exazerbationen	S. 19-21
2.2.8.1) Allgemeines/ Klinik	S. 19
2.2.8.2) Erreger und Diagnostik der AECOPD	S. 19-20
2.2.8.3) Therapie der AECOPD	S. 20
2.2.8.4) Prävention von Exazerbationen	S. 20

2.2.8.5) Prognose der AECOPD	S. 20-21
<b>2.3) Pulmonale Hypertonie (PH)</b>	S. 21-27
2.3.1) Allgemeines/ Definition	S. 21
2.3.2) Klassifikationen	S. 21-22
2.3.3) Epidemiologie/ Risikofaktoren	S. 22
2.3.4) Diagnose	S. 22-26
2.3.5) Gruppe 3: PH mit zugrunde liegender Lungenerkrankung/ oder Hypoxie	S. 26-27
2.3.5.1) Hämodynamische Einteilung	S. 27
2.3.5.2) Diagnose	S. 27
2.3.5.3) Therapie	S. 27
<b>2.4) Biomarker in der Pulmologie</b>	S. 28-33
2.4.1) Beispiele für Biomarker in der Pulmologie	S. 28-29
2.4.2) RDW	S. 29-30
2.4.2.1) RDW in Zusammenhang mit IPAH	S. 30-31
2.4.2.2) RDW in Zusammenhang mit PAE	S. 31-32
2.4.2.3) RDW in Zusammenhang mit IPF	S. 32-33
<b>3) Fragestellungen</b>	S. 33
<b>4) Material/ Methoden</b>	S. 33-36
<b>5) Deskriptive Statistik des Kollektivs</b>	S. 36-41
5.1) Deskriptive Statistik mit Trennung der Geschlechter	S. 42-44
<b>6) Ergebnisse</b>	S. 44-64
<b>6.1) Können wir in unserem Kollektiv mit Lungenerkrankungen und PH eine pathologische RDW gegenüber PatientInnen mit Lungenerkrankungen ohne PH bzw. PatientInnen ohne Lungenerkrankungen oder PH nachweisen?</b>	S. 44-48

6.1.1) Statistischer Vergleich der 3 Gruppen anhand der RDW	S. 44-45
6.1.2) Statistischer Vergleich der Gruppe LE-PH und der Gruppe LE-noPH anhand der Einteilung: Restriktive Ventilationsstörung, obstruktive Ventilationsstörung, Diffusionsstörung	S. 45-47
6.1.3) Gruppe LE-PH: Analyse der Subgruppen	S. 47-48
<b>6.2) Zeigt RDW bei PatientInnen mit Lungenerkrankungen eine Korrelation mit klinisch bzw. prognostisch relevanten Parametern?</b>	S. 48-64
6.2.1) Gesamtkollektiv Korrelationen	S. 51-55
6.2.2) Gruppe LE-PH Korrelationen	S. 55-59
6.2.3) Gruppe LE-noPH Korrelationen	S. 60-61
6.2.4) Kontrollgruppe Korrelationen	S. 62-64
<b>6.3) Zeigt RDW einen Unterschied zwischen Frauen und Männern mit Lungenerkrankungen?</b>	S. 64-65
<b>7) Diskussion</b>	S. 66-71
<b>8) Conclusion</b>	S. 72
<b>9) Literaturverzeichnis</b>	S. 73-74

## Glossar und Abkürzungen

Akute Exazerbation einer COPD = AECOPD

Arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck = art.  $p\text{CO}_2$

Arterieller Sauerstoff-Partialdruck = art.  $p\text{O}_2$

Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz =  $\text{AVDO}_2$

Atriales natriuretisches Peptid = ANP

Blutdruck = RR

Blutgasanalyse = BGA

Brain natriuretic peptide = BNP

Broncho-alveoläre Lavage = BAL

C-reaktives Protein = CRP

Calcium-Kanal-Blockern = CCB

Cardiac Index = CI

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung = COPD

Chronische Thrombo-embolische Pulmonale Hypertonie = CTEPH

COPD Assessment Test = CAT

COPD Control Questionnaire = CCQ

Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid = DLCO

Elektrokardiogramm = EKG

Endoplasmatischen Retikulums = ER

Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points =  
ECLIPSE

Forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde = FEV1

Glomeruläre Filtrationsrate = GFR

Growth differentiation factor 15 = GDF-15

Herzfrequenz = HF

Herzminutenvolumen = HMV

High resolution computer tomography = HRCT

Idiopathische pulmonale Fibrose = IPF

Interleukin 6 = IL-6

International Normalized Ratio = INR

Kombinierte Lungenfibrose mit Emphysemen = CPFE

Langzeit-Sauerstoff-Therapie = LTOT  
Long-acting Beta-Rezeptor-Agonist = LABA  
Long-acting Muscarinrezeptor-Antagonist = LAMA  
Lungenerkrankung = LE  
Lungentransplantation = LTX  
Lungenvolumsreduktion = LVRS  
Mittlerer pulmonal-arterieller Druck = mean PAP  
Mittlerer systemisch-arterieller Druck = mean SAP  
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)  
N-terminale Fragment des Brain natriuretic peptides = NT-proBNP  
New York Heart Association = NYHA  
Nicht- invasive Beatmung = NIV  
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom = OSAS  
Packyears = PY  
Procalcitonin = PCT  
Procalcitonin = PCT  
Pulmonal-arterielle Hypertonie = PAH  
Pulmonal-arteriellen Wedge Druck = PAWP  
Pulmonal-arterieller Druck = PAP  
Pulmonal-arterieller Druck = PAP  
Pulmonal-arterieller Mitteldruck = PAPm  
Pulmonal-vaskulärer Widerstands-Index = PVRI  
Pulmonalarterienembolie = PAE  
Pulmonale Hypertonie = PH  
Pulmonaler Gefäßwiderstand = PVR  
Pulmonaler Gefäßwiderstand = PVR  
Rechts-atrialer Druck = RAP  
Rechtsherzkatheter = RHK  
Residualvolumen = RV  
Stickstoffmonoxid = NO  
Systemisch-vaskulärer Widerstands-Index = SVRI  
Systemischer Gefäßwiderstand = SVR  
Tiffeneau-Index = FEV1/FVC  
Totale Lungenkapazität = TLC

Totale Lungenkapazität = TLC

Totaler Gefäßwiderstand = TPR

Trikuspidalklappenregurgitation = TRV

Usual interstitial pneumonia-Muster = UIP-Muster

Vena Cava inferior = VCI

Zentralvenöser Druck= Rechtsatrialer Druck = CVP=RAP

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	3 Gruppen - Verteilung
Abbildung 2	3 Gruppen der Lungenerkrankungen
Abbildung 3	RDW-Vergleich der 3 Gruppen
Abbildung 4	RDW (LE-PH, LE-noPH) mit obstruktiver Ventilationsstörung
Abbildung 5	RDW (LE-PH, LE-noPH) Diffusionsstörung
Abbildung 6	Subgruppen der Gruppe LE-PH
Abbildung 7	Gesamtkollektiv Korrelation: RDW & Hämoglobin
Abbildung 8	Gesamtkollektiv Korrelation: RDW & Serumalbumin
Abbildung 9	Gesamtkollektiv Korrelation: RDW & Serumbilirubin
Abbildung 10	Gesamtkollektiv Korrelation: RDW & NTproBNP
Abbildung 11	Gesamtkollektiv Korrelation: RDW & FVC
Abbildung 12	Gesamtkollektiv Korrelation: RDW & FEV1
Abbildung 13	Gesamtkollektiv Korrelation: RDW & DLCOcSB
Abbildung 14	Gesamtkollektiv Korrelation: RDW & DLCOcVA
Abbildung 15	Gruppe LE-PH: Raucherstatus (ja, nein, quit)
Abbildung 16	Gruppe LE-PH Korrelation: RDW & Nikotin quit seit
Abbildung 17	Gruppe LE-noPH Korrelation: RDW & Serumalbumin
Abbildung 18	Gruppe LE-noPH Korrelation: RDW & Hämoglobin
Abbildung 19	Gruppe LE-noPH Korrelation: RDW & NT-proBNP
Abbildung 20	Kontrollgruppe Korrelation: RDW & Hämoglobin
Abbildung 21	Kontrollgruppe Korrelation: RDW & Serumalbumin
Abbildung 22	Kontrollgruppe Korrelation: RDW & Serumbilirubin
Abbildung 23	RDW-Vergleich der 3 Gruppen (Frauen)
Abbildung 24	RDW-Vergleich der 3 Gruppen (Männer)

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Rechtsherz-Katheter-Werte
Tabelle 2	PatientInnen-Charakteristika Gesamt (1)
Tabelle 3	PatientInnen-Charakteristika Gesamt (2)
Tabelle 4	PatientInnen-Charakteristika der 3 Gruppen
Tabelle 5	RDW-Vergleich der Gruppen mit Trennung der Geschlechter
Tabelle 6	Korrelationen mit RDW (Gesamtkollektiv, Kontrollgruppe)
Tabelle 7	Korrelationen mit RDW (LE-PH, LE-noPH)
Tabelle 8	Korrelationen der RDW mit RHK-Werten (LE-PH)

# 1 Einleitung

Biomarker spielen heutzutage in der Diagnostik und der Therapie vieler Erkrankungen eine sehr wichtige Rolle, da sie einerseits kostengünstig und schnell verfügbar sind, andererseits eine optimale Alternative zu invasiver Diagnostik darstellen. Einige Biomarker wie das kardiale Troponin, das CRP oder das Prostata-spezifische Antigen (PSA) sind aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. In der Forschung beschäftigt man sich immer mehr mit der Suche nach neuen Biomarkern, weshalb man durchaus sagen kann, dass dieser Bereich einen wichtigen Teil der Zukunft der Medizin ausmachen wird.

Seit 2012 ist die RDW, die Erythrozytenverteilungsbreite in klinischer Verwendung. Die RDW ist ein Laborparameter, welcher die unterschiedliche Verteilungsgröße der Erythrozyten beschreibt. Dieser wird in Prozent angegeben und berechnet indem man die Standardabweichung des Volumens der Erythrozyten mit dem Faktor 100 multipliziert und durch das mittlere korpuskuläre Volumen dividiert. Die Erythrozytenverteilungsbreite hängt sowohl von der Dicke als auch vom Durchmesser der Erythrozyten ab und weist bei gesunden PatientInnen Werte zwischen 11.5-14.5 Prozent auf.

Wie bereits einige Studien gezeigt haben, spielt die RDW (Red Cell Distribution Width) bezüglich der Prognose mancher kardiopulmonaler Erkrankungen und einiger respiratorischer Erkrankungen eine wichtige Rolle. Die RDW erlaubt es beispielsweise bei der IPF, der IPAH und auch bei PatientInnen mit Pulmonalarterienembolie Aussagen zum Überleben, zum Schweregrad der Erkrankung sowie zur Stadieneinteilung und dadurch auch zum Therapieplan zu treffen.

Da Studien zum Zusammenhang der RDW und PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben und es aufgrund der Neuheit der RDW noch nicht viele Studien zu diesem Thema gibt, beschäftigt sich diese Studie insbesondere mit dem Zusammenhang zwischen RDW und chronischen Lungenerkrankungen mit oder ohne pulmonaler Hypertonie und deren Geschlechterverteilung.

Die primäre Intention war es, die PatientInnen des Kollektivs in Hinblick auf deren RDW-Ausgangswerte bei Erstvorstellung miteinander zu vergleichen. Alle PatientInnen des Kollektivs wurden aufgrund des Verdachts einer PH und einer

bestehenden Lungenerkrankung in der Ambulanz der Pulmonologie vorstellig. Bestätigte die Lungenfunktionsdiagnostik das Vorliegen einer Lungenerkrankung oder bestand trotz unauffälliger Lungenfunktion der Verdacht auf eine Lungenerkrankung wurde eine RHK-Untersuchung durchgeführt. Anhand der Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik und der RHK-Untersuchung wurde das Kollektiv in drei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe befinden sich PatientInnen mit Lungenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie (LE-PH: N=97), die zweite Gruppe beinhaltet PatientInnen mit Lungenerkrankungen ohne pulmonale Hypertonie (LE-noPH: N=190), bei der dritten Gruppe handelt es sich um eine Kontrollgruppe, bei der weder eine Lungenerkrankung noch eine PH nachgewiesen wurde (Kontrollen: N=183). Abgesehen davon wurden Korrelationen von RDW mit Laborparametern (Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte, Nierenparameter), Lungenfunktionsparametern, PatientInnen-Charakteristika und hämodynamischen Parametern der RHK-Untersuchung untersucht. Sowohl die Korrelationen des gesamten Kollektivs als auch die drei Untergruppen wurden untersucht. Die einzelnen Gruppen wurden im Hinblick auf das Geschlecht getrennt voneinander betrachtet um einen möglichen Unterschied zwischen Frauen und Männern feststellen zu können. Außerdem wurden die Ausgangs-RDW-Werte des Gesamtkollektivs und der einzelnen Gruppen anhand des Geschlechtes getrennt und verglichen. Im Rahmen einer weiteren Diplomarbeit wurde analysiert ob RDW ein zuverlässiger Prädiktor für die Mortalität sei.

## **2 Theoretischer Teil**

### **2.1 Interstitielle Lungenerkrankungen, im Speziellen die idiopathische Lungenfibrose**

#### **2.1.1 Allgemeines**

Interstitielle Lungenerkrankungen sind Bestandteil einer Gruppe inhomogener Krankheitsbilder, deren Gemeinsamkeit auf dem Krankheitsprozess im Interstitium der alveolo- kapillären Membran beruht. Diese Gruppe beinhaltet bis zu 150 Krankheiten, denen wiederum vier große Gruppen übergeordnet werden können: Erkrankungen bekannter Ursache, granulomatöse Erkrankungen, seltene Entitäten und idiopathische interstitielle Pneumonien. Innerhalb der zuletzt genannten Gruppe hat die Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) mit 60% den größten Anteil. (1)

Bei der IPF handelt es sich um eine chronische, progressive, irreversible und häufig tödliche Erkrankung unbekannter Ursache. Zumeist tritt diese Erkrankung bei PatientInnen mittleren und höheren Alters auf, beschränkt sich auf die Lungen und weist histologisch bzw. radiologisch ein typisches Muster einer interstitiellen Pneumonie auf. Histopathologische Bestandteile einer solchen sind heterogen. Neben subpleuralen und paraseptalen Arealen mit Fibrosen und Honigwabemuster findet sich gesundes Parenchym. Eventuell vorkommende entzündliche Bereiche sind schwach ausgeprägt und bestehen aus fleckigen lymphoplasmazytischen Infiltraten. Typische Veränderungen im HRCT (high-resolution computed tomography) sind charakterisiert durch retikuläre Trübungen und Traktionsbronchiektasen. Wegweisend für die Diagnose (mittels HR-CT) ist vor allem ein Honigwabemuster, welches sich als subpleuraler, zystischer Luftraum mit gut abgrenzbaren Wänden darstellt. (2)

#### **2.1.2 Klinik**

Häufig werden PatientInnen erst in fortgeschrittenen Stadien vorstellig, da die Symptome zumeist sehr unspezifisch sind. (3)

Typischerweise handelt es sich bei der IPF um PatientInnen mit chronischem Husten und Belastungsdyspnoe, die zumeist eine positive Raucheranamnese aufweisen. Auskultatorisch imponiert ein inspiratorisches Knisterrasseln an beiden Lungenbasen (Sklerosiphonie) und als Zeichen chronischer Hypoxämie findet man gehäuft Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel vor. (4)

Die Lungenfunktion ist zunächst unauffällig, verschlechtert sich jedoch solange, bis sich eine restriktive Ventilationsstörung entwickelt. Außerdem kommt es zu einer Abnahme der Diffusionskapazität der Lunge, welche sich in einem verminderten DLCO-Wert widerspiegelt. (3)

### **2.1.3 Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz**

Generell ist die IPF eine Krankheit des Alters, die zwischen der 6. und 7. Lebensdekade auftritt (4 alt) und sich häufiger bei Männern als bei Frauen manifestiert. Jährlich steigt die Inzidenz an und befindet sich zwischen 4,6 und 16,3/100.000, genauso wie die Prävalenz, die bei 13-20/100.000 liegt. Die wichtigsten Risikofaktoren, die die Entstehung einer IPF begünstigen, sind Zigarettenrauch und die Exposition zu Metall- und Holzstaub. Eine genetische Komponente der IPF kommt nur in etwa 0,5-3,7% der PatientInnen vor, betroffene Familien vererben die Erkrankung autosomal dominant, jedoch mit verringerter Penetranz. (2)

### **2.1.4 Ätiologie**

Wie der Name bereits impliziert, ist die Ursache der IPF derzeit unbekannt.

Erwiesen ist jedoch, dass Zigarettenrauch ein Risikofaktor für die Entstehung einer IPF ist. Des Weiteren diskutiert man die gastroösophageale Refluxkrankheit als Risikofaktor und es wird vermutet, dass Virusinfektionen, insbesondere Herpesviridae, als Modulatoren für den Krankheitsverlauf gelten können. (3)

Die Ursache der sporadischen Fälle ist jedoch unklar. Neue Untersuchungen von Lungenbiopsien haben gezeigt, dass es bei PatientInnen mit IPF zu vermehrter Apoptose von Alveolarepithel-Typ-2-Zellen kommt. (3)

Ursache dafür könnte die maladaptive Stressantwort des Endoplasmatischen Retikulums(ER) sein. Diese ist ursprünglich eine Schutzreaktion der Zelle, die bei Faltungsfehlern von Proteinen zu vermehrter Apoptose führt. Reicht diese nicht mehr aus um Schädigungen zu beseitigen, kommt es zur überschießenden oder auch maladaptiven Stressantwort des ER, die mit einem erhöhtem Anfall proapoptotischen Materials einhergeht. Zusätzlich zur epithelialen Schädigung kommt es zu einer gestörten Wundheilungsreaktion die eine erhebliche Fibroblastenproliferation verursacht. (3)

### **2.1.5 Pathogenese**

Es ist bekannt, dass chronisch ablaufende Entzündungsprozesse eine zentrale Rolle in der Entstehung von Fibrose spielen. Aufgrund des fehlenden Ansprechens auf anti-inflammatorische Therapie bei IPF-PatientInnen, wurde deutlich, dass es noch weitere Ursachen für die Entstehung einer IPF geben musste. Weitere Untersuchungen zeigten, dass ein epithel-abhängiger, Fibroblasten-aktivierender Prozess Teil der Ursache ist. Zwei Aspekte sind also bei der Entstehung einer Lungenfibrose entscheidend: Entzündung und Epithelschädigung. (2)

### **2.1.6 Diagnose**

Um die Diagnose IPF stellen zu können braucht man zumindest zwei Kriterien. Zuerst ist es notwendig andere Formen der interstitiellen Lungenerkrankung auszuschließen, indem man eine Ursache für die interstitiellen Lungenveränderungen findet. Ursachen für ILD können Exposition gegenüber organischer und anorganischer Stäube, familiäre Vorbelastung und Systemerkrankungen sein. Außerdem sollte eine Medikamentenanamnese erhoben werden. (1)

Bei Verdacht auf andere Genese ist es möglich ein Screening für Autoimmunerkrankungen und exogen-allergische Alveolitis zu veranlassen oder eine broncho-alveoläre Lavage(BAL) durchzuführen. Sollten diese Ursachen ausgeschlossen werden können, ist es unerlässlich eine HRCT durchzuführen um ein UIP-Muster( Usual interstitial pneumonia) nachzuweisen. (1) Die Durchführung eines HRCT ist zur Diagnostik einer IPF unumgänglich. (4) Falls die Feststellung des

UIP-Musters mittels HRCT nicht vollständig möglich ist, ist eine bronchoskopische oder chirurgische Lungenbiopsie unumgänglich. (1)

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer IPF gilt es also als erstes erkennbare Ursachen einer ILD auszuschließen, bei Fehlen einer Ursachen ein HRCT anzufertigen, bestätigt dieses nicht das Vorliegen eines UIP-Musters, muss eine chirurgische Lungenbiopsie durchgeführt werden. (4)

Um ein UIP-Muster sowohl im HRCT, als auch in der Biopsie zu erkennen, ist es wichtig den Begriff UIP zu definieren. Typisch dafür sind oft fleckige, meist jedoch basal oder peripher liegende retikuläre Verdichtungen mit Traktionsbronchiektasen und häufig auch Milchglasverschattungen. Richtungsweisend für das Vorliegen eines UIP-Musters ist ein Honigwabenmuster, welches sich als zystischer Luftraum mit einem Durchmesser von typischerweise 3-10 mm präsentiert.

Zusätzlich kann bei dieser Erkrankung eine Vergrößerung der mediastinalen Lymphknoten auftreten. Fehlt das Honigwabenmuster in der HRCT, aber alle anderen Kriterien sprechen für das Vorhandensein eines UIP, bezeichnet man dies als mögliche UIP. In diesem Fall ist es notwendig eine Lungenbiopsie durchzuführen. (4)

Anhand des histologischen Befundes kann man vier Arten unterscheiden: (1)

- 1) UIP-Muster
- 2) Wahrscheinliches UIP-Muster
- 3) Mögliches UIP-Muster
- 4) Kein UIP-Muster (1)

Deutliche, herdförmige Fibrose, „sowie Nachweis von Fibroblastenherden bei Fehlen von Kriterien die gegen ein UIP-Muster sprechen“, sind Indiz für ein UIP-Muster. Findet man ausschließlich Honigwabenmuster spricht man von wahrscheinlichem UIP-Muster. Für ein mögliches UIP-Muster spricht ein diffuses fibrotisches Muster, ohne Entzündung im Interstitium. Eine organisierte Pneumonie, interstitielle Inflammation außerhalb von Honigwabenmuster, hyaline Membrane und Granulome sind hingegen mit einem UIP-Muster unvereinbar. (1)

## 2.1.7 Therapie

Früher versuchte man die IPF immunsuppressiv, antifibrotisch und antioxidativ zu behandeln, allerdings haben Studien gezeigt, dass keiner dieser Therapieansätze empfohlen werden kann. (1)

Tatsächlich gab es bis vor kurzem für keine medikamentöse Therapie eine positive Empfehlung, lediglich schwach negative Empfehlungen, weshalb man sich darauf geeinigt hat Empfehlungen unterschiedlicher Stärke gegen pharmakologische Therapieoptionen zu geben. (6)

Im aktuellen Update der Leitlinien zur medikamentösen Therapie der IPF von 2017 werden lediglich für zwei Therapieoptionen positive Empfehlungen ausgesprochen: Pirfenidon und Nintedanib. Eine Kombination der beiden Medikamente ist jedoch nicht empfohlen. (5)

Bei Pirfenidon handelt es sich um ein antifibrotisches Medikament. In Tiermodellen wurde sein abschwächender Effekt auf die Fibroblastenproliferation und die Kollagensynthese nachgewiesen. (5)

Eine rezente Phase-III-Studie, in welcher PatientInnen mit IPF mit Pirfenidon oder Placebo über 52 Wochen behandelt wurden, hat die positiven Effekte der antifibrotischen Therapie mit Pirfenidon bestätigt. Die Therapie mit Pirfenidon reduziert den Krankheitsfortschritt, welcher anhand der FVC, dem 6-Minuten-Gehtest und dem progressionsfreien Überleben ermittelt wurde. (7)

Nintedanib, ein Multikinase-Inhibitor BIBF-1120, wurde, ebenso wie Pirfenidon, in einer Phase-III-Studie getestet und zur Therapie von IPF-PatientInnen zugelassen. Es hat eine signifikante Verlangsamung des Abfalles der FVC und eine Verlangsamung des Krankheitsfortschrittes gezeigt. (8)

Sowohl Pirfenidon als auch Nintedanib wurden ausschließlich zur Therapie der IPF zugelassen. Diese soll so früh wie möglich begonnen und möglicherweise bis zur Möglichkeit einer Lungentransplantation fortgeführt werden. Beendet soll sie lediglich werden wenn die Nebenwirkungen nicht mehr zu beherrschen sind. (5)

Negative Therapieempfehlungen zur Behandlung der Grunderkrankung IPF werden nach wie vor für folgende medikamentösen Therapieoptionen ausgesprochen: Kombinationstherapie aus Corticosteroid, Azathioprin und Acetylcystein, Acetylcystein-Monotherapie, Vitamin-K-Antagonisten, Imatinib, Ambrisentan, Bosentan oder Macitentan, Sildenafil, Antazida. (5)

Starke positive Empfehlungen für nicht-medikamentöse Therapien gibt es für Langzeit-Sauerstoff-Therapie und Lungentransplantation bei geeigneten PatientInnen, wohingegen die Empfehlung für pulmonale Rehabilitation, Corticosteroid-Therapie bei akuten Exazerbationen und Behandlung eines asymptomatischen gastroösophagealen Refluxes schwach positiv ist. Schwach negative Empfehlungen gibt es für den Einsatz mechanischer Beatmung und Therapie einer pulmonalen Hypertonie bei IPF-Patienten. (6)

### **2.1.8 Verlaufsformen/ Akute Exazerbation/ Prognose**

Bei PatientInnen mit IPF wurden unterschiedliche Verlaufsformen beobachtet. Typischerweise handelt es sich um einen Spontanverlauf, der durch eine progrediente Verschlechterung gekennzeichnet ist und bis zum Tod durch Versagen der Lungenfunktion führen kann. Manche PatientInnen weisen plötzlich eine Verschlechterung der Symptomatik auf. Diese kann sekundär durch eine Pneumonie, einen Pneumothorax, eine Pulmonalarterienembolie oder einer Herzinsuffizienz entstehen und tritt bei ca 5-10% der PatientInnen mit IPF jährlich auf. In vielen Fällen bleibt die Ursache nach wie vor unklar. (4)

Definiert wird eine akute Exazerbation durch eine Verschlechterung der Atemnot, Erhöhung des Sauerstoffbedarfs und dem Auftreten neuer Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren. Diese Veränderungen müssen innerhalb der letzten 4 Wochen aufgetreten sein, außerdem muss eine alternative Ursache ausgeschlossen werden. Aufgrund des rasch progredienten Verlaufes sollte alle 3-6 Monate eine Untersuchung mittels Lungenfunktion inklusive Bestimmung der DLCO, 6-Minuten-Gehtest, Fibrose-Index oder Spiroergometrie erfolgen, um bei bedrohlicher Verschlechterung eine Lungentransplantation in Erwägung zu ziehen. PatientInnen mit Krankheitsbeginn <50 Jahren, weiblichem Geschlecht, guter Lungenfunktion, gutem Erfolg mit Kortikosteroiden und hohem Lymphozytenanteil in der BAL haben prognostisch gesehen eine bessere Prognose. (3)

## **2.2 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**

### **2.2.1 Allgemeines/ Klinik**

Die COPD ist eine chronische und progrediente Erkrankung der Atemwege und des Lungenparenchyms, die mit einer obstruktiven Ventilationsstörung einhergeht. (9)

Typischerweise leiden PatientInnen unter persistierenden Ventilationsstörungen und Verengungen der Atemwege, welche aufgrund von Umbauprozessen der Atemwege entstehen. Tabakrauch oder Exposition gegen schädigenden Partikeln oder Gasen verursachen diese Umbauprozesse. (11) Aufgrund der chronischen Reizung des Epithels durch Noxen kommt es zu einer abnormalen Entzündungsreaktion, die zum Umbau und zur Zerstörung von gesundem Lungenparenchym führt. Die für die COPD typische Verminderung des Atemflusses setzt sich aus Zerstörung des Parenchyms (Emphysem) und chronischen Entzündungsprozessen der kleinen Atemwege (obstruktive Bronchiolitis) zusammen. Im Verlauf führen diese Veränderungen zu einer mukoziliären Dysfunktion. Die kleinen Atemwege verlieren die Fähigkeit während der Expiration offen zu bleiben. (11) Obwohl es eine Lungenerkrankung ist, kann es im Endstadium zu erheblichen systemischen Folgen kommen. (9)

Typischerweise präsentieren sich COPD-PatientInnen mit Atemnot und chronischem Husten, mit oder ohne Auswurf. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu respiratorischem Versagen und zu Rechtsherzbelastung mit Entwicklung eines Cor pulmonale kommen. Zur Schwere und zum Fortschritt der Erkrankung können Exazerbationen von Symptomen und chronische Begleiterkrankungen beitragen. (10)

### **2.2.2 Epidemiologie/ Risikofaktoren**

Weltweit zählt die COPD zu den führenden Ursachen für Mortalität und Morbidität. Sie entwickelt sich immer mehr zur ökonomischen und sozialen Last. In Europa und den USA liegt die COPD sogar auf der Liste der häufigsten Todesursachen an vierter Stelle, mit steigender Tendenz. (9) Die Prävalenz der COPD variiert von der Region und den sozialen Gruppen innerhalb der Regionen. (11) Die Entstehung der Erkrankung vor dem Auftreten von Symptomen reicht oft schon Jahrzehnte zurück. Beispielsweise können rezidivierende Infektionen oder Tabakrauch zu einer verminderten Reifung der Lungen in der Kindheit oder Pubertät führen, woraus sich eine herabgesetzte Lungenfunktion ergeben kann. Abgesehen davon können

genetische Prädisposition, berufliche Exposition, sozio-ökonomischer Status und  $\alpha$ -1-Antitrypsinmangel die Entstehung einer COPD begünstigen. (9)

Laut einer großen epidemiologischen Studie lag die weltweite Prävalenz der COPD 2010 bei 11,7% mit rund 3 Millionen Todesfällen pro Jahr.

Da die Lebenserwartung der Bevölkerung steigt, steigt auch die erwartete Prävalenz der COPD, da die Expositionsdauer gegenüber COPD-begünstigenden Risikofaktoren mit steigendem Alter zunimmt. Es wird davon ausgegangen, dass es 2030 über 4,5 Millionen Todesfälle im Zusammenhang mit COPD geben wird. (11)

### **2.2.3 Pathogenese**

Größtenteils verursacht durch chronischen Nikotinkonsum kommt es zu übertriebenen Entzündungsreaktionen und Umbauprozessen aufgrund von wiederholten Mikroläsionen und Reparaturmechanismen in den Atemwegen, dem Lungenparenchym und den Pulmonalgefäßen. Die Ursache für diese übertriebene Entzündungsreaktion ist nicht vollständig geklärt, man vermutet, dass eine genetische Komponente eine Rolle spielt, da die Entzündung selbst bei Nikotin-Entwöhnung persistiert und sogar bei Nichtrauchern eine COPD entstehen kann. (11)

Abgesehen von den Entzündungsprozessen spielen ein Ungleichgewicht von Proteinasen und Antiproteinase in der Lunge und oxidativer Stress eine Rolle in der Pathogenese. Resultat dieser Pathomechanismen sind Hypersekretion von Schleim, ziliäre Dysfunktion, Hyperinflation mit Emphysembildung und pulmonale Hypertonie. (9)

Biomarker, die typisch für oxidativen Stress sind (Wasserstoffperoxid, 8-Isoprostan), sind bei COPD-PatientInnen in der Ausatemluft, dem Sputum und systemisch erhöht. Ursache dafür ist der Zigarettenrauch oder andere inhalierte Partikel, welche Entzündungszellen wie Makrophagen und Neutrophile Granulozyten dazu anregen Oxidantien auszuschütten. Abgesehen davon schütten Entzündungszellen Elastin-spaltende Proteasen aus, wodurch es zu einem vermehrten Abbau des Lungenparenchyms kommt. Durch diesen Prozess, der vermutlich irreversibel ist, entstehen Emphyseme. Durch den vermehrten Abbau von Lungenparenchym kommt es zu vermindertem Gasaustausch in den betroffenen Alveolen, woraus eine Hypoxämie und eine Hyperkapnie resultieren. Im fortgeschrittenen Stadium kann

eine pulmonale Hypertonie auftreten, die durch Vasokonstriktion der Pulmonalarterien als Folge der Hypoxie entstehen kann. (11)

#### **2.2.4 Diagnose**

Sobald eines der folgenden Symptome bei einem/einer Patienten/in vorliegt, sollte man zumindest daran denken, die Diagnose COPD in Erwägung zu ziehen: Dyspnoe, chronischer Husten, vermehrte Schleimproduktion und Auswurf. Finden sich dazu noch Exposition zu Tabakrauch, berufliche Exposition gegenüber Chemikalien oder Stäuben oder positive Familienanamnese bezüglich COPD, erhärtet sich der Verdacht. (11)

Selbst wenn nur chronischer Husten mit Auswurf als Symptom besteht und noch keine Atemnot vorhanden ist, ist eine Lungenfunktionsprüfung indiziert.

Um die Diagnose stellen und den Schweregrad der Ventilationsstörung bestimmen zu können, verwendet man am besten die Spirometrie. Die Ganzkörperplethysmographie und die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität dienen der Differenzierung zwischen chronischer Bronchitis und Emphysem.

Ist die Erkrankung schon so weit fortgeschritten, dass eine erhebliche Belastungsdyspnoe oder klinische Zeichen einer Rechtsherzbelastung bestehen, sollte man eine Blutgasanalyse in Ruhe und Belastung und die Bestimmung der 6-Minuten-Gehstrecke durchführen. (12)

Zum Nachweis einer Atemwegsobstruktion ist es nötig die Bestimmung des FEV1/FVC-Verhältnisses nach Bronchodilatation durchzuführen. Ist dieses <70%, liegt eine Obstruktion vor. (11)

Bei neuen PatientInnen mit Verdacht auf COPD sollte anamnestisch auf jeden Fall nach Exposition gegenüber Tabakrauch, Risikofaktoren wie Atemwegsinfekten, Sinusitiden, Asthma, Berufsanamnese, Komorbiditäten, Häufigkeit von Exazerbationen und körperliche Belastbarkeit gefragt werden. Die körperliche Untersuchung kann abhängig vom Stadium, in dem sich der/die PatientIn befindet, unterschiedlich ausfallen. Bei leichter Ausprägung der Symptomatik kann der Status sogar unauffällig sein. Mittelschwere Stadien zeichnen sich durch ein verlängertes Expirium, Giemen, Brummen und Pfeifen als Auskultationsbefund, einem wenig verschiebbaren Zwerchfell und einem perkutorischen hypersonoren Klopfeschall infolge der Lungenüberblähung aus. Bei einer schweren COPD treten Zeichen einer

chronischen Lungenobstruktion, wie abgeschwächtes Atemgeräusch, Fassthorax, inspiratorische Einziehungen im Bereich der Flanken, leise Herztöne und pfeifende Atemgeräusche auf. Außerdem kann es zu zentraler Zyanose, Gewichtsabnahme, peripheren Ödemen und indirekten Zeichen einer pulmonalen Hypertonie kommen. Letztere äußert sich durch einen verstärkt hörbaren Pulmonalklappenschlusston und einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, die sich als Systolikum im 4. Interkostalraum parasternal rechts äußert. (12)

Nachdem man die Anamnese und den Satus erhoben hat, versucht man die Atemwegsobstruktion beim Vorliegen einer Dyspnoe in der Lungenfunktionsuntersuchung nachzuweisen. Diese wird charakteristischerweise durch ein vermindertes Verhältnis von FEV1/FVC(<70%) bestätigt. Darunter versteht man das Verhältnis des forcierten Atemvolumens, welches innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann, zu der forcierten Vitalkapazität, also dem Volumen, welches nach maximaler Inspiration in der Lunge vorhanden ist. (12)

Im Falle eines normalen Quotienten kann man davon ausgehen, dass keine COPD vorliegt. Bei der Post-Bronchodilatator Spirometrie wird die FEV1 vor und nach der Gabe eines kurzwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetikums(Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin) und/oder Ipratropiumbromid, einem Muscarinrezeptor-Antagonisten bestimmt. (12) Die Durchführung dieser Untersuchung wird zur Diagnose und der Bewertung der COPD empfohlen. Um den Grad der Reversibilität der Atemwegsverengung zu messen und somit zwischen Asthma und COPD unterscheiden oder ein Ansprechen auf eine Langzeit-Therapie mit Bronchodilatoren oder Kortikosteroiden vorhersagen zu können, wird diese Untersuchung nicht mehr empfohlen. (11) .

Ein/e PatientIn in fortgeschrittenem Stadium ist oft nicht mehr in der Lage bei einer Lungenfunktionsuntersuchung mitzuarbeiten, weshalb man in diesem Fall eher auf eine Ganzkörperplethysmographie zurückgreift um den Atemwegswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen zu bestimmen. Eine Blutgasanalyse (BGA) sollte zur Feststellung einer Gasaustauschstörung und zur Bestätigung der Indikation einer Langzeitsauerstofftherapie erfolgen. (12)

### **2.2.5 Schweregradeinteilung**

#### **-basierend auf einer FEV1 nach Gabe eines Bronchodilatators**

Voraussetzung für alle Stadien ist ein FEV1/FVC- Verhältnis <70%

I *Leichtgradige COPD*: FEV1>80% des Solls, mit/ohne Symptomatik  
(Chronischer Husten, Auswurf)

II *Mittelgradige COPD*: FEV1 zwischen 50-80%, mit/ohne  
chronischer Symptomatik (zusätzlich Belastungsdyspnoe)

III *Schwere COPD*: FEV1 zwischen 30-50% mit/ohne chronischer Symptomatik

IV *Sehr schwere COPD*: FEV1<30% oder <50% mit respiratorischer Insuffizienz (12)

Anhand der GOLD- Stadien-Einteilung kann eine ungefähre prognostische Einschätzung der 3-Jahres-Mortalität getroffen werden. Diese ist bei GOLD 1 vernachlässigend gering, bei GOLD 2 bei 11%, bei GOLD 3 bei 15% und steigt bei GOLD 4 auf bis zu 24%. Genauso wie die Mortalität steigen die Zahl der Krankenhausaufenthalte und die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr mit steigendem GOLD- Stadium. (11)

Die oben angeführte Einteilung erfolgt lediglich anhand der Spirometrie. Jedoch gehört zur Beurteilung der Beeinträchtigung der PatientInnen mehr als die Atemflussminderung. (11)

Daher hat man sich in der neuesten GOLD Leitlinie von 2017 dazu entschieden eine überarbeitete kombinierte Bewertung der COPD einzuführen. Sowohl die symptomatische, die spirometrische als auch die Bewertung anhand der Exazerbationen bieten einen guten Überblick der individuellen Schwere der COPD. Die „ABCD“-Klassifikation des 2011 GOLD-Updates war ein großer Schritt vorwärts von der alleinigen spirometrischen Klassifikation, da es Patientenberichte und die Bedeutung der Prävention von Exazerbationen hervorhob. Da die Modifizierung der Gruppe „D“ mit Lungenfunktion und Exazerbationen zu Verwirrung führte, wird nun eine Einteilung vorgeschlagen, welche die Klassifikation anhand der Spirometrie von der „ABCD“-Klassierung trennt. Für therapeutische Empfehlungen leiten sich die „ABCD“-Gruppen lediglich anhand der Symptome und der Exazerbationen der PatientInnen ab. Diagnostisch und prognostisch werden weiterhin die Parameter der Spirometrie mit in die Klassifikation einbezogen.

In dem neuen Bewertungs-Schema soll eine Spirometrie für den Schweregrad der Atemwegsobstruktion (Grad 1 bis 4), eine Bewertung der Atemnot mittels CAT- oder mMRC-Test (A bis D) und eine Dokumentation der Exazerbations-Häufigkeit durchgeführt werden. Dieses Schema dient vor allem dazu die klinischen Symptome der PatientInnen mehr in den Vordergrund zu stellen und einen individuelleren Therapieplan erstellen zu können. (11)

Von Bedeutung ist außerdem das Erkennen und die adäquate Therapie von Begleiterkrankungen. Diese beinhalten kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom, Depression oder Osteoporose. Bei COPD können außerdem signifikante extrapulmonale Manifestationen, wie Gewichtsverlust oder muskuloskeletale Dysfunktionen vorkommen.

Da diese Komorbiditäten mit vermehrten Krankenhausaufenthalten und gesteigerter Mortalität einhergehen, ist es ratsam, danach Ausschau zu halten und diese adäquat zu therapieren. (11)

### **2.2.6 Prognose der COPD:**

Um bessere Aussagen bezüglich der Prognose von COPD-PatientInnen treffen zu können wird derzeit intensiv an Biomarkern geforscht, welche in Zusammenhang mit dem Krankheitsfortschritt stehen sollen. (13)

In aktuellen Studien wie der ECLIPSE ( Evaluation of COPD Longitudinally to Predictive Surrogate End-points) werden unter anderem klinische Parameter untersucht, welche eine Aussagekraft über die Prognose der Erkrankung haben sollen. Zusätzlich wird nach Biomarkern gesucht, mit deren Hilfe die Einschätzung der Prognose des Krankheitsverlaufs der COPD-PatientInnen möglich sein soll. (13)

Die Umbauprozesse in den Atemwegen und dem Lungenparenchym sind mit der Freisetzung von Bestandteilen extrazellulärer Matrix in den Blutkreislauf assoziiert. Die ECLIPSE-Studie hat innerhalb der 3-Jahres-Follow-up Untersuchung bei all den PatientInnen, die während der Studie verstorben sind, im Vergleich zu den Überlebenden, erhöhte Kollagen-Biomarker im Serum nachweisen können. Jegliche untersuchten Kollagen-Biomarker waren signifikant erhöht. Damit ist bestätigt, dass Biomarker, welche bei COPD-PatientInnen im Rahmen von Umbauprozessen des Lungenparenchyms (Kollagene) entstehen, stark mit der Mortalität assoziiert sind.

Daher empfiehlt es sich, diese Parameter bei COPD-PatientInnen zu bestimmen.  
(14)

## 2.2.7 Therapie

Der wichtigste Schritt in der Therapie der COPD ist der Rauchstopp. Dieser kann entweder durch Nikotinersatzprodukte wie Nikotinpflaster, Nikotinkaugummis, nikotinhaltige Nasensprays etc. erfolgen, oder durch Medikamente, die bei dem Entwöhnungsprozess unterstützend wirken wie Bupropion, Nortriptylin oder Vareniclin. Diese Medikamente sollen allerdings nur eine Komponente der Intervention darstellen und nicht als alleinige Therapieoption gesehen werden. (11)

### 2.2.7.1 Pharmakologische Therapie der stabilen COPD

**Bronchodilatoren:** Zu dieser Gruppe gehören  $\beta$ 2-Sympathomimetika, Methylxantine und Anticholinergika. Der wichtigste Effekt dieser Medikamentengruppe liegt in der Relaxation der glatten Muskelzellen der Atemwege und dem verbesserten Luftstrom bei der Ausatmung. Man unterscheidet zwischen kurz- und langwirksamen Beta2-Agonisten. Kurzwirksame haben einen positiven Effekt auf die Belastbarkeit der PatientInnen, langwirksame hingegen wirken sich positiv auf den Gesundheitszustand aus, reduzieren Symptome und verlängern den Zeitraum zwischen dem Auftreten von Exazerbationen. (9)

Beispiele für langwirksame sind Formoterol und Salmeterol, welche zweimal täglich und Indacaterol, welches einmal täglich eingenommen werden muss.

Auch bei den Anticholinergika gibt es lang- (Tiotropium, Glycopyrronium) und kurzwirksame (Ipratropium, Oxitropium). Es besteht auch die Möglichkeit einer Kombinationstherapie von beta-2 Agonisten und Anticholinergika. Studien haben nachgewiesen, dass sich eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie besser bezüglich der Prävention von Exazerbationen auswirkt.(11)

Das bekannteste Methylxantin ist Theophyllin. Trotz seines bronchodilatatorischen Effektes ist dieses Medikament wegen seiner geringen therapeutischen Breite mit Vorsicht anzuwenden.(11)

## **Glukokortikoide**

Inhalative Glukokortikoide (ICS) greifen in der Entzündungskaskade an verschiedenen Punkten an. Obwohl sie bei Asthma bessere Ergebnisse erzielen, haben Studien gezeigt, dass sie zu einer leichten Verbesserung der FEV1 führen, die Zahl der Exazerbationen verringern, den Fortschritt der Erkrankung verzögern und die bronchiale Reaktivität bei einer stabilen COPD in geringem Ausmaß reduzieren können. (9)

Es gibt keine Daten, welche einen positiven Effekt einer Monotherapie mit inhalativen Glukokortikoiden belegen. In der TORCH Studie wurde sogar eine höhere Mortalität unter Monotherapie mit ICS diskutiert, welche jedoch durch die SUMMIT-Studie widerlegt wurde. Bei PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer COPD und Exazerbationen hat sich eine Kombinationstherapie aus ICS und langwirksamen beta-2-Agonist als effektiver erwiesen als eine Monotherapie der beiden Wirkstoffen. (11)

## **Phosphodiesterase-4 Inhibitoren**

PatientInnen mit häufigen Exazerbationen und Symptomen einer Bronchitis profitieren sehr von einer Therapie mit Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (Roflumilast). Es ist nachgewiesen, dass es die Häufigkeit der Exazerbationen verringert und die Lungenfunktion verbessert. (15)

### **2.2.7.2 Nicht-pharmakologische Therapie**

#### **Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT)**

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine LTOT bei PatientInnen mit COPD und schwerer Hypoxie ( $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ ) hinsichtlich reduzierter Hospitalisierungsrate und Lebensqualität enorm profitieren. Allerdings muss diese mindestens 15-18 Stunden pro Tag verwendet werden, optimalerweise sogar 24 Stunden um noch bessere Erfolge zu erzielen. (15)

#### **Nicht-invasive Beatmung (NIV)**

Nach wie vor ist unklar, ob NIV Vorteile gegenüber LTOT hat oder nicht. Manche Studien belegten, dass es zu signifikanter Verminderung von Dyspnoe und zur Verbesserung des alveolären Gasaustausches kam, wohingegen andere Studien diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten. Einig war man sich jedenfalls bezüglich der mangelnden Compliance der PatientInnen. (15)

Seit kurzem wurde die Effektivität einer ambulanten NIV-Beatmung bei PatientInnen mit chronisch stabiler COPD ohne respiratorischer Azidose bestätigt. PatientInnen, welche in die deutsch-österreichische Multicenterstudie eingeschlossen wurden, mussten im COPD-GOLD-Stadium IV sein und eine stabile Hyperkapnie haben. Angestrebt wurde ein Abfall der Tages-PaCO<sub>2</sub> um >20%. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, zeigte die Gruppe welche eine NIV-Beatmung erhielt, eine deutlich höhere 1-Jahres-Überlebensrate, bessere Lebensqualität, bessere FEV<sub>1</sub>- und SaO<sub>2</sub>-Werte. Durch den 6-Minuten-Gehtest wurde die physische Leistungsfähigkeit gemessen, auch hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung, welche in Verbindung mit pulmonaler Rehabilitation eine zusätzliche Leistungssteigerung brachte.

Die Einstellung der Beatmungsdrücke sollte in einem Expertenzentrum und in Zusammenschau mit den Blutgasen erfolgen. (15)

Krankenhaus- und Intensivaufenthalte wurden mittels NIV-Beatmung reduziert, wodurch die Kosten für das Gesundheitssystem sinken.

Aktuell wird die Indikation zur NIV bei stabiler COPD bei folgender Befundkonstellation gestellt:

„Symptome der Hpoventilation und mindestens 1 Befund:

- Stabile Tageshyperkapnie mit PaCO<sub>2</sub> 46-50 mmHg und mindestens 2 akute, hospitalpflichtige Exazerbationen mit respiratorischer Azidose in den letzten 12 Monaten,
- Im direkten Anschluss an eine akute, beatmungspflichtige Exazerbation,
- Chronische Tageshyperkapnie PaCO<sub>2</sub> ≥ 52 mmHg,
- Nächtliche Hyperkapnie PaCO<sub>2</sub> > 55 mmHg,
- Stabile Tageshyperkapnie mit PaCO<sub>2</sub> 46-50 mmHg und Anstieg des PTcCO<sub>2</sub> um ≥ 10 mmHg während des Schlafes.“ (16)

### **Pulmonale Rehabilitation:**

Darunter versteht man ein multidisziplinäres Therapiekonzept für PatientInnen mit Beeinträchtigung im alltäglichen Leben. Da es individuell abgestimmt ist, erzielt es oft sehr gute Erfolge und TeilnehmerInnen Gesundheitszustand, ihre Autonomie und den Trainingszustand. Bestandteile der pulmonalen Rehabilitation sind unter anderem körperliches Training, Ernährungs-Ratschläge, Ermutigung zur Bewegung und Krankheits-Schulung. (9)

### **2.2.7.3 Chirurgische Therapie bei Emphysemen**

Aufgrund von Emphysemen kommt es zur fortschreitenden Zerstörung des gesunden Lungengewebes. Die Alveolen, die für den Gasaustausch zuständig sind, werden irreversibel geschädigt, was in einer chronischen Hypoxie endet.

Medikamentöse Therapie, Nikotin-Entwöhnung und LTOT verbessern zwar häufig den Gesundheitszustand, einige PatientInnen bleiben jedoch symptomatisch. In diesem Fall stehen drei wirksame chirurgische Operationsmethoden zu Verfügung: Bullektomie und Lungenvolumsreduktion (LVRS). Die Lungentransplantation (LTX) wäre die ultima ratio.(15)

#### **Bullektomie:**

Bullae, gleichzusetzen mit teilweise riesigen Emphysemen, spielen eine wichtige Rolle in der Symptomatik der Dyspnoe und der Verschlechterung des Gesundheitszustandes, sowohl durch Kompression gesunden Gewebes, als auch durch Umleitung des Gasflusses von gesunden Bezirken zu dem Bullae.

Daher zeigen PatientInnen nach Bullektomie eine Verbesserung der Symptomatik. (15)

#### **Lungenvolumsreduktion:**

Die LVRS zielt drauf ab emphysematöses Lungenparenchym zu reseziieren um der Überblähung der Lunge entgegenzuwirken. Durch die Resektion wird das Residualvolumen (RV) vermindert und das Verhältnis von Residualvolumen zur totalen Lungenkapazität (TLC) verbessert, wodurch sich die Lunge im Thorax wieder besser ausdehnen kann. (15)

## **2.2.8 Exazerbationen:**

### **2.2.8.1. Allgemeines/ Klinik**

Unter einer akuten Exazerbation einer COPD (AECOPD) versteht man eine Verschlechterung der Symptomatik, insbesondere Vermehrung und Änderung des Hustens, des Sputums und der Dyspnoe-Symptomatik. (17)

Ursache hierfür sind zum Großteil zusätzliche Infekte mit viralen oder bakteriellen Erregern. Ca 15-20% der Exazerbationen sind auf Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung zurückzuführen. Während die leichte AECOPD ambulant und mittelschwere AECOPD auf der Normalstation behandelt werden können müssen PatientInnen mit schwergradiger Exazerbation häufig auf die Intensivstation transferiert werden. Klinisch können sich diese PatientInnen zusätzlich zu den Hauptsymptomen eventuell mit thorakalem Engegefühl, Fieber, Bewusstseinsstörungen, Depression und Ermüdbarkeit präsentieren. Häufig kommt es auch zur Entstehung von zentraler Zyanose, gestauten Halsvenen und peripheren Ödemen infolge einer akuten Rechtsherzdekompensation. (18)

### **2.2.8.2 Erreger und Diagnostik der AECOPD**

Ungefähr 50% der AECOPD sind bakteriellen Ursprungs. Davon ist ca. ein Drittel auf ein *Hämophilus influenzae*- Infektion zurückzuführen. In früheren Stadien kommen außerdem noch häufig Pneumokokken und *Moraxella* vor. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, desto mehr verschieden Erreger kommen dazu. Enterobakterien, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* werden häufig gefunden. Häufige Vertreter der viralen Erreger sind Rhinoviren, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Corona-, Adeno-, Influenza- und Parainfluenzaviren. (17)

Um den Schweregrad der respiratorischen Insuffizienz diagnostizieren zu können, ist es notwendig eine BGA durchzuführen.

Die Durchführung eines Thorax-Röntgens ist ebenfalls obligat, da andere Ursachen wie eine Pneumonie, ein Pneumothorax oder eine Lungenstauung ausgeschlossen werden müssen. Ein Elektrokardiogramm (EKG) und eine Echokardiographie dienen dem Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes, oder der Diagnose einer Rechtsherzinsuffizienz. Entscheidend für die Therapie ist eine Laboruntersuchung

mit Blutbild, Differentialblutbild, Bestimmung der Entzündungsparameter, des D-Dimers zum Ausschluss einer Lungenembolie, der Nierenretentionswerte und der Herz- und Leberenzyme. Ist das Sputum purulent verfärbt, schlägt die Therapie nicht an, oder kommt es zu mehr als drei Exazerbationen jährlich, empfiehlt es sich einemikrobiologische Sputum-Untersuchung durchzuführen. (18)

### **2.2.8.3 Therapie der AECOPD**

Abgesehen von der Identifikation des Erregers und Behandlung desselben durch wirksame Antibiotika wird die AECOPD mittels Bronchodilatoren, Glukokortikoiden, Sauerstoff und einer NIV behandelt. Verschlechtert sich der Zustand muss der/die PatientIn eventuell intubiert werden. (18)

### **2.2.8.4 Prävention von Exazerbationen**

PatientInnen mit COPD und erhöhtem Risiko einer Exazerbation erhielten bisher entweder eine Therapie mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) und einem inhalativen Glukokortikoid oder eine Therapie mit einem langwirksamen Muskarin-Rezeptor-Antagonisten (LAMA). (19)

In einer aktuelleren Studie wurde eine inhalative Therapie mit einem LABA plus LAMA einmal täglich mit LABA plus inhalativem Glukokortikoid zweimal täglich verglichen. Diese Studie ergab eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate der Gruppe mit LAMA- und LABA-Therapie um 11% geringer als die Gruppe mit LABA und Glukokortikoid. Auch die Zeitspanne bis zum ersten Auftreten einer Exazerbation war in dieser Gruppe signifikant geringer.(19) Andere Studien zeigen hingegen einen Vorteil der Triple Kombination aus LAMA, LABA und ICS gegenüber LABA und LAMA. Die optimale Therapie ist also noch Bestandteil aktueller Forschung.

### **2.2.8.5 Prognose der AECOPD**

Akute Exazerbationen kommen bei PatientInnen mit COPD sehr häufig vor. Die Hälfte davon kann damit ohne ärztliche Hilfe fertigwerden, die andere Hälfte bedarf einer ambulanten oder stationären Behandlung. Bei schwerer AECOPD liegt die

Krankenhaussterblichkeit ungefähr bei 5%. Bei Intensivpflichtigkeit ist die Prognose noch um ein Vielfaches höher. Seit Einführung der NIV ist die Sterblichkeitsrate jedoch zurückgegangen. (18)

## **2.3 Pulmonale Hypertonie (PH)**

### **2.3.1 Allgemeines/ Definition**

Eine PH liegt vor, wenn die Messung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes in Ruhe mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung Werte  $\geq 25$  mmHg ergibt.

Die Normalwerte des pulmonal-arteriellen Druckes (PAP) in Ruhe liegen bei  $14 \pm 3$  mmHg mit einer Obergrenze von ungefähr 20 mmHg. Werte zwischen 21 und 24 mmHg sind als grenzwertig anzusehen und bedürfen einer regelmäßigen Kontrolle, insbesondere bei PatientInnen die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PAH haben (hereditäre PAH). Die PH ist eine pathophysiologische Störung des pulmonalen Gefäßsystems. Diese kann als Folge einer kardiologischen oder pulmonalen Grunderkrankung auftreten oder idiopathisch auftreten. Das Auftreten einer PH geht typischerweise mit einer schlechteren Prognose einher. (20)

Eine Untergruppe der PH stellt die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) dar. Sie ist typischerweise mit einer präkapillaren PH assoziiert, welche durch einen pulmonal-arteriellen Wedge Druck (PAWP)  $\leq 15$  mmHg und einen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR)  $>3$  Wood units definiert ist und nicht durch eine PH aufgrund einer Lungenerkrankung, einer chronischen thrombo-embolischen PH (CTEPH) oder anderer seltener Erkrankungen bedingt ist. (20)

### **2.3.2 Klassifikationen:**

#### **1) Pulmonal-arterielle Hypertonie**

(idiopathisch, hereditär, Medikamenten-induziert, assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, HIV, Portale Hypertonie, Schistosomiasis oder angeborener Herzerkrankung)

#### **2) Pulmonale Hypertonie aufgrund Linksherz-Erkrankung**

(Linksventrikuläre systolische/diastolische Dysfunktion, Klappenfehler, Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und kongenitale Kardiomyopathie, pulmonale Venenstenose)

**3) Pulmonale Hypertonie aufgrund Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie**

(COPD, Interstitielle Lungenerkrankung, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), chronische Exposition zu extremen Höhen, alveoläre Hypoventilationsstörung)

**4) CTEPH und andere pulmonal-arterielle Obstruktionen**

(CTEPH, Obstruktion durch Angiosarkom, andere intravaskuläre Tumore, Arteriitis, angeborene Pulmonalarterienstenose, Parasiten)

**5) PH unklarer Genese und/oder multifaktoriell bedingt**

**Hämatologische Störungen:** chronisch-hämolytische Anämie, Myeloproliferative Störungen, Splenektomie; **Systemerkrankungen:** Sarkoidose, pulmonale Histiozytose, Neurofibromatose, Lymphangiomeiomatose; **Metabolische Störungen:** Mb. Gaucher, Glykogenspeicherkrankheiten, Schilddrüsendysfunktionen; **andere:** Tumorbedingte thrombotische Mikroangiopathie der Lunge, Mediastinalfibrose, chronisches Nierenversagen, segmental pulmonale Hypertension) (20)

### 2.3.3 Epidemiologie/ Risikofaktoren

Weltweit tritt die PH relativ selten auf. In Großbritannien liegt die Prävalenz beispielsweise bei 97 pro 1.000.000 Einwohner. Von diesen PatientInnen stammt der Großteil aus der Gruppe 2, welcher eine Erkrankung des linken Herzens zugrunde liegt. In der Gruppe 3, bedingt durch Lungenerkrankungen, ist milde PH sehr verbreitet, es kommt jedoch selten zur Ausbildung einer schwerwiegenden PH. (20)

### 2.3.4 Diagnose

Die Diagnose einer PH setzt sich aus mehreren Faktoren zusammen. Nach der klinischen Präsentation und Erhebung des Status sollte der Verdacht geäußert und durch eine Reihe von apparativen Untersuchungen bestätigt werden. Wichtig ist es

die PatientInnen mit PH einer der 5 oben genannten Gruppen zuzuordnen um ihnen eine adäquate Therapie anbieten zu können. (20)

In milden Stadien präsentieren sich die PatientInnen zumeist mit weniger ausgeprägten Symptomen. Typisch sind Belastungsdyspnoe, Kurzatmigkeit, Abgeschlagenheit, Engegefühl in der Brust oder Synkopen.

Aufgrund des erhöhten Drucks in den Lungengefäßen kann es in schweren Fällen sogar zu Komplikationen wie Hämoptysen durch Ruptur einer hypertrophierten Bronchialarterie kommen. Wird der linke Nervus laryngeus recurrens durch eine dilatierte Pulmonalarterie komprimiert, resultiert dies öfters in Heiserkeit.

Auskultatorisch hört man einen ausgeprägteren zweiten Herzton, eventuell einen rechtsventrikulären dritten Herzton, ein pansystolisches Geräusch als Zeichen der trikuspidalen Regurgitation und ein diastolisches Geräusch durch die pulmonale Regurgitation. (20)

Ein pathologisches EKG erhärtet den Verdacht auf eine PH, ein normales schließt eine PH jedoch nicht aus. In fortgeschrittenen Stadien der PH findet man im EKG typischerweise ein P pulmonale, einen Rechtstyp, Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie, einen Rechtsschenkelblock, eine Verbreiterung des QRS-Komplexes und eine verlängerte QT-Zeit. (20)

Im Thorax-Röntgen kann bei PatientInnen mit PAH eine Erweiterung der zentralen und peripheren Lungengefäßen im Rahmen der Stauung imponieren. In schweren Fällen kann eine Dilatation des rechten Ventrikels und Atriums auffallen. PatientInnen der Gruppe 3 weisen radiologische Zeichen einer Lungenerkrankung auf, wohingegen bei PatientInnen der Gruppe 2 Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung vorzufinden sind. Eine PH ist oft mit einem reduzierten Lungenvolumen assoziiert, welches man in der Lungenfunktionsdiagnostik darstellen kann. In der arteriellen Blutgasanalyse kann, meistens nur bei Belastung, eine Hypoxämie auftreten, welche in Ruhe durch alveoläre Hyperventilation kompensiert werden kann. (20)

Zur Darstellung des kardio-respiratorischen Systems eignen sich außerdem noch eine Echokardiographie des Herzens, ein Ventilation/Perfusion- Lungenscan, eine HRCT des Thorax oder eine kardiale Magnetresonanz. (20)

Die transthorakale Echokardiographie stellt die wichtigste nicht-invasive Untersuchungsmethode dar und sollte bei allen PatientInnen mit Verdacht auf PH durchgeführt werden. Dabei kann man die Auswirkungen der PH auf das Herz

darstellen und eine ungefähre Berechnung des PAP mittels Doppler-Sonographie durchführen. (20)

Anhand der Trikuspidalklappenregurgitation (TRV) und des Druckes im rechten Atrium (RAP) kann man mittels Bernoulli-Gleichung den pulmonalarteriellen Druck ebenfalls bestimmen. Der RAP wird anhand des Durchmessers der Vena Cava inferior (VCI) und deren atemabhängiger Veränderung des Durchmessers bestimmt. Aufgrund der Ungenauigkeit bei der Berechnung des RAP, wird empfohlen eine Messung der TRV mittels Doppler-Sonographie vorzunehmen. Falls die Messung der TRV Schwierigkeiten bereitet, kann Kontrastmittel verabreicht werden um das Doppler-Signal zu verbessern. (20)

Es gibt anhand der Messung der TRV keine cut-off-Werte, anhand deren man eine PH definieren könnte. Man kann lediglich ein Level für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PH bestimmen. Diese kann hoch, mittel oder niedrig sein. Anhand der Klinik und des Ergebnisses der transthorakalen Ultraschalls muss entschieden werden, ob eine invasive Abklärung notwendig ist. (20)

Um die Diagnose einer PH bestätigen zu können, ist es nötig eine Rechtsherz-Katheter-Untersuchung durchzuführen. Dies ist notwendig sobald eine Therapie der PH in Erwägung gezogen wird. Diese Untersuchung soll nur in Expertenzentren stattfinden, wodurch sich die Morbiditäts- und Mortalitätsrate mit ca. 1,1% und 0,055% niedrig halten lassen. (20)

Die RHK-Untersuchung stellt eine wichtige Methode zur Messung der hämodynamischen Verhältnisse am Herzen dar. Eine Abklärung mittels RHK wird in folgenden Situationen empfohlen: Zur Bestätigung einer PH oder CTEPH bei klinischem Verdacht, um den Schweregrad der hämodynamischen Beeinträchtigung zu ermitteln und um Tests zur Vasoreaktivität des Kungenkresilaufes durchzuführen. (20)

Abgesehen davon können dadurch die Herzleistung und valvuläre Dysfunktionen diagnostiziert und gemessen werden. Für die Diagnosestellung der PH stellt die RHK-Untersuchung den GOLD-Standard dar. (21)

Unter Lokalanästhesie und Sedierung wird mittels Seldinger-Technik über die Vena femoralis, eine Cubitalvene, die Vena subclavia oder die Vena jugularis interna eingegangen. Ein Ballonkatheter wird bis zum rechten Atrium eingeführt und dort geblockt. Durch den Blutstrom wird er bis in die Pulmonalarterien eingeschwenkt, wo die hämodynamischen Messungen stattfinden. (21)

Dabei handelt es sich um aufwendige Messungen, bei deren Durchführung auf folgendes geachtet werden muss um klinisch nützliche Informationen zu erhalten und das Risiko für die PatientInnen gering zu halten. (20)

Der externe Druckwandler sollte bei PatientInnen in Rückenlage in der Medioklavikularlinie genullt werden, in der Mitte des vorderen Sternums und der Oberseite des Bettes. Diese Position entspricht der Position des linken Atriums.

Die Druckmessungen müssen der Reihenfolge nach im rechten Vorhof, in der rechten Kammer, der Pulmonalarterie und der pulmonalen Wedge-Position durchgeführt werden. Mehrfache Inflationen und Deflationen des Ballonkatheters in den pulmonalen Endarterien sollten vermieden werden, da das Risiko einer Ruptur besteht.(20)

Der pulmonalarterielle Wedge-Druck sollte am Ende der Expiration gemessen werden und repräsentiert den Druck im linken Vorhof. Blutproben sollten genommen werden wenn der Ballon in der Wedge-Position aufgeblasen ist, um zu bestätigen, dass die Messung des PAWP richtig erfolgt ist. Die Sauerstoffsättigung sollte an dieser Stelle gleich der des systemischen Blutes sein. (20)

Für die Oxymetrie sollen zumindest von der Vena Cava superior (VCS), der VCI und der Pulmonalarterie Blutproben genommen werden. Mittels Thermodilution sollte außerdem noch eine Messung des CO erfolgen. (20)

Tests für die Bestimmung der Vasoreaktivität werden durchgeführt um PatientInnen zu identifizieren, die auf eine Therapie mit hochdosierten Ca-Kanal-Blockern ansprechen könnten. Diese Tests werden nur für PatientInnen mit IPAH, HPAH oder Medikamenten-induzierte-PH empfohlen. Ein positives Ansprechen wird als Reduktion des mittleren PAPs  $>10$  mm Hg, ein absoluter Wert des mittleren PAPs  $<40$  mmHg und ein unverändertes oder erhöhtes CO definiert. (20)

Jedenfalls sollten die Messwerte der Rechtsherz-Katheter-Untersuchung stets im Kontext mit der Klinik und den Ergebnissen der Bildgebung betrachtet werden. (20)

Tabelle 1 zeigt Messwerte, welche routinemäßig bei der RHK- Untersuchung erhoben werden.

Tabelle 1 (22)

Rechtsherzkatheter	Messwerte	Normwerte	Einheit
Herzfrequenz	HF	60-100	Schläge/min
mittlerer systemisch arterieller Druck	mean SAP	70-105	mmHg
mittlerer pulmonal arterieller Druck	mean PAP	8-20	mmHg
Lungenkapillaren-Verschlussdruck	PAWP	5-12	mmHg
Zentralvenöser Druck= rechts-atrialer D	CVP=RAP	1-9	mmHg
Herzminutenvolumen	HMV=CO	4,5-5 (abhängig vom Gewicht)	l/min
Systemischer Gefäßwiderstand	SVR	11,3-17,5	WU
Pulmonaler Gefäßwiderstand	PVR	0,56-0,94	WU
Totaler peripherer Widerstand	TPR		WU
Herzminutenvolumen-Index	CI	2,6-4,2	l/min/m <sup>2</sup>
systemisch-vaskulärer Widerstands-Ind	SVRI		WU m <sup>2</sup>
pulmonal-vaskulärer Widerstands-Index	PVRI		WU m <sup>2</sup>
Blutdruck systolisch	RR syst	120-139	mmHg
Blutdruck diastolisch	RR diast	80-89	mmHg
pulmonal-arterieller Druck systolisch	PA syst	15-28	mmHg
pulmonal-arterieller Druck diastolisch	PA diast	6-16	mmHg
arterielle Sauerstoffpartialdruck	art pO <sub>2</sub>	71-104	mmHg
arterieller Kohlendioxidpartialdruck	art pCO <sub>2</sub>	35-46	mmHg
arterielle Sauerstoffsättigung	art SO <sub>2</sub>	94-98	%
venöse Sauerstoffsättigung	ven SO <sub>2</sub>	70-80	%
	art IO <sub>2</sub>		Vol %
	ven IO <sub>2</sub>		Vol %
arterio-venöse Sauerstoff-Differenz	AVDO <sub>2</sub>		Vol %
Sauerstoff-Aufnahme	O <sub>2</sub> -Aufnahme		l/min
	PVR/SVR		%
	VCS SO <sub>2</sub>		%
	VCS IO <sub>2</sub>		Vol%
	VCSPADO <sub>2</sub>		Vol %

### 2.3.5 Gruppe 3: PH mit zugrunde liegender Lungenerkrankung/ oder Hypoxie

Die häufigsten Lungenerkrankungen in dieser Gruppe, die somit zu PH führen können sind die COPD, die Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen und die kombinierte Lungenfibrose mit Emphysemen(CPFE). Unabhängig davon welche Grunderkrankung vorliegt, die Entwicklung einer PH ist immer mit einer Verschlechterung der Ausdauer, der Hypoxämie und einem verringerten Überleben assoziiert. Indikatoren, die bei PatientInnen dieser Gruppe auf das Vorliegen einer

PH hinweisen können sind eine verringerte DLCO und ein niedriger CO<sub>2</sub>-Partialdruck. (20)

#### **2.3.5.1 Hämodynamische Einteilung**

- 1) COPD/CPFE/IPF ohne PH: PAPm < 25mmHg
- 2) COPD/CPFE/IPF mit PH: PAPm > 25mmHg
- 3) COPD/CPFE/IPF mit schwerer PH: PAPm > 35mmHg oder >25mmHg mit geringer kardialer Auswurfsleistung (20)

#### **2.3.5.2 Diagnose**

Die gängigste, nicht-invasive Methode zur Untersuchung der Verdachtsdiagnose einer PH ist die Echokardiographie. Ein klinischer Verdacht auf eine signifikante PH oder eine Linksherzerkrankung stellen eine Indikation für eine Echokardiographie dar, jedoch sollte man sich darüber im Klaren sein, dass diese Untersuchungsmethode bei einer fortgeschrittenen Lungenerkrankung wenig aussagekräftig ist. Weisen PatientInnen echokardiographische Zeichen der PH auf, ist eine Überweisung zu einem PH-Zentrum indiziert, wo eine genauere Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt wird. (20)

#### **2.3.5.3 Therapie**

Derzeit gibt es keine pharmakologische Therapie, die speziell für PH bei Lungenerkrankungen empfohlen werden kann. Aufgrund des möglichen negativen Effektes auf den Gasaustausch und der fehlenden Effizienz im Langzeit-Gebrauch wird eine Therapie mit Vasodilatoren wie Calcium-Kanal-Blockern nicht empfohlen. Sind PatientInnen mit Lungenerkrankung hypoxämisch, ist eine LTOT indiziert. Auf jeden Fall sollte die Therapie der zugrunde liegenden Lungenerkrankung optimiert werden. (20)

## 2.4 Biomarker in der Pulmologie

### 2.4.1 Beispiele für Biomarker in der Pulmologie

Auch wenn es für den Begriff Biomarker keine einheitliche Definition gibt, kann man sich darunter Parameter vorstellen, die bei biologischen Prozessen entstehen, die man aus Körperflüssigkeiten und Zellen isolieren, messen und quantifizieren kann. Sie können sowohl in der Diagnostik, der Prognose und der Therapie eine wichtige Rolle spielen. Einige Biomarker sind Bestandteil aktueller Forschung, andere haben sich bereits im Krankenhausalltag etabliert. (23)

Besonders in der Diagnostik der PH ist es wichtig einen Weg zu finden um diese frühzeitig erkennen und therapieren zu können, da sie ohnehin mit einer schlechten Prognose assoziiert ist und aufgrund ihrer unspezifischen Symptomatik erst spät erkannt wird. Vermutet man das Vorliegen einer PH ist es üblich eine transthorakale Echokardiographie zur Abschätzung des PAP durchzuführen. Zur Bestätigung der Diagnose ist als Gold Standard eine Rechtsherz-Katheter-Untersuchung vorgesehen. Weder die transthorakale Echokardiographie, aufgrund der Untersucher-Abhängigkeit, noch die Rechtsherz-Katheter-Untersuchung, da es eine invasive Methode ist, sind als Screening-Methode geeignet. Daher müssen nicht-invasive Wege gefunden werden. Eine Blutentnahme zur Untersuchung von Biomarkern ist überall leicht durchführbar, kostengünstig und liefert ein schnelles Ergebnis. (24)

Die Erforschung von Biomarkern, mit deren Hilfe man die Schwere der Erkrankung bestimmen könnte, wäre hierfür optimal. Trotz des Vorhandenseins gezielter Therapieformen für PAH, ist es nicht möglich die Ansprechrage darauf zu prognostizieren. Einzig das Ansprechen bei PatientInnen mit IPAH auf den Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostazyklin erlauben eine gute Prognose, da diese mittels Calcium Kanal-Blockern (CCB) sehr gut therapiert werden können. Um das Risiko für die Mortalität abschätzen zu können, empfehlen aktuelle Leitlinien die Verwendung der Biomarker Brain natriuretic peptide (BNP) und das N-terminale Fragment davon(NTproBNP). (24)

Sowohl bei kardiovaskulären Erkrankungen, als auch bei der PH haben sich folgende Biomarker als nützlich erwiesen: Das atriale natriuretische Peptid (ANP), BNP und NT-proBNP. Diese werden bei übermäßiger Belastung des Myokards oder bei

erhöhter Herzfrequenz ins Blut abgegeben und sind somit messbar. Da BNP stabiler als ANP ist und weder Kühlung noch Enzyminhibition nach der Blutabnahme benötigt, ist dieses gebräuchlicher. Studien haben gezeigt, dass BNP bezüglich des Therapieansprechens aussagekräftig ist. Nach pulmonaler Endarterektomie bei CTEPH oder Therapie mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Ambrisentan zeigte sich ein signifikanter Abfall des BNP Plasma-Spiegels. Weitere Studien mit PH-PatientInnen zeigten eine Assoziation zwischen NT-proBNP und dem Überleben. Ein Abfall der ANP-Konzentration im Plasma konnte durch eine Therapie mit CCB nachgewiesen werden. (24)

Ein häufiger Bestandteil einer PH bzw. sich daraus ergebenden Umbauvorgängen im Lungengewebe sind Mikrovaskuläre Thrombosen. Diese können in Folge einer PH entstehen oder auch zu einer PH, besser CTEPH führen.

Daher können erhöhte D-Dimer-, Fibrinogen- und Plasmin- $\alpha_2$ -Plasmin Inhibitor Komplex-Werte zur Risikostratifizierung herangezogen werden.

In Kombination mit der CTEPH finden sich erniedrigte Thrombomodulin- Werte und ein vermehrter Gehalt des Gerinnungsfaktors 8. (24)

#### **2.4.2 RDW**

Die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) ist ein Laborparameter, welcher die unterschiedlich großen im Blut vorkommenden Erythrozyten beschreibt. Dieser Wert wird in Prozent angegeben und mittels Durchflusszytometrie bestimmt.

Berechnet wird er aus der Standardabweichung des Volumens der Erythrozyten mit dem Faktor 100 multipliziert, dividiert durch das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV). Bei gesunden PatientInnen ist die Größe der Erythrozyten ungefähr normalverteilt und beträgt im Mittel 7,5 $\mu$ m. Die RDW hängt sowohl von der Dicke als auch vom Durchmesser der Erythrozyten ab und weist bei gesunden PatientInnen Werte zwischen 11,5-14,5 Prozent auf. Erhöhte Werte kommen bei unterschiedlichen Anämieformen, der Ostemyelofibrose oder pulmonalen Erkrankungen vor. (25)

Anwendung findet der Laborparameter bei der Unterscheidung verschiedener Anämieformen. Bei der Eisenmangel-Anämie findet man erhöhte RDW-Werte. Es ist nachgewiesen, dass der Eisenstatus bei der Regulation des pulmonalen Gefäßtonus eine Rolle spielt und eine signifikante Eisenmangel-Anämie bei IPAH häufig zu finden ist. (26)

Außerdem ist RDW auch bei anderen Anämien, welche mit ineffektiver Erythrozyten-Produktion einhergehen erhöht. Dazu zählen die Vitamin-B12- oder Folsäure-Mangel- Anämie und die Anämie der chronischen Erkrankung. Bei Hämolyse durch Bluttransfusionen oder jegliche Form der hämolytischen Anämie, ist RDW ebenfalls über dem Normbereich. (27)

Bei PatientInnen mit chronischem Herzversagen repräsentiert der erhöhte RDW-Wert mehrere Faktoren, unter anderem ist er erklärbar durch eine dysfunktionale Erythropoese, eine verminderte Nierenleistung, oxidativen Stress und chronische Entzündungsprozesse. Daher ist RDW repräsentativ für viele Faktoren, die für die Entstehung einer IPAH relevant sind. (26)

#### **2.4.2.1 RDW in Zusammenhang mit IPAH**

Zurzeit finden sich hauptsächlich BNP und NT-pro BNP in klinischer Verwendung, wenn es um das Management der IPAH geht. Jedoch sind Biomarker wie GDF-15(Growth differentiation factor-15), IL-6(Interleukin-6), Kreatinin und RDW Bestandteil intensiver Forschung. (26)

In einer Studie mit 139 PatientInnen mit IPAH und einer gesunden Vergleichsgruppe von 40 Personen hat sich RDW als der vielversprechendste der untersuchten Biomarker hervorgetan. Sowohl RDW als auch GDF-15 und IL-6 korrelierten signifikant mit dem 6-Minuten-Gehtest und der WHO-Klasse und präsentierten sich als unabhängige prognostische Marker bei Patient/Innen mit IPAH. (26)

Mittels RDW ist es also möglich das Überleben bei Patient/Innen mit Linksherzversagen, Koronarer Herzkrankheit(KHK) und Pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Ätiologie vorherzusagen. Dies ermöglicht im klinischen Alltag eine Einteilung in Hochrisikopatient/Innen und Patient/Innen mit besserer Prognose.

RDW wird bereits routinemäßig als Teil des Blutbildes ermittelt und zur Differenzierung unterschiedlicher Anämie-Formen verwendet. Vor allem bei Eisenmangelanämie findet man üblicherweise erhöhte Werte. (26)

Der Zusammenhang von RDW und kardiovaskulären Erkrankungen ist noch nicht allzu lange bekannt. Erhöhter pulmonaler Gefäßtonus geht mit der Regulation des Eisenstatus einher, wodurch man sich den Zusammenhang mit der IPAH erklären kann, die regelmäßig in Verbindung mit Eisenmangel auftritt. (26)

Verminderte Nierenleistung, verminderte Blutbildung, chronische Entzündungsprozesse und schlechter Ernährungsstatus werden beim Herzversagen allesamt durch erhöhte RDW-Werte repräsentiert.

Betrachtet man also zusätzlich zu den NT-pro BNP- Werten die RDW-Werte, ermöglicht dies eine bessere Einschätzung des individuellen Patient/Innen-Risikos und erleichtert das Erkennen von Hochrisiko-Patient/Innen. (26)

Eine andere prospektive Studie mit 162 Patient/Innen untersuchte den Zusammenhang zwischen RDW-Werten und der Sterberate bei Patient/Innen mit PH im Vergleich zu NT-pro BNP. (28)

Frühere Studien zeigten bereits sowohl einen Zusammenhang von erhöhten RDW-Werten mit dem Risiko eines ungünstigeren Outcomes bei Linksherzversagen, als auch einen Zusammenhang mit kardiovaskulären Events. (28)

Diese Studie zeigte eine höhere Sterblichkeit bei Patient/Innen mit höheren Ausgangs-RDW-Werten, wodurch sich eine prognostische Relevanz der RDW bezüglich des Outcomes bei Patient/Innen mit Linksherzversagen ergibt. Als Todesursache wurde in ca 50% die PH an sich genannt, andere Ursachen waren hauptsächlich Sepsis oder Grunderkrankungen wie Zirrhose, Systemische Sklerose und parenchymatöse Lungenerkrankungen. (28)

Außerdem zeigte diese Studie keine signifikante Korrelation zwischen RDW und hämodynamischen Parametern, woraus man ableiten kann, dass die Sterblichkeit bei Patient/Innen mit erhöhten Ausgangs-RDW-Werten nicht nur in Zusammenhang mit hämodynamischer Abnormalität stehen kann. (28)

#### **2.4.2.2 RDW in Zusammenhang mit PAE (Pulmonalarterienembolie)**

Die akute PAE kann über verschiedene Mechanismen zur Erhöhung des RDW-Wertes führen. Einerseits findet man bei chronisch immobilisierten Patient/Innen häufig Malnutrition, welche konsekutiv zu Anämie führen kann. Nach einem Trauma oder einer Operation, welche das Auftreten einer akuten PAE begünstigen, kann es zur Hämolyse kommen, welche für den Anstieg der RDW verantwortlich sein kann.

Die Diagnose einer akuten PAE stellt einen Notfall dar und bedarf einer umgehenden Risikostratifizierung und sofortiger Behandlung, da diese die Prognose deutlich

beeinflussen. Da der RDW-Wert leicht und schnell verfügbar ist, würde er sich für die Risikostratifizierung sehr gut eignen. (27)

Ziel einer prospektiven Studie war es, den Zusammenhang zwischen RDW und früher Mortalität nach einer akuten PAE zu untersuchen. Dafür wurde bei 136 Patient/Innen mit bestätigter akuter PAE der Ausgangs-RDW-Wert ermittelt und ein Follow-up über eine Dauer von  $11 \pm 7$  Tage durchgeführt. (27)

Anhand der Ausgangswerte für RDW wurden die Patient/Innen in zwei Gruppen unterteilt. Auffällig war, dass ein hoher Anteil der Gruppe 2, also der Patient/Innen mit höheren Ausgangs-RDW-Werten, eine positive COPD-Krankengeschichte aufwies. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben 21 Patient/Innen, wobei nur eine Person davon aus der ersten Gruppe stammte. Anhand dieses Ergebnisses kann man den Zusammenhang zwischen erhöhtem Ausgangs-RDW-Werten und früher Mortalität bei PAE deutlich erkennen. (27)

#### **2.4.2.3 RDW in Zusammenhang mit IPF**

IPF ist eine potentiell tödliche Erkrankung mit einer durchschnittlichen Prognose von 3 Jahren ab Diagnosestellung, die verschiedenste Verläufe nehmen kann. Sowohl die spontane Verschlechterung als auch die stabile Form sind möglich. Daher wäre es von großer Bedeutung, einen Biomarker zu finden, anhand dessen eine bessere Einschätzung der Prognose möglich ist. Da RDW bei vielen anderen Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, pulmonalarterielle Hypertonie oder Herzinsuffizienz eine signifikante Relevanz bezüglich der Prognose gezeigt hat, wurden auch Studien zur Untersuchung der Relevanz der RDW bezüglich der IPF durchgeführt. (29)

Eine Studie mit 319 PatientInnen mit IPF untersuchte deren mittleres Überleben. Anhand der Ausgangswerte für RDW wurde das PatientInnenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe zählte 228 Personen mit RDW-Ausgangswerten  $\leq 15$ , in der zweiten Gruppe waren 91 PatientInnen mit RDW-Ausgangswerten  $> 15$ . (29)

Die durchschnittliche Überlebensrate für das gesamte Kollektiv lag bei 35,6 Monaten. Trennte man die Gruppen auf, zeigte sich ein mittleres Überleben von 43,1 Monaten in der Gruppe 1 im Vergleich zu 16,3 Monaten bei PatientInnen der Gruppe 2.

Auch nachdem man das Kollektiv in vier Gruppen unterteilte, mit Werten von  $< 13$ , 13-14,9, 15-16,9 und  $\geq 17$ , zeigte es eine Relevanz mit einem mittleren Überleben

von 55,1 Monaten in Gruppe 1, 41,6 Monaten in Gruppe 2, 19,2 Monaten in Gruppe 3 und 14,8 Monaten in Gruppe 4. (29)

Die ersten beiden Gruppen unterschieden sich im Schweregrad der Erkrankung, DLCO und Hämoglobin in der zweiten Gruppe waren im Vergleich zur ersten Gruppe erniedrigt, ebenso wie in der zweiten Gruppe eine höhere Inzidenz von pulmonaler Hypertonie zu finden war. (29)

Aufgrund dieser Ergebnisse steht fest, dass man anhand des Ausgangs-RDW-Wertes eine bessere prognostische Aussage bezüglich des Risikos einer früheren Mortalität bei PatientInnen mit IPF treffen kann. Ob die RDW-Werte aufgrund einer kardialen Begleiterkrankung, der pulmonalen Hypertonie oder der IPF erhöht waren, lässt sich nicht eindeutig nachweisen, jedoch ist ein Zusammenspiel aller Faktoren wahrscheinlich. (29)

### **3) Fragestellungen:**

1. Können wir in unserem Kollektiv mit Lungenerkrankungen und PH eine pathologische RDW gegenüber PatientInnen mit Lungenerkrankungen ohne PH bzw. PatientInnen ohne Lungenerkrankungen oder PH nachweisen?
2. Zeigt RDW bei PatientInnen mit Lungenerkrankungen eine Korrelation mit klinisch bzw. prognostisch relevanten Parametern?
3. Zeigt RDW einen Unterschied zwischen Frauen und Männer mit Lungenerkrankungen?

### **4) Material/Methode**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Die PatientInnen-Daten wurden von 2005 bis 2016 am Landeskrankenhaus Graz im Rahmen des ambulanten oder stationären Aufenthaltes an der Universitätsklinik für

Innere Medizin, an der klinischen Abteilung für Pulmologie routinemäßig erhoben. Zu diesen erhobenen Laborparametern zählen die Standardlaborwerte wie kleines Blutbild, Nierenparameter, Leber- und Cholestaseparameter, Entzündungsmarker und Gerinnungsstatus. Neben den Laborwerten wurden von uns die Lungenfunktionsparameter, das Rauchverhalten, das Alter und die Messwerte der Rechtsherzkatheteruntersuchung untersucht. All diese Parameter wurden mit dem zentralen Laborwert dieser Studie, der RDW in Verbindung gebracht und analysiert. Falls vorhanden wurden die Verlaufswerte beobachtet und bezüglich der Progression der Erkrankung und des Therapieerfolges untersucht.

In unseren Laborblättern ab 2012 wurde die RDW routinemäßig ermittelt. Für alle PatientInnen, welche vor 2012 in Behandlung waren, wurde die RDW rechnerisch mittels folgender Formel ermittelt.

$$\text{RDW (\%)} = (\text{SV} * 100) \div \text{MCV}$$

Die Erythrozytenverteilungsbreite wird berechnet indem man die Standardabweichung des Volumens (SV) der Erythrozyten mit dem Faktor 100 multipliziert und durch den Mittelwert des Erythrozytenvolumens (MCV) dividiert.

Die erhobenen Daten wurden von uns in ein Dokument zusammengefügt und gegebenenfalls vervollständigt. Anhand der Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik und der RHK-Untersuchung wurden die PatientInnen in folgende drei Gruppen unterteilt:

- Die erste Gruppe (LE-noPH) beinhaltet PatientInnen mit Lungenerkrankung, jedoch ohne nachgewiesener PH.
- Die zweite Gruppe (LE-PH) enthält PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie und vorbestehender Lungenerkrankung.
- Die dritte Gruppe (Kontrollgruppe) setzt sich aus Personen ohne bestehender Lungenerkrankung oder pulmonaler Hypertonie zusammen .

Die PatientInnen, bei denen mittels Lungenfunktionsdiagnostik eine Lungenerkrankung festgestellt wurde, können in 3 Gruppen unterteilt werden. Anhand des Verhältnisses der FEV1/FVC $\leq$ 70% wurden die PatientInnen mit obstruktiver Ventilationsstörung definiert. In der Gruppe LE-PH zählen 54 Personen und in der Gruppe LE-noPH 48 Personen zu dieser Gruppe. Ein TLC-Wert  $\leq$ 80% des Sollwertes legt die Grenze für eine restriktive Ventilationsstörung fest. 15 Personen der Gruppe LE-PH und 35 Personen der Gruppe LE-noPH zählen zu dieser Gruppe.

Die dritte Gruppe der Lungenerkrankungen in dem Kollektiv ist die Diffusionsstörung. Sie wurde mit einem  $DLCOC_{SB} \leq 80\%$  des Sollwertes definiert. Anhand der  $DLCOC_{SB}$ -Werte gehören 50 Personen der Gruppe LE-PH und 143 Personen der Gruppe LE-noPH zu dieser Gruppe. Abbildung 1 und Abbildung 2 dienen der grafischen Veranschaulichung der Verteilung der PatientInnen auf die drei Gruppen und die drei Gruppen der Lungenerkrankungen.

Die Untergliederung der PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie erfolgte anhand der Nizza-Kriterien (2013). Weder BMI noch Alter wurden hinsichtlich eines Ausschlusskriteriums begrenzt.

Die drei Gruppen wurden separat voneinander statistisch ausgewertet und miteinander verglichen, sowohl deskriptive Statistik als auch Korrelationsanalysen wurden durchgeführt.

Das Hauptaugenmerk lag auf der Auswertung der RDW-Werte. Gearbeitet wurde mit dem Ausgangswert des RDW, also dem ersten bei uns ermittelten Laborparameter. Falls Verlaufswerte aufgrund mehrerer oder länger andauernder Aufenthalte vorhanden waren, wurden diese bezüglich des  $\Delta$ -RDW analysiert.

## **Statistik**

Zuerst wurde die deskriptive Statistik der drei Gruppen durchgeführt. Hierbei wurden Mittelwert, Standardfehler, Median, Modus, Standardabweichung, Varianz, Minimum, Maximum und die Perzentilen sowohl von Alter, RDW und wenn vorhanden Körpergröße, Gewicht, BMI und Körperoberfläche ermittelt.

Danach wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht, ob die RDW der Stichproben normalverteilt ist. Dies war in allen drei Gruppen der Fall.

Die Korrelationen zweier normalverteilter Stichproben wurden anhand von t-Tests analysiert, die Vergleiche zweier unabhängiger Stichproben wurden, abhängig davon ob eine Normalverteilung vorlag oder nicht, mittels T-Tests, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test beziehungsweise Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Wurden mehr als zwei unabhängige Gruppen miteinander verglichen wurde eine ANOVA durchgeführt. Alle ermittelten Ergebnisse mit einem p-Wert von  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet, alle mit  $p > 0,05$  wurden als nicht signifikante Ergebnisse verworfen.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der beiden Testgruppen wurden mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe verglichen. Mittels SPSS 23 wurde die gesamte statistische Auswertung durchgeführt.

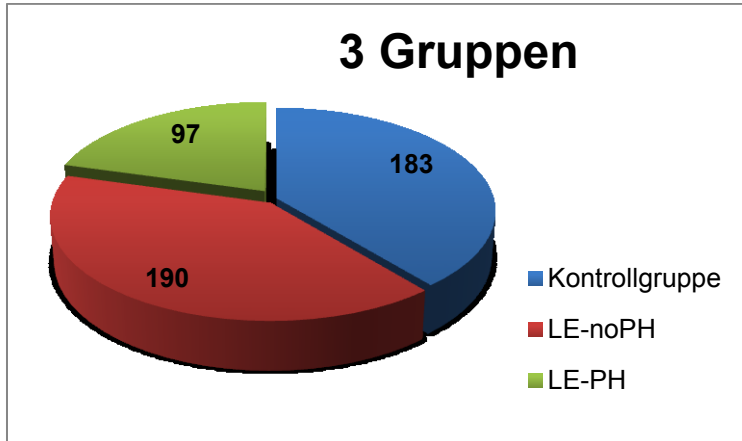


Abbildung 1

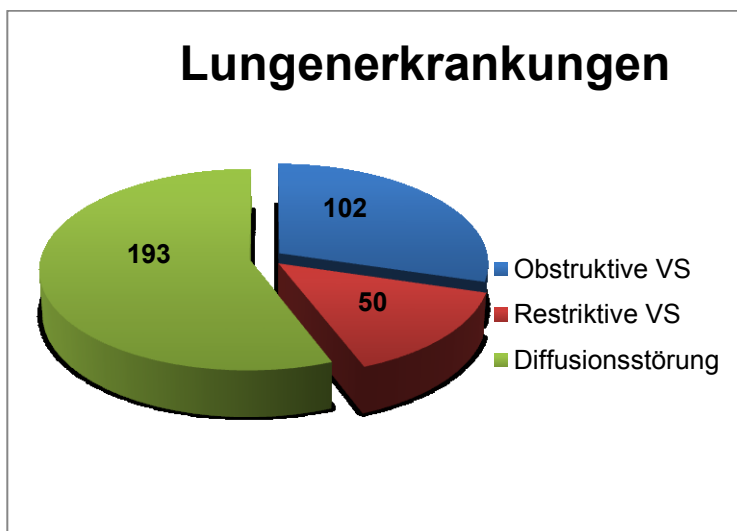


Abbildung 2

## 5) Deskriptive Statistik

Tabelle 2

<b>PatientInnen- Charakteristika Gesamt</b>					
	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SF d. MW</b>	<b>Median</b>	<b>Modus</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	470	60.63	0.625	64	68
<b>RDW (%)</b>	450	14.695	0.0983	14.2	14.2
<b>Serumalbumin (g/dl)</b>	384	4.1904	0.02603	4.25	4.4
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	453	13.4137	0.0861	13.5	13.7
<b>CRP (mg/l)</b>	447	8.1492	0.81461	3.3	1.0
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	426	0.7839	0.08274	0.52	0.36
<b>INR</b>	298	1.1289	0.02289	1.03	0.98
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	326	742.4172	89.23969	188.0	77.0
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	453	0.9825	0.02403	0.87	0.81
<b>GFR (ml/min)</b>	394	77.2756	1.1756	76.965	54.72
<b>Harnsäure (mg/dl)</b>	414	5.9311	0.13458	5.5	5.7
<b>DLCOCsB%solll (%)</b>	356	73.8798	1.21225	76.5	74.0
<b>DLCOCVA%solll (%)</b>	355	80.9668	1.15619	83.0	82.3
<b>FVC%solll (%)</b>	459	86.5529	1.01641	88.7	52.7
<b>FEV1%solll (%)</b>	461	80.9477	1.14538	85.7	54.9
<b>FEV1/FVC (%)</b>	462	75.3254	0.623	77.65	76.0
<b>TLC%solll (%)</b>	439	103.1936	1.07065	101.6	94.7

Tabelle 3

PatientInnen-Charakteristika Gesamt (2)										
	N	SA	Varianz	Min.	Max.	PZT 25	PZT 50	PZT 75		
Alter (Jahre)	470	13.54	183.322	19	88	51	64	71		
RDW (%)	450	2.0850	4.347	11.9	28.1	13.4	14.2	15.2		
Serumalbumin (g/dl)	384	0.50999	0.260	2.1	7.8	3.9	4.25	4.5		
Hämoglobin (g/dl)	453	1.83244	3.358	4.3	19.6	12.4	13.5	14.6		
CRP (mg/l)	447	17.22289	296.628	0.0	182.9	1.4	3.3	7.25		
Bilirubin (mg/dl)	426	1.70778	2.917	0.1	32.5	0.36	0.52	0.76		
INR	298	0.39506	0.156	0.8	5.17	0.97	1.03	1.14		
NTproBNP (pg/ml)	326	1611.26455	2596173.456	9.0	13120.0	89.0	188.0	546.0		
Kreatinin (mg/dl)	453	0.51151	0.262	0.43	6.1	0.76	0.87	1.04		
GFR (ml/min)	394	23.33496	544.52	8.72	208.04	64.07	76.965	92.71		
Harnsäure (mg/dl)	414	2.73821	7.498	0.28	34.0	4.3	5.5	7.1		
DLCOCsB% <i>soll</i> (%)	356	22.87261	523.156	12.1	130	59.4	76.5	90.05		
DLCOCVA% <i>soll</i> (%)	355	21.78435	474.558	14.7	162.0	70.4	83.0	94.5		
FVC% <i>soll</i> (%)	459	21.77593	474.191	13.9	147.3	72.7	88.7	100.6		
FEV1% <i>soll</i> (%)	461	24.59232	604.782	12.5	149.5	65.3	85.7	98.1		
FEV1/FVC (%)	462	13.39094	179.317	19.85	121.2	71.34	77.65	82.91		
TLC% <i>soll</i> (%)	439	22.43253	503.218	40.7	213.1	90.0	101.6	117.2		

	Kontrollgruppe			LE-nPH			LE-PH		
	N	Median	Minimum Maximum	N	Median	Minimum Maximum	N	Median	Minimum Maximum
<b>Alter (Jahre)</b>	183	59	19 87	190	62	20 84	97	68	21 88
<b>FVC%soil (%)</b>	183	97.9	13.9 147.3	187	87.3	21.8 141.2	89	70.1	17.8 134.0
<b>FEV1%soil (%)</b>	183	96.2	12.5 149.5	189	82.6	15.6 145	91	57.9	20.1 107.6
<b>FEV1/FVC (%)</b>	182	79.7	70.1 117.3	189	77.28	19.85 121.2	91	66.13	27.88 99.84
<b>TLC%soil (%)</b>	173	107.2	80.7 168.9	182	96.1	44.9 213.1	84	98.05	40.7 163.9
<b>DLCOCsB%soil (%)</b>	134	91.55	80.4 130.0	167	66.6	25.1 112.4	55	51.5	12.1 120.0
<b>DLCOCvA%soil (%)</b>	134	93.95	70.5 140.0	165	76.1	38.8 156.3	56	61.65	14.7 162.0
<b>RDW (%)</b>	172	13.9	11.9 25.6	181	14.3	12.1 23.2	97	15	12.7 28.1
<b>Serumalbumin (g/dl)</b>	146	4.4	3.0 5.3	157	4.2	2.1 5.0	81	4.1	2.6 7.8
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	174	13.4	6.8 17.3	183	13.3	8.3 17.5	96	14.15	4.3 19.6
<b>CRP (mg/l)</b>	172	2.8	0.0 182.9	181	2.9	0.0 111.3	94	5.65	0.5 137.7
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	159	0.52	0.17 32.92	173	0.46	0.1 9.94	94	0.625	0.18 3.13
<b>INR</b>	110	1.015	0.85 5.17	115	1.02	0.8 3.44	73	1.06	0.86 2.71
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	123	143.0	11.0 3769.0	125	153.0	9.0 4330.0	78	835.5	46.0 13120.0
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	174	0.87	0.55 6.1	183	0.86	0.43 5.24	96	0.91	0.43 4.46
<b>GFR (ml/min)</b>	155	75.7	29.68 122.02	166	79.45	8.72 141.17	73	73.31	12.63 208.04
<b>Harnsäure (mg/dl)</b>	156	5.05	0.28 34.0	163	5.2	1.4 13.9	95	7.0	2.4 13.9

Bevor auf die Unterschiede der RDW innerhalb der PatientInnenkollektive eingegangen wird, werden zuerst die einzelnen Gruppen und die Charakteristika der Personen innerhalb dieser beschrieben.

Im Gesamtkollektiv befinden sich 470 PatientInnen, davon sind 325 Frauen und 145 Männer. Das Alter des Kollektivs liegt im Mittel bei 60.63 und reicht von minimal 19 bis maximal 88 Jahre. Ausgangs-RDW-Werte sind von 450 der 470 PatientInnen vorhanden. Diese liegen im Mittel bei 14.695. Der höchste Ausgangs-RDW-Wert im Gesamtkollektiv liegt bei 28.1, der niedrigste bei 11.9 Prozent. Der Median liegt bei 14.2 Prozent. Die statistische Verteilung der wichtigsten Laborparameter und der Lungenfunktionsdiagnostik sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 übersichtlich dargestellt.

Um in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden zu können, musste mittels Lungenfunktionsdiagnostik der Verdacht einer bestehenden Lungenerkrankung und in der RHK-Untersuchung eine eventuell vorliegende PH ausgeschlossen werden. Die Kontrollgruppe beinhaltet 183 Personen, davon 144 Frauen und 39 Männer. Die Personen sind zwischen 19 und maximal 87 Jahre alt. Der Median des Alters beträgt 59. Innerhalb der Kontrollgruppe sind von 172 Personen RDW-Werte vorhanden, welche einen Median von 13.9 Prozent aufweisen. Der niedrigste Wert beträgt 11.9, der höchste 25.6 Prozent.

Die Gruppe LE-noPH beinhaltet PatientInnen, bei denen eine Lungenerkrankung in der Lungenfunktionsdiagnostik nachgewiesen wurde. Dabei handelt es sich entweder um eine restriktive Ventilationsstörung, eine obstruktive Ventilationsstörung oder eine Diffusionsstörung. Eine PH ist bei ihnen jedoch mittels RHK-Untersuchung ausgeschlossen worden. Diese Gruppe umfasst 190 Personen, 132 Frauen und 58 Männer. Der Median des Alters liegt bei 62. Die jüngste Person innerhalb der Gruppe ist 20 Jahre alt, die älteste 84. Der Median der RDW in der Gruppe LE-noPH liegt bei 14.3, das Minimum liegt bei 12.1 und das Maximum bei 23.2 Prozent.

Die Gruppe LE-PH beinhaltet 97 PatientInnen, davon sind 49 weiblich und 48 männlich. Bei diesen PatientInnen liegt eine mittels Lungenfunktionsdiagnostik bestätigte Lungenerkrankung und eine mittels RHK-Untersuchung nachgewiesene PH vor. So wie in der Gruppe LE ohne PH handelt es sich dabei entweder um eine restriktive Ventilationsstörung, eine obstruktive Ventilationsstörung oder eine Diffusionsstörung. Das Alter innerhalb der Gruppe variiert von 21 bis maximal 88 Jahren. Der Median des Alter liegt bei 68 Jahren.

Im Kollektiv der Gruppe LE-PH kommen Ausgangs-RDW-Werte von minimal 12.7 bis maximal 28.1 vor. Der Median liegt bei 15.0.

Vergleicht man die statistischen Werte der RDW der Kontrollgruppe mit denen der Gruppe LE-PH und der Gruppe LE-noPH, fällt auf, dass der Median der Kontrollgruppe von 13.9, 14.3 bei der Gruppe LE-noPH und 15.0 in der Gruppe LE-PH stetig steigt. Auch viele der anderen erhobenen statistischen Werte liegen bei der Kontrollgruppe unter den Werten der Gruppe LE-PH. Die Werte der Gruppe LE-noPH liegen in etwa in der Mitte der beiden anderen. Dies lässt einen Zusammenhang zwischen hohen RDW-Werten und dem Vorliegen einer PH vermuten.

Tabelle 6

	<b>Kontrollgruppe</b>		<b>LE-nOPH</b>		<b>LE-PH</b>	
	RDW (%)		RDW (%)		RDW (%)	
	Frauen/Männer	Frauen/Männer	Frauen/Männer	Frauen/Männer	Frauen/Männer	Frauen/Männer
<b>N</b>	134/36		126/55		49/48	
<b>Mittelwert</b>	14.3522/14.15		14.6476/14.5855		15.351/15.3167	
<b>Standardfehler d. M</b>	0.18757/0.39762		1.16439/0.21156		0.34442/0.30391	
<b>Median</b>	13.85/14.15		14.2/14.4		15/14.65	
<b>Modus</b>	14.2/14.3		13.8/14.0		13.2/14.2	
<b>Standardabweichun</b>	2.17123/2.45109		1.84524/1.56896		2.41092/2.10555	
<b>Varianz</b>	4.714/6.008		3.405/2.462		5.813/4.433	
<b>Minimum</b>	11.9/12.0		12.1/12.5		13.1/12.7	
<b>Maximum</b>	25.6/24.5		23.2/18.4		28.1/22.5	
<b>Perzentile 25</b>	13.3/13.2		13.4/13.5		13.75/14	
<b>Perzentile 50</b>	13.85/14.15		14.2/14.4		15/14.65	
<b>Perzentile 75</b>	14.5/14.9		15.3/15.0		16.25/16.15	

## 5.1 Deskriptive Statistik mit Geschlechtertrennung

Trennt man die Kontrollgruppe anhand des Geschlechtes auf und betrachtet die Altersverteilung ist erkennbar, dass die weiblichen Personen innerhalb der Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 59.05 im Durchschnitt älter sind als die männlichen mit einem Mittelwert von 56.97. Jedoch ist anzumerken, dass sich innerhalb der Kontrollgruppe nur 39 Männer im Vergleich zu 144 Frauen befinden. Der Mittelwert der 134 vorhandenen RDW-Werte der Frauen liegt bei 14.35, der Median bei 13.85 und der Modus bei 14.2 Prozent. Der höchste RDW-Wert der Frauen beträgt 25.6 und der niedrigste 11.9 Prozent. Die 38 vorhandenen Ausgangs-RDW-Werte der Männer ergeben einen Mittelwert von 14.58, einen Median von 14.15 und einen Modus von 14.3 Prozent. Der Minimalwert der Männer beträgt 12.0, der Maximalwert 24.5 Prozent.

Bei der Betrachtung der Altersverteilung mit Trennung der Geschlechter innerhalb der Gruppe mit LE-noPH erkennt man, dass die Patientinnen mit einem Mittelwert von 59.39 im Durchschnitt etwas jünger sind als die Patienten mit einem Mittelwert von 61.26. Mit einer Zahl von 132 befinden sich mehr als doppelt so viele Frauen wie Männer (58) in dieser Gruppe. Die RDW der Frauen beträgt im Mittel 14.65, der Minimalwert liegt bei 12.1, der Maximalwert bei 23.2 Prozent. Der Modus der RDW der Frauen liegt bei 13.8, der Median bei 14.2. Vergleicht man den Mittelwert der Männer innerhalb der Gruppe mit dem Mittelwert der Frauen, erkennt man, dass dieser mit 14.58 Prozent in etwa gleich ist. Die Männer dieser Gruppe haben minimale Ausgangs-RDW-Werte von 12.5, maximale von 18.4 Prozent. Der Modus beträgt 14.0, der Median 14.4 Prozent.

Unterscheidet man zwischen Männern und Frauen, gibt es im Kollektiv der Gruppe LE-PH bezüglich des Alters und des BMIs kaum Unterschiede. Bei den Frauen liegt das Durchschnittsalter bei ca. 66.1 Jahren, bei den Männern bei ca. 65.4 Jahre. Die Anzahl der Männer (48) ist ebenfalls annähernd gleich wie die der Frauen (49). Somit ist diese Gruppe gut geeignet um Frauen mit Männern zu vergleichen. Der Mittelwert der RDW der Frauen beträgt 15.351, der Modus 13.2 und der Median 15 Prozent. Die RDW-Werte der Frauen reichen von minimal 13.1 bis maximal 28.1 Prozent. Die 48 vorhandenen Ausgangs-RDW-Werte der Männer ergaben einen Mittelwert von

15.3167, einen Median von 14.65 und einen Modus von 14.2 Prozent. Die Werte der Männer reichen von minimal 12.7 bis maximal 22.5 Prozent.

## **6) Ergebnisse**

### **6.1 Können wir in unserem Kollektiv mit Lungenerkrankungen und PH eine pathologische RDW gegenüber PatientInnen mit Lungenerkrankungen ohne PH bzw. PatientInnen ohne Lungenerkrankungen oder PH nachweisen?**

#### **6.1.1 Statistischer Vergleich der 3 Gruppen anhand der RDW**

Der statistische Vergleich der RDW-Werte der drei Gruppen untereinander weist mit einem p-Wert von 0.002 ein sehr signifikantes Ergebnis auf. Wie man in Abbildung 3 erkennen kann, kommen die höchsten RDW-Werte in der Gruppe LE-PH vor, gefolgt von der Gruppe LE-noPH. Die niedrigsten Werte befanden sich in der Kontrollgruppe. Analysiert man die drei Gruppen einzeln untereinander, erhält man zwischen der Gruppe LE-PH und der Kontrollgruppe das signifikanteste ( $p=0.001$ ), zwischen der Gruppe LE-PH und der Gruppe LE-noPH ebenfalls ein signifikantes ( $p=0.019$ ) und zwischen der Gruppe LE-noPH und der Kontrollgruppe kein signifikantes Ergebnis ( $p=0.560$ ).

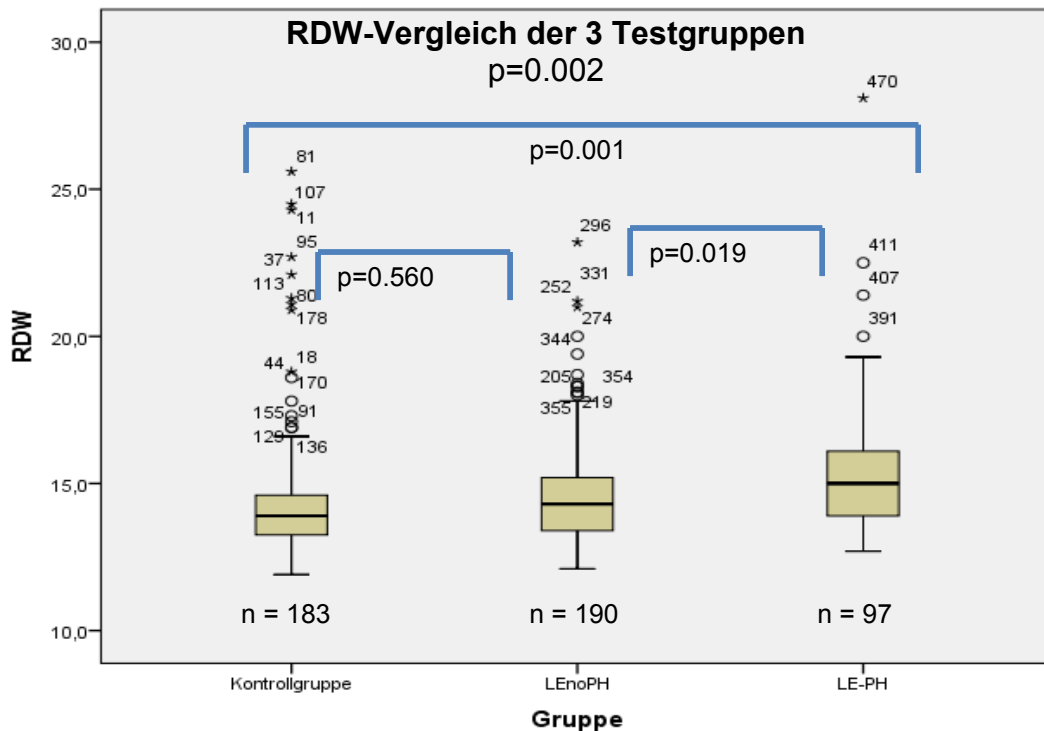


Abbildung 3

### 6.1.2 Statistischer Vergleich der Gruppe LE-PH und der Gruppe mit LE-noPH anhand der Einteilung: Restriktive Ventilationsstörung, obstruktive Ventilationsstörung, Diffusionsstörung

Die PatientInnen des Gesamtkollektivs mit Lungenerkrankung unterteilen sich in 3 Gruppen. Sie weisen entweder eine obstruktive Ventilationsstörung, eine restriktive Ventilationsstörung oder eine Diffusionsstörung auf. Einige weisen ein gemischtes Muster auf, weshalb ihre Werte auch in 2 Auswertungen enthalten sein können. Insgesamt gibt es 50 PatientInnen mit restriktiver Ventilationsstörung, 102 PatientInnen mit obstruktiver Ventilationsstörung und 193 PatientInnen mit Diffusionsstörung.

Der Unterschied der RDW-Werte der PatientInnen mit restriktiver Ventilationsstörung zwischen Gruppe LE-PH und LE-noPH ist als einziges nicht signifikant (p=0.771)

## Obstruktive Ventilationsstörung: Vergleich zwischen Gruppe LE-PH und Gruppe LE-noPH

Im gesamten Kollektiv gibt es 102 PatientInnen mit obstruktiver Ventilationsstörung. 54 davon weisen zusätzlich eine PH auf, 48 lediglich eine Lungenerkrankung. Eine obstruktive Ventilationsstörung wurde mit einem Verhältnis von  $FEV1/FVC \leq 70\%$  definiert. Vergleicht man die PatientInnen der Gruppe LE-PH und der Gruppe LE-noPH, welche an einer obstruktiven Ventilationsstörung leiden miteinander, erkennt man, dass die PatientInnen mit zusätzlicher PH signifikant höhere RDW-Werte haben (siehe Abbildung 4). Dieses Ergebnis ist mit einem  $p=0.019$  signifikant.

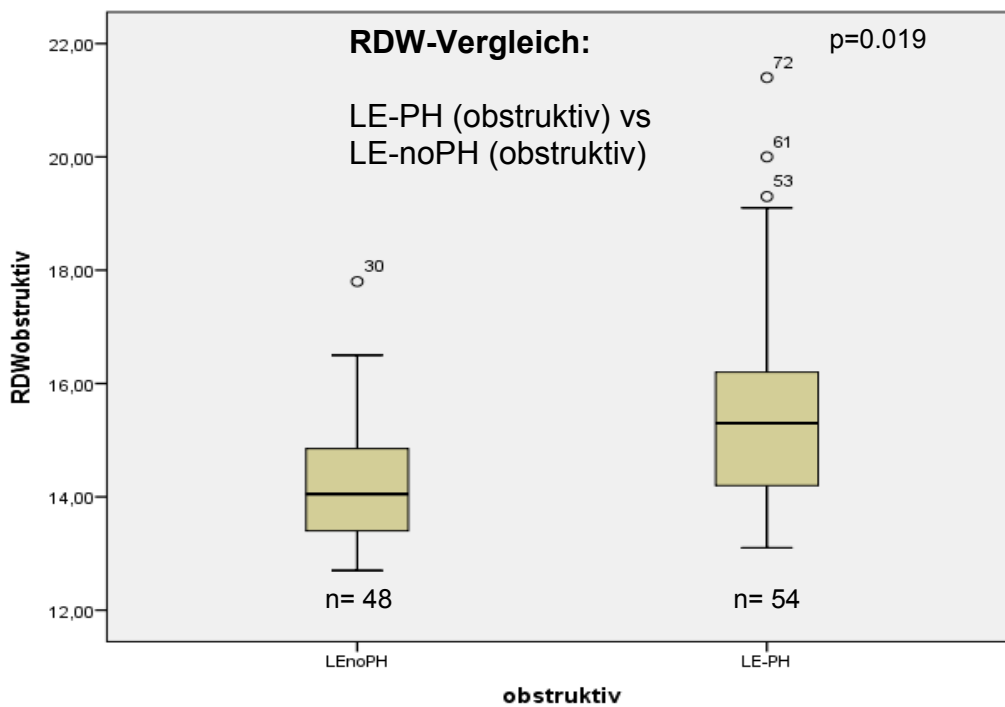


Abbildung 4

## Diffusionsstörung (DLCOcSB%*soll*): Vergleich zwischen Gruppe LE-PH und LE-noPH

Im gesamten Kollektiv gibt es 193 PatientInnen mit Diffusionsstörung. 50 davon leiden zusätzlich an einer PH, 143 lediglich an der Lungenerkrankung. Eine Diffusionsstörung wurde mit einer  $DLCOcSB \leq 80\%$  des Sollwertes definiert. Vergleicht man die PatientInnen der Gruppe LE-PH und der Gruppe LE-noPH, die an einer Diffusionsstörung leiden, erhält man ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ( $p=0.005$ ). Abbildung 5 veranschaulicht, dass innerhalb der Gruppe LE-PH durchschnittlich höhere RDW-Werte vorkommen.

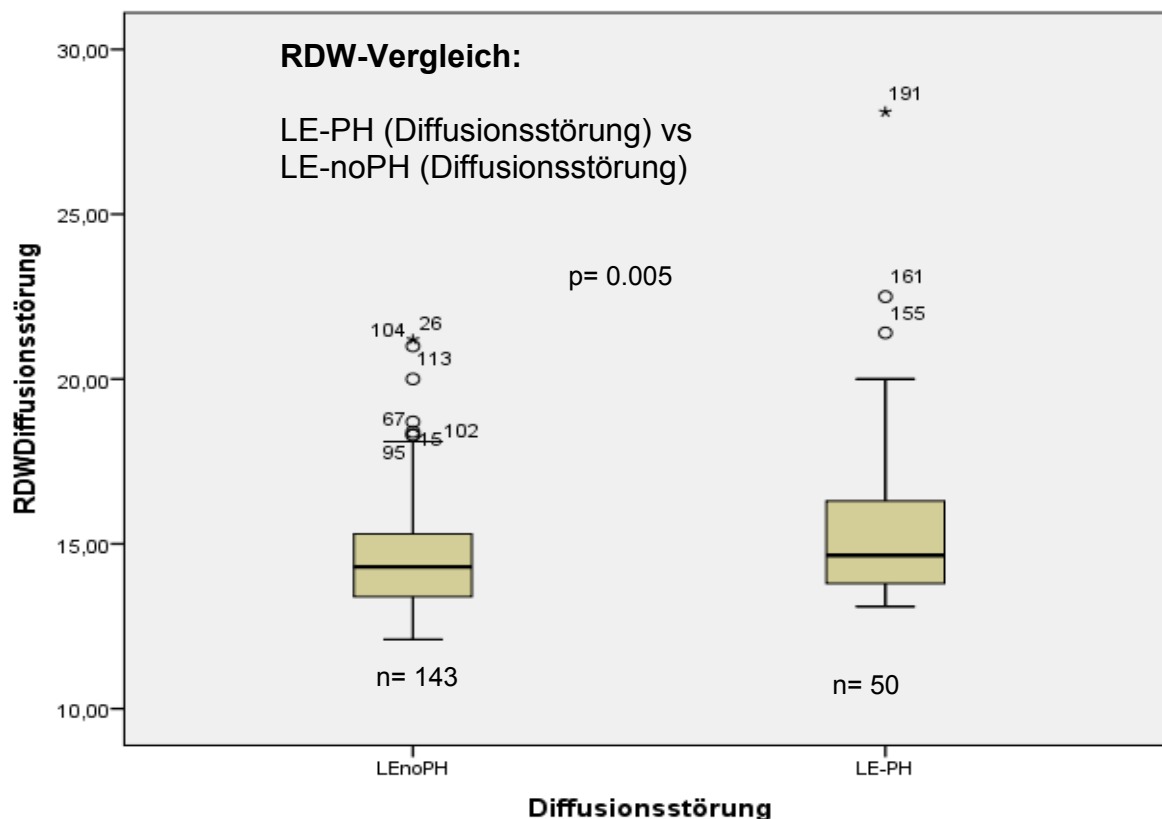


Abbildung 5

### 6.1.3 Gruppe LE mit PH (Subgruppen)

Unterteilt man die Gruppe LE-PH anhand der NIZZA-Kriterien in fünf Untergruppen, 3.1, PH aufgrund chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), 3.2, PH durch

interstitielle Lungenerkrankung (IPF), 3.3, PH entstanden durch eine andere Lungenerkrankung mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster, 3.4, PH am Boden eines obstruktiven Schlafapnoe Syndroms (OSAS) und 3.5, PH aufgrund einer alveolären Hypoventilationsstörung, sieht man auch innerhalb dieser Gruppen Unterschiede bezüglich der RDW- Werte. Die Mittelwerte der RDW betragen in der Gruppe 3.1(15.88) mit 32 Personen, Gruppe 3.2(15.05) mit 22 Personen, Gruppe 3.3(15.43) mit 11 Personen, Gruppe 3.4(15.29) mit 19 Personen und Gruppe 3.5(14.46) mit 13 Personen. In der Gruppe der PatientInnen mit COPD finden sich durchschnittlich höhere RDW-Werte. Die Gruppe deren pulmonaler Hypertonie eine alveoläre Ventilationsstörung zugrunde liegt, zeigt generell eher niedrigere RDW-Werte. Trotz des in der Grafik sichtbaren Unterschiedes in der Verteilung ergibt sich bei statistischer Analyse der Werte mittels ANOVA kein signifikanter Unterschied ( $p=0.385$ ). Die Abbildung 6 soll dies verdeutlichen.

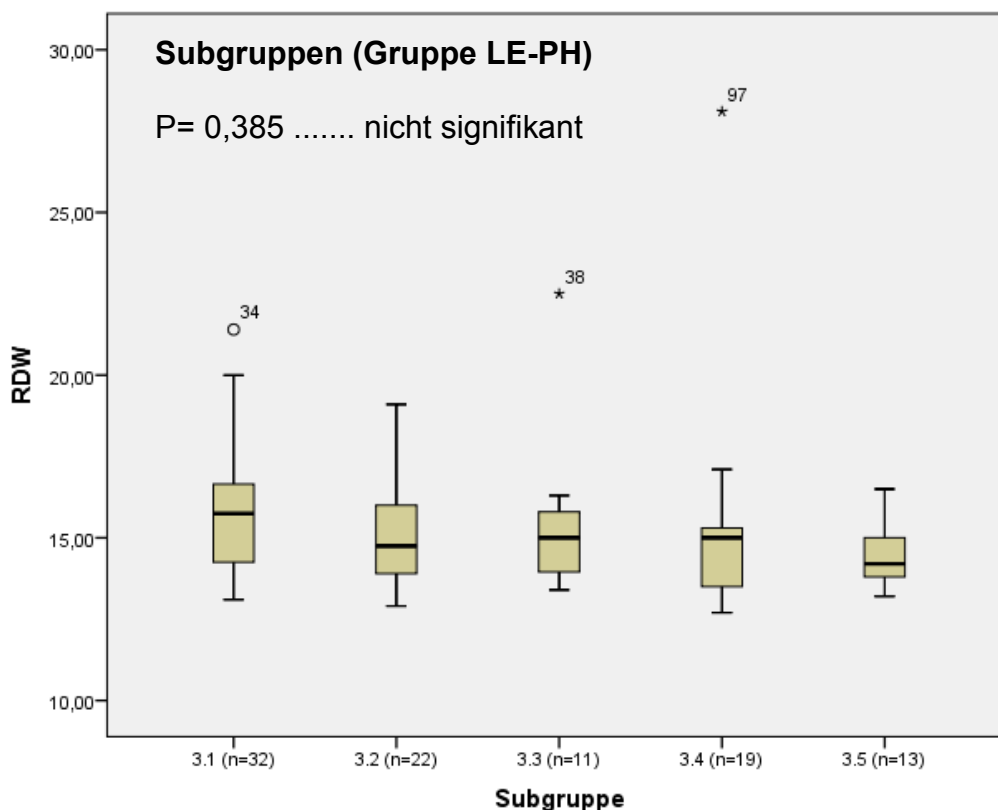


Abbildung 6

## 6.2 Zeigt RDW bei PatientInnen mit Lungenerkrankungen eine Korrelation mit klinisch bzw. prognostisch relevanten Parametern?

Tabelle 6

## Korrelationen mit RDW im Überblick (1)

	Gesamtkollektiv		Kontrollgruppe	
	Frauen/Männer N=	p=	Frauen/Männer N=	p=
<b>N gesamt</b>	325/145(470)		144/39(183)	
<b>Alter (Jahre)</b>	*0.008( $r=-0.125$ ) 311/139(450)		0.09 134/38(172)	
<b>Raucherstatus (ja/nei)</b>	0.265(ja/nei/quit), 0.218 (ja/nei) 262/133(415)		0.239 123/34(157)	
<b>PY (Jahre)</b>	0.067 109/90(198)		*0.037( $r=-0.277$ ) 36/21(57)	
<b>Nikotin quit seit (Jahr)</b>	0.228 79/72(151)		0.845 26/15(41)	
<b>Zigaretten/Tag (N)</b>	0.252 104/85(189)		0.248 36/22(58)	
<b>Jahre geraucht (N)</b>	0.285 81/72(153)		0.125 26/15(41)	
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	**<0.001( $r=-0.387$ ) 306/141(447)		**<0.001( $r=-0.605$ ) 132/38(170)	
<b>Serumalbumin(g/dl)</b>	**<0.001( $r=-0.320$ ) 257/126(383)		**<0.001( $r=-0.311$ ) 111/34(145)	
<b>INR</b>	0.168 201/95(296)		0.164 81/26(109)	
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	**<0.001( $r=0.196$ ) 284/137(421)		**<0.001( $r=0.287$ ) 121/35(156)	
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	*0.014( $r=-0.137$ ) 218/107(325)		0.110 98/25(123)	
<b>CRP (mg/l)</b>	0.065 302/138(440)		0.178 129/38(167)	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.416 305/141(446)		0.772 130/38(169)	
<b>GFR (ml/min)</b>	0.372 263/125(388)		0.313 117/33(150)	
<b>Harnsäure (mg/dl)</b>	0.642 263/129(412)		0.931 122/34(156)	
<b>FVC%soil (%)</b>	*0.001( $r=-0.152$ ) 303/137(440)		0.056 133/39(172)	
<b>FEV1%soil (%)</b>	*0.003( $r=-0.140$ ) 306/136(442)		0.124 132/38(170)	
<b>FEV1/FVC (%)</b>	0.687 303/140(443)		*0.036( $r=0.161$ ) 133/38(171)	
<b>TLC%soil (%)</b>	0.519 292/130(422)		0.719 131/33(164)	
<b>DLCOCsB%soil (%)</b>	**<0.001( $r=-0.196$ ) 234/105(339)		0.460 101/24(125)	
<b>DLCOCVA%soil (%)</b>	*0.012( $r=-0.136$ ) 133/106(339)		*0.026( $r=0.200$ ) 101/24(125)	

Tabelle 7

		Frauen/Männer		Frauen/Männer	
		N=	p=	N=	p=
<b>Korrelationen mit RDW im Überblick (2)</b>					
<b>LE-nPH</b>					
<b>N gesamt</b>					
		132/58(190)		49/48(97)	
<b>Alter (Jahre)</b>	0.225	126/55(181)	0.8109	49/48(97)	
<b>Raucherstatus (Jahre)</b>	0.375	116/54(170)	*0.02	42/46(88)	
<b>PY (Jahre)</b>	0.894	56/37(93)	0.273	17/31(48)	
<b>Nikotin quit seit (Jahre)</b>	0.759	39/31(70)	*0.0249(=-0.3543)	14/26(40)	
<b>Zigaretten/Tag (N)</b>	0.859	55/37(92)	0.802	13/26(39)	
<b>Jahre geraucht (N)</b>	0.307	41/31(72)	0.2872	14/26(40)	
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	**<0.001(=-0.485)	126/55(181)	0.225	48/48(96)	
<b>Serumalbumin(g/dl)</b>	**<0.001(=-0.427)	108/49(157)	0.093	38/43(81)	
<b>INR</b>	0.544	86/28(114)	0.992	34/39(73)	
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	0.157	117/54(171)	0.888	46/48(94)	
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	*0.028(=-0.198)	84/40(124)	0.7084	36/41(77)	
<b>CRP (mg/l)</b>	0.082	126/53(179)	0.794	47/47(94)	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.916	126/55(181)	0.667	48/48(96)	
<b>GFR (ml/min)</b>	0.200	111/54(165)	0.71	35/38(73)	
<b>Harnsäure (mg/dl)</b>	0.646	113/48(161)	0.582	48/47(95)	
<b>FVC%soil (%)</b>	0.326	125/54(179)	0.767	45/44(89)	
<b>FEV1%soil (%)</b>	0.694	129/52(181)	0.483	45/46(91)	
<b>FEV1/FVC (%)</b>	0.076	126/55(181)	0.336	44/47(91)	
<b>TLC%soil (%)</b>	0.435	121/53(174)	*0.001(=-0.3465)	40/44(84)	
<b>DLCocSB%soil (%)</b>	0.778	111/48(159)	0.236	22/33(55)	
<b>DLCocVA%soil (%)</b>	0.626	110/48(158)	0.126	22/34(56)	

## 6.2.1 Korrelationen des Gesamtkollektivs

In Tabelle 6 und 7 sind die Korrelationen der Ausgangs-RDW-Werte mit den wichtigsten Laborparametern, Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik und dem Raucherstatus grafisch dargestellt. Sowohl die Korrelationen des Gesamtkollektivs, als auch die der drei Untergruppen sind in Tabelle 6 und 7 ersichtlich. Außerdem ist die Zahl der PatientInnen, die in die jeweilige Auswertung eingeflossen ist, angeführt.

2 Werte der FVC (10.0; 24.1) wurden nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen, da. Ebenso wie bei den FVC-Werten wurden bei der FEV1 2 Werte (3.98; 19.5) aus der Wertung genommen. Dies gilt auch für 3 Werte der TLC (1.5; 5.58; 182.5), welche ebenfalls aus der Auswertung genommen wurden. Bei diesen Werten handelt es sich um Tippfehler oder Übertragungsfehler.

Analysiert man den Zusammenhang des Alters mit der Ausgangs-RDW ergibt dies ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0.008 ( $R=0.125$ ). Die RDW korreliert positiv mit dem Alter der PatientInnen des Gesamtkollektivs. Ein hohes Alter ist also mit einer hohen RDW vergesellschaftet.

Im Gesamtkollektiv korreliert die RDW negativ mit dem Hämoglobin ( $p<0.001$ ). Wie man in Abbildung 7 sieht, sinkt Hämoglobin bei steigenden RDW-Werten tendenziell.

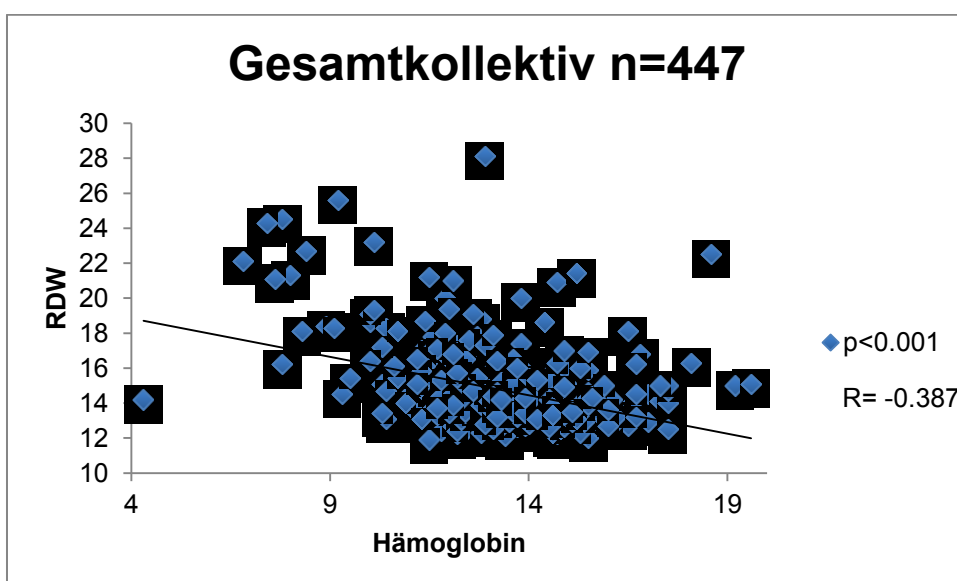


Abbildung 7

Ebenso wie beim Hämoglobin korreliert das Serumalbumin im Gesamtkollektiv negativ mit der RDW. Dieses Ergebnis ist mit einem  $p < 0.001$  sehr signifikant. In Abbildung 8 wird der Abfall des Serumalbumins bei steigenden RDW-Werten grafisch dargestellt.

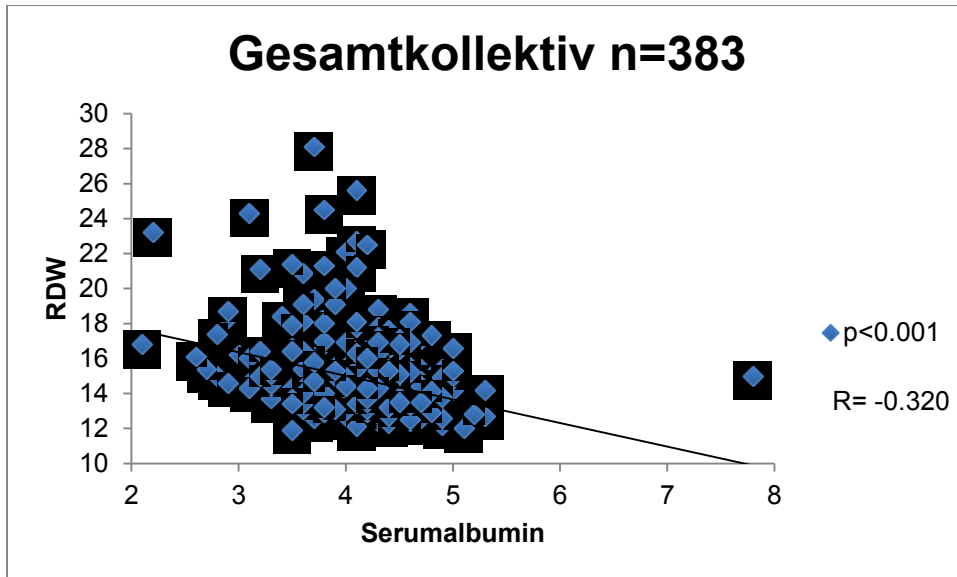


Abbildung 8

In Abbildung 9 ist die positive Korrelation des Serumbilirubins mit der RDW grafisch dargestellt. Diese ist mit einem  $p < 0.001$  sehr signifikant. Höhere Serumbilirubin-Werte hängen also tendenziell eher mit höheren RDW-Werten zusammen.

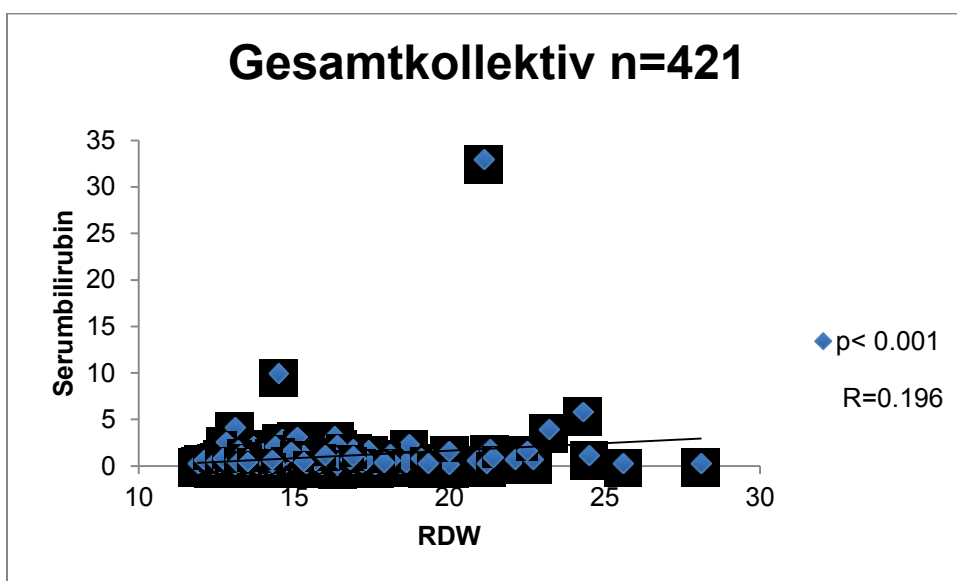


Abbildung 9

Setzt man RDW und NT-proBNP in Verbindung, erhält man eine signifikante positive Korrelation mit einem p-Wert von 0.014. Hohe NT-proBNP-Werte sind mit hohen RDW-Werten vergesellschaftet (siehe Abbildung 10).

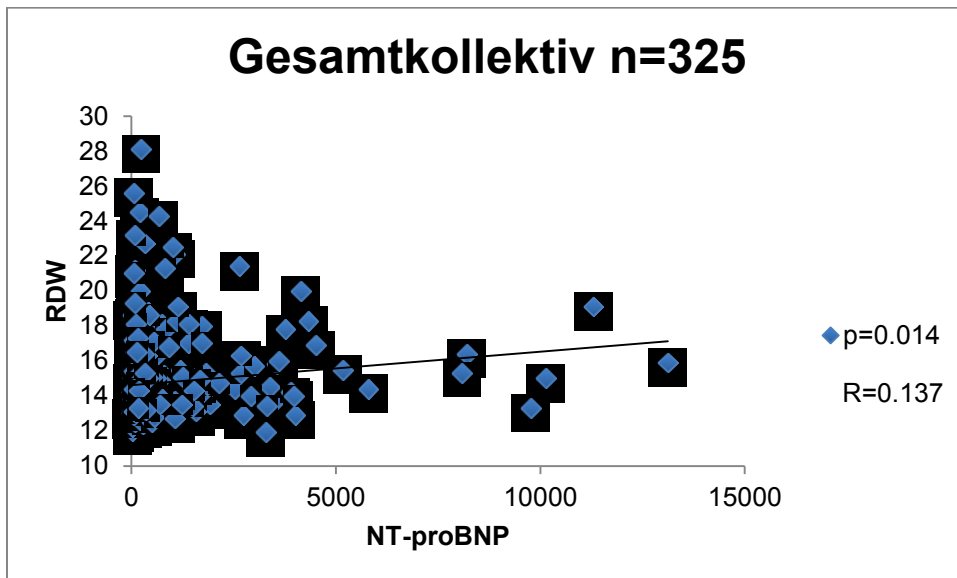


Abbildung 10

Wie in Abbildung 11 dargestellt, korreliert RDW im Gesamtkollektiv negativ mit der FVC. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0.001 statistisch sehr signifikant. Je höher die RDW, desto niedriger die FVC.

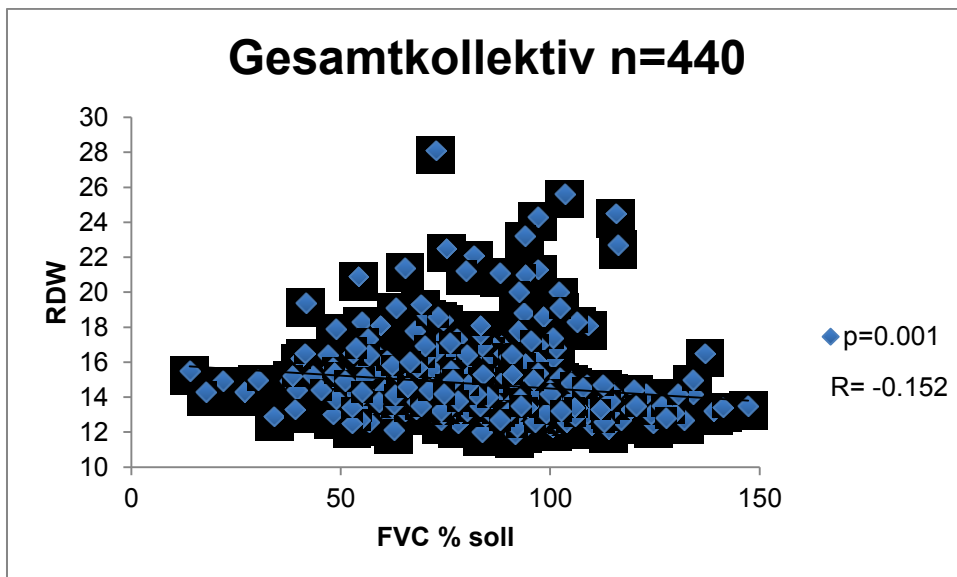


Abbildung 11

Ebenso wie bei der FVC korreliert die RDW negativ mit der FEV1. Hohe Werte des FEV1 stehen also mit niedrigeren RDW-Werten im Zusammenhang. Dieses Ergebnis ist sehr signifikant ( $p = 0.003$ ) und ist grafisch in Abbildung 12 dargestellt.

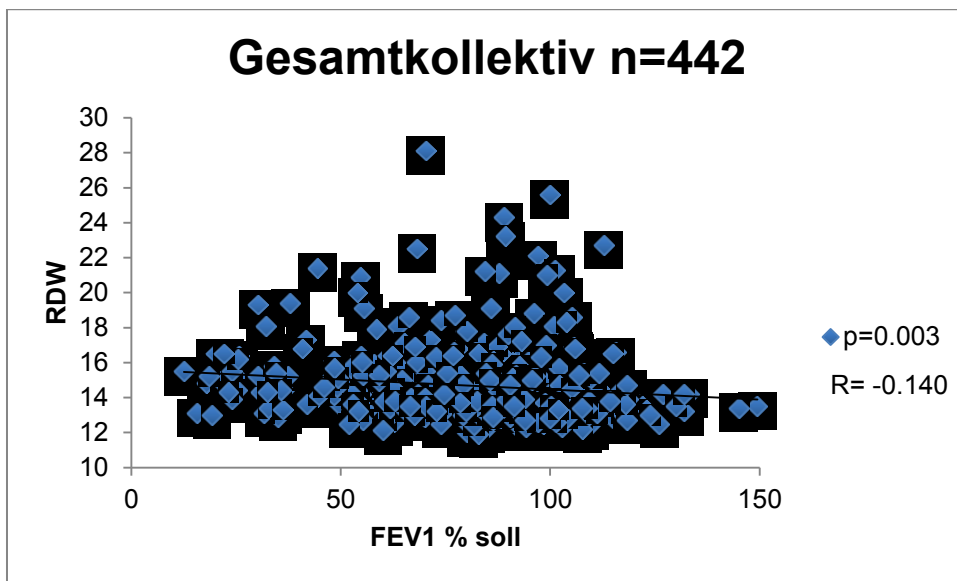


Abbildung 12

Im Gesamtkollektiv korreliert die RDW sowohl mit der DLCOcSB, als auch mit der DLCOcVA negativ. Mit  $p < 0.001$  für DLCOcSB und  $p = 0.01$  für DLCOcVA sind diese Ergebnisse signifikant. Abbildung 13 und Abbildung 14 dienen der grafischen Darstellung der Korrelationen.

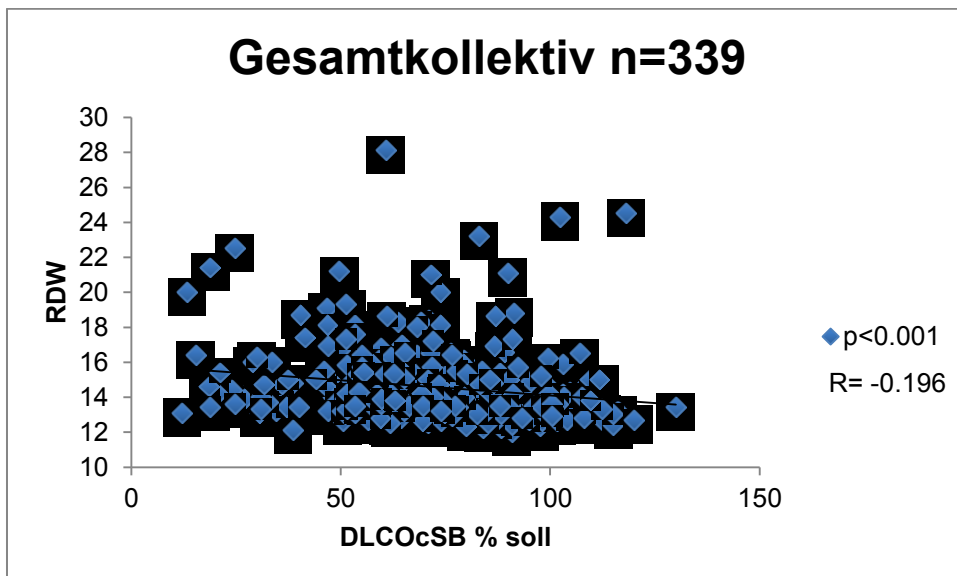


Abbildung 13

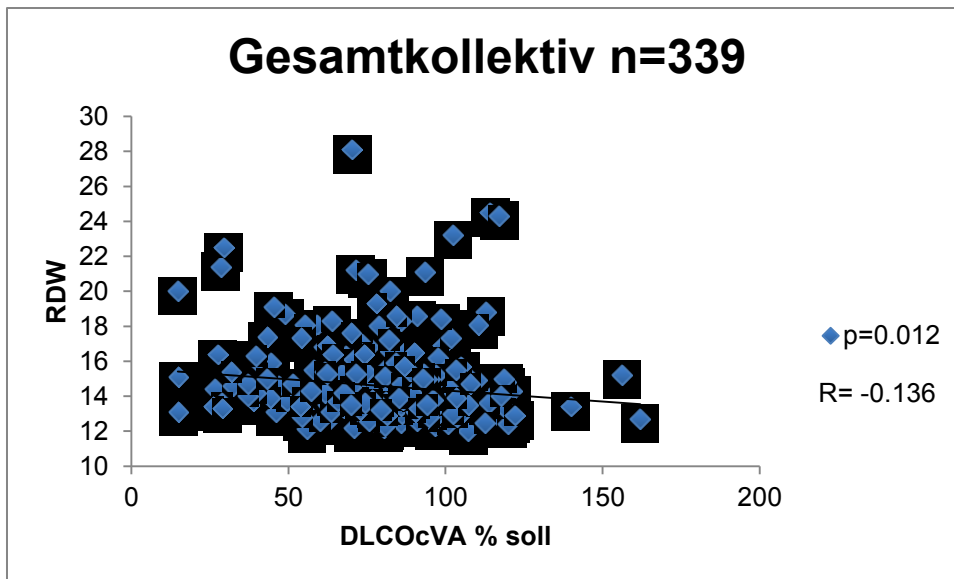


Abbildung 14

### 6.2.2 Korrelationen der Gruppe LE-PH

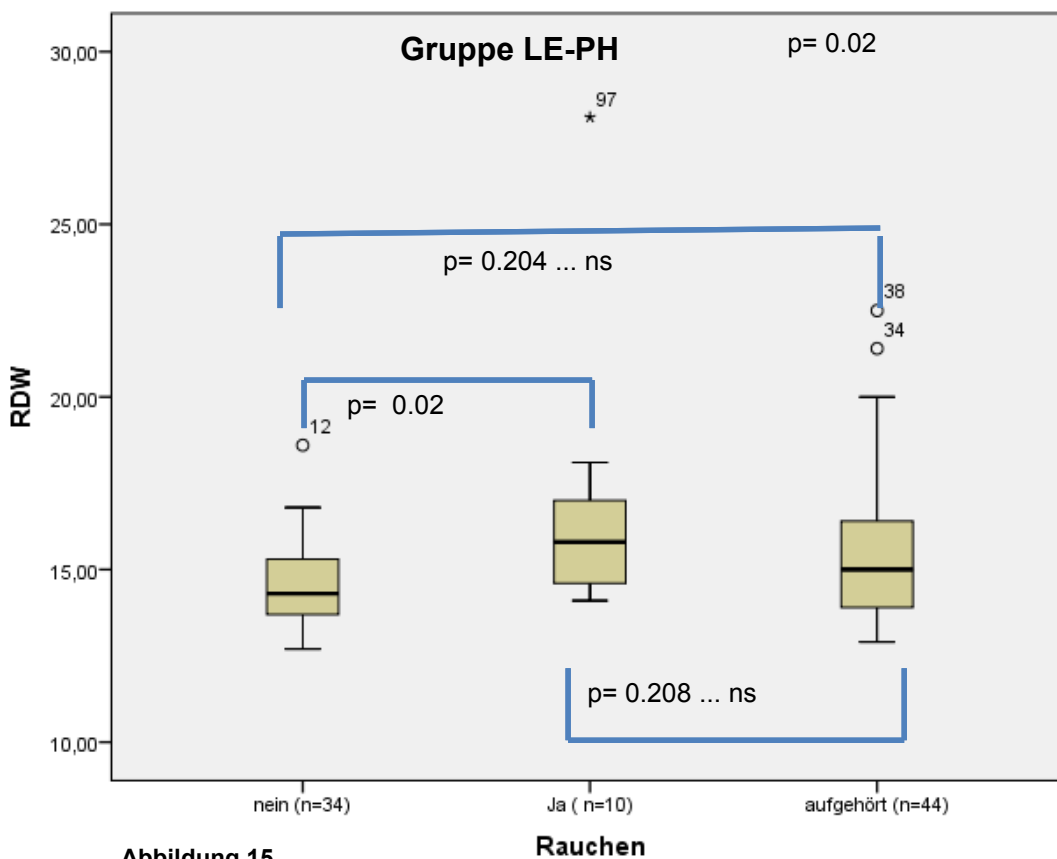
Bezüglich der Korrelationen wurden alle Laborwerte, Lungenfunktionsparameter, Charakteristika und das Raucherverhalten dieser Gruppe untersucht.

Die oben angeführte Tabelle 7 soll einen Überblick über die Korrelationen der klinischen Parameter mit RDW der Gruppe LE-PH verschaffen. Statistisch signifikante Korrelationen sind kursiv geschrieben und mit einem Sternchen gekennzeichnet.

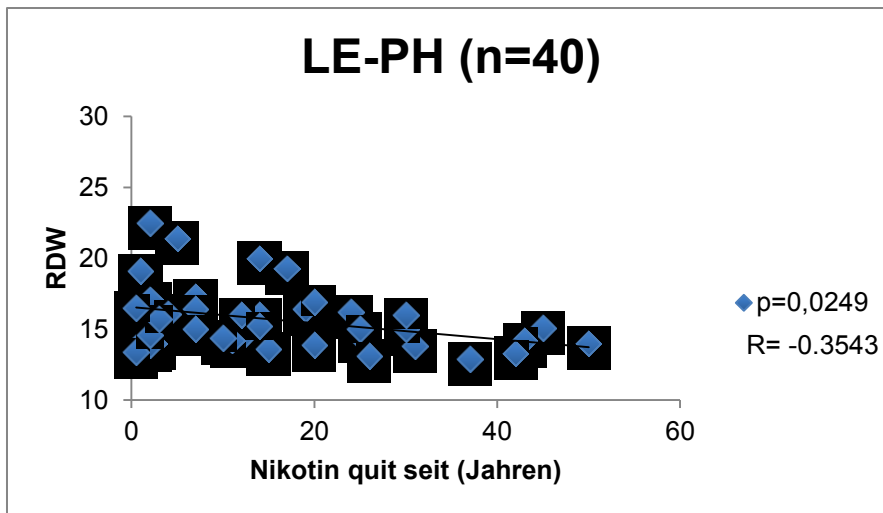
Teilt man das Gesamtkollektiv in RaucherInnen, NichtraucherInnen und ExraucherInnen, ist das Ergebnis nicht signifikant ( $p=0.265$ ). Sowohl die gesamte Analyse, als auch die statistische Auswertung zwischen den Untergruppen mittels ANOVA zeigt keine Signifikanz. Fügt man die Ausgangs-RDW-Werte der NichtraucherInnen und ExraucherInnen in eine Gruppe und vergleicht sie mit denen der RaucherInnen, ergibt dies ebenfalls keine signifikante Korrelation ( $p=0.218$ ). RaucherInnen im Gesamtkollektiv weisen also keine höheren Ausgangs-RDW-Werte als NichtraucherInnen und ExraucherInnen zusammen auf.

Die statistische Analyse der Ausgangs-RDW-Werte der Gruppe LE-PH mittels einfaktorieller ANOVA-Analyse hat mit einem p-Wert von  $p=0.02$  einen signifikanten Unterschied der RDW zwischen RaucherInnen und NichtraucherInnen ergeben.

NichtraucherInnen haben einen Mittelwert von 14.6882, Raucher 16.9100 und Personen welche mit dem Rauchen aufgehört haben 15.5682. Sowohl zwischen RaucherInnen und ehemaligen RaucherInnen ( $p= 0.208$ ), als auch zwischen NichtraucherInnen und ehemaligen RaucherInnen ( $p=0.204$ ) zeigt sich keine statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis zeigt, dass Nikotinkonsum in der Gruppe LE-PH mit einer erhöhten RDW vergesellschaftet ist. Abbildung 15 soll den Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen veranschaulichen.



Anhand der Abbildung 16 erkennt man eine negative Korrelation der RDW mit der Anzahl der Jahre seit dem Stopp des Nikotinkonsums. Je länger die PatientInnen dieser Gruppe mit dem Rauchen aufgehört haben, desto niedriger werden die RDW-Werte. Mit einem p-Wert von 0.0249 ist das Ergebnis statistisch signifikant.



**Abbildung 16**

RDW weist außerdem innerhalb der Gruppe LE-PH eine positive Korrelation mit dem TLC%*soll*-Wert auf. Je höher also der RDW-Wert desto höher der TLC%*soll*-Wert. Mit einem p-Wert von 0.0012 ist das Ergebnis statistisch signifikant.

In Tabelle 8 werden die Korrelationen der Ausgangs-RDW-Werte der PatientInnen mit LE-PH mit den hämodynamischen Messwerten der RHK-Untersuchung übersichtlich dargestellt. Diese wurden sowohl für die gesamte Gruppe als auch für Frauen und Männer getrennt voneinander untersucht. Die grafische Darstellung dieser Ergebnisse lieferte jedoch keinen Hinweis auf einen potentiell relevanten Zusammenhang, weshalb die Ergebnisse nur kurz beschrieben werden.

Der durchschnittliche arterielle Blutdruck (Mean SAP) im PatientInnenkollektiv korreliert mit einem p-Wert von 0.0156 negativ mit der RDW. RDW weist eine positive Korrelation mit dem Cardiac Index auf. Der p-Wert beträgt 0.0337. Betrachtet man die Korrelation von RDW mit dem SVRI (Systemisch vaskulären Widerstand Index) zeigt sich eine statistisch signifikante negative Korrelation mit einem p-Wert von 0.0118. Je größer der SVRI, desto kleiner die RDW. RDW weist eine negative Korrelation mit dem diastolischen Blutdruck auf. Das Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0.014 statistisch signifikant. Je höher RDW desto niedriger ist der diastolische Blutdruckwert.

Tabelle 8

Korrelationen der RDW mit Werten der RHK-Untersuchung			
LE-PH	Gesamt	Männer	Frauen
	p=	p=	p=
Herzfrequenz (b/m)	0.8301	0.3583	0.6978
Mean SAP (mmHg)	*0.0156(r=-0.2475)	*0.0016(r=-0.4431)	0.2762
Mean PAP (mmHg)	0.7822	0.5902	0.5072
PAWP (mmHg)	0.1123	0.8098	0.086
CVP (mmHg)	0.4178	0.76	0.4707
HMV=CO (ml/min)	0.1342	0.0772	0.5306
SVR (WU)	0.0759	*0.0039(r=-0.4088)	0.4693
PVR (WU)	0.6659	0.7566	0.7933
TPR (WU)	0.286	0.5945	too few pairs
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	*0.0337(r=0.2181)	*0.0336(r=0.3073)	0.347
SVRI (WU)	*0.0119(r=-0.2584)	*0.0024(r=-0.4276)	0.2965
PVRI (WU)	0.4738	0.6219	0.6949
RR syst (mmHg)	0.09	*0.0429(r=-0.2936)	0.3573
RR diast (mmHg)	*0.014(r=-0.2513)	*0.0041(r=-0.4069)	0.2727
PA syst (mmHg)	0.822	0.5295	0.5181
PA diast (mmHg)	0.6769	0.9072	0.7531
art pO <sub>2</sub> (%)	0.7616	0.551	0.3577
art pCO <sub>2</sub> (%)	0.1196	0.2012	0.3777
art. sO <sub>2</sub> (%)	0.9944	0.3038	0.4146
ven sO <sub>2</sub> (%)	0.5079	0.9155	0.3486
art tO <sub>2</sub> (%)	*0.0256(r=-0.229)	0.1869	0.0551
ven tO (%)	*0.0418(r=-0.2093)	0.416	*0.0456(r=-0.1202)
AVDO <sub>2</sub> (%)	0.2835	0.1349	0.9639

### 6.2.3 Korrelationen der Gruppe LE-noPH

Tabelle 7 bietet einen Überblick über die Korrelationen der RDW mit verschiedenen klinischen Parametern. Die statistisch signifikanten Ergebnisse in Tabelle 7 sind kursiv geschrieben und mit einem Sternchen gekennzeichnet.

Bei der Auswertung der Bilirubin-Werte fällt ein Wert stark aus der Reihe. Der Wert beträgt 32.93 mg/dl und kommt in der Gruppe LE-noPH vor. Er wurde überprüft, wurde bestätigt und darum in die Auswertung miteinbezogen.

Die Auswertung der Werte innerhalb des Kollektivs der PatientInnen der Gruppe LE-noPH ergab eine signifikante negative Korrelation der RDW mit dem Serumalbumin. Mit einem p-Wert von  $< 0.001$  ist dieses Ergebnis sehr signifikant. Anhand der Abbildung 17 sieht man, dass bei steigenden Serumalbumin-Werten die RDW sinkt. Ebenso korreliert RDW in dieser Gruppe negativ mit dem Hämoglobin-Wert. Je höher die RDW, desto niedriger das Hämoglobin. Das Ergebnis ist mit einem p-Wert von  $< 0.001$  sehr signifikant (siehe Abbildung 18).

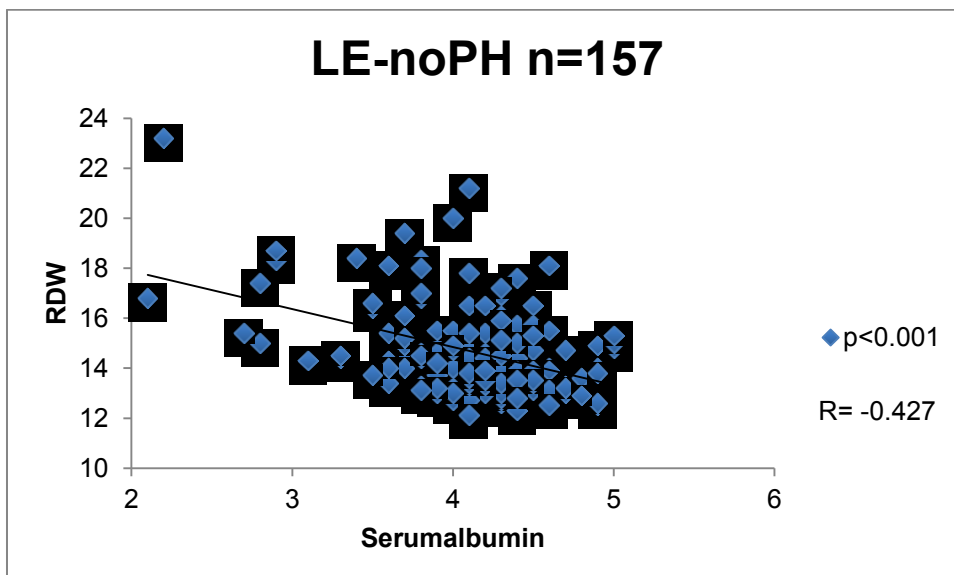


Abbildung 17

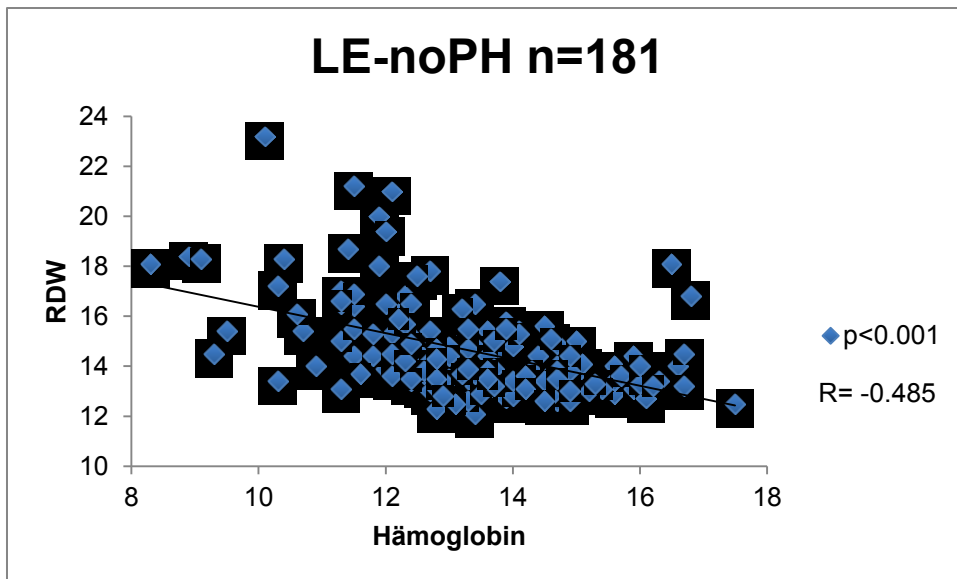


Abbildung 18

In Abbildung 19 wird die positive Korrelation der RDW mit dem NT-proBNP dargestellt. Mit einem p-Wert von 0.028 ist das Ergebnis signifikant. Hohe RDW-Werte kommen eher mit hohen NT-proBNP-Werten vor.

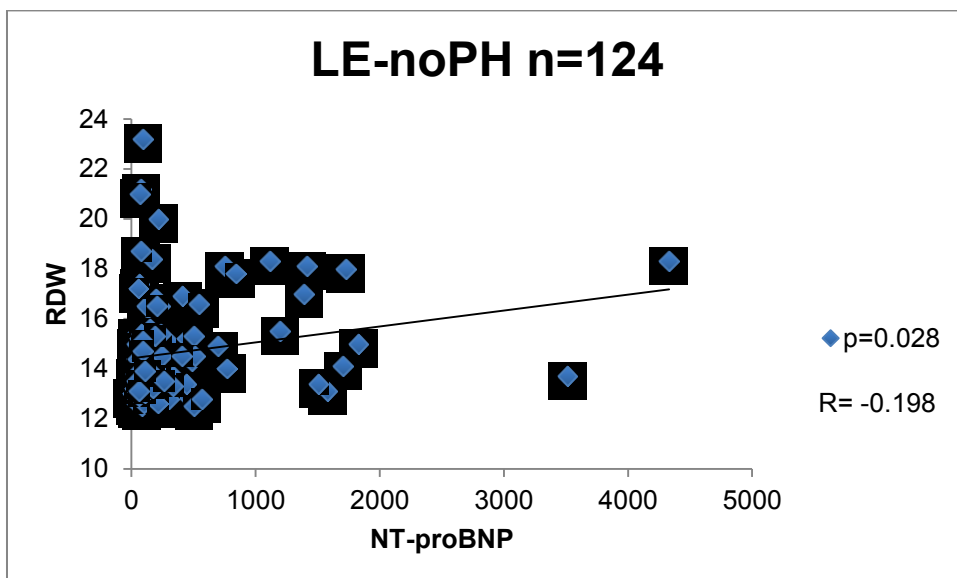


Abbildung 19

## 6.2.4 Korrelationen der Kontrollgruppe

Die Tabelle 6 zeigt die Korrelationen der klinischen Parameter mit RDW innerhalb der Kontrollgruppe im Überblick. Mit Sternchen gekennzeichnet und kursiv geschrieben sind diejenigen, welche statistisch signifikant sind.

Innerhalb der Kontrollgruppe korrelieren die Ausgangs-RDW-Werte negativ mit dem Hämoglobin. Diese Korrelation ist mit einem p-Wert  $< 0.001$  sehr signifikant. In Abbildung 20 erkennt man, dass die Hämoglobin-Werte bei höheren RDW-Werten erniedrigt sind.

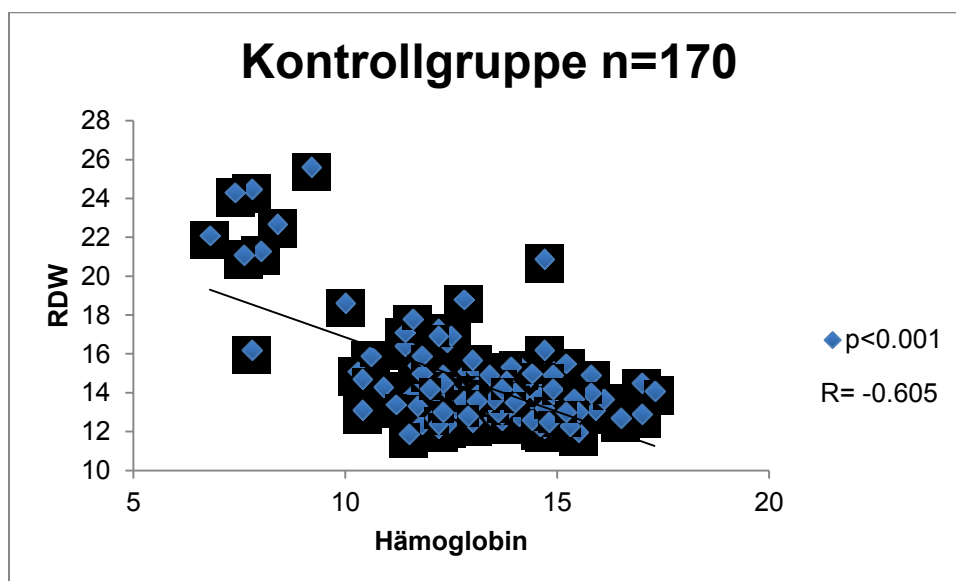


Abbildung 20

Ebenso zeigt das Serumalbumin innerhalb der Kontrollgruppe eine negative Korrelation mit der RDW. In Abbildung 21 sieht man, dass das Serumalbumin bei steigender RDW abnimmt. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert  $< 0.001$  statistisch sehr signifikant.

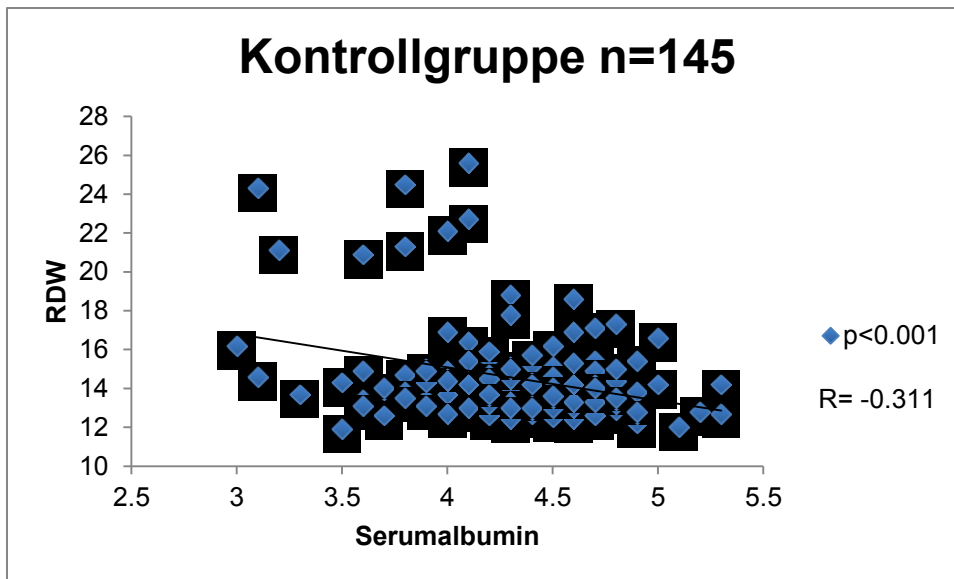


Abbildung 21

Wie im Gesamtkollektiv korreliert auch in der Kontrollgruppe die RDW positiv mit dem Serumbilirubin. Mit einem p-Wert von  $< 0.001$  ist dieses Ergebnis signifikant. Abbildung 22 stellt das Ergebnis grafisch dar.

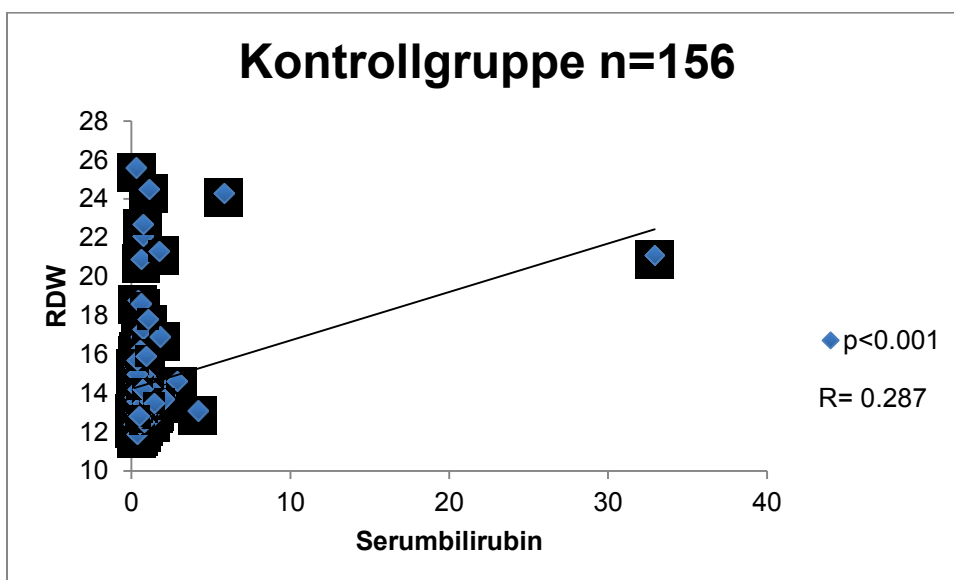


Abbildung 22

Abgesehen von den oben dargestellten Korrelationen weist RDW innerhalb der Kontrollgruppe noch positive Korrelationen mit der DLCOcVA ( $p = 0.026$ ;  $R = 0.2$ ), dem Verhältnis von FEV1/FVC ( $p = 0.036$ ;  $R = 0.161$ ) und der Anzahl der Packyears

( $p=0.037$ ;  $R=0.277$ ) auf. Da diese Ergebnisse nicht klinisch relevant erscheinen wird auf eine grafische Darstellung verzichtet.

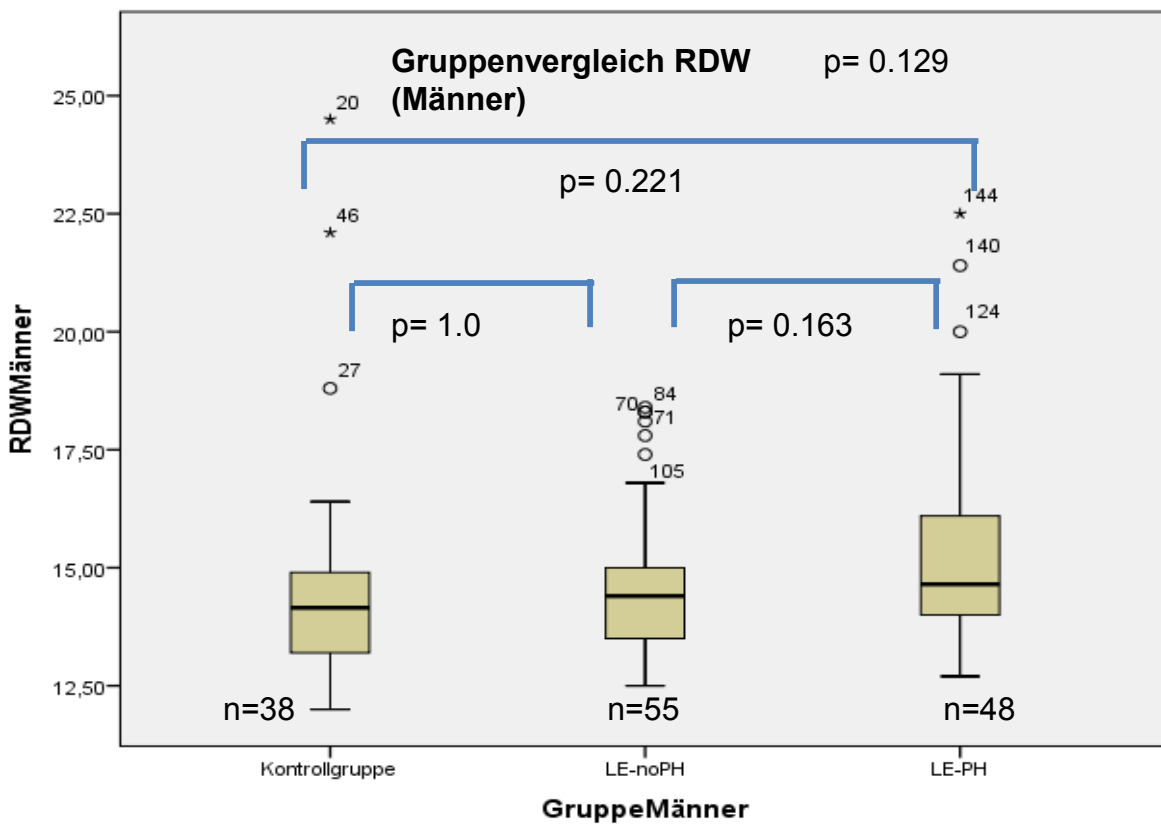
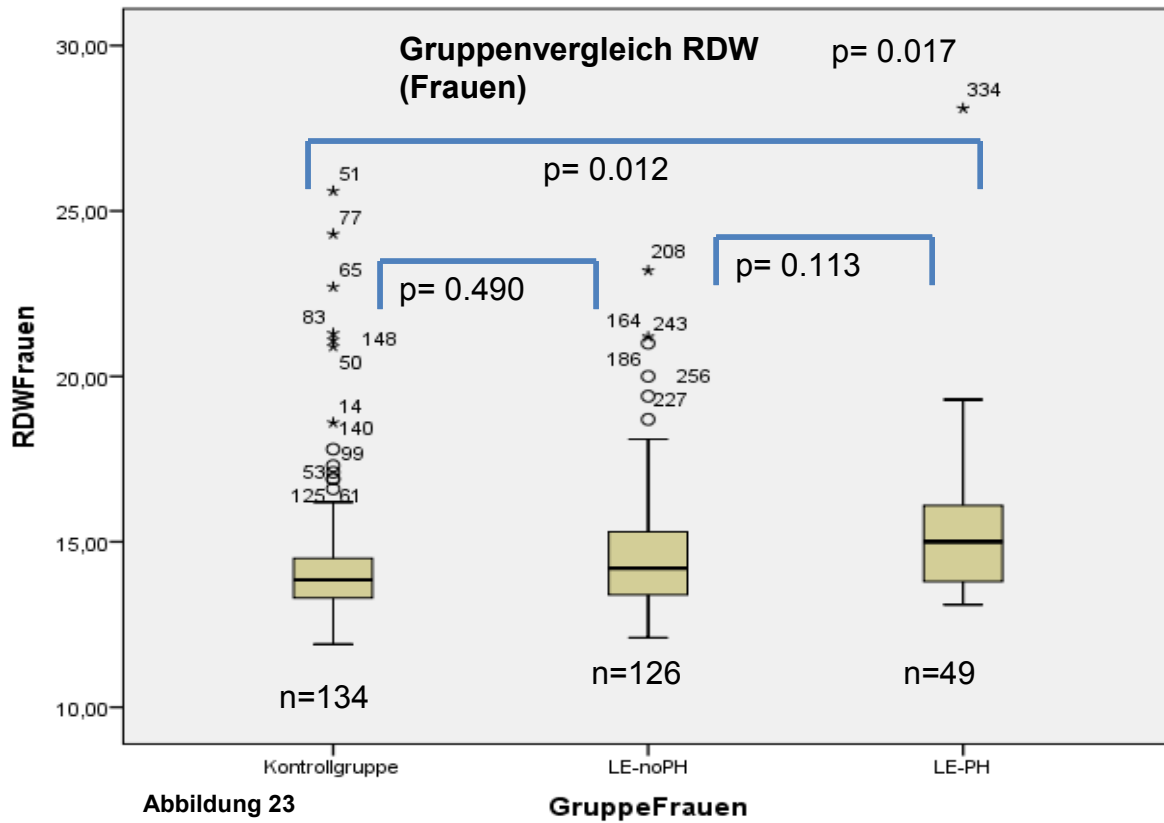
### **6.3 Zeigt RDW einen Unterschied zwischen Frauen und Männer mit Lungenerkrankungen?**

Die Analyse der Ausgangs-RDW-Werte zwischen Männern ( $n=145$ ) und Frauen ( $n=325$ ) im Gesamtkollektiv ergab keine statistische Signifikanz ( $p=0.992$ ). Innerhalb der 3 Gruppen, LE-PH ( $p=0.962$ ), LE-noPH ( $p=0.485$ ) und der Kontrollgruppe ( $p=0.634$ ) war ebenfalls kein Unterschied zwischen Männern und Frauen zu sehen.

#### **Statistischer Vergleich (RDW) der drei Gruppen Frauen & Männer**

Vergleicht man die RDW der Frauen zwischen den drei Gruppen erhält man ein signifikantes Ergebnis mit einem  $p$ -Wert von 0.017. Der Vergleich zwischen der Gruppe mit LE-PH und der Kontrollgruppe ist signifikant ( $p=0.012$ ), zwischen der Gruppe mit LE-PH und LE-noPH nicht mehr signifikant ( $p=0.113$ ) und zwischen der Gruppe mit LE-noPH und der Kontrollgruppe ebenfalls nicht signifikant ( $p=0.490$ ). Diese Analyse ist grafisch in Abbildung 23 dargestellt.

Das Ergebnis des Vergleiches der RDW der Männer zwischen den drei Gruppen ergibt kein signifikantes Ergebnis ( $p=0.129$ ). Der Vergleich zwischen der Gruppe mit LE-PH und der Kontrollgruppe ist nicht signifikant ( $p=0.221$ ), zwischen der Gruppe LE-PH und LE-noPH ( $p=0.163$ ) und zwischen der Gruppe LE-noPH und der Kontrollgruppe ebenfalls nicht signifikant ( $p=1.0$ ). Abbildung 24 veranschaulicht das Ergebnis.



## 7) Diskussion

### **RDW-Vergleich zwischen den Gruppen:**

Eine der Fragestellungen dieser Arbeit war, herauszufinden ob Die RDW einen Unterschied in den drei Gruppen zeigen würde. Der Vergleich der Ausgangs-RDW-Werte der drei Gruppen ohne weitere Unterteilung ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p=0.002$ ). In der Gruppe der PatientInnen mit Lungenerkrankung und pulmonaler Hypertonie kamen durchschnittlich die höchsten RDW-Werte vor, die PatientInnen mit Lungenerkrankung ohne pulmonaler Hypertonie hatten niedrigere, die Personen der Kontrollgruppe wiederum niedrigere RDW-Werte. Dieses Ergebnis spiegelt den Zusammenhang der RDW mit dem Vorhandensein einer PH deutlich wider.

Die RDW ist innerhalb der Kontrollgruppe ( $p=0.001$ ) und der Gruppe der PatientInnen mit Lungenerkrankung ohne PH ( $p=0.019$ ) signifikant niedriger als in der Gruppe der PatientInnen mit Lungenerkrankung und PH. Dies könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass RDW bei Entzündungs- und Umbauprozessen des Lungenepithels, welche bei chronischen Lungenerkrankungen mit PH vorkommen, erhöht ist. Dieses Ergebnis zeigt, dass RDW ein guter, jedoch nicht spezifischer Marker für das Vorliegen einer Lungenerkrankung mit PH ist.

Abgesehen von der Betrachtung der gesamten Kollektive wurden die Gruppen der PatientInnen mit Lungenerkrankung mit und ohne PH in Gruppen mit obstruktiver Ventilationsstörung, restriktiver Ventilationsstörung und Diffusionsstörung unterteilt und deren RDW-Werte miteinander verglichen. Bei diesem Vergleich, ergab sich kein signifikanter Unterschied der RDW für die PatientInnen mit restriktiver Ventilationsstörung. Im Gegensatz dazu ergab sich ein signifikanter Unterschied der RDW im Vergleich der PatientInnen mit obstruktiver Ventilationsstörung und Diffusionsstörung zwischen der Gruppe mit Lungenerkrankung mit und ohne PH. Sowohl die PatientInnen mit obstruktiver Ventilationsstörung ( $p=0.019$ ) als auch die mit einer Diffusionsstörung ( $p=0.005$ ) zeigten in der Gruppe mit Lungenerkrankung und pulmonaler Hypertonie signifikant höhere RDW-Werte.

### **Subgruppen:**

Teilt man die Gruppe 3.0 der PatientInnen mit Lungenerkrankung und PH in ihre Subgruppen auf, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied der RDW zwischen den einzelnen Gruppen. Die Gruppengrößen sind allerdings zu klein um aussagekräftig zu sein. Gruppe 3.1, PH aufgrund von COPD beinhaltet 32 Personen, Gruppe 3.2, PH aufgrund von IPF enthält 22 Personen, Gruppe 3.3, PH aufgrund einer anderen Lungenerkrankung mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster 11 Personen, Gruppe 3.4 PH aufgrund von OSAS 19 Personen und Gruppe 3.5, PH aufgrund alveolärer Hypoventilationsstörung lediglich 13 Personen. Es wäre sinnvoll diese Analyse bei einem größeren PatientInnenkollektiv durchzuführen.

### **RDW-Vergleich mit Geschlechtertrennung**

Die Auswertung der Ausgangs-RDW-Werte der PatientInnen in Zusammenhang mit dem Geschlecht ergab kein signifikantes Ergebnis. Im Gesamtkollektiv lag der p-Wert bei 0.992. Innerhalb der 3 Untergruppen war ebenfalls kein Unterschied zu sehen. Der p-Wert der Gruppe LE-PH beträgt 0.962, der Gruppe LE-noPH 0.485, der Kontrollgruppe 0.634. Es gibt also sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in den Untergruppen des Kollektivs keinen signifikanten Unterschied der RDW zwischen Männern und Frauen.

Vergleicht man jedoch die RDW der Männer und Frauen zwischen den drei Gruppen getrennt voneinander, erhält man für die Frauen ein signifikantes Ergebnis ( $p=0.017$ ). Der Unterschied zwischen Patientinnen mit Lungenerkrankung und PH und Frauen der Kontrollgruppe ist signifikant ( $p=0.012$ ), zwischen Patientinnen mit Lungenerkrankung mit und ohne PH ist der Unterschied bereits nicht mehr signifikant ( $p=0.113$ ), zwischen der Kontrollgruppe und Patientinnen mit Lungenerkrankung ohne PH ist der Unterschied ebenfalls nicht signifikant ( $p=0.490$ ).

Der Unterschied der RDW aller Männer zwischen den Gruppen ist mit einem p-Wert von 0.129 nicht signifikant.

Der Grund dafür, dass es hier einen Unterschied zwischen Männern und Frauen gibt, dürfte jedoch die Anzahl der Personen sein. Insgesamt waren 309 Frauen im Vergleich zu 141 Männern Teil dieser Auswertung.

## **Raucherstatus:**

Teilt man das Gesamtkollektiv in 3 Gruppen, NichtraucherInnen, RaucherInnen und ExraucherInnen, erhält man beim statistischen Vergleich der Ausgangs-RDW-Werte kein signifikantes Ergebnis ( $p=0.265$ ). Fügt man NichtraucherInnen und ExraucherInnen des Gesamtkollektivs in eine Gruppe und vergleicht deren RDW-Werte mit denen der RaucherInnen, erhält man ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ( $p=0.218$ ). Innerhalb der Gruppe LE-PH ist die Korrelation der RDW mit dem Raucherstatus signifikant ( $p=0.02$ ). RaucherInnen weisen in dieser Gruppe also höhere RDW-Werte als NichtraucherInnen auf ( $p=0.02$ ). Zwischen RaucherInnen und PatientInnen, welche mit dem Rauchen aufgehört haben, gibt es keinen signifikanten Unterschied ( $p=0.208$ ). Sowohl bei der Kontrollgruppe ( $p=0.239$ ), als auch der Gruppe LE-noPH ( $p=0.375$ ) korreliert der Raucherstatus nicht signifikant mit der RDW. Es könnte also ein Zusammenhang des Raucherstatus mit der RDW im Zusammenhang mit PatientInnen mit Lungenerkrankung und pulmonaler Hypertonie bestehen, wahrscheinlicher ist jedoch ein zufälliges Ergebnis, da die restlichen Analysen des Raucherstatus kein signifikantes Ergebnis zeigten.

## **Nikotin quit seit (Anzahl an Jahren)**

RDW zeigt lediglich innerhalb der Gruppe LE-PH eine negative Korrelation mit der Anzahl der Jahre, welche seit dem letzten Nikotinkonsum vergangen sind ( $p=0.0249$ ). Je länger nicht mehr geraucht wurde, desto niedriger wurde die RDW. Dies könnte bedeuten, dass sich eine Nikotinentwöhnung selbst bei PatientInnen mit Lungenerkrankung und pulmonaler Hypertonie positiv auf die RDW auswirken würde. In diese Analyse sind jedoch nur die Daten von 40 PatientInnen eingeflossen. In den Analysen des Gesamtkollektivs und der anderen Gruppen zeigte sich keine signifikante Korrelation der RDW mit der Anzahl der Jahre seit der Nikotinentwöhnung.

## **Packyears**

Innerhalb der Kontrollgruppe korreliert die RDW positiv mit der Anzahl der Packyears ( $p=0.037$ ). Für diese Analyse waren lediglich 57 PatientInnen-Daten vorhanden, was die Aussagekraft dieses Ergebnisses in Frage stellt. Dieselbe Analyse im Gesamtkollektiv und den anderen Gruppen ergab kein signifikantes Ergebnis.

Die restlichen Analysen zum Thema Nikotinkonsum, wie die Anzahl der Zigaretten pro Tag oder die Anzahl der Jahre, seit denen ein Nikotinkonsum besteht, lieferten keine signifikanten Ergebnisse.

### **Korrelationen mit Werten der Lungenfunktionsdiagnostik**

#### **FVC % soll**

Die FVC korreliert im Gesamtkollektiv ( $p=0.001$ ) negativ mit der RDW. In der Kontrollgruppe ( $p=0.056$ ) ist das Ergebnis grenzwertig nicht mehr signifikant. Die Ergebnisse der Gruppen LE-noPH ( $p=0.326$ ) und LE-PH ( $p=0.767$ ) sind nicht signifikant. Je höher die forcierte Vitalkapazität ist, desto niedriger sind im Gesamtkollektiv die RDW-Werte. Da die „FVC % soll“ ein Maß für die Lungenfunktion darstellt, kann man die Vermutung anstellen, dass eine bessere Lungenfunktion mit niedrigeren RDW-Werten einhergeht.

#### **FEV1%soll**

Die FEV1 korreliert im Gesamtkollektiv ( $p=0.003$ ) negativ mit den Ausgangs-RDW-Werten. Je höher die Einsekundenkapazität, also je besser die Lungenfunktion, desto niedriger die RDW-Werte.

#### **DLCO**

Die DLCOcSB korreliert im Gesamtkollektiv ( $p<0.001$ ) negativ mit den Ausgangs-RDW-Werten. Je größer die RDW, desto geringer die Diffusionskapazität der Lunge. Eine hohe RDW könnte also ein Maß für die Beschreibung der verringerten Sauerstoff-Aufnahme über die Lunge sein.

Die DLCOcVAsoll korreliert im Gesamtkollektiv ( $p=0.012$ ) negativ mit den Ausgangs-RDW-Werten. Innerhalb der Kontrollgruppe ergab die Analyse eine signifikant positive ( $p=0.026$ ) Korrelation. Dieses Ergebnis dürfte jedoch klinisch nicht relevant sein.

### **Korrelationen mit Laborwerten**

## **Hämoglobin**

Im Gesamtkollektiv ( $p < 0.001$ ), der Kontrollgruppe ( $p < 0.001$ ) und der Gruppe LE-noPH ( $p < 0.001$ ) weist RDW eine sehr signifikante Korrelation mit dem Hämoglobin auf. Dabei handelt es sich um eine negative Korrelation, niedrige Hämoglobin-Werte sind mit hohen Ausgangs-RDW-Werten vergesellschaftet. Lediglich in der Gruppe LE-PH ist die Korrelation nicht signifikant. Im Vergleich zu den anderen Gruppen ist die Anzahl der PatientInnen innerhalb der Gruppe gering. Dies dürfte die Ursache für dieses Ergebnis sein. Hämoglobin ist als wichtiger Bestandteil der Erythrozyten für den Sauerstofftransport zuständig. Niedrige Werte kommen bei verschiedenen Formen der Anämie vor. Dazu zählen unter anderem die Eisenmangelanämie, die hämolytische Anämie, Anämie aufgrund eines Folsäuremangels oder die Anämie der chronischen Erkrankung. Aufgrund bisheriger Forschung weiß man, dass hohe RDW-Werte mit verschiedenen Anämie-Formen vergesellschaftet sind und der Eisenstatus eine Rolle bei der Regulation des pulmonalen Gefäßtonus spielt. Außerdem ist bei PatientInnen mit IPAH häufig eine Eisenmangel-Anämie zu finden. Dieses Ergebnis könnte somit bereits vorhandene Forschungsergebnisse bestätigen.

## **Serumalbumin**

Das Ergebnis der Korrelation der RDW des Gesamtkollektivs ( $p < 0.001$ ), der PatientInnen der Gruppe LE-noPH ( $p < 0.001$ ) und der Kontrollgruppe ( $p < 0.001$ ) mit dem Serumalbumin ist hochsignifikant. RDW korreliert negativ mit den Serumalbumin-Werten, je höher das Albumin, desto niedriger wird die RDW. Serumalbumin hat einen Normwert von 3.5-5.4 g/dl. Es fällt auf, dass der Großteil der PatientInnen mit ihren Werten im Normbereich liegt. Die PatientInnen mit etwas höheren RDW-Werten weisen zumeist eine Hypalbuminämie auf. Albumin wird in der Leber gebildet, ist das wichtigste Transportprotein, erhält den kolloidosmotischen Druck aufrecht und trägt zur Pufferkapazität des Blutes bei. Eine Hypalbuminämie kommt häufig bei PatientInnen mit chronischen Erkrankungen, insbesondere chronischen Lebererkrankungen vor. Aufgrund einer Mangelernährung oder einem Albuminverlust durch Entzündungsprozesse oder Nierenschädigung kann es ebenfalls zu einer Hypalbuminämie kommen. Bei dem gesamten Kollektiv handelt es sich um PatientInnen mit Verdacht auf LE und PH. Selbst wenn weder LE noch PH diagnostiziert wurden, handelt es sich vermutlich um PatientInnen, die womöglich an einer anderen Erkrankung leiden. In diesem Fall könnte man durch eine chronische

Erkrankung, welche mit erhöhten RDW-Werten vergesellschaftet sein kann, die Hypalbuminämie erklären.

### **NT-pro BNP**

NT-proBNP zeigt im Gesamtkollektiv ( $p=0.014$ ) und in der Gruppe LE-noPH ( $p=0.028$ ) eine positive Korrelation mit der RDW.

NT-pro BNP ist ein Wert, welcher bei erhöhter Volumsbelastung und somit Dehnung des Myokards erhöht ist. Verwunderlich ist jedoch, weshalb es innerhalb der Gruppe der PatientInnen mit Lungenerkrankung und PH keine signifikante Korrelation zwischen der RDW und NT-pro BNP gibt, da die PatientInnen dieser Gruppe durch die PH unter einer höheren Volumsbelastung als die PatientInnen ohne PH leiden. Dies könnte auf die vergleichsweise kleine Gruppengröße zurückzuführen sein, da in diese Analyse nur 77 Werte eingeflossen sind.

Das Ergebnis ist generell nicht sehr aussagekräftig. Man sieht anhand der Grafiken, dass diese Ergebnisse stark von einzelnen Ausreißern geprägt sind.

### **Bilirubin**

Die Auswertung ergab eine positive Korrelation der Ausgangs-RDW-Werte des Gesamtkollektivs ( $p<0.001$ ) und der Kontrollgruppe ( $p<0.001$ ) mit dem Bilirubin. Auch in dieser Auswertung gab es einzelne Ausreißer, die das Ergebnis stark beeinflussen. Daher ist dieses Ergebnis vermutlich nicht sehr aussagekräftig.

### **Alter**

Im Gesamtkollektiv ( $p=0.008$ ) korreliert die RDW positiv mit dem PatientInnenalter. Hohes Alter ist also mit einer hohen RDW vergesellschaftet. Dieses Ergebnis lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass PatientInnen mit chronischen Lungenerkrankungen und höherem Alter durchschnittlich bereits länger an dieser Erkrankung leiden. Längere Dauer der Erkrankung geht mit vermehrten Umbauprozessen und Schäden am Lungenparenchym einher. Es ist bekannt, dass RDW bei chronischen Erkrankungen erhöht ist. Hohes Alter ist oftmals mit gehäufte Morbidität vergesellschaftet, daher ist dieses Ergebnis auch für Personen ohne Lungenerkrankung (Kontrollgruppe) innerhalb dieser Analyse logisch.

## 8) Conclusion

Wir haben innerhalb der drei Gruppen signifikante Unterschiede der Ausgangs-RDW-Werte nachgewiesen. Die Gruppe der PatientInnen mit Lungenerkrankung und PH weist die höchsten, die Gruppe mit Lungenerkrankung ohne PH die zweithöchsten und die Kontrollgruppe ohne diagnostizierter Lungenerkrankung und ohne PH die niedrigsten RDW-Werte auf. Beim Vergleich der PatientInnen mit obstruktiver Lungenerkrankung oder Diffusionsstörung zwischen den Gruppen zeigten sich ebenfalls signifikant höhere RDW-Werte in der Gruppe der PatientInnen mit Lungenerkrankung und PH. Diese Ergebnisse zeigen, dass hohe Ausgangs-RDW-Werte mit PH assoziiert sein könnten.

In der Gruppe der PatientInnen mit Lungenerkrankung und PH korrelierte der Raucherstatus mit der RDW. RaucherInnen wiesen signifikant höhere RDW-Werte als NichtraucherInnen auf. Dieses Ergebnis könnte für einen Zusammenhang des Nikotinkonsums und hohen Ausgangs-RDW-Werten bei PatientInnen mit Lungenerkrankung und bestehender PH sprechen.

Statistisch signifikante Korrelationen der RDW mit klinisch und prognostisch relevanten Parametern waren nachweisbar. Vor allem die Korrelationen der Ausgangs-RDW-Werte mit dem Hämoglobin, dem Serumalbumin, der FVC, der FEV1 und der DLCO könnten von klinischer Relevanz sein.

Es ist uns gelungen eine Assoziation der Höhe der RDW mit dem Vorhandensein einer PH nachzuweisen. Die Zusammenhänge der RDW mit dem Nikotinkonsum, dem Hämoglobin, dem Albumin, der DLCO und der FVC scheinen in unserem Kollektiv klinisch relevant zu sein und sollten in weiteren Studien erneut untersucht werden.

Aufgrund der stark unterschiedlichen Gruppengrößen wäre es wichtig, weitere statistische Untersuchungen mit größeren Kollektiven und ähnlich großen Gruppen durchzuführen. Insbesondere die Gruppe der PatientInnen mit Lungenerkrankung und PH war zu klein um aussagekräftige Ergebnisse bieten zu können.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Behr J. Idiopathic pulmonary fibrosis – modern guideline-concordant diagnostics and innovative treatment. *Dtsch med Wochenschr.* 2012;137:601-604
2. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;378:1949-1961.
3. Günther A, Beck D, Markart P. Idiopathische Lungenfibrose Diagnostik und Therapie. *Springer Medizin CME.* 2011;1-12
4. Behr J, Günther A, Ammenwerth W, et al. German Guideline for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *S2K-Leitlinie.* 2013;67(02):81-111
5. Behr J, Günther A, Bonella F, et al. German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis – Update on Pharmacological Therapies 2017. [https://www.pneumologie.de/fileadmin/user\\_upload/2017\\_IPF.pdf](https://www.pneumologie.de/fileadmin/user_upload/2017_IPF.pdf) Stand (07/09/2017)
6. Raghu G, Collard H, Egan J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;183:788-824
7. King TE, Bradford W, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE.* 2014;370(22):2083-2092
8. Richeldi L, du Bois R, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE.* 2014;370(22):2071-2082
9. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal.* 2004;23:932-944
10. Qaseem A, Wilt T, Weinberger S, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *ACP Clinical Practice Guidelines.* 2011;155:179-191
11. Agusti A, Vogelmeier C, Decramer M, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017 Report. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) Stand (07/09/2017)
12. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga.* 2007;61:e1-e40
13. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL.* 2008;31(4):869-873
14. Sand J, Leeming D, Byrjalsen I, et al. High levels of biomarkers of collagen remodeling are associated with increased mortality in COPD - results from the ECLIPSE study. *Respiratory Research.* 2016;17(125):1-12
15. Alifano M, Cuvelier A, Delage A, et al. Treatment of COPD: from pharmacological to instrumental therapies. *European Respiratory Review.* 2010;19(115):7-20
16. Schenk P, Eber E, Funk GC, et al. Nichtinvasive und invasive außerklinische Beatmung beim chronisch respiratorischen Versagen. *ÖGP-Konsensus.* 2016;1-38.

- 17.** Wenisch C, Thalhammer F, Allerberger F, et al. E-COPD: Antimikrobielle Therapie von Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. *Österreichische Ärztezeitung*. 2009;1-14
- 18.** Bauer T, Nilius G, Grüning W, Rasche K. Diagnose und Therapie der COPD-Exazerbation. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2012;172-178
- 19.** Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*. 2016;374(23):2222-2234
- 20.** Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2015;1-58
- 21.** Callan P, Clark AL. Right Heart catheterisation: Indication and Interpretation. *Heart*. 2016;102:147-157
- 22.** Peacock AJ, Naeije R, Rubin LJ. Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment, Fourth Edition. CRC Press; 2016
- 23.** Geltner C, Valipour A. Was Blut über die Lunge verrät. *DFP Pneumologie Medizin*. 2012; 19-21
- 24.** Foris V, Kovacs G, Tscherner M, Olschewski A, Olschewski H. Biomarkers in Pulmonary Hypertension. *CHEST* . 2013;144(1):274-283
- 25.** Mahlberg R, Gilles A, Läscher A. EVB-Erythrozytenverteilungsbreite. In: Hämatologie: Theorie und Praxis für medizinische Assistenzberufe. 3.Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2005
- 26.** Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *CHEST*. 2011;97:1054-1060
- 27.** Zorlu A, Bektasoglu G, Fatma Mutlu Kukul Guven F. Usefulness of Admission Red Cell Distribution Width as a Predictor of Early Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology*. 2012;128-134
- 28.** Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2009;868-872
- 29.** Nathan SD, Whitney Brown A, Fischer CP. The Red Cell Distribution Width as a Prognostic Indicator in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST*. 2013;143(6):1692-1698

