

Diplomarbeit

**Die klinische Relevanz der Erythrozytenverteilungsbreite und ihre
Geschlechtsverteilung in der pulmonalen Hypertonie.**

eingereicht von

Victor Immanuel Scheu

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Ludwig-Boltzmann-Institut für Lungengefäßforschung

unter der Anleitung von

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

Dr.-medic Vasile Foris, PhD

Graz, 17.11.2017

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 17.11.2017

Victor Scheu eh

Danksagungen

Bei der Auswahl der Diplomarbeit war mir wichtig, dass ich nicht ausschließlich nach Fachrichtung oder Thema auswähle, sondern vor allem nach den Betreuern. So kam es, dass ich nach einem produktiven Gespräch mit Frau Univ.-Prof. Dr. med.univ. Andrea Olschewski an Herrn Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gabor Kovacs und Herrn Dr.med.univ. Vasile Foris, PhD weitergeleitet wurde. Bereits im Bewerbungsgespräch war ich sehr zuversichtlich, dass ich hier richtig aufgehoben bin, weswegen ich sehr erfreut über die Zusage war, auf der Pulmonologie am LKH Graz mit Unterstützung des Ludwig-Boltzmann-Institut für Lungengefäßforschung meine Diplomarbeit absolvieren zu dürfen. Meine Wahl erwies sich als Glückstreffer. So wurde ich nicht nur auf meinen ersten Schritten im Bereich der medizinischen Forschung optimal angeleitet und betreut, sondern im gesamten Verlauf meiner Diplomarbeit konnte ich mich auf eine unentwegte Erreichbarkeit und unmittelbare Antworten vor allem meines Co-Betreuers Herrn Dr.med.univ. Vasile Foris, PhD verlassen, der immer mit der notwendigen Geduld, Fachkenntnis und Motivation bereit stand, um mich aus den vielen Sackgassen wieder auf den richtigen Weg zurück zu navigieren und wo immer es nötig war mir, wie selbstverständlich unter die Arme zu greifen. Auch Frau Mag. Dr. Kleinschek darf nicht unerwähnt bleiben, da sie mir bei organisatorischen Fragen und Problemen immer zu helfen wusste.

Dass ich meine Ergebnisse auf dem ÖGP-Kongress in Wien neben den vielen talentierten MitarbeiterInnen des LBI unter der Leitung von Frau Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andrea Olschewski und der pulmonologischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ Horst Olschewski vorstellen durfte, war für mich die Krönung einer sehr gelungenen und für mich sehr erfolgreichen Zusammenarbeit. Ich habe die Wahl meines Diplomarbeitsthemas zu keinem Zeitpunkt bereut und würde die Wahl jederzeit wieder so treffen.

Ein weiterer Dank gilt meinen Eltern, die mir zeitlebens immer aktiv und selbstlos den Rücken freigehalten haben, sodass ich überhaupt sein darf wo ich bin und die Möglichkeiten nutzen kann, die sich mir dadurch ergeben.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Großmutter, die in ungebrochenem Interesse meinen Werdegang und im Speziellen meine Diplomarbeit verfolgt und mich unterstützt hat und leider vor Fertigstellung dieser verstarb. Ihr ist diese Arbeit gewidmet.

Zusammenfassung

Hintergrund

Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine folgenschwere Erkrankung, bei der es aufgrund einer Vielzahl an unterschiedlichsten Ursachen zu einer Erhöhung des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe kommt.

Zur besseren Diagnostik und Risikoevaluierung ist ein Ansatz die Entwicklung von aus dem Blut bestimmbar Biomarkern. Einer davon, die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW), deren prognostische und klinische Relevanz und ihre Geschlechtsverteilung ist Thema dieser Arbeit.

Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 593 PatientInnen, davon 344 mit im Rechtsherzkatheter (RHK) nachgewiesener PH und 249 mit im RHK ausgeschlossener PH im Zeitraum von 2005-2015 erhoben und analysiert. Letztere fungierte als Kontrollgruppe. Für die Überlebensanalyse wurden die Gruppen anhand des jeweiligen Medians der RDW unterteilt und mittels Kaplan-Meier-Analyse, univariater und multivariater Cox-Regressionsanalyse untersucht. Weiter wurde die RDW in allen Gruppen mit den erhobenen Daten der jeweiligen Gruppe explorativ korreliert und verglichen.

Ergebnisse

Von den 344 PH-PatientInnen waren 56,7% weiblich, das mittlere Alter betrug $63,7 \pm 13,5$ Jahre. Die mediane RDW betrug 15,0% im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 13,9% und war damit signifikant ($p < 0,001$) höher. Auch in jeder der Klassifikationsgruppen war die RDW signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Im Verlauf erhöhte sich die RDW zwischen Baseline und dem Last-Follow-Up im PH-Kollektiv und in der Klassifikationsgruppe 1. In Kaplan-Meier-Analysen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den durch den Median der RDW getrennten Gruppen beim PH-Kollektiv ($p < 0,001$) und nach Aufteilung bei den Klassifikationsgruppen 1 ($p = 0,01$), 2 ($p = 0,02$) und 4 ($p = 0,008$) gefunden werden. Genauso hatten die selben Klassifikationsgruppen in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse ein erhöhtes Sterberisiko. In einer multivariaten Analyse konnte für RDW eine signifikante HR von 2,40 (95%KI: 1,65-3,5) korrigiert nach Hämoglobin und dem Alter für das gesamte PH-PatientInnenkollektiv ($p = 0,019$) nachgewiesen werden. Eine Korrelation der RDW mit den hämodynamischen Parametern bei PatientInnen mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) ergab nur schwache

Korrelationen. Die RDW korrelierte nicht mit Alter, Gewicht oder der Körpergröße und es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Conclusio

Eine Erhöhte RDW war bei PatientInnen mit PAH, PH aufgrund Linksherzerkrankung und bei chronisch thromboembolischer PH mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die RDW ist damit ein günstiger, leicht zugänglicher, geschlechtsunabhängiger, nicht-invasiv erhobener Laborparameter, welcher als prognostischer Biomarker für die PH eingesetzt werden könnte. Die Ergebnisse unserer Analyse sollten prospektiv bestätigt werden.

Abstract

Background

Pulmonary Hypertension (PH) is a hemodynamic condition, with an increase of the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg at rest, due to a plurality of causes. For a better diagnosis and risk evaluation the development of new blood derived biomarkers is needed. One of recently introduced biomarkers with potential clinical relevance is the red cell distribution width (RDW). Its prognostic value, clinical significance and gender distribution is the topic of this study.

Methods

In this retrospective study data of 593 patients were analysed, who underwent right heart catheterization between 2005 and 2015. 344 patients were diagnosed with PH and in 249 patients, who acted as the control group, PH was excluded. For survival analysis, each group of the PH-patients was divided by the respective median of the RDW and examined via Kaplan-Meier analysis, univariate and multivariate Cox-regression-analysis. Furthermore, all available data of each patient in every group was correlated with the RDW in an explorative manner.

Results

Of the 344 PH-patients 56,7% were female and the mean age was $63,7 \pm 13,5$ years. The mean RDW was 15,0% as compared to the significantly ($p < 0,001$) lower mean RDW of the control group, which was 13,9%. Also, every subgroup had a significant higher mean RDW compared to the control group as well. During the observation period the RDW significantly increased over time in the PH-patient collective and in group 1 (PAH). Kaplan-Meier-analysis revealed a significant difference in the PH-collective ($p < 0,001$), group 1 ($p = 0,01$), 2 ($p = 0,02$) and 4 ($p = 0,008$). Each of these groups had a significant risk of death in a univariate Cox-regression analysis. However, in a multivariate Cox-regression analysis with the RDW, age and haemoglobin the HR was only significant for the whole PH-collective (HR: 2,40; 95%KI: 1,65-3,5; $p = 0,019$). In patients with PAH only weak correlations of RDW with hemodynamic parameters were found. RDW did not correlate with age, weight or height and there was no significant difference between the sexes.

Conclusion

In patients with PAH, PH due to left heart disease and chronic thromboembolic PH RDW was associated with worse prognosis. Therefore, RDW may serve as a cost-efficient, routinely measured, gender-independent, non-invasive prognostic biomarker in PH. The performance of prospective trials in order to confirm these results is warranted.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	7
Glossar und Abkürzungen	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
1 Einleitung	12
1.1 Definitionen	14
1.2 Klassifikation	15
1.3 Epidemiologie	18
1.4 Pathophysiologie.....	20
1.5 Diagnostik	21
1.5.1 Symptomatik.....	22
1.5.2 Echokardiographie.....	23
1.5.3 Rechtsherzkatheter.....	25
1.5.4 Weitere Diagnostik	27
1.6 Therapie	29
1.6.1 Therapie der PAH.....	29
1.6.2 Therapie von nicht-PAH-PatientInnen	30
1.7 Prognose.....	31
1.8 Biomarker	32
1.8.1 BNP/NT-proBNP	33
1.8.2 Erythrozytenverteilungsbreite	34
2 Material und Methoden	41
3 Ergebnisse.....	44
3.1 PH-PatientInnenkollektiv.....	44
3.1.1 Deskriptive Statistik	44
3.1.2 Überlebensanalyse	47
3.1.3 Verlaufsanalyse	49
3.1.4 Korrelationsanalyse	52
3.1.5 Schweregradanalyse	54
3.2 Klassifikationsgruppen	55
3.2.1 Deskriptive Statistik	55
3.2.2 Überlebensanalyse	56
3.2.3 Verlaufsanalyse	62
3.2.4 Korrelationsanalyse	63
3.2.5 Schweregradanalyse	65
4 Diskussion	66
5 Conclusio.....	69
6 Literaturverzeichnis	70

Glossar und Abkürzungen

6MWD	6 minute walking distance
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
art pO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
art SO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
BMI	Body-Maß-Index
BMPR2	Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2
BNP/NT-proBNP	Brain Natriuretic Peptide/N-terminal-pro Brain Natriuretic Peptide
CI	Cardiac Index - Herzindex
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
Cpc-PH	Combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension - kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie
CVP	Central venous pressure - Zentralvenendruck
CW-Doppler	Continuous wave - Doppler
DLCOcSB	Diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide with single-breath method - Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor in ein-Atemzugtechnik
DLCOcVA	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide adjusted by alveolar volume - Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor korrigiert nach dem Alveolarvolumen
DPG	Diastolic Pressure Gradient - Diastolischer Druckgradient
EIF2AK4	Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase 4
EKG	Elektrokardiogramm
Epo	Erythropoietin
FEV 1	Forced expiratory volume in 1 second - Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMV	Herzminutenvolumen
HR	Hazard Ratio
HR-CT	High Resolution - Computertomographie
HZV	Herzzeitvolumen
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
KÖF	Körperoberfläche
LKH	Landeskrankenhaus
LV	Linker Ventrikel
MCV	Mean corpuscular volume - Mittleres korpuskulares Volumen
mSAP	mean systemic arterial pressure - mittlerer systemischer Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonalarterie
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	pulmonary arterial wedge pressure - pulmonal arterieller Verschlussdruck
PCH	Pulmonalkapilläre Hämangiomasose
PET	Positronen Emissions Tomographie

PPH.....	Primäre Pulmonale Hypertonie
PPHN.....	Persistierende pulmonal arterielle Hypertonie des Neugeborenen
PVOD.....	pulmonary veno-occlusive disease - pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR.....	Pulmonary Vascular Resistance - Pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP.....	Right atrial pressure - Rechtsatrialer Druck
RHK.....	Rechtsherzkatheter
ROC.....	Receiver Operating Characteristic
RV.....	Rechter Ventrikel
SVR.....	Systemic Vascular Resistance - Systemischer Gefäßwiderstand
SVRI.....	Systemic Vascular Resistance Index - Systemischer Gefäßwiderstand Index
TEE.....	Transösophageale Echokardiographie
TLC.....	Total lung capacity - Totale Lungenkapazität
TPG.....	Transpulmonary pressure gradient - Transpulmonaler Druckgradient
TRV.....	Tricuspid valve regurgitation velocity - Trikuspidaler Regurgitationsjet
V/Q-Scan.....	Perfusions- und Ventilationsszintigraphie
VCI.....	Vena Cava Inferior
VCS.....	Vena Cava Superior
ven SO2.....	venöse Sauerstoffsättigung
WHO.....	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm der StudienteilnehmerInnen.....	42
Abbildung 2 Vergleich der Baseline-RDW der PH-PatientInnen und der Kontrollgruppe.....	45
Abbildung 3 Kaplan-Meier Überlebenskurve vom gesamten PH-PatientInnenkollektiv; Gruppen getrennt nach dem Median der Baseline-RDW.....	47
Abbildung 4 Überlebensfunktion des PH-PatientInnenkollektives getrennt nach dem Median der Baseline-RDW korrigiert nach Alter und Hämoglobin.....	48
Abbildung 5 Vergleich der Baseline-RDW des gesamten PH-PatientInnenkollektives der zum Zeitpunkt des Last-Follow-Up noch lebenden und bereits verstorbenen PatientInnen.	49
Abbildung 6 Vergleich zwischen Baseline-RDW (n=233) und Last Follow Up – RDW (n=233) des gesamten PH-PatientInnenkollektives.....	50
Abbildung 7 RDW der im Beobachtungszeitraum nicht verstorbenen PH-PatientInnen bei Baseline und Last-Follow-Up.....	51
Abbildung 8 RDW der im Beobachtungszeitraum verstorbenen PH-PatientInnen bei Baseline und Last-Follow-Up.....	51
Abbildung 9 PH-PatientInnenkollektiv; Streudiagramm der Baseline-RDW und des Hämoglobins.....	53
Abbildung 10 PH-PatientInnenkollektiv; Streudiagramm der Baseline-RDW und des NT- proBNP.....	53
Abbildung 11 Baseline-RDW aller PH-PatientInnen aufgeteilt nach WHO-Klasse (Klasse 1: n=7(2,0%); Klasse 2: n=90(26,2%); Klasse 3: n=183(53,2%); Klasse 4: n=17(4,9%)..	54
Abbildung 12 Baseline-RDW der unterschiedlichen Klassifikationsgruppen von PH (Kontrollgruppe: n=249; Klassifikationsgruppe 1 (n=84); Klassifikationsgruppe 2 (n=69); Klassifikationsgruppe 3(n=97); Klassifikationsgruppe 4 (n=63); Klassifikationsgruppe 5 (n=31))......	56
Abbildung 13 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 1. Gruppen getrennt nach dem Median der Baseline-RDW.....	57
Abbildung 14 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 2. Gruppen getrennt nach Median der Baseline-RDW.....	58
Abbildung 15 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 3. Gruppen getrennt nach Median der Baseline-RDW.....	59
Abbildung 16 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 4. Gruppen getrennt nach Median der Baseline-RDW.....	60
Abbildung 17 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 5. Gruppen getrennt nach Median der Baseline-RDW.....	61
Abbildung 18 Vergleich zwischen Baseline-RDW (n=69) und Last Follow Up – RDW (n=69) der Klassifikationsgruppe 1.....	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Hämodynamische Definitionen der PH (1)	14
Tabelle 2 Klinische Klassifikation der PH (1).....	16
Tabelle 3 Funktionale Klassifikation der PH, modifiziert nach der NYHA-Klassifikation, entsprechend der WHO-Weltkonferenz in Evian 1998(16)	23
Tabelle 4 Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf PH (1)	24
Tabelle 5 "PH-Echo"-Zeichen (16)	24
Tabelle 6 Für die PH relevante, im RHK gemessene und abgeleitete Parameter (1,15,16)	27
Tabelle 7 Referenzintervalle der RDW in einer Parallelstudie mit fünf Analysatoren (24)	35
Tabelle 8 Führende biologische und metabolische Veränderungen bei verschiedenen Erkrankungen, die nachweislich zu einer erhöhten RDW führen können (25).....	37
Tabelle 9 Erkrankungen bei denen eine Nützlichkeit der RDW nachgewiesen wurde (25)	38
Tabelle 10 Vergleich gemeinsamer Parameter von PH-PatientInnen und Kontrollgruppe.	44
Tabelle 11 Explorative Datenanalyse der Baseline-RDW des PH-PatientInnenkollektives und der Kontrollgruppe.	45
Tabelle 12 Parameter des PH-PatientInnenkollektives getrennt nach der Baseline-RDW.	46
Tabelle 13 PH-PatientInnenkollektiv; Korrelation der Baseline-RDW mit allen vorhandenen Parametern.	52
Tabelle 14 Deskriptive Statistik der Baseline-RDW aller Klassifikationsgruppen.....	55
Tabelle 14 Cox-Regressionsanalysen der Klassifikationsgruppen	62
Tabelle 16 Signifikante Korrelationen des PH-PatientInnenkollektives und der Klassifikationsgruppen.	64
Tabelle 17 Signifikante Korrelationen der Baseline-RDW mit den hämodynamischen Parametern der Klassifikationsgruppe 1 und der Kontrollgruppe	65
Tabelle 18 Verteilung der PatientInnen über die jeweiligen WHO-Klassen.	65

1 Einleitung

Pulmonale Hypertonie (PH) ist ein Krankheitsbild, das durch die Erhöhung des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mPAP) definiert ist, das viele klinischen Erscheinungsformen hat und bei Manifestation die meisten bestehenden kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen aggravieren kann (1). In den häufigsten Fällen liegt eine Linksherzerkrankung oder eine Lungenkrankheit zugrunde, aber die möglichen zugrundeliegenden Ursachen sind sehr vielfältig. So kann die PH mit einer Vielzahl der unterschiedlichsten Krankheiten assoziiert sein, familiär bedingt oder auch idiopathischer Natur sein (1).

Gemeinsam ist allen die Erhöhung des Druckes im Lungenkreislauf, die durch eine Störung der komplexen Regulierung von zellulären Signalwegen zustande kommt, die für den Erhalt der Struktur und Funktion der pulmonalen Gefäße verantwortlich sind. Bei schweren Formen der PH und durch die Persistenz der auslösenden Ursachen kommt es durch den folgenden Umbau der Gefäßwand (Remodeling) zu einer Druckerhöhung. Durch das Remodeling wird die PH fixiert und kann selbst wenn der auslösende Faktor nicht mehr vorhanden ist, bestehen bleiben. Die Folge ist eine zunehmende Rechtsherzbelastung, die innerhalb weniger Jahre tödlich in Form eines Rechtsherzversagens enden kann (2).

Die Therapie der PH orientiert sich meistens nach der zugrundeliegenden Ursache. Eine spezifische Therapie ist oft nicht möglich, so dass sich bei bekannter Grunderkrankung auf die Beseitigung der zugrundeliegenden Ursachen fokussiert wird. Für manche Formen, wie bei der chronisch thromboembolischen PH (CTEPH) stehen auch operative Optionen zur Verfügung. Für die idiopathische Form und andere Formen der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) gibt es heute immer mehr wirksame medikamentöse Therapiemöglichkeiten, die sowohl die Morbidität, als auch die Mortalität senken können (1,2).

Voraussetzung für eine mögliche Therapie ist jedoch die richtige und rechtzeitige Diagnose. Hier liegt eine große Problematik der PH. Denn bedingt durch die Rarität vieler Formen und die allgemein sehr unspezifische Klinik, ist der Weg von Symptomatik bis zur richtigen Diagnose meist lang (3). Mit Belastungsdyspnoe als primärem Symptom werden Patienten oftmals mit Diagnosen bekannterer beziehungsweise häufigerer Krankheiten, wie beispielsweise Asthma oder COPD fehldiagnostiziert, was zu einer Verzögerung von mehreren Jahren führen kann, was bei der ohnehin schlechten Prognose, fatale

Auswirkungen haben kann. Der Zeitpunkt der Diagnose ist dadurch von entscheidendster Bedeutung (1).

Bereits beim ersten von der World Health Organisation (WHO) organisierten Treffen zum Thema der damals noch „primären“ Pulmonalen Hypertonie genannten Erkrankung, wurde erkannt: „Es gibt einen großen Bedarf an einfachen, nicht-invasiven Screening-Verfahren zur Identifikation von Individuen in einem frühen Stadium der PH oder die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine solche entwickeln. Insbesondere gibt es einen Bedarf an einem nicht-invasiven Verfahren, welches auf einen erhöhten pulmonal arteriellen Druck hinweisen würde.“ (4). Durch die Entdeckung und Entwicklung der Herzultraschallmethodik als apparatives, nicht-invasives Screeningverfahren, konnte ein großer Schritt in diese Richtung gemacht werden. Ein anderer Ansatz zur Lösung dieser Problematik ist die Entwicklung von Biomarkern, die einen frühzeitigen, nicht-invasiven und kostengünstigen Hinweis auf eine eventuell vorliegende PH, auf deren Schweregrad und auf die Prognose geben und eine Beurteilung des Krankheitsverlaufes, beziehungsweise des Ansprechens auf erfolgte Therapien ermöglichen. Bisher hat das Brain Natriuretic Peptide (BNP) beziehungsweise das N-terminale-Propeptid-BNP (NT-proBNP) als einziger Biomarker in den Guidelines Einzug gefunden (1). In den letzten Jahren scheint sich jedoch auch die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) als potentiell vielversprechender Biomarker herauszukristallisieren. So konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte RDW bei PH unabhängig – auch unabhängig von Hämoglobin - assoziiert ist mit einer erhöhten Mortalität und RDW übertraf bei IPAHA alle anderen Biomarker, inklusive NT-proBNP in der ROC-Analyse und war der einzige von NT-proBNP und der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) unabhängige prognostische Marker (5,6). Dies war der Anlass für diese retrospektive Studie an PatientInnen mit PH der Pulmonologischen Abteilung des Landeskrankenhauses (LKH) Graz. Ziele waren die klinische Relevanz der RDW in der PH allgemein und in den individuellen Klassifikationsgruppen zu untersuchen. Es wurden den Fragen nachgegangen, ob die RDW einen prognostischen Wert hat, eine Änderung im Verlauf der Erkrankung zeigt, ob sie mit laboratorischen, hämodynamischen oder lungenfunktionellen Parametern korreliert und ob die RDW einen Unterschied zwischen Männern und Frauen zeigt.

1.1 Definitionen

Pulmonale Hypertonie ist die in Ruhe und im Rechtsherzkatheter (RHK) gemessene Erhöhung des mPAP ≥ 25 mmHg (1). Physiologisch entspricht der Druck in den Lungenarterien 14 ± 3 mmHg bis maximal 20mmHg (1,7,8). Weiter unterscheidet man zwischen einer präkapillären, postkapillären, isoliert postkapillären und kombiniert post- und präkapillären PH (Cpc-PH), denen wiederum unterschiedliche klinische Gruppen zugeteilt sind (Tabelle 1).

Tabelle 1 Hämodynamische Definitionen der PH (1)

Definition	Charakteristika ^a	Klinische Gruppe(n) ^b
PH	mPAP ≥ 25 mmHG	Alle
Präkapilläre PH	mPAP ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1,3,4,5
Postkapilläre PH	mPAP ≥ 25 mmHg PAWP >15 mmHg	2,5
Isoliert postkapilläre PH	DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WU ^c	
Kombinierte post- und präkapilläre PH	DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU ^c	

PAWP=pulmonal arterieller Verschlussdruck; DPG=diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP – mittlerer PAWP); PVR=pulmonalvaskulärer Widerstand; WU= Wood units

^aAlle Werte sind in Ruhe gemessen

^bNach aktueller Klassifikation (Tabelle 2)

^cWood units werden der Einheit „dyn*s*cm⁻⁵“ bevorzugt¹

Der Lungengefäßwiderstand (PVR) berechnet sich folgendermaßen:

$$PVR = (mPAP - PAWP) \div HMV$$

Formel 1 Lungengefäßwiderstand; HMV=Herzminutenvolumen) (9)

1.2 Klassifikation

Aufgrund der hohen Diversität der zugrundeliegenden Ursachen und dem sich stetig erweiternden Wissensstand ist die Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie sehr dynamisch.

Bei der ersten Weltkonferenz der WHO in Genf 1973, war es geläufig die Pulmonale Hypertonie in eine primäre PH (PPH) ohne bekannte Ursache, und eine sekundäre PH mit bekannter Ursache zu unterteilen (4). Die Klassifikation war jedoch umstritten, da der Terminus PPH von den Klinikern klinisch und den Pathologen morphologisch unterschiedlich benutzt wurde (4). Es wurde jedoch nicht als praktikabel befunden den Terminus PPH aufgrund seiner Geläufigkeit zu Verlassen und legte ihn in dem Report als Pulmonale Hypertension unbekannter Ursache fest, unabhängig der Morphologie (4). Diese recht einfache, binäre Klassifikation wurde mit der Zeit dem Wissensstand nicht mehr gerecht, sodass sie bei der zweiten Weltkonferenz zur PH 1998 in Evian, verlassen wurde. Diese hatte das Ziel Gruppen, die Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie, klinischen Symptomatik und in den Therapieoptionen hatten zu individualisieren (10). So entstand ein Grundgerüst aus fünf Klassen (Tabelle 2), dass bei den folgenden Weltkonferenzen in Venedig 2003, Dana-Point 2009 und letztlich in Nizza 2013 laufend, die grobe Architektur der Unterteilung beibehaltend, aktualisiert und modifiziert wurde (11). So entspricht die aktuell geltende, 2015 im Rahmen der Guidelines publizierte Klassifikation dem Konsensus der Weltkonferenz in Nizza 2013 (Tabelle 2).

Tabelle 2 Klinische Klassifikation der PH (1)

1 Pulmonal Arterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathisch
1.2 Hereditär
1.2.1 BMPR2 Mutation
1.2.2 Andere
1.3 Arzneimittel- und Toxininduziert
1.4 Assoziiert mit
1.4.1 Bindegewebserkrankungen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portalem Hypertonus
1.4.4 Angeborenen Herzfehlern
1.4.5 Schistosomiasis
1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose (PCH)
1'.1 Idiopathisch
1'.2 Hereditär
1'.2.1 EIF2AK4 Mutation
1'.2.2 Andere
1'.3 Arzneimittel-, Toxin und Strahleninduziert
1'.4 Assoziiert mit
1'.4.1 Bindegewebserkrankungen
1'.4.2 HIV-Infektion
1'' Persistierende pulmonal arterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2 Pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankung
2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
2.3 Klappenerkrankungen
2.4 Angeborene/erworbene Verengung des Ein-/Ausflusstraktes des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathien
2.5 Angeborene/erworbene Pulmonalvenenstenose

3 Pulmonale Hypertonie durch Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1 Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischtem restriktiv-obstruktivem Muster
- 3.4 Schlafbezogenen Atemstörungen
- 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- 3.6 Chronische Exposition zu großer Höhe
- 3.7 Anlagebedingte Fehlbildungen

4 Chronisch Thromboembolische PH (CTEPH) und andere Obstruktionen der Pulmonalarterien

- 4.1 Chronische Thromboembolische Hypertonie
- 4.2 Andere Obstruktionen der Pulmonalarterien
 - 4.2.1 Angiosarkome
 - 4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore
 - 4.2.3 Arteriitis
 - 4.2.4 Kongenitale Pulmonalarterienstenose
 - 4.2.5 Parasiten

5 PH unklarer und/oder multifaktorieller Genese

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen: Chronisch hämolytische Anämie, Myeloproliferative Erkrankungen, Zustand nach einer Splenektomie
- 5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszellenhistiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose
- 5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4 Andere: Obstruktion durch Tumore, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen (mit oder ohne Dialyse), segmentale PH

1.3 Epidemiologie

Auch wenn es wenige Daten zur genauen Verteilung der Prävalenz der einzelnen klinischen Gruppen gibt, gilt es als gesichert, dass Gruppe 2 den größten Anteil stellt, gefolgt von Gruppe 3 und den restlichen Gruppen, die deutlich seltener sind (1). Im Folgenden sind bekannte epidemiologische Daten der einzelnen Klassifikationsgruppen aufgezählt.

Klassifikationsgruppe 1 (PAH):

- Prävalenz: 15-52 Fälle pro 1 Millionen (12).
- Inzidenz: 2,4-7,6 Fälle pro 1 Millionen (12).
- 30-50% der PatientInnen mit PAH haben eine IPAH, 15-30% eine mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH und 10-23% eine mit angeborenen Herzfehlern assoziierte PAH (13).
- Das mittlere Alter bei Diagnose hat sich von 36 ± 15 Jahren in den 1980ern (14) auf zuletzt 53 ± 14 Jahre erhöht (15). Bei den Daten aus dem COMPERA-Register war das mediane Alter bei PatientInnen mit IPAH sogar bei 71 Jahren (16).

Klassifikationsgruppe 2 (PH durch Linksherzerkrankung):

- Die Prävalenz der PH steigt bei chronischem Herzversagen mit fortschreitendem Schweregrad (nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)) (17).
- Bis 60% der PatientInnen mit schwerer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion und bis 80% der PatientInnen mit Herzversagen bei erhaltener Ejektionsfraktion¹ können sich mit PH präsentieren (18,19).
- Bei Klappenerkrankungen des linken Herzens steigt die Prävalenz mit dem Schweregrad. PatientInnen mit Mitralklappenerkrankungen präsentieren sich fast immer und PatientInnen mit Aortenstenose in bis zu 65% mit PH (1).

Klassifikationsgruppe 3 (PH durch Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie):

- Sowohl schwere Interstitielle Lungenerkrankungen als auch schwere COPD präsentiert sich häufig mit einer milden PH. Verläufe mit schwerer PH sind selten. (20,21)
- Schwere PH findet sich gehäuft beim kombinierten Emphysem/Fibrose-Syndrom, das in bis zu 50% mit einer PH einhergeht (22).

¹ Herzversagen mit Symptomen eines Herzversagens bei einer Ejektionsfraktion von >50% und weiteren Zeichen(55)

Klassifikationsgruppe 4 (CTEPH und andere Obstruktionen der Pulmonalarterien):

- Im spanischen PH-Register findet sich eine Prävalenz von 3,2 pro 1 Millionen und eine Inzidenz von 0,9 pro 1 Millionen (23).
- Die kumulative Inzidenz einer symptomatischen CTEPH nach erstmaliger pulmonal arterieller Embolie betrug in einer prospektiven Studie 3,8% nach 2 Jahren (24).

Klassifikationsgruppe 5 (PH unklarer und/oder multifaktorieller Genese): aufgrund der Heterogenität der Gruppe gibt es keine relevanten epidemiologischen Daten (1).

1.4 Pathophysiologie

Bei der PH kommt es abhängig von der zugrundeliegenden Ursache zu einer Erhöhung des mPAP mit konsekutiver Veränderung in den pulmonalen Arteriolen mit folgender Rechtsherzbelastung, die in einem Rechtsherzversagen enden kann (2). Die dadurch manifeste PH unterhält diese Veränderungen, was den Circulus Vitiosus der PH begründet(25). Morphologisches Substrat dieser Veränderungen sind eine Intimaverdickung, konzentrische Hypertrophie und perivaskuläre Fibrose der distalen pulmonalen Arteriolen(2).

Bei der PAH kommt es durch eine exzessive Proliferation und beeinträchtigte Apoptose, die bereits zu Vergleichen mit Krebs geführt hat, zu plexiformen Gefäßläsionen, die für die PAH pathognomonisch sind (26). Die folgende subtotale bis totale Obliteration der kleinen bis mittelgroßen Arteriolen, die abnormale pulmonalvaskuläre Reagibilität und der erhöhte Tonus dieser Gefäße tragen entscheidend zur Erhöhung der PVR mit konsekutiver Rechtsherzbelastung bei (2).

In der Mehrheit der Fälle ist die pulmonale Druckerhöhung jedoch ausgelöst durch die chronische Stauung von Blut aufgrund eines Linksherzversagens (Klassifikationsgruppe 2).

In der Klassifikationsgruppe 3 kommt es durch u.a. eine chronische hypoxiebedingte Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) mit konsekutivem Gefäßumbau zu einer PH. Andere pathophysiologischen Mechanismen, wie beispielsweise bei der mit interstitiellen Lungenerkrankungen assoziierten PH, umfassen Entzündungsprozesse der Gefäße, perivaskuläre Fibrose, endotheliale Dysfunktion und weitere (27).

Bei der CTEPH kommt es nach einer Pulmonalarterienembolie zu einer Organisation und dadurch Persistenz des Thrombus. Neben den hämodynamischen Folgen der obstruierten PA kommt es zusätzlich zu einer Veränderung der distalen Gefäßabschnitte, ähnlich denen bei einer PAH, jedoch nicht nur im Verlauf der obstruierten PA (28).

Da selbst aktuelle spezifische Therapieoptionen nicht fähig sind dies Umbauvorgänge rückgängig zu machen, spricht man auch von einer fixierten PH, bei der es langfristig nicht möglich ist eine normal Hämodynamik einzustellen (2,9,29).

1.5 Diagnostik

PH ist eine verhängnisvolle Erkrankung, da die Prognose auch mit neuen, verbesserten Therapiemöglichkeiten abhängig vom Zeitpunkt und der Richtigkeit der Diagnose ist (3). Zur Diagnose bedarf es neben dem klinischen Verdacht, basierend auf der Symptomatik und einer ärztlichen Untersuchung, eine Reihe von weiteren, v.a. apparativen Untersuchungen um die Diagnose zu bestätigen, die Ätiologie zu klären und den Schweregrad zu bestimmen (1). Die Leitlinien bieten dazu einen Diagnosealgorithmus an, bei dem vor dem Goldstandard-Diagnostikum des RHK, eine Reihe an Voruntersuchungen, wie eine ein physikalischer Status, eine Echokardiographie und eventuell eine Ventilations/Perfusionsszintigrafie vorgesehen sind (1). Dafür benötigt es dennoch weitreichender Kenntnisse vor allem in den Bereichen der Kardiologie, Pulmonologie und (interventionellen) Radiologie und sollte daher immer in einem multidisziplinären Setting an einem Zentrum für PH erfolgen (1). Dies wird auch deutlich durch die „RePHerral“-Studie, die 140 PatientInnen untersucht hat, welche an ein Zentrum für PH überwiesen wurden. Davon hatten ein Drittel eine falsche Diagnose, mehr als die Hälfte hatte bereits eine fortgeschrittene Erkrankung (WHO-Klassen III und IV; Tabelle 3) und 57% wurden bei Überweisung nach aktuellen Guideline-Empfehlungen falsch medikamentös therapiert (3). Die Folgen sind für die Betroffenen oft fatal. Weiter werden PatientInnen mit fälschlich verschriebenen Medikamenten unnötigen Risiken ausgesetzt. In einer anderen Studie vergingen bei PatientInnen mit einer IPAH im Schnitt sogar 3,9 Jahre von den ersten Symptomen bis zur Diagnose und es erfolgten im Schnitt $5,3 \pm 3,8$ Konsultationen eines Allgemeinmediziners und $3,0 \pm 2,1$ Konsultationen eines Facharztes (30). Das zeigt nicht nur die Komplexität der Erkrankung und die häufige Überforderung der Ärzte mit dem Krankheitsbild, sondern auch die Notwendigkeit von erfahrenen Zentren und einer besseren Kommunikation zwischen Peripherie und Zentrum.

1.5.1 Symptomatik

Die Symptome einer PH sind unspezifisch, hauptsächlich auf eine progressive rechtsventrikuläre Belastung zurückzuführen und treten zu Beginn typischerweise nur unter Belastung auf (1). Die Variabilität der Symptomatik erschwert die Verdachtsdiagnose weiter. Die meisten PatientInnen präsentieren sich mit Dyspnoe und/oder Müdigkeit, wohingegen Brustschmerzen und Synkopen weniger häufig zu finden sind und mit einem höheren Schweregrad assoziiert sind (29). Trockener Husten, belastungsinduzierte Übelkeit und Erbrechen sind ebenfalls weniger häufige Symptome (1). Aber auch seltene Komplikationen wie Hämoptysen aufgrund rupturierter hypertrophierter Bronchialarterien, Heiserkeit durch Kompression des Nervus Recurrens aufgrund einer Dilatation der Pulmonalarterien (PA) sind beschrieben (1). Die zugrundeliegende Ursache der assoziierten Krankheitsbilder und Komorbiditäten beeinflussen und erweitern zusätzlich die Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes.

Die körperliche Untersuchung, kann den Verdacht auf PH erhärten und/oder einen Hinweis auf die zugrundeliegende Ursache geben. Hinweisend ist unter anderem ein lauter zweiter Herzton über der Pulmonalklappe, eventuell mit fixierter Spaltung (1,9). Bei Dilatation des rechten Ventrikels lässt sich in vielen Fällen aufgrund der relativen Klappeninsuffizienzen ein systolisches und diastolisches Geräusch auskultieren (9). Bei fortgeschrittener PH können dazu ein erhöhter Jugularvenenpuls, eine Hepatomegalie, Aszites, periphere Ödeme und kalte Extremitäten als Zeichen einer Rechtsherzbelastung beobachtet werden (1).

Der klinische Schweregrad der PH wird in sogenannte WHO-Klassen eingeteilt und orientiert sich an der NYHA-Klassifikation (Tabelle 3).

Tabelle 3 Funktionale Klassifikation der PH, modifiziert nach der NYHA-Klassifikation, entsprechend der WHO-Weltkonferenz in Evian 1998 (31).

Klasse	Definition
Klasse I	PatientInnen mit PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Präsynkopen.
Klasse II	PatientInnen PH mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Dyspnoe oder Ermüdung, thorakalen Schmerzen oder Präsynkopen.
Klasse III	PatientInnen mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu übermäßiger Dyspnoe oder Ermüdung, thorakalen Schmerzen oder Präsynkopen
Klasse IV	PatientInnen mit PH, die nicht mehr in der Lage sind, jegliche körperliche Tätigkeit ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Herzinsuffizienz liegen vor. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

1.5.2 Echokardiographie

Die Transthorakale Echokardiographie ist eine der wichtigsten Untersuchungen, da es eine nicht-invasive komplikationsarme Möglichkeit ist, die Effekte der PH auf das Herz darzustellen mit dem Ziel die Wahrscheinlichkeit einer PH abzuschätzen (1,9). Sie ist bei allen PatientInnen mit Verdacht auf PH durchzuführen und erfolgt, nach dem vorgeschlagenem Diagnosealgorithmus, direkt nach dem klinischen Verdacht. Einer Therapie sollte jedoch immer eine Diagnosebestätigung mittels Rechtsherzkatheter vorhergehen (1).

Die Risikobeurteilung (Tabelle 4) erfolgt anhand einer Hauptvariable und der Anbeziehungsweise Abwesenheit von anderen zusätzlichen „PH-Echo“-Zeichen (Tabelle 5)(1). Die Hauptvariable ist die mittels CW-Doppler gemessene maximal erreichte Geschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets (TRV), der die Manifestation der relativen Trikuspidalklappeninsuffizienz in Folge einer Dilatation des Klappenringes nach

chronischer Druckbelastung des rechten Ventrikels durch eine PH, darstellt. Eine fehlende Mitralinsuffizienz kann eine PH jedoch nicht ausschließen (1).

Tabelle 4 Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf PH (1)

Maximale Geschwindigkeit des Regurgitationsjets über der Mitralklappe (m/s)	Anwesenheit anderer „PH-Echo“-Zeichen	Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH
≤2,8 oder nicht messbar	Nein	Niedrig
≤2,8 oder nicht messbar	Ja	Mittel
2,9-3,4	Nein	
2,9-3,4	Ja	Hoch
>3,4	Nicht benötigt	

Von denen in Tabelle 5 aufgezählten sollten aus mindestens zwei Kategorien „PH-Echo“-Zeichen vorhanden sein um die Wahrscheinlichkeit zu beeinflussen (1).

Tabelle 5 "PH-Echo"-Zeichen (31)

A: Die Ventrikel	B: Pulmonalarterien (PA)	C: Untere Hohlvene (VCI) und rechter Vorhof
Verhältnis des basalen Durchmessers von RV/LV >1,0	RV-Ausflussbeschleunigungszeit <105ms und/oder „midsystolic notching“	VCI Durchmesser >21mm mit vermindertem inspiratorischem Kollaps
Abflachung des interventrikulären Septums (Exzentrizitätsindex >1,1 in Systole und/oder Diastole)	Frühdiastolische Regurgitationsgeschwindigkeit >2,2m/s	Endsystolische rechtsatriale Fläche >18cm ²
PA Durchmesser >25mm		

Neben der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer PH, kann die Echokardiographie auch direkt zur Ursachenfindung führen beispielsweise bei einem angeborenen Herzfehler, wobei auch hier ein RHK durchgeführt werden sollte (1).

1.5.3 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter ist der Goldstandard in der Diagnose der PH, er ist die Voraussetzung für die Diagnose der PH, wird benötigt zur Beurteilung des Schweregrades der hämodynamischen Veränderungen und zur Durchführung der Vasoreagibilitätstestung(1).

Beim RHK wird über eine perkutane Punktion unter Lokalanästhesie ein Katheter in das venöse Gefäßsystem gebracht, welcher über das rechte Herz bis in die PA vorgeschoben wird. Als Gefäßzugänge für den RHK eignen sich die Venae Cubitales, Venae Jugulares, Venae Subclaviae und die Venae femorales (32).

Kennzeichnend für den Pulmonalarterienkatheter, der auch nach seinen Entwicklern „Swan-Ganz-Katheter“ genannt wird, ist der an seinem distalen Ende angebrachte Ballon, der, nachdem er im rechten Vorhof aufgeblasen wird, den Katheter entlang des Blutflusses in die PA leitet. Die Druckmessung erfolgt über zwei Zugänge an die ein Druckwandler angeschlossen wird, worüber in Echtzeit der Druck messbar ist. Die eine Druckmessung befindet sich am distalen Ende des Katheters, der in der PA zu liegen kommt und den PAP misst. Die andere Druckmessung ist ungefähr 30cm proximal und kommt im rechten Vorhof zu liegen und misst so parallel den rechtsatrialen Druck (RAP), der dem zentralvenösen Druck (CVP) entspricht (32).

Um das Herzminutenvolumen (HMV) zu messen enthalten viele Katheter zusätzlich einen Thermistor am distalen Ende, der im Rahmen des Thermodilutionsverfahrens die Temperaturänderung nach Gabe einer gekühlten Salz- oder Zuckerlösung an der proximalen Öffnung, misst. Ein anderes Verfahren zur Messung des HMV ist nach dem Fick'schen Prinzip, für das bei manchen Kathetern ein fiberoptisches Sättigungsmessgerät am distalen Ende angebracht ist (32).

Die Durchführung des RHK erfolgt unter sterilen Bedingungen. Nach Applikation eines Lokalanästhetikums wird ultraschallgesteuert das präferierte Gefäß punktiert und über eine Einführschleuse der entlüftete Katheter eingeführt und vorgeschoben. Die Lagekontrolle erfolgt primär über die Ableitung charakteristischer Druckwellen der einzelnen Abschnitte. Diese sollten alle nach den typischen Katheterlängen sequenziell dargestellt werden um Fehllagen auszuschließen. Bei Unklarheiten oder Schwierigkeiten kann zur Unterstützung eine Fluoroskopie und/oder eine Transösophageale Echokardiographie (TEE) hinzugezogen werden. Bei Erreichen des rechten Vorhofes wird der Ballon aufgeblasen, so kann der Katheter den Blutfluss besser nutzen um in die PA geschwemmt zu werden. Auf dem Weg können bereits die jeweiligen Drücke der einzelnen Abschnitte gemessen

werden. Ist der Katheter an seiner Zielposition in der PA angelangt, kann der PAWP gemessen werden. Hierzu wird der Ballon aufgeblasen bis der Pulmonalarterienast verschlossen ist und der Druck distal des Ballons gemessen. Der PAWP entspricht so dem linksatrialen Druck(32,33).

Das HMV kann im Rahmen eines RHK über drei Methoden abgeschätzt werden: mittels Farbindikatorverdünnungstechnik, Thermodilutionsverfahren oder über die direkte/indirekte Fick'sche Methode (33). Empfohlen wird die direkte Fick'sche Methode, welche als Goldstandard gilt, und das Thermodilutionsverfahren (1).

Beim Thermodilutionsverfahren wird über die proximale Katheteröffnung eine Salz- oder Zuckerlösung mit erniedrigter Temperatur injiziert, die sich mit dem Blut vermischt und dieses temporär abkühlt. Der Thermistor am distalen Ende misst die Temperaturänderung des vorbeifließenden Blutes über die Zeit, welche invers proportional mit dem rechtsventrikulären Auswurf ist, der wiederum bei Abwesenheit eines Shunts dem systemischen Auswurf, also dem HMV entspricht. Intrakardiale Shunts verzerren die Messwerte und sollten daher ausgeschlossen werden (32).

Die Messung der Sauerstoffsättigung kann entweder durch Blutprobenentnahme oder direkt über ein am Katheter angebrachtes fiberoptisches Messgerät erfasst werden (32). Es sollten zumindest von der Vena Cava Superior (VCS) im oberen Abschnitt, der VCI und der PA Sättigungswerte gemessen werden. Bei einer Sauerstoffsättigung von >75% in der PA und bei einem Verdacht auf einen links-rechts Shunt sollte stufenweise eine Beurteilung der Sauerstoffsättigung durchgeführt werden (1).

Ausschließlich bei Vorliegen einer IPAH, HPAH und einer Medikamenten/Toxin-induzierten PAH wird zusätzlich noch eine pulmonale Vasoreagibilitätstestung durchgeführt um PatientInnen zu identifizieren, bei denen eine Hochdosistherapie mit Kalziumkanalblockern erfolgen kann. Hierbei wird eine vasoaktive Substanz appliziert und die hämodynamischen Änderungen beurteilt. Standardmäßig wird inhalatives Stickstoffmonoxid verwendet. Es können aber auch inhalatives Iloprost, Epoprestenol i.v. oder Adenosin i.v. als Alternativen verwendet werden. Als positives Ergebnis wird eine Reduktion des mPAP um ≥ 10 mmHg mit einem Abfall auf ≤ 40 mmHg, bei sich erhöhendem oder gleichbleibendem HMV, gewertet (1).

Ziel der RHK-Untersuchung ist die Bestimmung der Druckwerte aller Abschnitte des kleinen Kreislaufs, des HMV und der Ableitung weiterer Parameter wie des PVR und dem transpulmonalen Druckgradienten (TPG) aus den gemessenen Daten (Tabelle 6) (1,32,33).

Alle Werte sollten endexpiratorisch erhoben werden oder alternativ der Durchschnitt der über mehrere respiratorische Zyklen gemessenen Werte (1).

Tabelle 6 Für die PH relevante, im RHK gemessene und abgeleitete Parameter (1,15,16)

Parameter	Referenzbereich
RAP/CVP	<9 mmHg
RV systolischer Druck	15-30 mmHg
RV diastolischer Druck	1-7 mmHg
PA systolischer Druck	15-30 mmHg
PA diastolischer Druck	4-12 mmHg
mPAP	8-20 mmHg
PAWP	4-12 mmHg
Gemischtvenöse Sättigung	65-75 %
HMV	4-8 L/min: 2,5-4 L/min/m ²
PVR	<120 dyne*s ⁻¹ *cm ⁻² (0.25–1.5 Wood units)
TPG	<12 mmHg
DPG	1-3 mmHg

1.5.4 Weitere Diagnostik

Alle weiteren Diagnostikmöglichkeiten dienen hauptsächlich der Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung, der Erhärtung der Verdachtsdiagnose PH und der Evaluierung der Prognose (1).

Dazu zählen das Elektrokardiogramm (EKG), welches die Diagnose der PH unterstützen, jedoch nicht ausschließen kann. Ein abnormales EKG findet sich allerdings eher bei bereits fortgeschrittener PH. Dazu gehört ein Rechtstyp, unvollständiger Rechtsschenkelblock, ST Abnormalitäten und das Vorhofflattern, welches eine kumulative Inzidenz von 25% nach fünf Jahren hat und die Prognose verschlechtert (1,34)

Im Thoraxröntgen lassen sich ebenso in manchen Fällen Zeichen einer PH, wie die Dilatation der PA, nachweisen. Aber auch das Thoraxröntgen kann die Diagnose PH nicht ausschließen, dient jedoch der Differentialdiagnose von Lungenerkrankungen und kann bei Nachweis eines Pulmonalvenenstaus auf eine Linksherzerkrankung hinweisend sein (1).

Ein weiteres Diagnostikum zur Differenzierung von Lungenkrankheiten ist die Lungenfunktionstestung mit einer arteriellen Blutgasanalyse. Bei Verdacht auf schlafbezogenen Atemstörungen sollte eine Polysomnographie durchgeführt werden (1).

Zum Ausschluss einer CTEPH sollte eine Perfusions- und Ventilationsszintigraphie (V/Q-Scan) durchgeführt werden, da sie eine höhere Sensitivität als ein CT mit Pulmonalisangiogramm hat. Ein normaler V/Q-Scan kann eine CTEPH ausschließen mit einer Sensitivität von 90-100% und einer Spezifität von 94-100% (1).

Zusätzlich zur Differenzierung von Lungen- und Herzerkrankungen, mediastinalen und vaskulären Veränderungen wird das hochauflösende Dünnschichtcomputertomogramm (HR-CT) eingesetzt. Neben der Identifikation möglicher Grunderkrankungen, kann der Verdacht auf eine PH, durch beispielsweise vergrößerte PA und vergrößertem rechten Vorhof, gestellt werden (1).

Ein weiteres hilfreiches Diagnostikum ist das Herz-MRT, das eine akkurate Beurteilung der Morphologie, Funktion und eine nicht-invasive Messung unter anderem des Blutflusses und des HMV ermöglicht. Es hat einen hohen prädiktiven Wert bezogen auf die Diagnose einer PH, kann diese jedoch ebenso nicht ausschließen (1).

Auch einfache Blutuntersuchungen stellen einen wichtigen Eckpfeiler in der Diagnosefindung der zugrundeliegenden Erkrankung dar, wie beispielsweise Tests auf HIV, Autoantikörper bei Sklerodermie, Thrombophiliescreening bei CTEPH und weitere. Daneben ist der Biomarker BNP oder NT-proBNP der momentan einzige Biomarker aus dem Blut der von den aktuellen Guidelines als prognostischer Marker empfohlen wird abzunehmen (1).

1.6 Therapie

Die Therapie der PH ist durch fortlaufend neue Erkenntnisse und Entwicklungen sehr dynamisch und komplex und sollte allein deshalb nur an einem spezialisierten Zentrum, nach den aktuellsten Guidelines durchgeführt werden. Jede Klassifikationsgruppe und jede Untergruppe bedarf einer eigenen Therapiestrategie, deren Eckpunkte im Folgenden nach der aktuellen Guideline zusammengefasst sind (1).

1.6.1 Therapie der PAH

Der Therapiealgorithmus der PAH lässt sich einteilen in Allgemeinmaßnahmen, supportive und gezielte Therapie.

Zur den Allgemeinmaßnahmen gehören die Beratung und Aufklärung über allgemeine Aktivitäten und die Krankheit selber, deren Chronizität und Einschränkungen. Dazu gehört die Empfehlung der Empfängnisverhütung, da eine Schwangerschaft ein hohes Risiko für Mutter und Kind bedeutet und die Immunisierung gegen Influenza und Pneumokokken, aufgrund der erhöhten Suszeptibilität und der erhöhten Mortalität. Eine kontrollierte Rehabilitation in Form eines angepassten Trainings kann nachgewiesenermaßen zu einer Besserung krankheitsspezifischer Symptome führen. Eine Überanstrengung sollte jedoch vermieden werden. Zu den Allgemeinmaßnahmen zählt auch eine psychosoziale Hilfe in der PatientInnen durch fachspezifisches Personal psychologisch betreut werden können.

Weiter gehört zur initialen Herangehensweise der Start einer supportiven Therapie. Dazu gehört die Gabe von Diuretika oder Flüssigkeitsretention bei Zeichen eines Rechtsherzversagens, die Gabe von Sauerstoff bei PatientInnen mit einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von $<60\text{mmHg}$. Die Korrektur eines Eisenmangels ist nicht ausreichend belegt, kann aber individuell erwogen werden. Außerdem ist die im Kapitel „Rechtsherzkatheter“ beschriebene Vasoreagibilitätstestung wichtiger Bestandteil der initialen Evaluierung, da nur eine ausreichende Vasoreaktivität eine Indikation für eine hochdosierte Kalziumkanalblockertherapie darstellt.

Für PatientInnen mit positivem Vasoreagibilitätstest wird eine initiale Therapie mit hochdosierten Kalziumkanalblockern initiiert und PatientInnen mit negativem Vasoreagibilitätstest starten mit der für PAH spezifischen medikamentösen Therapie, die hauptsächlich an den für die Pathophysiologie wichtigsten drei Systemen angreifen: dem Stickstoffmonoxid-, Endothelin- und Prostazyklinsystem. Dazu gehören unter anderem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Guanylatcyclas-Stimulatoren, Prostazyklinanaloge und Prostazyklinrezeptoragonisten.

Ein weiterer Teil des Therapiemanagements besteht aus der Evaluierung des Therapieansprechens. So kann bei ungenügendem Ansprechen zunächst die Eskalation der medikamentösen Therapie in Form von Kombinationstherapien probiert werden. Vor allem bei PAH-PatientInnen mit einem hohen Risiko soll auch initial mit einer Kombinationstherapie gestartet werden. Wenn alle Optionen ausgeschöpft sind, ist eine Lungentransplantation zu erwägen. Ausnahme hiervon bilden PatientInnen mit PVOD und PCH, da hier die Prognose so schlecht ist, dass empfohlen wird diese PatientInnen direkt nach Diagnose auf die Transplantationsliste zu setzen.

1.6.2 Therapie von nicht-PAH-PatientInnen

Die Therapie von PatientInnen der Klassifikationsgruppen 2 und 3 beschränkt sich auf die optimale Therapie der zugrundeliegenden Ursache. Eine PH-spezifische medikamentöse Therapie ist prinzipiell nicht empfohlen (1).

Bei PatientInnen mit CTEPH dagegen wird neben der lebenslangen Antikoagulation eine Beurteilung bezüglich der Operabilität empfohlen. Bei technisch möglicher Operation und einem akzeptablen Risiko-Nutzen-Verhältnis kann eine Thrombendarteriektomie durchgeführt werden. Bei chirurgisch nicht operabler CTEPH oder residualer PH nach Thrombendarteriektomie kann neben einer interventionellen pulmonalen Ballonangioplastie eine PH-spezifische medikamentöse Therapie mit Riociguat, einem Guanylatzyklase-Stimulator, versucht werden (1).

Bei PatientInnen mit einer PH unklarer und/oder multifaktorieller Genese gibt es aufgrund der schlecht verstandenen Mechanismen keine spezifischen Empfehlungen. Hier steht die sorgfältige Diagnose und Behandlung eventuell bekannter Ursachen im Vordergrund (1).

1.7 Prognose

Da die PH eine schwerwiegende, progressive Erkrankung mit aktuell keiner kurativen Therapieoption ist, ist die Prognose erwartungsgemäß schlecht. In den USA ist eine altersstandardisierte Mortalitätsrate von 4,5 und 12,3 auf 100.000 beschrieben worden (1). Die Prognose hängt stark von den zugrundeliegenden Ursachen und Komorbiditäten ab. Es gibt wenige Studien zu Mortalitätsraten und durch die Dynamik der Klassifikation praktisch keine Daten zu den einzelnen Klassifikationsgruppen, beziehungsweise deren Vergleich.

Eine Überlebensanalyse aus den Daten des französischen Registers von PatientInnen mit PAH ergab eine 1-, 2- und 3-jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 88%, 65% und 51% für die Inzidenz-Kohorte (35). Neuere Daten aus dem COMPERA-Register ergeben für PatientInnen mit PAH eine 1-, 2- und 3-jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 92,0%, 83,0% und 73,6% in der Inzidenz-Kohorte²(16). Es konnte zwar eine Verbesserung zu einer früheren Studie aus dem Jahr 1991 mit einer 1-, 3 und 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 68%, 48% und 34% festgestellt werden, die dem verbesserten Therapiemanagement zugeschrieben wurde, allerdings ist die frühere Studie an PatientInnen mit damals noch „Primärer Pulmonaler Hypertonie“, was heute der IPAH entsprechen würde, durchgeführt worden (36,37).

Entscheidend für die Prognose auf individueller Ebene ist die individuelle Risikoevaluierung nach der aktuellen Guideline, die sich zusammensetzt aus klinischer Symptomatik (Klinischen Zeichen eines Rechtsherzversagens, Progression der Symptome und Anzahl an Synkopen), der rechtsventrikulären Funktion (BNP/NT-proBNP Plasmaspiegel, Bildgebung des Herzen, Hämodynamik (RAP, Herzindex (CI) und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)) und die Belastbarkeit (WHO-Klasse, 6-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie (peak VO₂)).

Wobei die Empfehlung der meisten der Parameter entweder auf Expertenmeinungen basieren und/oder nur für die IPAH validiert worden sind und deswegen auch hier mehr als Eckpunkte für die individuelle Prognose dienen sollten (1).

Zu den anderen Klassifikationsgruppen gibt es keine übergreifenden Studien, die die Gruppen bezüglich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeiten vergleicht. Hier muss auf die

² Die Inzidenz-Kohorte wurde in zwei Gruppen getrennt nach erhaltener/nicht-erhaltener Antikoagulationstherapie. Die Zahlen stammen von der Gruppe, die mit Antikoagulanzen behandelt wurde, unterscheiden sich aber nicht signifikant von der Gruppe ohne Antikoagulationstherapie (90,8%, 82,2%, und 69,6%; p=0,14).

prognostischen Zahlen der jeweiligen zugrundeliegende Erkrankung zurückgegriffen werden, mit dem Hinweis, dass eine PH die Prognose jeder Erkrankung verschlechtert (1).

1.8 Biomarker

Das Wort Biomarker ist ein zusammengesetztes Wort aus „biologisch“ und „Marker“. Es gibt viele sich überschneidende, sehr allgemeine und spezifischere Definitionen, was ein Biomarker ist. So definiert das „International Programme on Chemical Safety“ - eine Arbeitsgemeinschaft aus dem „United Nations Environment Programme“, der „International Labour Organisation“ und der WHO – Biomarker als Terminus, welcher „nahezu jede Messung beinhaltet, die eine Interaktion zwischen einem biologischen System und einem Umweltagens, sei es chemisch, physikalisch oder biologisch, widerspiegelt“ (38). Die „National Institute of Health Biomarkers Definitions Working Group“ schlug, bezogen auf therapeutische Entwicklung und Auswertung, die etwas spezifischere Definition von Biomarkern als „ein Merkmal das objektiv gemessen wird und als Indikator für einen normalen biologischen Prozess, einen pathologischen Prozess oder für eine pharmakologische Antwort einer therapeutischen Intervention evaluiert wird“ (39). In der Medizin sind Biomarker eine Untergruppe von „medizinischen Zeichen“, die im Gegensatz zu Symptomen unabhängig vom Patienten und objektiv, genau und reproduzierbar messbar sind (40). Um einen Biomarker medizinisch nutzen zu können, muss die Beziehung zwischen dem Biomarker und einem klinischen Endpunkt bestimmt werden (40). Ein klinischer Endpunkt wird definiert als „ein Merkmal oder eine Variable, die widerspiegelt wie ein/e PatientIn sich fühlt, funktioniert oder überlebt“(39) und wird gemeinhin in der klinischen Forschung als primärer Endpunkt und zum Teil einzig wahrer Endpunkt gesehen (40). Eine Subgruppe der Biomarker kann weiter als „Stellvertreter-Endpunkt“ (engl.: „surrogate endpoint“) genutzt werden: „ein Biomarker der einen klinischen Endpunkt ersetzt. Von einem „Stellvertreter-Endpunkt“ wird erwartet eine klinische Verbesserung oder einen Schaden basierend auf epidemiologischer, therapeutischer, pathophysiologischer oder anderer wissenschaftlicher Evidenz, vorherzusagen.“ (39). Neben der Funktion als „Proof of Concept“ in interventionellen Studien können Biomarker eine Vielzahl an weiteren Funktionen haben:

- Als diagnostisches Tool
- Bestimmung des Schweregrades
- Indikator für Prognose
- Vorhersage und Überwachung klinischer Antwort auf eine Intervention

Weiterhin sollte der perfekte Biomarker folgende Eigenschaften mitbringen:

- Einfach, sicher und nicht invasiv messbar
- Kostengünstig/-effizient
- Durch Behandlung beeinflussbar
- Konsistent über Geschlecht und ethnische Gruppe

1.8.1 BNP/NT-proBNP

Brain Natriuretic Peptide beziehungsweise dessen Nebenprodukt N-terminales-Propeptid-BNP ist momentan der einzige Biomarker für PH, der Einzug in die aktuellen Guidelines gefunden hat (1).

BNP ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, welches bei exzessiver Dehnung von Kardiomyozyten der Herzkammern sezerniert wird. NT-proBNP ist dessen Nebenprodukt und beide gehören mit dem Atrial Natriuretic Peptide (ANP) zu den natriuretischen Peptiden, welche zu den Biomarkern für Herzversagen zählen (41). ANP wird jedoch aufgrund seiner Instabilität aus praktischen Gründen kaum verwendet und NT-proBNP wiederum hat gegenüber BNP den Vorteil, dass die metabolische Clearance geringer ist, was den Transport erleichtert (41). Sie sind kein PH-spezifischer Marker, sondern können bei fast jeder Herzerkrankung erhöht sein (1).

Für NT-proBNP wurde eine signifikante prognostische Relevanz bezogen auf Therapieansprechen, Mortalität und Überleben nachgewiesen (41). Jedoch konnte wegen der Tendenz zu hoher Variabilität kein Cut-Off für eine gute beziehungsweise schlechte Prognose ermittelt werden, weswegen empfohlen wird die BNP/NT-proBNP-Werte immer im klinischen Kontext zu sehen und zu interpretieren (1,41). In den Leitlinien wird die Abnahme von NT-proBNP-Serumspiegeln zur Risikostratifizierung bei PAH empfohlen und sollte bei jeder weiteren Blutkontrolle routinemäßig abgenommen werden (1). Weiterhin zählt die annähernde Normalisierung des NT-proBNP-Plasmaspiegel neben der WHO-Klasse I oder II und der Normalisierung des CI zu einem Therapieziel in der „zielorientierten Behandlungsstrategie“ bei PAH (1).

1.8.2 Erythrozytenverteilungsbreite

Erythrozyten haben aufgrund der Elastizität ihrer Plasmamembran und dem hauptsächlich aus Hämoglobin (Hb) bestehenden Zellinhalt ein großes Verformungspotenzial und können so ein Volumen zwischen 60-150 femtoliter annehmen, ohne einen signifikanten Verlust der Membrandurchlässigkeit oder eines Zellschadens (42). Die RDW ist ein routinemäßig gemessenes Maß für die Heterogenität des Erythrozytenvolumens und errechnet sich über die Standardabweichung des Erythrozytenvolumens geteilt durch das mittlere korpuskulare Volumen der Erythrozyten und anschließender Multiplikation mit 100, da es sich um eine prozentuale Angabe handelt (Formel 2).

$$RDW (\%) = \frac{Sv}{MCV} \times 100$$

Formel 2 Erythrozytenverteilungsbreite; RDW: Red Cell Distribution Width (Erythrozytenverteilungsbreite); Sv: Standardabweichung des Erythrozytenvolumens; MCV: Mean Corpuscular Volume (Mittleres korpuskulares Volumen).

1.8.2.1 Messung

In praktisch allen modernen automatisierten Blutanalytoren wird die RDW routinemäßig mitgemessen (42) und ist dadurch ein breit verfügbarer, unkompliziert gemessener und relativ günstiger Biomarker. Die Methodik der verschiedenen gebräuchlichsten Geräte zur Messung der RDW ist allerdings verschieden (42). Es kommen sowohl grundlegend andere Techniken zur Messung des Erythrozytenvolumens (Messung durch Impedanz, Messung durch Durchflusszytometrie mit Laserlichtstreuung) als auch andere Berechnungen der RDW vor (42). In einer Studie mit 220 gesunden Probanden, bei denen die RDW mit den fünf gängigsten Analytoren gemessen und verglichen wurde unterschieden sich die berechneten Referenzintervalle (Tabelle 7) zwischen den unterschiedlichen Herstellern und zum Teil sogar zwischen unterschiedlichen Modellen desselben Herstellers (43).

Tabelle 7 Referenzintervalle der RDW in einer Parallelstudie mit fünf Analysatoren(43)

Analysator	Median	2,5. Perzentile	97,5. Perzentile
ABOTT CD 4000	11,6	10,7	13,8
ABX VEGA RETIC	14,4	12,9	17,8
BAYER ADVIA 120	13,4	12,1	15,0
BECKMAN	13,0	11,9	15,3
COULTER GEN S			
SYSMEX SE 9500 RET	13,3	12,3	14,9

Trotz offizieller Empfehlung des „International Council for Standardization in Haematology“ vor 25 Jahren eine Standardisierung einzuführen, ist die Heterogenität der Geräte heute noch eine Limitation in der Vergleichbarkeit unterschiedlich gemessener RDW-Werte und behindert die Einführung und Nutzung eines universalen Referenzintervalls (42). So muss jeder klinische Gebrauch der RDW mit dem jeweiligen vom Hersteller für das Gerät vorgegebene Referenzintervall verglichen werden (43). Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten stammen alle aus dem Labor des LKH Graz, die den Sysmex XE 5000 verwenden mit einem vom Hersteller angegebenen Referenzintervall von 11,6-14,4% und sind zumindest untereinander vergleichbar.

1.8.2.2 Physiologische Einflussfaktoren

Mögliche physiologische Einflussfaktoren auf die RDW sind Erythropoietin (Epo), Alter, Ethnie, körperliche Beanspruchung und Schwangerschaft, wohingegen der Einfluss des Geschlechtes auf die RDW umstritten ist (42).

Bei Erythropoietin kann eine abnormale Produktion und eine verminderte Ansprechbarkeit zu einer erhöhten RDW führen (42).

Die Korrelation von Alter und RDW ist unter anderem in Studien an vermeintlich Gesunden (44) und an PatientInnen mit ausgeschlossener kardiovaskulärer Erkrankung und Krebs bei Baseline (45) beschrieben.

Der Einfluss der ethnischen Herkunft auf die RDW ist nicht umfassend untersucht, jedoch konnte in den einigen Untersuchungen gezeigt werden, dass die RDW in der schwarzen Bevölkerung signifikant höher war, als in den anderen untersuchten ethnischen Gruppen (42).

Eine signifikante Erhöhung der RDW nach körperlicher Belastung wurde zwar in zwei Studien, einmal an 31 mittelmäßig trainierten Probanden mit einer Laufdistanz von 21,1

km (46) und an 17 männlichen Athleten mit einer Laufristanz von 60km nachgewiesen, jedoch waren die Erhöhungen minimal. Die größte Differenz der RDW bei der 21,1km-Distanz war zwischen Baseline und 20h nach dem Rennen festzustellen (Baseline: 13,3 (13,1-13,5); Nach 20h: 13,5 (13,3-13,8)) (46). Die Differenz der RDW zwischen 20 min vor Aufwärmen und 10 Minuten nach Ende des Rennens bei der 60km-Distanz war ebenso signifikant, jedoch minimal (Vor dem Rennen: 12,5 (12,2-12,9); Nach dem Rennen 12,6 (12,2-13)). Eine weitere Studie, die sowohl trainierte als auch untrainierte Probanden einschloss und die 30 Probanden bis zur individuellen Erschöpfung auf einem Laufband laufen ließ, konnte eine signifikante Differenz der RDW vor und nach der Übung feststellen, allerdings war auch hier der Unterschied minimal (Vorher: 12,75 (12,15-13,39); Nachher 12,80 (12,17-13,45)).

Ein signifikanter Anstieg der RDW in der Schwangerschaft konnte zwischen der 34. Schwangerschaftswoche und der Geburt mit folgender Normalisierung in den ersten sieben Tage postpartum nachgewiesen werden, was auf eine erhöhte Knochenmarkaktivität zurückgeführt wurde (47).

Zusammenfassend können folgende physiologische Umstände eine signifikante Erhöhung der RDW bedingen: Epo, Alter, Zugehörigkeit zur schwarzen Bevölkerung, physische Beanspruchung und Schwangerschaft (42). Wobei die Korrelation mit dem Alter nur bei vornehmlich Gesunden nachweisbar ist und die physische Beanspruchung einen geringen Einfluss hat.

1.8.2.3 RDW in verschiedenen Erkrankungen

Die technische Verfügbarkeit der Messung der RDW hat deren Nutzung lange erschwert und die klinische Verwendung kam erst in den frühen achtziger Jahren mit den für damals neuen automatisierten Blutzellanalytoren auf, als Bessman et al (48) eine Anämieklassifikation basierend auf der MCV und der RDW vorschlugen, welche auf große Akzeptanz stieß, was wiederum dazu führte, dass die RDW in vielen Laboren in die Routinemessung mitaufgenommen wurde (43). Die Klassifikation umfasste sechs Gruppen, die sich aus einer geringen, normalen oder erhöhten MCV kombiniert mit entweder einer normalen oder erhöhten RDW zusammensetzten und denen verschiedene Krankheiten als Ursache zugeordnet wurden (48). Eine Erniedrigung der RDW unter konventionelle Referenzintervalle ist selten und hat auch heute noch keine klinische Bedeutung (42). Mit der Zeit wurden jedoch immer mehr Ausnahmen der Regel bekannt, sodass eine Anämieklassifikation basierend auf der RDW wieder verlassen wurde (43).

Grund dafür ist, dass die RDW durch viele pathologische Mechanismen, die wiederum bei vielen verschiedenen Krankheiten eine Rolle spielen, erhöht werden kann (Tabelle 8).

Tabelle 8 Führende biologische und metabolische Veränderungen bei verschiedenen Erkrankungen, die nachweislich zu einer erhöhten RDW führen können (42).

Allgemein	Verkürzung der Telomerlänge Oxidativer Stress Entzündung
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Dyslipidämien Bluthochdruck
Venöse Thromboembolien	Schlechter Ernährungszustand
Krebs	Schlechter Ernährungszustand Erythrozytenfragmentierung
Diabetes	Glykation von Zelloberflächenproteinen Erythrozytenfragmentierung Dyslipidämie
Nierenerkrankungen	Epo-Synthesestörung und verminderte Ansprechbarkeit von Epo Schlechter Ernährungszustand Erythrozytenfragmentierung
Lebererkrankungen	Epo-Synthesestörung und verminderte Ansprechbarkeit von Epo Schlechter Ernährungszustand Erythrozytenfragmentierung

In Ihrer Literaturrecherche haben so Salvagno et al. (42) eine ganze Liste an Krankheiten gefunden, bei denen die RDW durch eine Erhöhung eine klinische Nutzbarkeit haben könnte (Tabelle 9).

Tabelle 9 Erkrankungen bei denen eine Nützlichkeit der RDW nachgewiesen wurde(42).

Kardiovaskuläre und Thrombotische Störungen	Herz-Kreislaufkrankung Koronararterienektasie Herzversagen Vorhofflimmern Periphere arterielle Verschlusskrankheit Akuter Mesenterialinfarkt Venöse Thrombose
Metabolische Störungen	Diabetes Nierenerkrankungen Lebererkrankungen Subklinische Hypothyreose
Akute Zustände	Akute Vergiftung Akute Pankreatitis Präeklampsie Kritisch kranke Patienten Trauma Hüftfraktur
Chronische Zustände	Krebs Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen COPD Ambulant erworbene Lungenentzündung

Die allgemeine Bedeutung der RDW als prognostischer Marker wird durch den, in vielen großen Studien belegten, Zusammenhang mit der Mortalität in der Allgemeinbevölkerung ersichtlich. Die bis dato größte Studie umfasst 225006 PatientInnen einer israelischen „Healthcare Maintenance Organisation“, die 40 Jahre oder älter waren und über einen Zeitraum von 6 Jahren beobachtet wurden (49). Die Hazard-Ratio für die Gesamtmortalität der PatientInnen mit einer RDW >17% stieg im Vergleich zu PatientInnen mit einer RDW <13% auf bis zu 4.57 (95% KI: 3.35-6.24, p<0.001) bei männlichen Patienten und bis zu 3.26 (95% KI: 2.49-4.28, p<0.001) bei weiblichen Patientinnen, wobei die Ergebnisse sowohl in der anämischen als auch in der nicht-anämischen Gruppe evident waren (49).

1.8.2.4 RDW in der Pulmonalen Hypertonie

Die erste bekannte Arbeit, die die RDW im Zusammenhang mit PH untersucht hat ist aus dem Jahr 2009 (5). Darin wurden prospektiv 162 PatientInnen mit im RHK diagnostizierter PH unterschiedlicher Ursache (62% mit PAH) über eine mittlere Beobachtungszeit von 2,1(\pm 0,8) Jahre untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte RDW unabhängig – auch unabhängig von Hämoglobin - assoziiert ist mit einer erhöhten Mortalität³ und die RDW sogar NT-pro BNP als prognostischen Marker übertrifft, was darauf zurückgeführt wurde, dass RDW einerseits weniger variabel ist und die RDW sowohl kardiovaskuläre als auch nicht-kardiovaskuläre Mortalitätsrisiken umfasst (5). Auch eine Kombination von RDW und NT-pro BNP war prognostisch nicht aussagekräftiger als RDW alleine (5). Die Baseline-RDW der später verstorbenen unterschied sich signifikant von der Baseline-RDW der zum Zeitpunkt des Last-Follow-Up (LFU) noch lebenden⁴. Weiter haben sie die RDW auf eine Korrelation mit den invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern untersucht und konnten bis auf eine schwache Korrelation ($r=0,20$; $p=0,012$) mit dem RAP keine Korrelationen finden (5). Diese Studie ist, abgesehen von unserer bis dato die einzige, die PatientInnen mit PH ohne weitere Unterteilung auch im Gesamtkollektiv untersucht. Nachteil dieser Studie ist, dass die eingeschlossenen PatientInnen nicht in alle Klassifikationsgruppen unterteilt und verglichen wurden. Daher ist die Frage, ob RDW für alle PH-Klassifikationsgruppen prognostisch signifikant ist, weiterhin unbeantwortet. Neben der geringen Fallzahl und dem Fehlen einer Kontrollgruppe ist die fehlende Differenzierung in die unterschiedlichen Klassifikationsgruppen limitierend.

2011 wurde die zweite wichtige Studie publiziert, die die RDW und andere zirkulierende Biomarker bei 139 PatientInnen mit IPAH im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus 40 nach Alter und Geschlecht abgestimmten ProbandInnen untersucht (6). Sie konnten zeigen, dass RDW neben anderen Biomarkern mit der WHO-Klasse und damit dem Schweregrad der IPAH korrelierten (6). Weiterhin übertraf RDW alle anderen Biomarker, inklusive NT-proBNP in der ROC-Analyse und war der einzige von NT-proBNP und der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) unabhängige prognostische Marker (6). Durch die Addition von RDW und NT-proBNP konnte in dieser Studie die prognostische Aussagekraft erhöht werden, weswegen hier eine Kombination von Biomarkern sinnvoll zu sein scheint (6). Eine andere Studie, die sich ebenfalls mit der Untergruppe IPAH beschäftigte, konnte

³ Die RDW wurde in Terzile geteilt. Univariate HR des 3. Terzils: 4,86 bei einem 95%KI von 1,37-17,29 und $p=0,015$; Multivariate HR: 2,4 bei einem 95%KI von 1,02-5,84 und $p=0,045$ (5).

⁴ 17,8 \pm 2,6% der Verstorbenen gegenüber 16,3 \pm 2,4% bei den noch lebenden ($p=0,011$) (5).

genauso eine Assoziation von RDW mit dem Schweregrad und der Gesamtmortalität feststellen (50). Der Neuheitswert dieser Arbeit war jedoch, dass RDW ein signifikanter Prädiktor für das Ansprechen bei der Testung auf Vasoreagibilität war (50).

In einer retrospektiven Studie an 203 PatientInnen wurde weiterhin gezeigt, dass eine erhöhte RDW nach akuter Pulmonalembolie ein unabhängiger Prädiktor für CTEPH ist (51), wobei die CTEPH nicht mittels RHK diagnostiziert oder bestätigt wurde. In einer langfristigeren Studie konnten die Autoren den unabhängigen und additiven prognostischen Wert von RDW für CTEPH und andere ungünstige Verläufe inklusive der Gesamtmortalität nach akuter Pulmonalembolie belegen (52).

In einer Studie in der PatientInnen mit Obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS) eingeschlossen worden sind korrelierte die RDW mit dem Schweregrad der OSAS (53).

Die dargestellten Studien haben entweder PatientInnen mit PH ohne Beachtung der zugrundeliegenden Ursache oder speziell eine Klassifikationsgruppe beziehungsweise Untergruppe einer Klassifikationsgruppe untersucht. In unserer Studie soll sowohl die RDW bei allen PH-PatientInnen ungeachtet der Ursache als auch die jeweiligen Ursachen beziehungsweise einzelnen Klassifikationsgruppen genauer untersucht werden.

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Daten von insgesamt 1503 PatientInnen im Zeitraum von 2005-2015 untersucht, die mit Verdacht auf PH an die pulmonologische Abteilung des LKH Graz gekommen sind. Einschlusskriterien waren neben der Verdachtsdiagnose einer PH oder einer Risikoerkrankung für PH ein Alter über 18 Jahren und ein durchgeführter RHK. Bei den erhobenen Daten handelte es sich um Geschlecht, Geburtsdatum, Gewicht, Körpergröße, Körperoberfläche (KOF), Body-Mass-Index (BMI), folgende Laborparameter, sofern vorhanden: Hämoglobin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin, NT-proBNP, C-reaktives Protein (CRP), Serumalbumin, RDW und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie Lungenfunktions- und Rechtsherzkatheterdaten. Die jeweiligen Daten wurden aus dem RDA-System exportiert. Die RDA-Plattform ist ein IT-System zur integrierten Unterstützung der medizinischen Forschung, welches an der Medizinischen Universität Wien entwickelt wurde und auch hier am Ludwig-Boltzmann-Institut für Lungengefäßforschung in Graz genutzt wird. Es stellt wissenschaftsrelevanten Daten aus der Klinik in hoch strukturierter Form in einer zentralen Datenbank zur Verfügung. Fehlende RDW-Werte wurden, sofern vorhanden, aus dem „Laborinformationssystem“ (LIMS) und MEDOCS ergänzt. Die Sterbedaten stammen aus dem Sterberegister und sind vollständig bis zum 01.01.2015. Es wurde von allen PatientInnen die Daten bei Diagnose (Baseline) erhoben und falls kein RDW-Wert vorhanden war, nach einem RDW-Wert im Zeitraum ± 3 Monaten gesucht. Gab es keinen wurden diese PatientInnen aus der Studie ausgeschlossen. Von diesen 1503 PatientInnen wurde bei 593 die Indikation für eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung gestellt, 910 schieden aus der Studie wegen fehlender Indikation zum RHK oder fehlendem RDW-Wert aus. Bei 344 PatientInnen wurde eine PH diagnostiziert und bei 249 konnte diese ausgeschlossen werden. Letztere fungierte als Kontrollgruppe und setzte sich aus PatientInnen, bei denen eine Verdachtsdiagnose PH bestand oder die unter verschiedensten Risikoerkrankungen für PH leiden, wie zum Beispiel Sklerodermie (inkl. CREST-Syndrom), Leberzirrhose oder systemischem Lupus Erythematodes, zusammen (Abbildung 1).

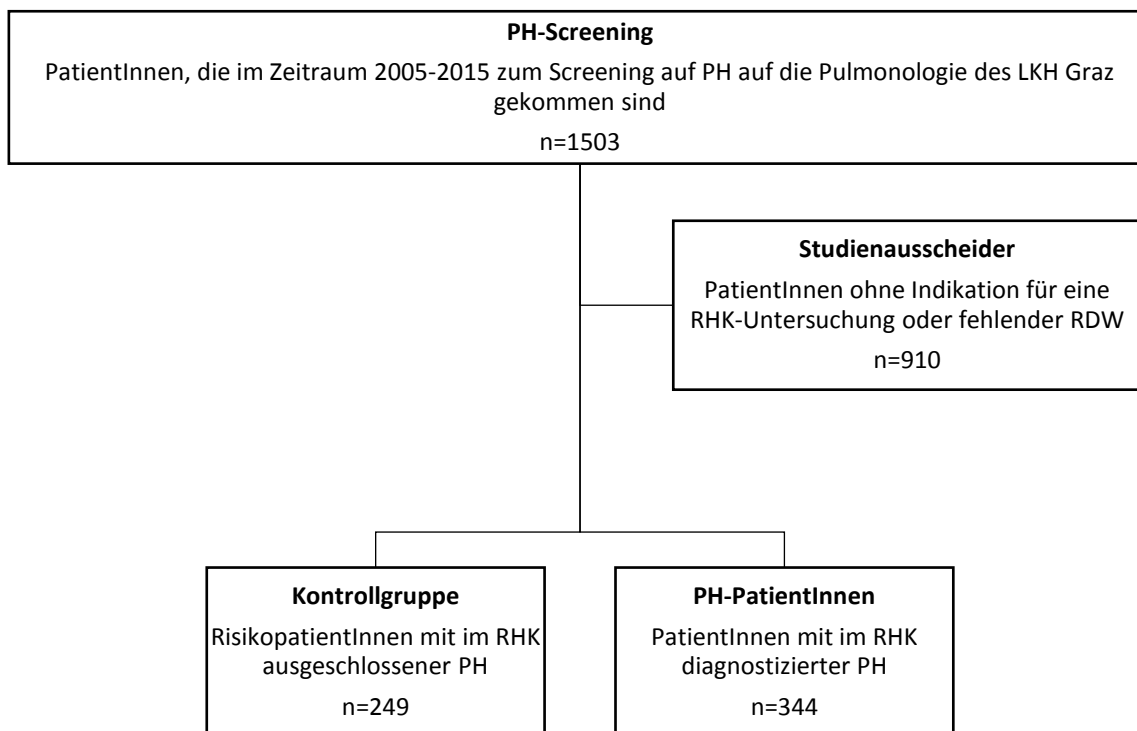


Abbildung 1 Flussdiagramm der StudienteilnehmerInnen.

Die Daten sind als absolute Daten, Prozente, Mittelwerte (Mw) (\pm Standardabweichung (SD)), Median und Interquartilsbereich (IQ) angegeben, wobei bei normalverteilten Variablen der Mittelwert in der Form Mw (\pm SD) und bei nicht-normalverteilten Variablen der Median mit dem IQ in der Form Median (Q1; Q3) angegeben ist. In einer explorativen Datenanalyse mit Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung zeigte sich eine nicht-normal Verteilung einiger Parameter, inklusive der Baseline-RDW ($p < 0,001$) sowohl im gesamten PH-PatientInnenkollektiv, als auch in den einzelnen Klassifikationsgruppen. Alle weiteren statistischen Analysen der Baseline-RDW wurden folglich mit nicht-parametrischen Testverfahren durchgeführt. Für den Vergleich zweier unverbundener Stichproben bezüglich der Baseline-RDW wurde der Mann-Whitney-U-Test, für den Vergleich zweier verbundener Stichproben in der Verlaufsanalyse der RDW der Wilcoxon-Test herangezogen und für die Korrelationsanalyse wurde der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient (ρ), als nicht-parametrischer Korrelationskoeffizient verwendet. Korrelationen von $\rho = 0,1$ bis $\rho < 0,3$ wurden als kleiner Effekt, von $\rho = 0,3$ bis $\rho < 0,5$ als moderat und $\rho > 0,5$ als starker Effekt kategorisiert. Zum Vergleich normalverteilter Variablen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Die Überlebensanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve durchgeführt. Das

PatientInnenkollektiv wurde dafür in zwei Gruppen geteilt. Als Cut-Off diente dabei der Median der Baseline-RDW. Die zwei Gruppen wurden bezüglich ihres Überlebens und der jeweiligen Variablen verglichen. Zum Vergleich der Überlebensraten wurde der Log-Rank-Test benutzt. Für die Beobachtungszeit wurde als statistisches Maß der Median angegeben. Die mediane Überlebenszeit ist der Zeitpunkt, zu dem die Hälfte der Patienten ein Ereignis erlitten hat. Eine univariate Cox-Regressionsanalyse wurde unter der erfüllten Voraussetzung proportional verteilter Hazards durchgeführt und später in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse nach dem Alter und dem Hämoglobin korrigiert. Die erhobenen Daten wurden mit der Software IBM SPSS Statistics 23® ausgewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angegeben. Ein gültiges Votum der Ethikkommission liegt vor (EK-Nummer: 27-472 ex 14/15).

3 Ergebnisse

3.1 PH-PatientInnenkollektiv

3.1.1 Deskriptive Statistik

Grundlegende demografische Parameter von PH-PatientInnen und der Kontrollgruppe sind in Tabelle 10 dargestellt. Neben einem signifikanten Unterschied des Hämoglobins und Alters ist vor allem die Baseline-RDW bei den PH-PatientInnen signifikant höher. Es wurde des Weiteren weder in dem PH-PatientInnenkollektiv ($p=0,83$), noch in der Kontrollgruppe ($p=0,42$) ein signifikanter Unterschied der Baseline-RDW zwischen den Geschlechtern gefunden.

Tabelle 10 Vergleich der Charakteristika von PH-PatientInnen und Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

Parameter	PH-PatientInnen (n=344)	Kontrollgruppe (n=249)	p-Wert
Baseline-RDW [%]	15,0 (13,9; 16,6)	13,9 (13,3; 15,0)	<0,001*
Alter [Jahre]	67 (56; 73)	60 (49; 70)	<0,001*
Gewicht [kg]	74 (64; 86)	72 (62; 83,5)	0,25
Größe [cm]	167,5±9,4	166,8±7,8	0,3
Körperoberfläche [m ²]	1,83 (1,7; 1,98)	1,8 (1,68; 1,94)	0,16
Hämoglobin [g/dl]	13,7±2,1	13,2±1,7	0,02*
Frauenanteil	56,7%	72,7%	

Beim genaueren betrachten der Baseline-RDW der zwei Gruppen in einer explorativen Datenanalyse (Tabelle 11) zeigte sich, dass sie sich nicht nur im Mittelwert signifikant unterscheiden, sondern dass auch die Streuung und der Interquartilsabstand in der Kontrollgruppe deutlich geringer sind.

Tabelle 11 Explorative Datenanalyse der Baseline-RDW des PH-PatientInnenkollektives und der Kontrollgruppe.

	PH-PatientInnenkollektiv	Kontrollgruppe
Median	15,00	13,9
Modus	14,2	13,2
Kurtosis	9,29	7,46
Schiefe	2,33	2,38
Wertebereich	24,2	13,7
Minimum	10,3	11,9
Maximum	34,5	25,6
Anzahl	344	249
IQ (Q1; Q3)	13,9; 16,6	13,3;15

Dies lässt sich auch graphisch in einem Boxplot nachvollziehen (Abbildung 2).

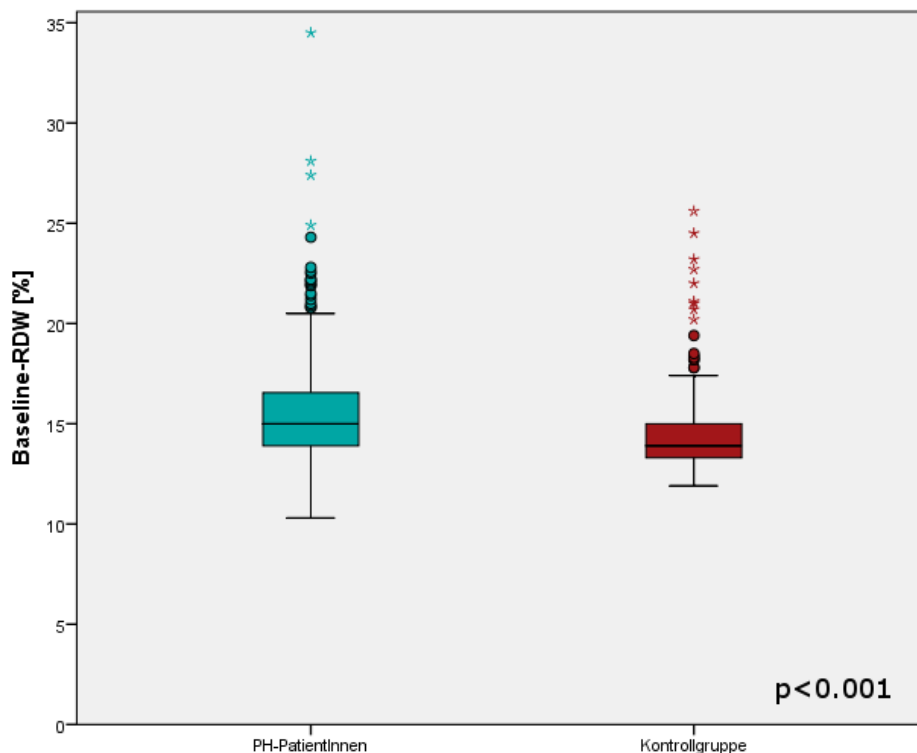


Abbildung 2 Vergleich der Baseline-RDW der PH-PatientInnen und der Kontrollgruppe.

Die weiteren Parameter des PH-PatientInnenkollektives wurde nach dem Median als Cut-Off der Baseline-RDW getrennt und auf einen Unterschied getestet (Tabelle 12). Je nachdem ob die Werte normalverteilt waren oder nicht, wurde entsprechend der t-Test für

zwei unverbundene Stichproben oder der Mann-Whitney-U-Test für zwei unverbundene nicht-parametrische Stichproben verwendet. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen Hämoglobin, Kreatinin, NT-proBNP, CRP, Serumalbumin und der GFR.

Tabelle 12 Parameter des PH-PatientInnenkollektives getrennt nach dem Median der Baseline-RDW. Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

Parameter (n)	Median (Q1; Q3); Mittelwerte (\pm SD)		p-Wert
	\leq Median Baseline-RDW	$>$ Median Baseline-RDW	
Baseline-RDW (344)	14 (13,5; 14,5)	16,6 (15,8; 18,3)	$<0,001^*$
Alter (344)	66 (55; 72)	68 (58; 74)	0,15
Gewicht (337)	75 (64; 87)	71,0 (64,0; 84,6)	0,21
BMI (337)	26,6 (22,9; 30,9)	25,7 (22,7; 29,1)	0,37
Größe (338)	167,9 (\pm 9,5)	167,2 (\pm 9,3)	0,48
Körperoberfläche (337)	1,84 (1,70; 1,99)	1,81 (1,70; 1,95)	0,25
Hämoglobin (341)	14,3 (\pm 1,7)	12,9 (\pm 2,3)	$<0,001^*$
Kreatinin (343)	1,00 (0,83; 1,29)	1,15 (0,88; 1,58)	0,001*
Harnsäure (326)	6,6 (5,5; 8,2)	7,0 (5,5; 8,9)	0,19
Gesamtbilirubin (329)	0,68 (0,49; 1,07)	0,80 (0,54; 1,11)	0,15
NTproBNP (278)	1043 (332; 2142)	1826 (699; 4571)	$<0,001^*$
CRP (338)	4,05 (1,98; 8,38)	5,3 (2,4; 13,0)	0,009*
Serumalbumin (300)	4,2 (3,9; 4,5)	4,1 (3,7; 4,4)	0,002*
GFR (274)	66,52 (49,66; 84,24)	54,63 (38,05; 75,13)	0,001*
FVC %soll (314)	77,1 (\pm 23,5)	73,1 (\pm 19,5)	0,1
FEV 1 %soll (320)	70,9 (\pm 24,2)	66,8 (\pm 22,5)	0,1
FEV1/FVC (319)	76 (65,0; 84,4)	72,6 (66,4; 79,0)	0,07
TLC %soll (291)	96 (84,9; 110,1)	95,4 (83,6; 112,95)	0,53
DLCOcSB %soll (214)	64,0 (\pm 22,5)	59,5 (\pm 22,9)	0,16
DLCOcVA %soll (215)	78,2 (\pm 26,3)	72,0 (\pm 27,3)	0,1

3.1.2 Überlebensanalyse

Für eine Überlebensanalyse des gesamten PH-PatientInnenkollektivs in Bezug auf die Baseline-RDW wurde deren Median für die Aufteilung in zwei Gruppen (Gruppe 1: „ \leq Median“ und Gruppe 2: „ $>$ Median“) genommen und mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (Abbildung 3). Der Unterschied zwischen den Kurven ist stark signifikant (Log Rank: $p < 0,001$). Eine RDW über 15,0% erwies sich demnach in unserem PH-PatientInnenkollektiv als ein negativer prognostischer Marker für das Gesamtüberleben.

Median der gesamten Beobachtungszeit waren 30 Monate. Von den 129 (37,5%) Verstorbenen betrug der Median der Zeit von Diagnose bis Tod 29 Monate. Der Median der Beobachtungszeit der zum Zeitpunkt des Last-Follow-Up noch lebenden PatientInnen betrug 32 Monate.

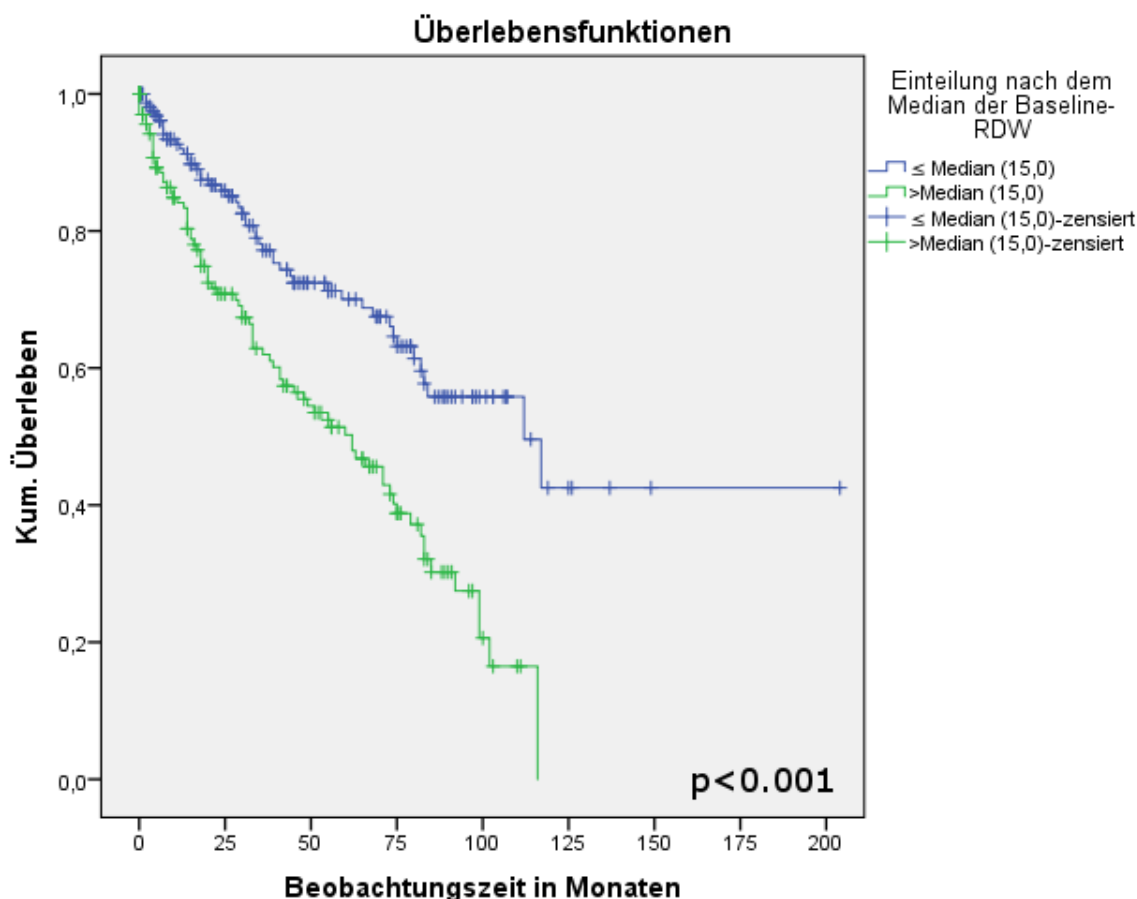


Abbildung 3 Kaplan-Meier Überlebenskurve vom gesamten PH-PatientInnenkollektiv; Gruppen getrennt nach dem Median der Baseline-RDW.

MONATE	PATIENTEN UNTER RISIKO								EREIGNISSE
	0	25	50	75	100	116	125	150	
BASELINE-RDW $\leq 15,0$	179	159	144	137	133	132	131	131	48
BASELINE-RDW $> 15,0$	165	125	107	94	86	84	-	-	81

Eine univariate Cox-Regressionsanalyse des gesamten PH-PatientInnenkollektives mit einem Vergleich der Gruppen „ \leq Median“ und „ $>$ Median“ ergab eine Hazard Ratio (HR) von 2,246 bei einem 95%KI von 1,563-3,227 mit einer Signifikanz von $p < 0,001$.

In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde neben der Baseline-RDW das Alter und Hämoglobin als potentielle Störfaktoren miteinbezogen. Es ergab sich eine HR von 2,40 (95%KI 1,65-3,5) mit einer Signifikanz von $p = 0,019$.

Die Überlebensfunktion korrigiert nach Alter und Hämoglobin ist in Abbildung 4 dargestellt.

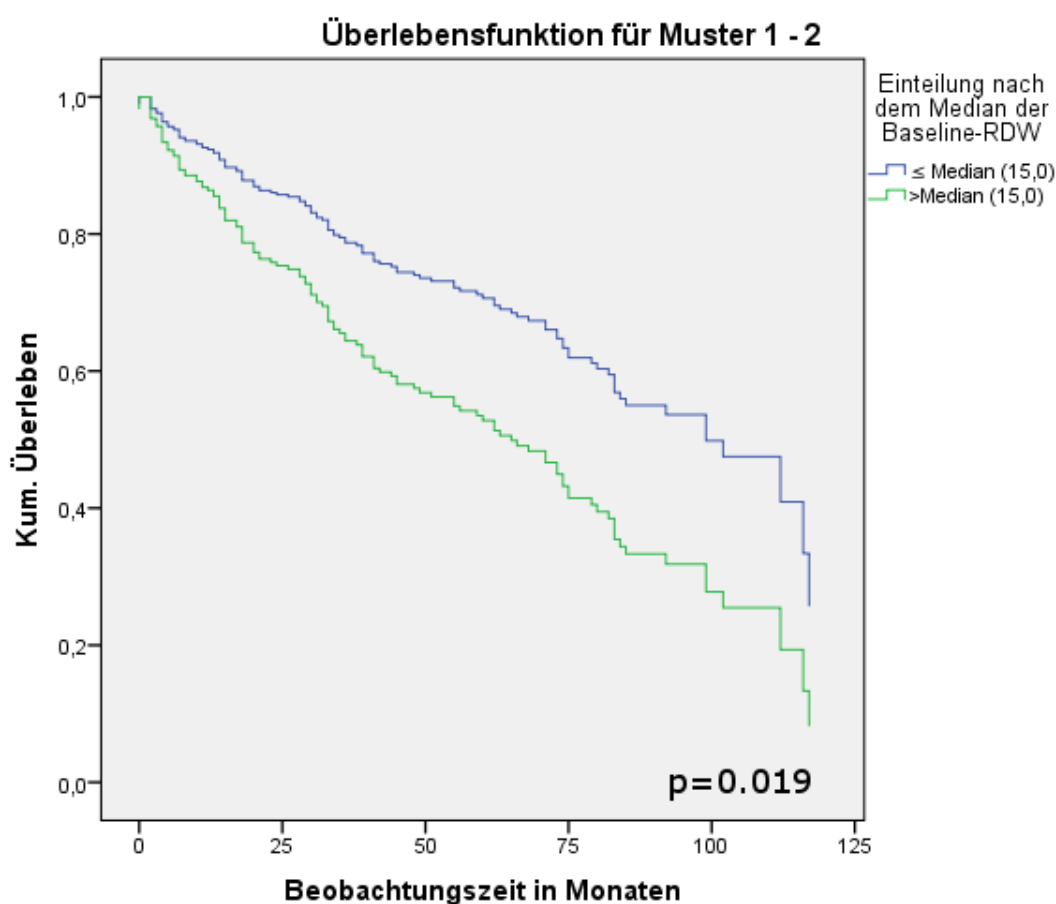


Abbildung 4 Überlebensfunktion des PH-PatientInnenkollektives getrennt nach dem Median der Baseline-RDW korrigiert nach Alter und Hämoglobin.

Zur Verdeutlichung wurde das PH-PatientInnenkollektiv aufgeteilt in zwei Gruppen: zum Zeitpunkt des Last-Follow-Up bereits verstorbene und nicht verstorbene PH-PatientInnen und deren Baseline-RDW verglichen und graphisch dargestellt (Abbildung 5).

Es ergab sich ein signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied zwischen der Baseline-RDW des gesamten PH-PatientInnenkollektives der zum Zeitpunkt des Last-Follow-Up noch

lebenden (Median: 14,5; Q1-Q3: 13,7-16,0; n=215) und der bereits verstorbenen (Median: 15,4; Q1-Q3: 14,6-17,3; n=129) PatientInnen.

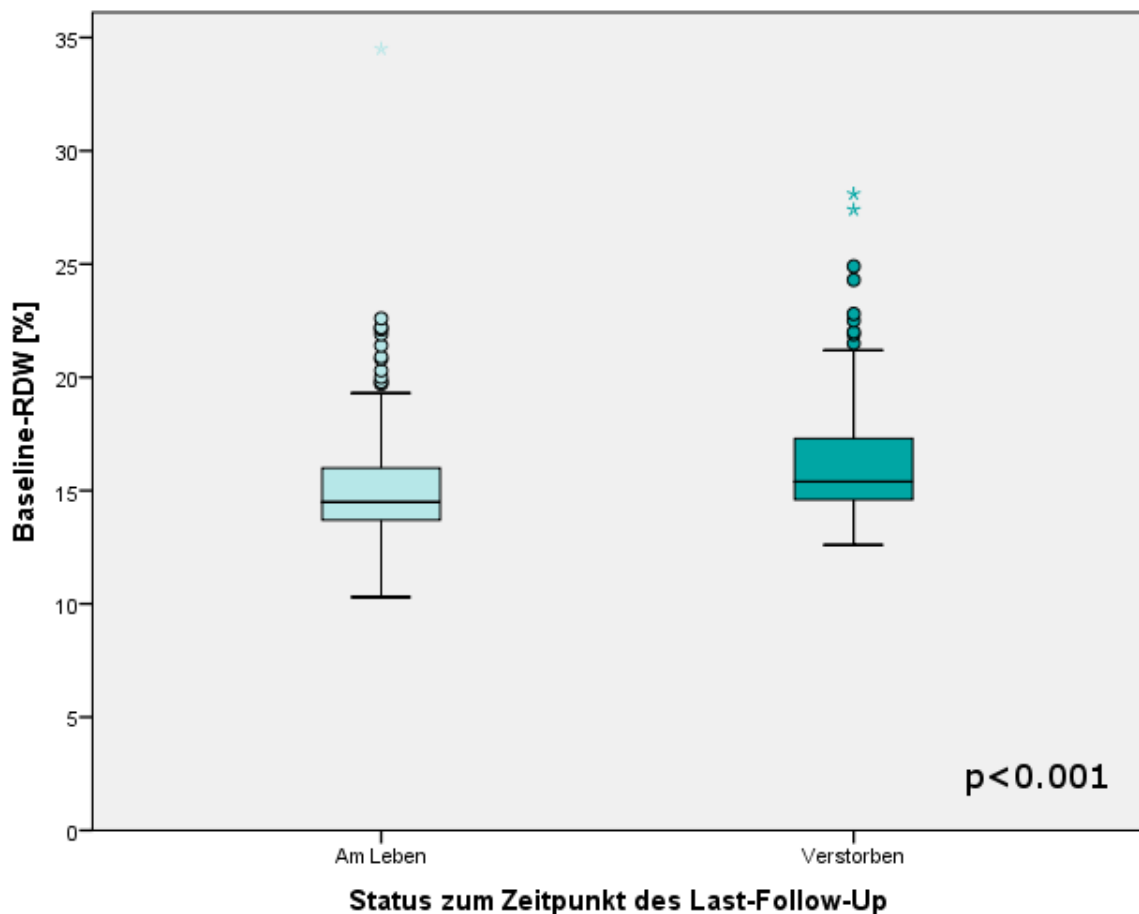


Abbildung 5 Vergleich der Baseline-RDW des gesamten PH-PatientInnenkollektives der zum Zeitpunkt des Last-Follow-Up noch lebenden und bereits verstorbenen PatientInnen.

3.1.3 Verlaufsanalyse

Alle PH-PatientInnen, die neben einer Baseline-RDW noch mindestens einen, zu einem späteren Zeitpunkt gemessenen RDW-Wert hatten, wurden zusammengefasst. Es wurde zu allen PatientInnen der erste (Baseline) und letzte gemessene (Last-Follow-UP) RDW-Wert genommen und dargestellt (Abbildung 6).

Um einen Unterschied zwischen den Werten zu beurteilen, wurde ein nicht-parametrischer Test für zwei verbundene Stichproben (Wilcoxon) durchgeführt, der einen signifikanten ($p=0,002$) Unterschied ergab. Die mediane Beobachtungszeit betrug 37 Monate. Demnach scheint sich die RDW im Laufe der PH noch etwas zu erhöhen.

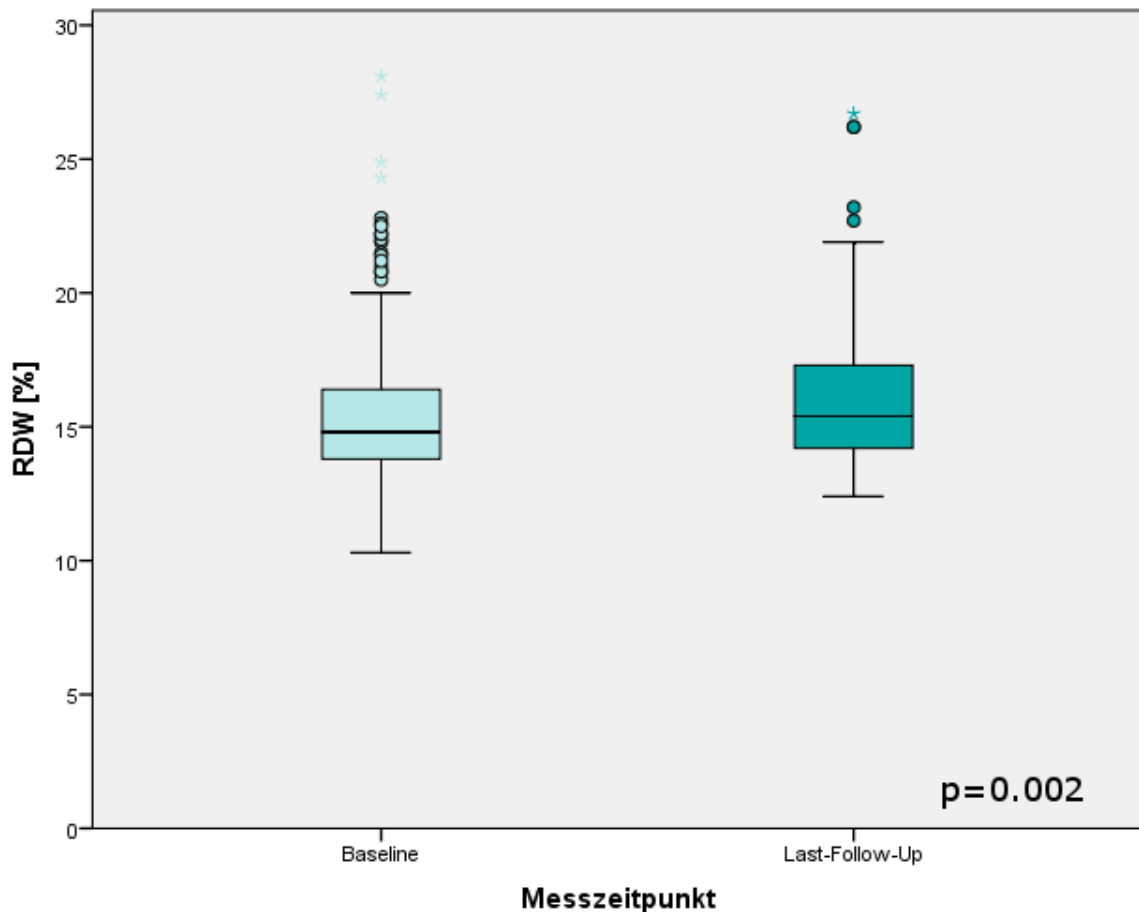


Abbildung 6 Vergleich zwischen Baseline-RDW (n=233) und Last Follow Up – RDW (n=233) des gesamten PH-PatientInnenkollektives.

Zur Klärung ob diese Erhöhung sowohl bei den im Beobachtungszeitraum Verstorbenen gegenüber den nicht-Verstorbenen zu finden ist, wurden diese zwei Gruppen separat untersucht. Es zeigte sich, dass bei den im Beobachtungszeitraum Überlebenden (n=137) eine signifikante ($p=0,003$) RDW-Erhöhung bei einer medianen Beobachtungszeit von 39 Monaten zu finden war (Abbildung 7) jedoch bei den im Beobachtungszeitraum verstorbenen (n=96) mit einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten nicht ($p=0,13$; Abbildung 8). Die Verstorbenen haben demnach zwar initial eine erhöhte RDW, im Verlauf erhöht sich diese jedoch nicht signifikant.

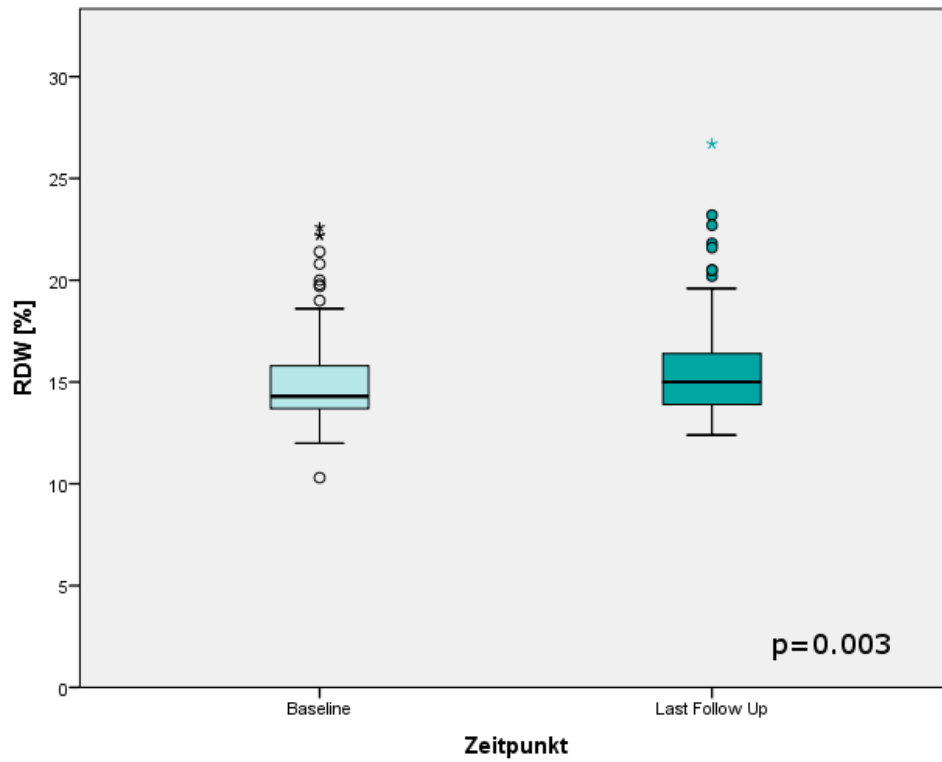


Abbildung 7 RDW der im Beobachtungszeitraum nicht verstorbenen PH-PatientInnen bei Baseline und Last-Follow-Up.

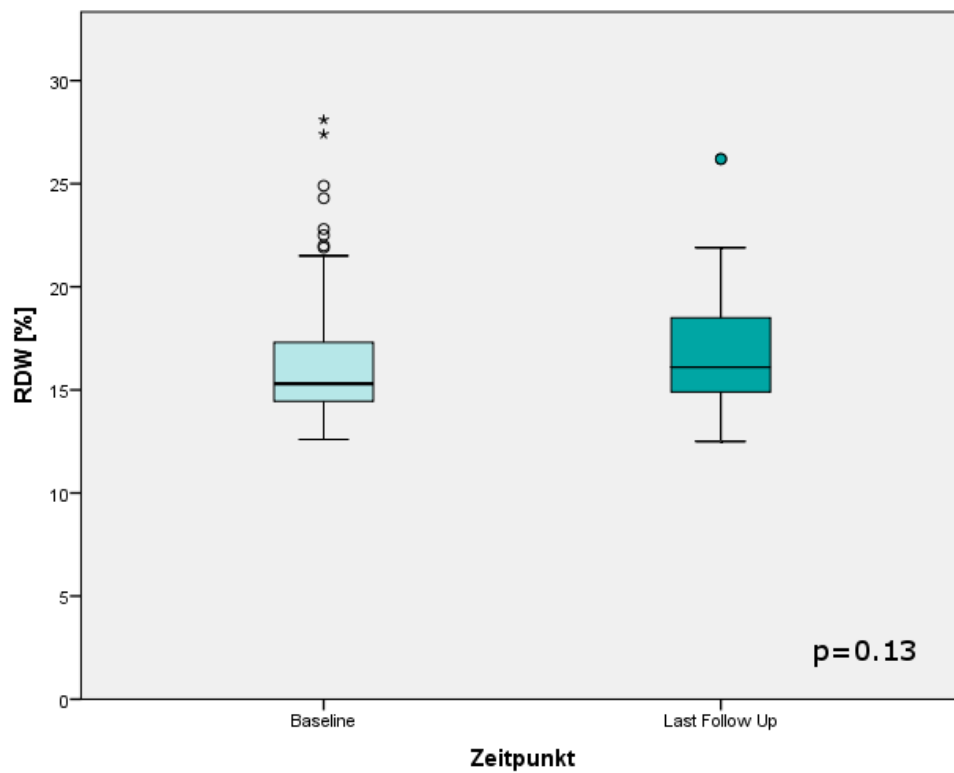


Abbildung 8 RDW der im Beobachtungszeitraum verstorbenen PH-PatientInnen bei Baseline und Last-Follow-Up.

3.1.4 Korrelationsanalyse

Die Baseline-RDW wurde mit den vorhandenen Parametern korreliert und in Tabelle 13 dargestellt. Da die Baseline-RDW nicht normalverteilt war, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho (ρ) gewählt.

Tabelle 13 PH-PatientInnenkollektiv; Korrelation der Baseline-RDW mit allen vorhandenen Parametern. Signifikante Korrelationen sind mit * markiert.

Parameter	PH-PatientInnen			Kontrollgruppe		
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Anzahl (n)	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Anzahl (n)
Alter	0,086	0,11	344	0,141	0,03*	249
Gewicht	-0,037	0,49	337	0,264	0,07	249
BMI	-0,026	0,64	337	0,083	0,19	249
Größe	-0,013	0,82	338	-0,033	0,60	249
KOF	-0,035	0,52	337	0,051	0,43	249
Hb	-0,324	<0,001*	341	-0,342	<0,001*	249
Kreatinin	0,235	<0,001*	343	-	-	-
Harnsäure	0,117	0,03*	326	-	-	-
Gesamt-bilirubin	0,124	0,03*	329	-	-	-
NT-proBNP	0,321	<0,001*	278	-	-	-
CRP	0,138	0,01*	338	-	-	-
GFR	-0,245	<0,001*	274	-	-	-
Serum-albumin	-0,241	<0,001*	300	-	-	-
FVC	-0,080	0,16	314	-	-	-
FEV1	-0,082	0,14	320	-	-	-
FEV1/FVC	-0,106	0,06	319	-	-	-
TLC	0,014	0,82	291	-	-	-
DLCOcSB	-0,178	0,009*	214	-	-	-
DLCOcVA	-0,149	0,03*	215	-	-	-

Es ergaben sich nur zwei als moderat einzustufende Korrelationen der Baseline-RDW: mit Hämoglobin (Abbildung 9) und NT-proBNP (Abbildung 10). Keine der Korrelationen konnte als stark klassifiziert werden.

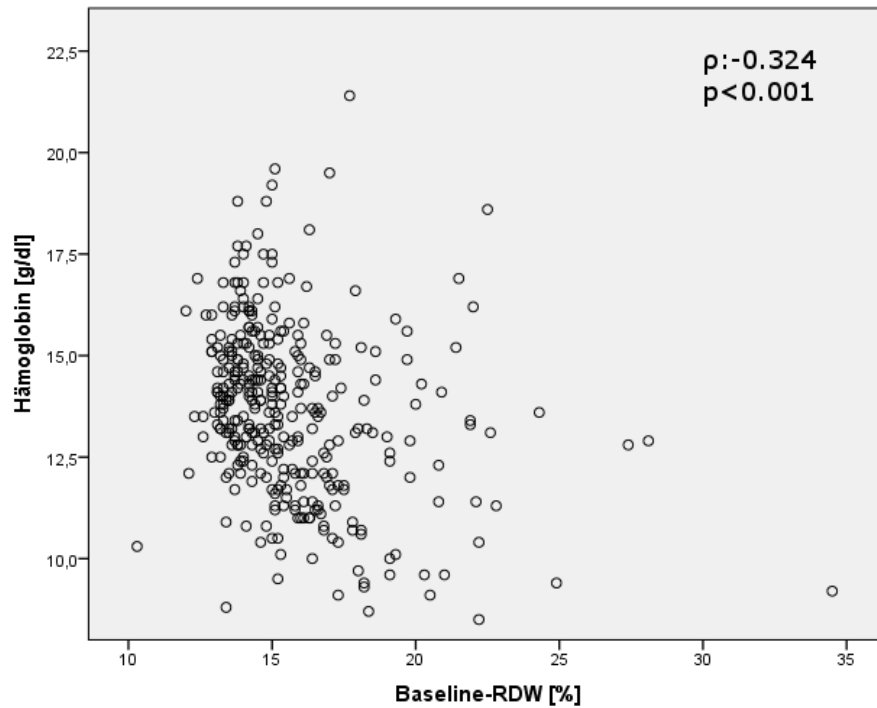


Abbildung 9 PH-PatientInnenkollektiv; Streudiagramm der Baseline-RDW und des Hämoglobins.

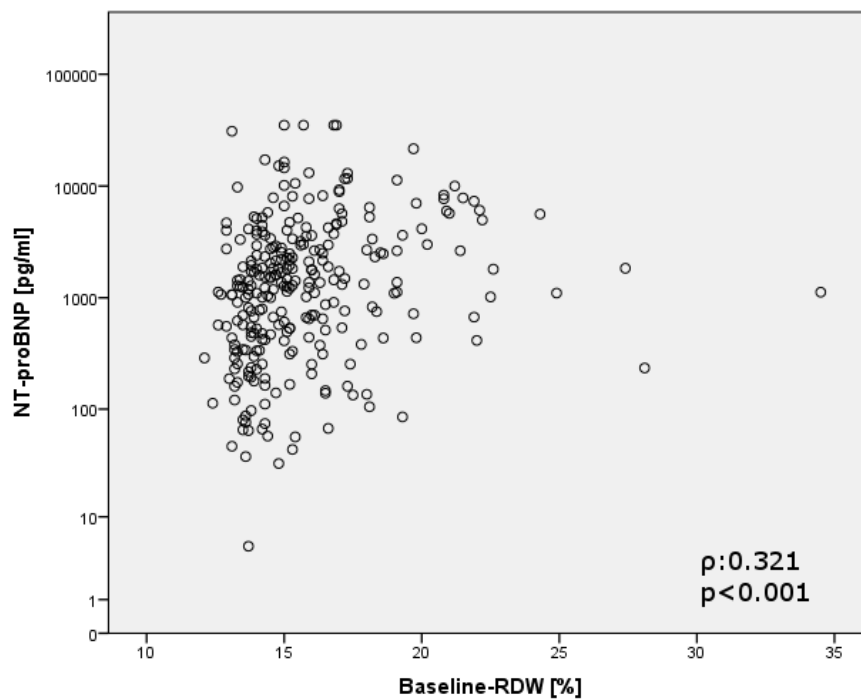


Abbildung 10 PH-PatientInnenkollektiv; Streudiagramm der Baseline-RDW und des NT-proBNP.

3.1.5 Schweregradanalyse

Weiters wurde die Baseline-RDW zwischen den WHO-Schweregradklassen bei PatientInnen mit PH verglichen und dargestellt (Abbildung 11). Die Mehrheit (67,3%) unserer PatientInnen mit bekanntem Schweregrad waren in WHO-Klasse 3 und 4. Es konnte ein signifikanter ($p=0,01$) Unterschied zwischen WHO-Klasse 2 (Median: 14,9; Q1-Q3; 14,0-16,4) und 4 (Median: 16,7; Q1-Q3:15,0-20,5) und zwischen WHO-Klasse 3 (Median: 14,9; Q1-Q3: 13,8-16,4) und 4 ($p=0,008$) festgestellt werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den WHO-Klassen 1 und 4 wurden die WHO-Klassen 1 und 2 und die WHO-Klassen 3 und 4 zusammengelegt. Nach Mann-Whitney-Test ergab sich kein signifikanter ($p=0,54$) Unterschied zwischen den zusammengefassten Gruppen.

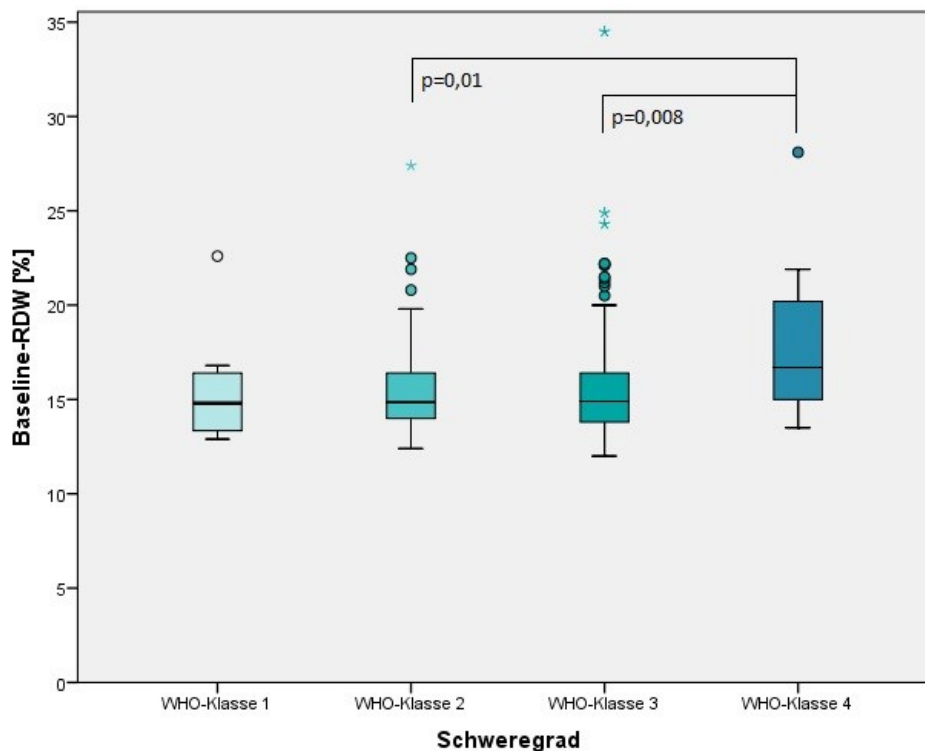


Abbildung 11 Baseline-RDW aller PH-PatientInnen aufgeteilt nach WHO-Klasse (Klasse 1: $n=7(2,0\%)$; Klasse 2: $n=90(26,2\%)$; Klasse 3: $n=183(53,2\%)$; Klasse 4: $n=17(4,9\%)$).

3.2 Klassifikationsgruppen

3.2.1 Deskriptive Statistik

Um die Frage zu beantworten, ob die erhöhte RDW der PH-PatientInnen über deren einzelne Klassifikationsgruppen gleichmäßig verteilt ist, wurde eine explorative Datenanalyse der einzelnen Gruppen durchgeführt (Tabelle 14), die Gruppen auf einen signifikanten Unterschied untereinander überprüft und graphisch dargestellt (Abbildung 12).

Tabelle 14 Deskriptive Statistik der Baseline-RDW aller Klassifikationsgruppen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Median	14,6	15,2	15,00	14,70	16,4
Modus	13,7	15,2	14,2	14,50	15
Kurtosis	2,79	18,98	10,83	1,45	1,11
Schiefe	1,47	3,59	2,64	1,39	1,13
Wertebereich	14,6	21,9	15,4	10,6	14,2
Minimum	10,3	12,6	12,7	12	13,2
Maximum	24,9	34,5	28,1	22,6	27,4
IQ Median (Q1-Q3)	13,7; 16,5	14,2; 17,0	13,9; 16,2	13,8; 16,1	14,3; 19,7
Anzahl	84	69	97	63	31

Die Baseline-RDW der unterschiedlichen Klassifikationsgruppen sind in Abbildung 12 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied wurde gefunden zwischen:

- Klassifikationsgruppe 1 und 5 ($p=0,01$)
- Klassifikationsgruppe 3 und 5 ($p=0,009$)
- Klassifikationsgruppe 4 und 5 ($p=0,02$).

Des Weiteren unterscheiden sich alle Klassifikationsgruppen signifikant von der Kontrollgruppe (Abbildung 12).

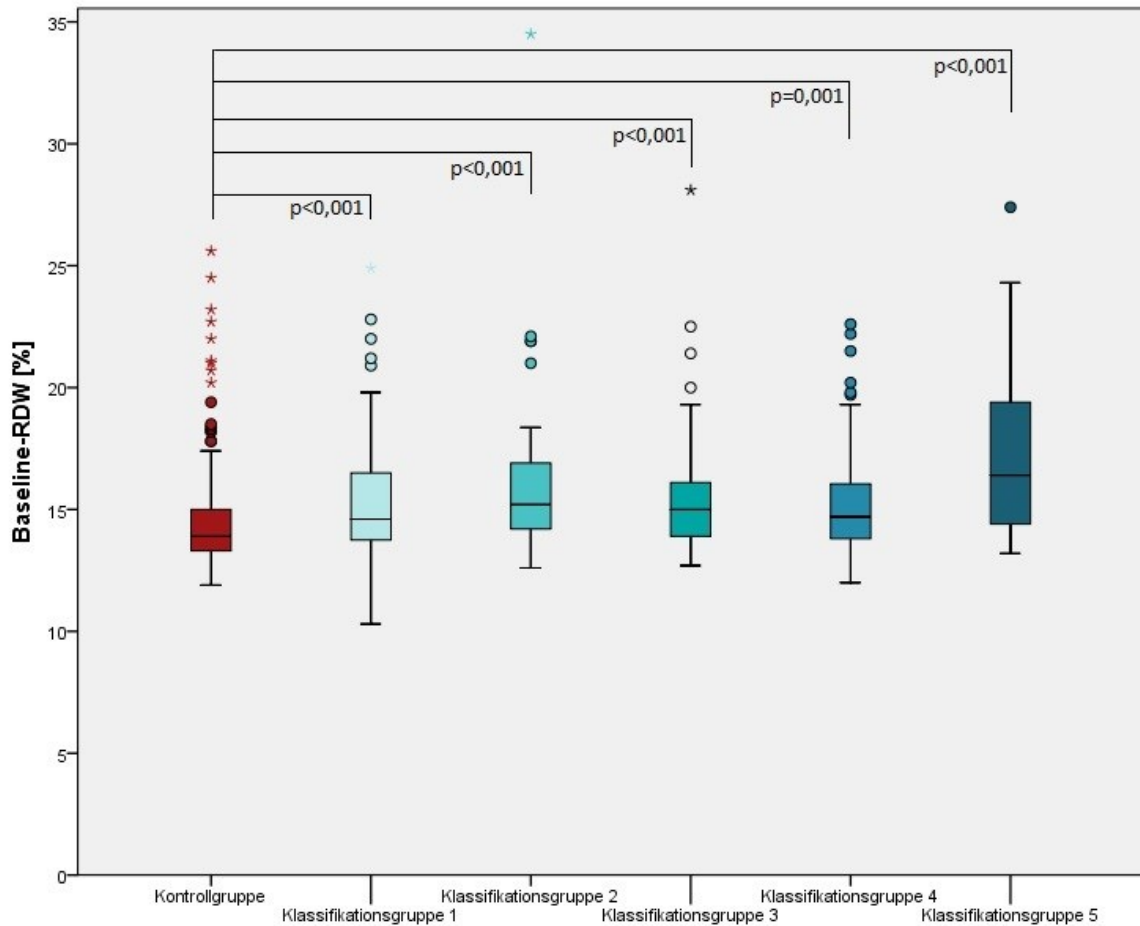


Abbildung 12 Baseline-RDW der unterschiedlichen Klassifikationsgruppen von PH (Kontrollgruppe: n=249; Klassifikationsgruppe 1 (n=84); Klassifikationsgruppe 2 (n=69); Klassifikationsgruppe 3(n=97); Klassifikationsgruppe 4 (n=63); Klassifikationsgruppe 5 (n=31)).

3.2.2 Überlebensanalyse

Für eine Überlebensanalyse der einzelnen Klassifikationsgruppen in Bezug auf die Baseline-RDW wurde der Median der Baseline-RDW als Cut-Off für die Aufteilung in zwei Gruppen (Gruppe 1: „≤Median“ und Gruppe 2: „>Median“) genommen und mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Ein signifikanter Unterschied war in den Klassifikationsgruppen 1 (p=0,01; Abbildung 13), 2 (p=0,02; Abbildung 14) und 4 (p=0,008; Abbildung 16) zu beobachten. Die Baseline-RDW erwies sich demnach in diesen Klassifikationsgruppen als ein negativer prognostischer Marker für das Gesamtüberleben.

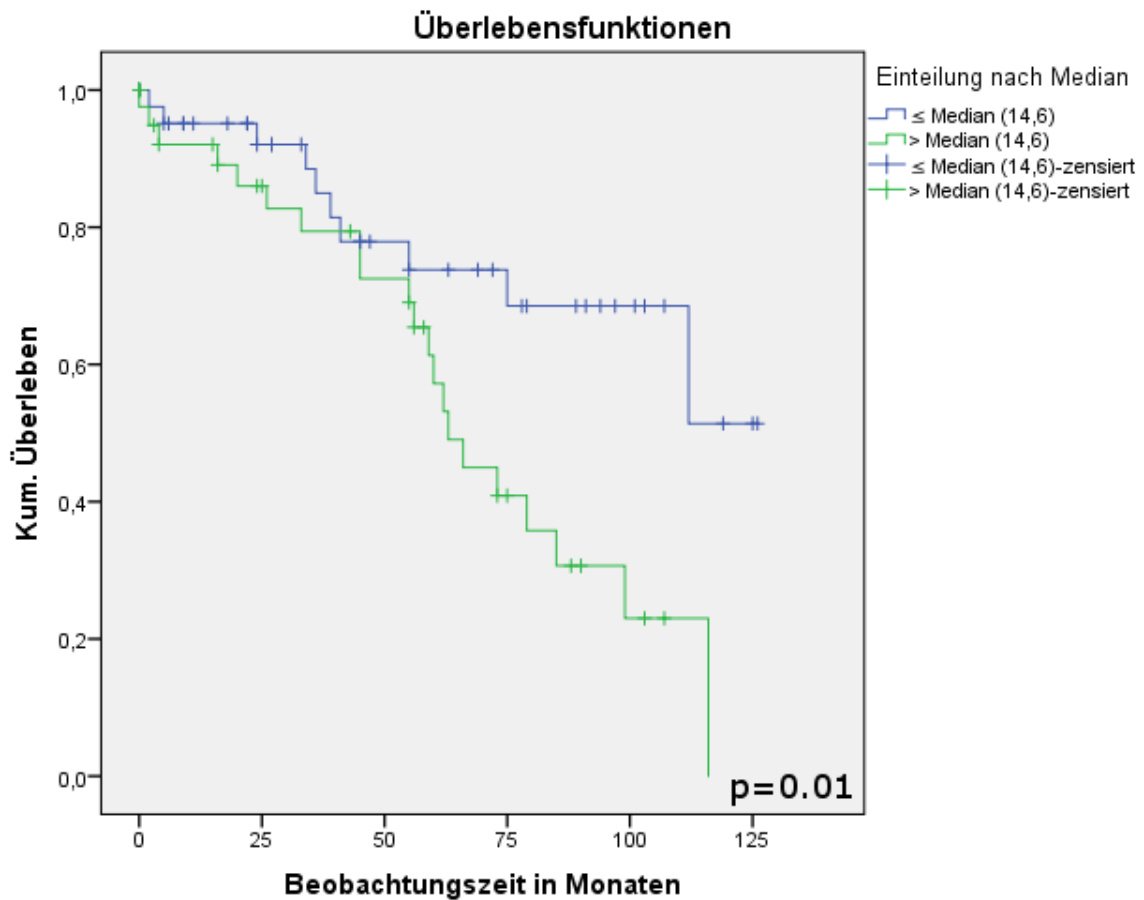


Abbildung 13 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 1. Gruppen getrennt nach dem Median der Baseline-RDW.

MONATE	PATIENTEN UNTER RISIKO							EREIGNISSE
	0	25	50	75	100	116	125	
BASELINE-RDW ≤14,6	43	40	36	34	34	33	33	10
BASELINE-RDW >14,6	41	36	32	24	21	20	-	21

In der Klassifikationsgruppe 1 betrug der Median der Beobachtungszeit 45 Monate. Von den 31 Verstorbenen betrug die mediane Zeit von Diagnose bis Tod 45 Monate. Die mediane Beobachtungszeit der 53 Überlebenden betrug ebenso 45 Monate.

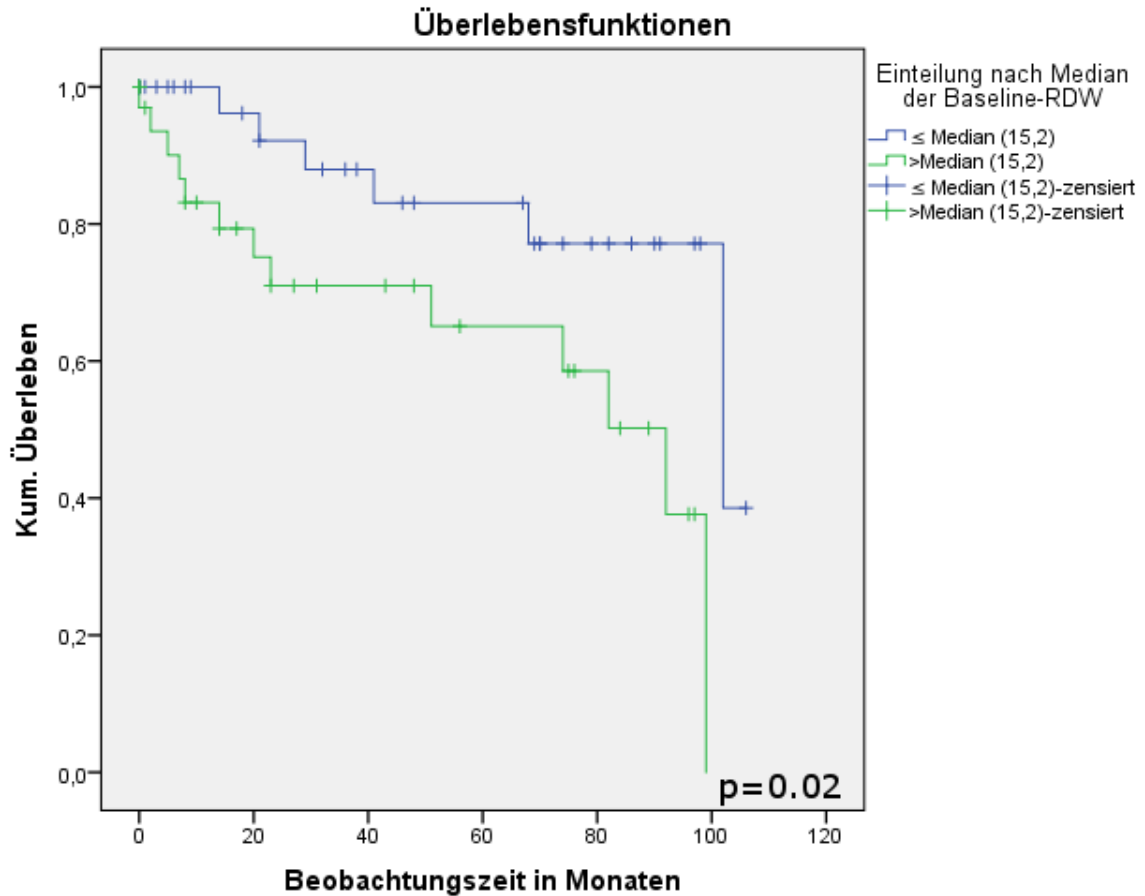


Abbildung 14 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 2. Gruppen getrennt nach Median der Baseline-RDW

MONATE	PATIENTEN UNTER RISIKO						EREIGNISSE
	0	20	40	60	80	106	
BASELINE-RDW ≤15,2	36	35	33	32	31	30	6
BASELINE-RDW >15,2	33	26	25	24	23	20	13

In der Klassifikationsgruppe 2 betrug der Median der Beobachtungszeit 32 Monate. Von den 19 Verstorbenen betrug die mediane Zeit von Diagnose bis Tod 23 Monate. Die mediane Beobachtungszeit der 50 Überlebenden betrug 37 Monate.

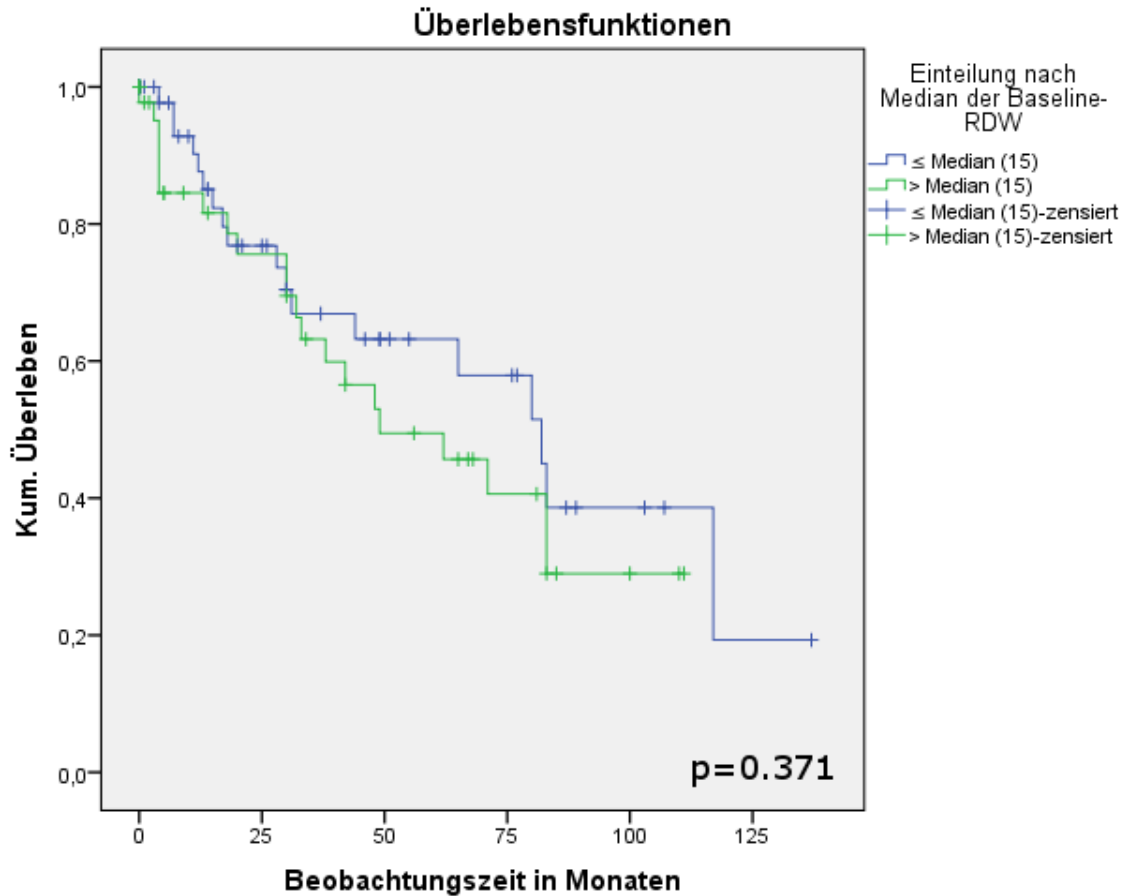


Abbildung 15 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 3. Gruppen getrennt nach Median der Baseline-RDW.

MONATE	PATIENTEN UNTER RISIKO							EREIGNISSE
	0	25	50	75	100	125	150	
BASELINE-RDW ≤15,0	53	44	40	39	36	35	-	18
BASELINE-RDW >15,0	44	35	27	25	23	-	-	21

In der Klassifikationsgruppe 3 betrug der Median der Beobachtungszeit 28 Monate. Von den 39 Verstorbenen betrug die mediane Zeit von Diagnose bis Tod 30 Monate. Die mediane Beobachtungszeit der 58 Überlebenden betrug 25,5 Monate.

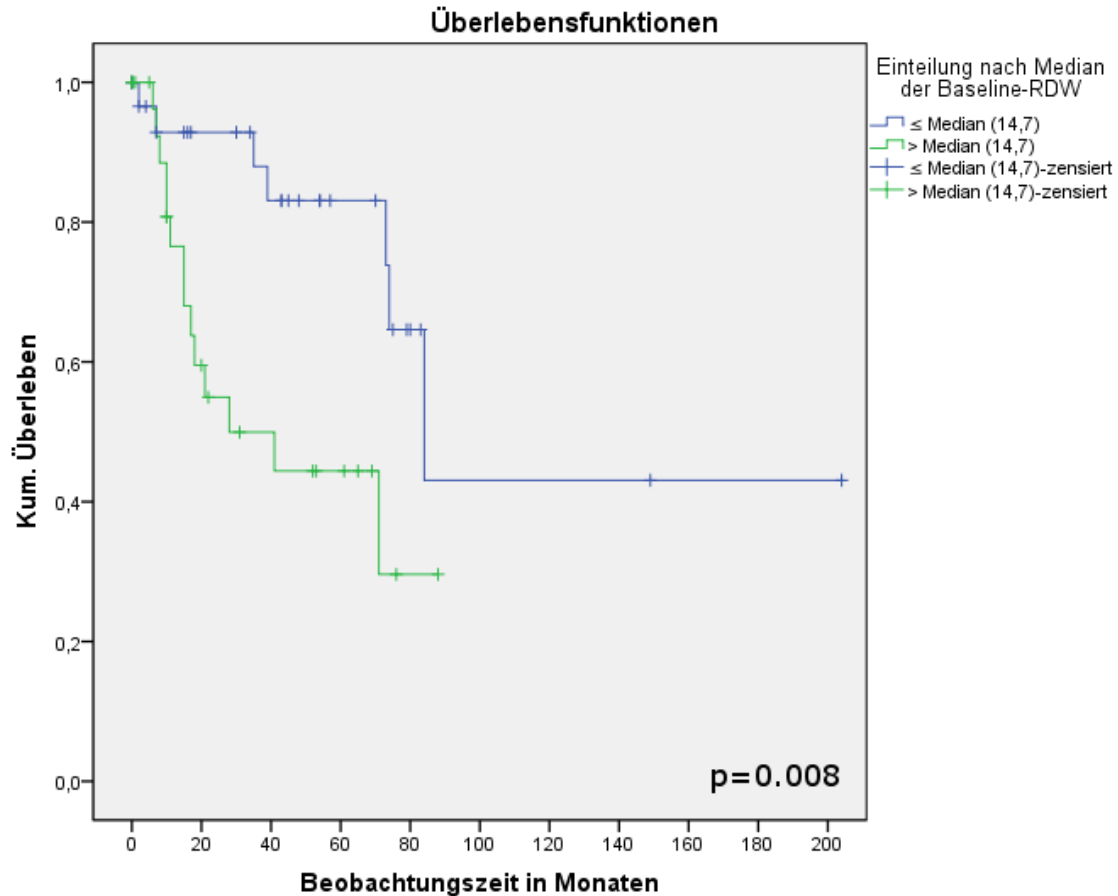


Abbildung 16 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 4. Gruppen getrennt nach Median der Baseline-RDW.

MONATE	PATIENTEN UNTER RISIKO							EREIGNISSE
	0	20	40	60	88	100	120	
BASELINE-RDW ≤14,7	32	30	28	28	25	25	25	7
BASELINE-RDW >14,7	31	21	19	18	17	-	-	14

In der Klassifikationsgruppe 4 betrug der Median der Beobachtungszeit 28 Monate. Von den 21 Verstorbenen betrug die mediane Zeit von Diagnose bis Tod 17 Monate. Die mediane Beobachtungszeit der 42 Überlebenden betrug 38,5 Monate.

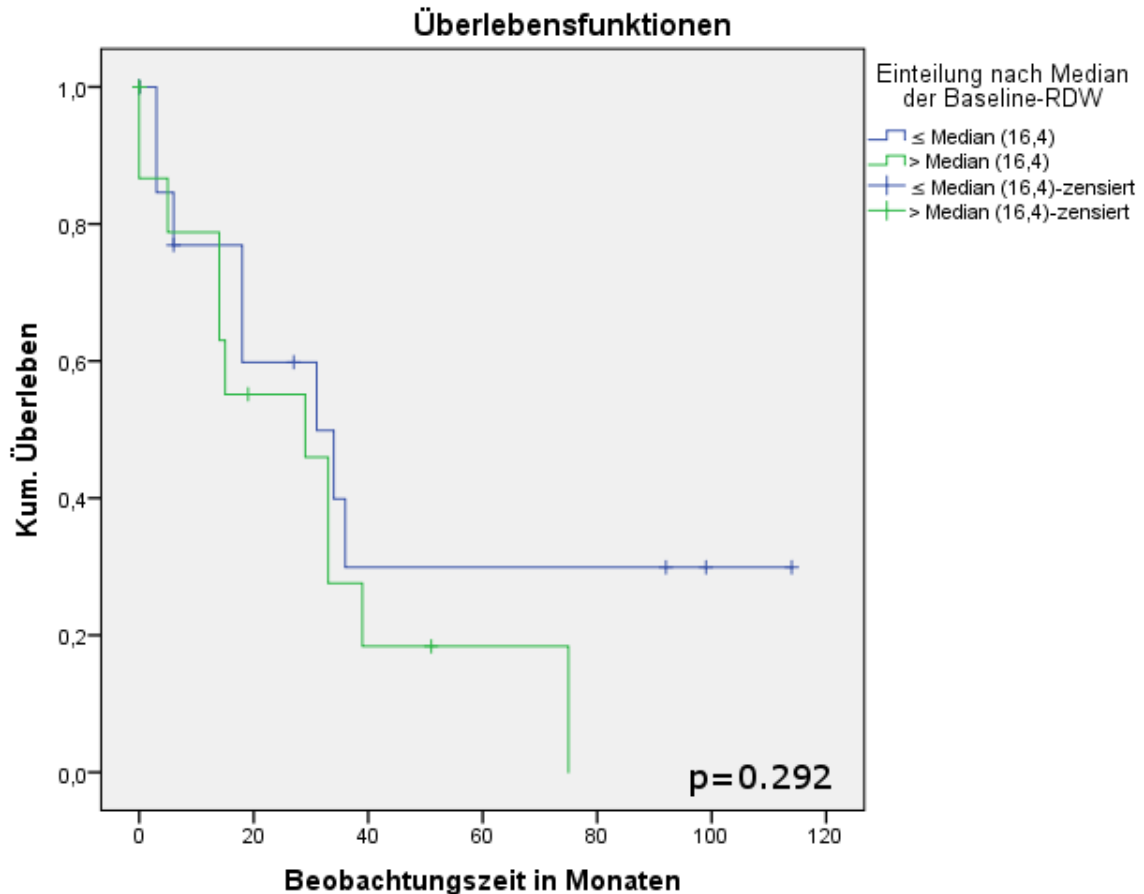


Abbildung 17 Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Klassifikationsgruppe 5. Gruppen getrennt nach Median der Baseline-RDW.

MONATE	PATIENTEN UNTER RISIKO						EREIGNISSE
	0	20	40	60	75	100	
BASELINE-RDW ≤16,4	16	11	8	8	8	8	8
BASELINE-RDW >16,4	15	9	5	5	4	-	11

In der Klassifikationsgruppe 5 betrug der Median der Beobachtungszeit 18 Monate. Von den 19 (61,2%) Verstorbenen betrug die mediane Zeit von Diagnose bis Tod 18 Monate. Die mediane Beobachtungszeit der 12 (38,7%) Überlebenden betrug 12,5 Monate.

Eine univariate Cox-Regressionsanalyse ergab die in Tabelle 15 angegebenen Hazard-Ratios, von denen äquivalent zu der Kaplan-Meier-Analyse die Klassifikationsgruppen 1, 2 und 4 eine signifikante HR >1 haben und demnach in diesen Gruppen eine Baseline-RDW >Median mit einem erhöhten Sterberisiko einhergeht.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, die neben der Baseline-RDW noch das Alter und den Hämoglobinwert miteingeschlossen hat, war die prognostische Aussagekraft nicht mehr signifikant.

Tabelle 15 Cox-Regressionsanalysen der Klassifikationsgruppen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
Hazard-Ratio* (univariat)	1,15 (1,02- 1,29); p=0,02	3,19 (1,13- 8,96); p=0,03	1,33 (0,70- 2,53); p=0,38	3,31 (1,3- 8,4) p=0,01	1,62 (0,65- 4,05); p=0,31
Hazard-Ratio** (multivariat)	1,03 (0,85- 1,24); p=0,76	0,97 (0,81- 1,17); p=0,78	1,12 (0,98- 1,29); p=0,11	1,03 (0,81- 1,32); p=0,8	1,08 (0,89- 1,31); p=0,45
Median der Beobachtungszeit [Monate]	45	32	28	28	18
Median der Beobachtungszeit bis Tod[Monate]	45	23	30	17	18
Anzahl (n)	84	69	97	63	31

*Eingeschlossene Parameter: Baseline-RDW

**Eingeschlossene Parameter: Baseline-RDW, Alter und Hämoglobin

3.2.3 Verlaufsanalyse

Für jede Klassifikationsgruppe wurden die PatientInnen, die neben einer Baseline-RDW noch mindestens einen zusätzlichen, zu einem späteren Zeitpunkt gemessenen RDW-Wert hatten, zusammengefasst. Es wurde zu allen PatientInnen der erste (Baseline) und letzte gemessene (Last-Follow-Up) RDW-Wert genommen und die zwei Gruppen verglichen.

Um einen Unterschied zwischen den Werten zu beurteilen, wurde ein nicht-parametrischer Test für zwei verbundene Stichproben (Wilcoxon) durchgeführt. Einzig bei der Klassifikationsgruppe 1 ergab sich ein signifikanter Anstieg (Baseline: Median:14,5; IQ (13,7; 16,3); Last-Follow-Up: Median: 15,3; IQ (14,0; 17,4); p=0,004) des RDW-Wertes, bei einer medianen Beobachtungszeit von 40 Monaten (Abbildung 18).

Die Klassifikationsgruppe 1 wurde weiter getrennt in PatientInnen, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind und zum Zeitpunkt des Last-Follow-Up noch lebende und der Verlauf der jeweiligen Gruppen auf einen signifikanten Unterschied getestet. Es stellte sich analog zum Verlauf der RDW im gesamten PH-PatientInnenkollektives heraus, dass eine signifikante Erhöhung der RDW nur in der

Gruppe der zum Zeitpunkt des Last-Follow-Up noch lebenden PatientInnen besteht ($p=0,033$) nicht jedoch bei den im Beobachtungszeitraum verstorbenen ($p=0,09$).

Die mediane Beobachtungszeit betrug 40 Monate. Demnach scheint sich die RDW bei der PAH im Laufe der Erkrankung noch etwas zu erhöhen.

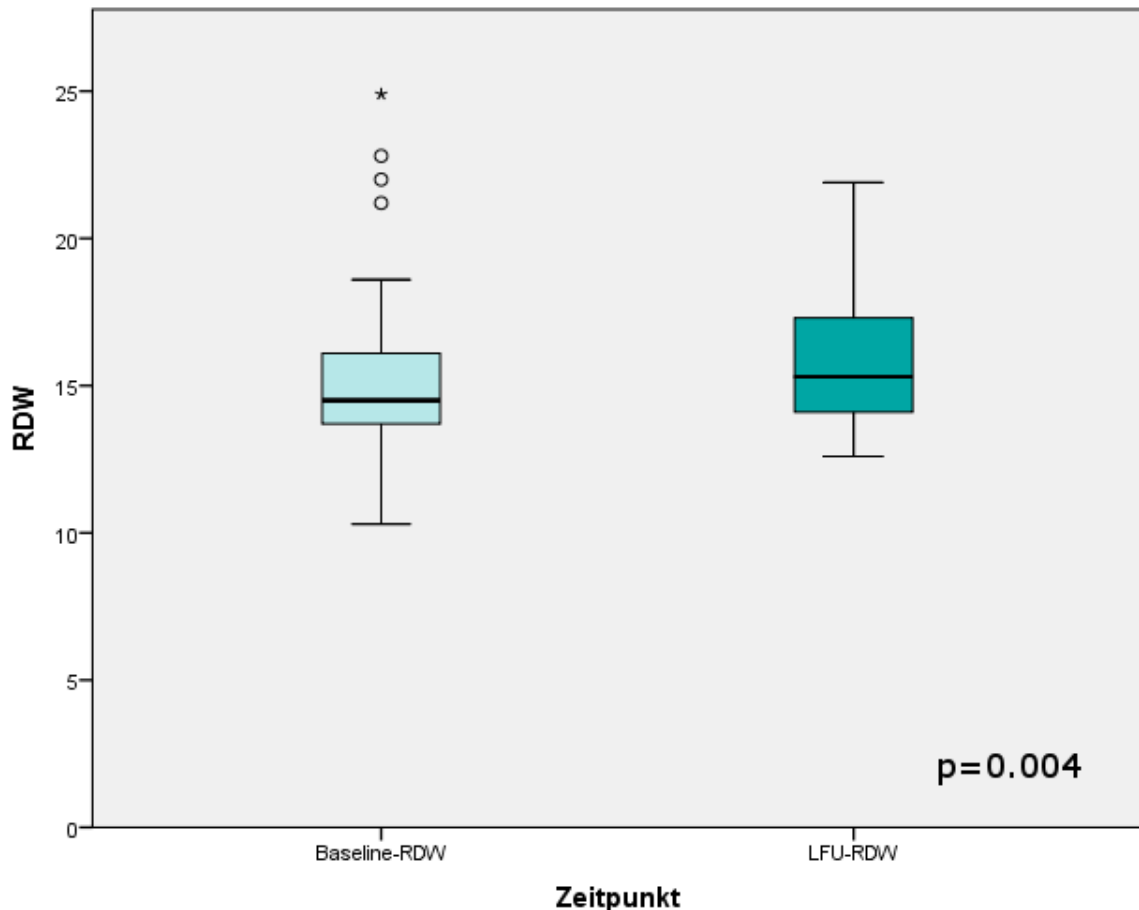


Abbildung 18 Vergleich zwischen Baseline-RDW (n=69) und Last Follow Up – RDW (n=69) der Klassifikationsgruppe 1.

3.2.4 Korrelationsanalyse

Die Klassifikationsgruppen wurden mit denselben Parametern wie die PH-PatientInnen korreliert um Gemeinsamkeiten und Unterschiede festzustellen. Die signifikanten Korrelationen der Baseline-RDW mit den untersuchten Parametern sind in Tabelle 16 aufgetragen.

Tabelle 16 Signifikante Korrelationen des PH-PatientInnenkollektives und der Klassifikationsgruppen. Signifikante Korrelationen sind unterstrichen.

		Hb	Crea	HS	Bili	NT-proBNP	CRP	Albumin	GFR	FEV1	FEV1/ FVC	TLC	DLCO cSB	DLCO cVA
PH-Kollektiv	Korrelationskoeffizient	,324	,235	,117	,124	,321	,138	-,241	-,245	-,082	-,106	,014	-,178	-,149
	p-Wert	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>,034</u>	<u>,025</u>	<u><0,001</u>	<u>,011</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	,141	,058	,818	<u>,009</u>	<u>,028</u>
	N	341	343	326	329	278	338	300	274	320	319	291	214	215
Gr 1	Korrelationskoeffizient	-,117	,150	,174	,042	,381	,259	-,324	-,145	,152	-,129	,059	-,168	-,112
	p-Wert	,293	,173	,123	,707	<u>,001</u>	<u>,018</u>	<u>,005</u>	,236	,192	,269	,638	,215	,410
	N	83	84	80	81	67	84	75	69	75	75	67	56	56
Gr 2	Korrelationskoeffizient	-,524	,151	,020	,143	,318	,205	-,209	-,227	-,288	-,272	-,079	-,327	-,295
	p-wert	<u><0,001</u>	,216	,873	,258	<u>,013</u>	,096	,116	,106	<u>,020</u>	<u>,028</u>	,540	<u>,027</u>	<u>,047</u>
	N	68	69	64	64	60	67	58	52	65	65	62	46	46
Gr 3	Korrelationskoeffizient	-,271	,161	-,008	,031	,054	,056	-,300	-,091	-,130	-,179	,264	-,140	-,212
	p-Wert	<u>,007</u>	,114	,941	,763	,640	,588	<u>,006</u>	,440	,211	,086	<u>,014</u>	,310	,117
	N	97	97	96	95	78	95	82	74	94	93	86	55	56
Gr 4	Korrelationskoeffizient	-,264	,329	,257	,134	,365	-,042	-,117	-,268	,003	-,069	-,070	-,033	,077
	p-Wert	<u>,038</u>	<u>,009</u>	,053	,311	<u>,009</u>	,746	,391	,057	,980	,608	,616	,840	,636
	N	62	62	57	59	50	61	56	51	58	58	53	40	40
Gr 5	Korrelationskoeffizient	-,482	,222	,262	,371	,343	,120	-,224	-,301	,211	,176	-,118	-,142	-,178
	p-Wert	<u>,006</u>	,230	,169	<u>,043</u>	,109	,521	,243	,119	,282	,370	,593	,586	,495
	N	31	31	29	30	23	31	29	28	28	28	23	17	17

Crea: Kreatinin; HS: Harnsäure; Albumin: Serumalbumin

Die Klassifikationsgruppe 1 wurde zusätzlich mit den hämodynamischen Parametern aus dem RHK korreliert (Tabelle 17). Da sich bis auf eine schwache Korrelation mit der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz keine Auffälligkeiten ergaben wurde bei den anderen Klassifikationsgruppen darauf verzichtet.

Tabelle 17 Signifikante Korrelationen der Baseline-RDW mit den hämodynamischen Parametern der Klassifikationsgruppe 1 und der Kontrollgruppe

		Hb	Herzfr equenz	mSAP	SVR	SVRI	RR syst.	RR diast.	art pO2	art SO2	ven SO2	PVR/ SVR
Gruppe 1	Korrelation skoeffizient	-,117	,253	-,038	-,029	,061	-,105	-,024	-,212	-,231	-,216	,009
	p-Wert	,293	<u>,022</u>	,737	,793	,589	,348	,828	,056	<u>,037</u>	,053	,933
	N	83	82	82	82	82	82	82	82	82	81	82
Kontrollgr .	Korrelation skoeffizient	-,342	,139	-,281	-,216	-,231	-,247	-,250	-,157	-,159	-,195	,180
	p-Wert	<u><,001</u>	<u>,04</u>	<u><,001</u>	<u>,001</u>	<u>,001</u>	<u><,001</u>	<u><,001</u>	<u>,02</u>	<u>,02</u>	<u>,004</u>	<u>,009</u>
	N	249	218	218	214	214	218	218	218	218	217	213

3.2.5 Schweregradanalyse

Die PatientInnen der einzelnen Klassifikationsgruppen wurden, sofern bekannt, in ihre WHO-Klassen aufgeteilt und innerhalb der Klassifikationsgruppe untereinander verglichen. Aufgrund der in Tabelle 18 ersichtlichen geringen Fallzahlen in vor allem Klassifikationsgruppe 1, aber auch 4 ist eine statistische Auswertung der einzelnen Klassifikationsgruppen nicht sinnvoll.

Das Zusammenlegen der WHO-Klassen 1 und 2 sowie 3 und 4 und der Vergleich zwischen diesen zusammgelegten Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Allerdings limitiert auch hier die ungleiche Verteilung die Aussagekraft (Tabelle 18).

Tabelle 18 Verteilung der PatientInnen über die jeweiligen WHO-Klassen.

	WHO- Klasse 1	WHO- Klasse 2	WHO- Klasse 3	WHO- Klasse 4	Unklassifiziert	Summe
Kgr 1	n=1	n=25	n=40	n=3	n=15	84
Kgr 2	n=3	n=18	n=37	n=2	n=9	69
Kgr 3	n=1	n=21	n=57	n=7	n=11	97
Kgr 4	n=1	n=19	n=35	n=2	n=6	63
Kgr 5	n=1	n=7	n=14	n=3	n=6	31
Summe	7	90	183	17	47	344

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde die RDW von 249 PatientInnen mit im RHK bestätigter PH und von 344 PatientInnen mit im RHK ausgeschlossener PH explorativ analysiert und verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass in unserem PH-PatientInnenkollektiv, sowie in allen jeweiligen Klassifikationsgruppen die RDW signifikant höher ist als in unserer Kontrollgruppe und auch über der vom Hersteller angegebenen Grenze des Referenzbereiches liegt. Aufgrund der beschriebenen Zusammenhänge von den unterschiedlichsten Erkrankungen und einer erhöhten RDW und die nachgewiesene erhöhte Mortalität in vornehmlich Gesunden, die mit einer höheren RDW einhergeht und da es sich bei der PH um eine schwerwiegende Erkrankung handelt, war dieses Ergebnis zu erwarten.

Im Verlauf der Erkrankung zeigten unsere PatientInnen im gesamten PH-Kollektiv einen signifikanten Anstieg der RDW, wobei dieser Unterschied aufgetrennt in PatientInnen die im Beobachtungszeitraum verstorben sind und PatientInnen, die nicht verstorben sind, nur noch bei den Überlebenden signifikant war. Aufgetrennt nach Klassifikationsgruppen war dies nur noch bei PatientInnen mit PAH nachweisbar. Zusammen mit der Erkenntnis, dass im Beobachtungszeitraum verstorbene bereits zum Diagnosezeitpunkt eine erhöhte RDW hatten, lässt sich schlussfolgern, dass eine bereits erhöhte RDW zur Diagnose eine schlechtere Prognose hat, es aber durch die initiale Erhöhung zu keiner signifikanten Steigerung mehr kommt. Getragen wird dieser Effekt differenziert nach Klassifikationsgruppen scheinbar hauptsächlich von PatientInnen mit PAH.

Sowohl mittels Kaplan-Meier-Kurve, univariater als auch multivariater Cox-Regressionsanalyse, korrigiert nach Alter und Hämoglobin, hatte die Gruppe mit einer Baseline-RDW größer als der Median des PH-Kollektives (15,0%), ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu den PatientInnen aus der Gruppe mit der geringeren RDW. Die Trennung nach dem Median ist eine grobe Unterteilung in zwei Gruppen und limitierend im dem Sinne, dass PatientInnen mit beispielsweise einer RDW von 15,1% und PatientInnen mit einer RDW von 25% zusammengefasst werden. Diese wurde dennoch einer feineren Aufteilung, wie beispielsweise einer Aufteilung in Terzile, oder einer kontinuierlichen Analyse bevorzugt, da wir die Signifikanz sowohl bei einer Aufteilung in Terzile, als auch in einer kontinuierlichen Cox-Regressionsanalyse reproduzieren konnten, die binäre Aufteilung jedoch eine bessere Anschaulichkeit und

Praktikabilität aufweist. Neu in dieser Arbeit ist die vollständige Unterteilung des PH-PatientInnenkollektives in seine Klassifikationsgruppen, was durch die verhältnismäßig große PatientInnenzahl möglich war. So konnten wir zeigen, dass obwohl die Baseline-RDW in jeder Klassifikationsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe war, überraschenderweise der prognostische Wert der Baseline-RDW nur in den Klassifikationsgruppen 1 (PAH), 2 (PH bei Linksherzerkrankung) und 4 (CTEPH) signifikant war, wobei eine Korrektur nach Alter und Hämoglobin zu einem Verlust der Signifikanz führte. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass die statistische Voraussetzung von proportionalen Hazards der Kaplan-Meier-Analyse teilweise nicht vollständig erfüllt wurde. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ist die Empfehlung von zehn Ereignissen pro eingeschlossener Variable nur für Klassifikationsgruppe 1 vollständig umgesetzt. Dennoch lassen die Ergebnisse vermuten, dass der prognostische Wert der Baseline-RDW nicht unabhängig der Ursache bei PH zu sein scheint, jedoch in prospektiven Studien der einzelnen Klassifikationsgruppen verifiziert werden sollte.

Ähnlich der Überlebensanalyse, war die Herangehensweise bei der Korrelationsanalyse. Zuerst wurde die PH allgemein angeschaut, um dann die einzelnen Klassifikationsgruppen zu betrachten. Es hat sich gezeigt, dass die Baseline-RDW sowohl in der PH-Gruppe allgemein, als auch in jeder Klassifikationsgruppe nicht mit der Größe, dem Gewicht und interessanterweise auch nicht mit dem Alter korreliert und es außerdem in keiner Gruppe einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern gibt. Das Gleiche zeigte sich in der Kontrollgruppe, mit Ausnahme des Alters. Die in der Literatur signifikant positive Korrelation der RDW mit dem Alter bei vornehmlich Gesunden (44,45) konnten wir in unserer Kontrollgruppe, nicht jedoch bei den PH-PatientInnen reproduzieren. Da die RDW bei den PH-PatientInnen signifikant höher ist, lässt sich vermuten, dass die Erhöhung der RDW durch die PH den Einfluss des Alters auf die RDW maskiert. Die positiven signifikanten Korrelationen im PH-PatientInnenkollektiv beinhalteten Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin, NT-proBNP und CRP. Die negativen signifikanten Korrelationen waren das Hämoglobin, das Serumalbumin, die GFR und die Diffusionskapazität als einziger Parameter der Lungenfunktion. Von den signifikanten Korrelationen waren von den zehn signifikanten Korrelationen der Baseline-RDW nur zwei im PH-Kollektiv als moderat und keine als stark einzustufen. In den Klassifikationsgruppen waren es acht von siebzehn signifikanten Korrelationen mit der Baseline-RDW, die als moderat und eine als stark einzustufen waren. Die Vorzeichen der signifikanten Korrelationen entsprachen durchgehend einer Pathologie, da in jedem Fall die Erhöhung der RDW mit der Änderung

des Laborparameters in die jeweilige pathologische Richtung desselben einher gingen. Dies zeigt, dass die RDW durch viele pathologische Mechanismen erhöht wird, was die Annahme, dass die RDW in einer Vielzahl von Erkrankungen eine Rolle spielt und die in der Literatur beschriebene Assoziation der RDW mit der Mortalität, unterstützt (42,45,49,54).

In unserer Studie konnten wir die in der Literatur beschriebene Korrelation der RDW mit der WHO funktionellen Klasse nicht reproduzieren. Dies liegt jedoch höchstwahrscheinlich an der stark ungleichmäßigen Verteilung an PatientInnen innerhalb der verschiedenen Schweregradgruppen. So waren nur 2% der PatientInnen bei Diagnose in der WHO-Klasse 1, 6% in der WHO-Klasse 4 und 67% in einem fortgeschrittenen Stadium (WHO-Klassen 3 und 4). Was diese Zahlen jedoch zeigen ist, dass die absolute Minderheit an PatientInnen im frühesten Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden und unterstreichen die in anderen Studien ebenso beschriebene Problematik der späten Zuweisung und schwierigen Diagnostik mit all den bereits beschriebenen Folgeproblematiken (3,30).

Aus dieser Arbeit heraus, lassen sich darüber hinaus weitere Fragestellungen ableiten. So sollte den Fragen nachgegangen werden, ob das Hämoglobin alleine ebenfalls ein signifikanter prognostischer Parameter ist und ob es dem RDW überlegen ist oder den prognostischen Wert vom RDW additiv erhöht. Außerdem wäre es von Interesse, ob eine Erniedrigung der RDW im Verlauf eine prognostische Relevanz hat und ob eine PH-spezifische Therapie einen Einfluss auf die RDW hat.

5 Conclusio

Die RDW ist in der PH allgemein und in jeder ihrer Klassifikationsgruppen im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe, bestehend aus PatientInnen mit Belastungsdyspnoe und/oder einer Risikoerkrankung für PH, aber hämodynamisch ausgeschlossener PH, erhöht.

Die RDW ist ein nicht für die PH spezifischer Biomarker, der mit einer Vielzahl von klinisch beziehungsweise prognostisch relevanten Parametern korreliert ohne dabei bei der PH mit dem Alter, dem Gewicht und der Körpergröße zu korrelieren und ohne einen Unterschied zwischen Männern und Frauen aufzuzeigen. Sie ist für die PH ein von Alter und Hämoglobin unabhängiger prognostischer Biomarker, was nach Aufteilung in die zugrundeliegenden Ursachen für PatientInnen mit PAH, PH aufgrund von Linksherzerkrankung und CTEPH zu gelten scheint.

Die fehlende Spezifität, die die RDW als diagnostischen Marker für die PH disqualifiziert, ist gleichzeitig ihre Stärke in der Prognose des Überlebens, da sie mehrere für die Prognose relevante Parameter reflektiert. Die RDW zeigt ihre Relevanz folglich hauptsächlich in der Prognose der Pulmonalen Hypertonie, spezifischer der PAH der PH durch Linksherzerkrankung und er CTEPH und stellt einen potenziellen, vielversprechenden prognostischen Biomarker dar, der routinemäßig, kostengünstig, einfach, sicher und nicht-invasiv zu erheben ist und den es in weiterführenden Studien, detailliert für die einzelnen Ätiologien zu untersuchen gilt.

6 Literaturverzeichnis

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2015;37(1):67–119.
2. Dorfmu P. Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. *Handbook of Experimental Pharmacology - Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension.* 2013. 59-75 p.
3. Deaño RC, Glassner-Kolmin C, Rubenfire M, Frost A, Visovatti S, McLaughlin V V, et al. Referral of patients with pulmonary hypertension diagnoses to tertiary pulmonary hypertension centers: the multicenter RePHerral study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(10):887–93.
4. Hatano S, Strasser T, Organization WH. Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 / edited by Shuichi Hatano and Toma Strasser. 1975;
5. Hampole C V., Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Pulmonary Hypertension††Conflicts of interest: Dr. Gomberg-Maitland has received research grant support from Actelion Pharmaceuticals Ltd., Allschwil, Switzerland; CoTherix, Inc., South S. *Am J Cardiol. Elsevier Inc.;* 2009;104(6):868–72.
6. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JSR, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2011;97:1054–60.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009 Oct;34(4):888–94.
8. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol. Elsevier Inc;* 2013;62(25 SUPPL.):D42–50.
9. Herold G. *Innere Medizin.* 2016th ed. Köln; 2016. 1004 p.
10. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology.* 2004. p. 5–12.
11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al.

- Updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. p. D34–41.
12. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104–9.
 13. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: Epidemiology and registries. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. p. D51–9.
 14. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216–23.
 15. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: A contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):8–18.
 16. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension : Results from the COMPERA registry ☆ , ☆☆. *Int J Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2013;168(2):871–80.
 17. Bazan IS, Fares WH. Pulmonary hypertension: diagnostic and therapeutic challenges. *Ther Clin Risk Manag*. Dove Press; 2015;11:1221–33.
 18. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary Hypertension Associated with Left-Sided Heart Disease. *Heart Fail Clin*. Elsevier Inc; 2012;8(3):447–59.
 19. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119–26.
 20. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. [Pulmonary hypertension in chronic lung diseases]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014 Oct;42 Suppl 1:142–52.
 21. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*. 2013 Jun;41(6):1292–301.
 22. Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005 Oct 1;26(4):586–93.
 23. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the

- Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):596–603.
24. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2004 May 27;350(22):2257–64.
 25. Kwapiszewska G, Hoffmann J, Kovacs G, Stacher E, Olschewski A, Olschewski H. Pulmonal (arterielle) Hypertonie. *Pneumologie*. © Georg Thieme Verlag KG; 2016 Apr 6;70(10):630–7.
 26. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: New concepts and experimental therapies. *Circulation*. NIH Public Access; 2010. p. 2045–66.
 27. Elizabeth S Klings M. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxemia (group 3 pulmonary hypertension): Epidemiology, pathogenesis, and diagnostic evaluation in adults. *UptoDate*. 2017;
 28. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
 29. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. 2015. 3000 p.
 30. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ*. 2013;3(1):89–94.
 31. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - web addenda. *Eur Heart J*. 2015;37(1):67–119.
 32. Whitener S, Konoske R, Mark JB. Pulmonary artery catheter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014 Dec;28(4):323–35.
 33. Bangalore S, Bhatt DL. Right Heart Catheterization, Coronary Angiography, and Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2011;124(17):e428–33.
 34. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. Kuwana M, editor. *PLoS One*. CRC Press Taylor & Francis Group; 2016 Dec 28;11(12):e0168706.
 35. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension.

- Eur Respir J. 2010 Sep 1;36(3):549–55.
36. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156–63.
 37. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1;115(5):343–9.
 38. WHO Task Group on Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles., Robinson A, United Nations Environment Programme., International Labour Organisation., World Health Organization., International Program on Chemical Safety. Biomarkers and risk assessment : concepts and principles. World Health Organization; 1993. 82 p.
 39. Atkinson A.J. J, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001. p. 89–95.
 40. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;5(6):463–6.
 41. Foris V, Kovacs G, Tscherner M, Olschewski A, Olschewski H. Biomarkers in pulmonary hypertension: What do we know? *Chest*. 2013;144(1):274–83.
 42. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;0(0):1–20.
 43. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: State of the art. *American Journal of Clinical Pathology*. 2008. p. 104–16.
 44. Qiao R, Yang S, Yao B, Wang H, Zhang J, Shang H. Complete blood count reference intervals and age- And sex-related trends of North China han population. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Jan 1;52(7):1025–32.
 45. Chen P-C, Sung F-C, Chien K-L, Hsu H-C, Su T-C, Lee Y-T. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2010 Jan 15;171(2):214–20.
 46. Lippi G, Salvagno GL, Danese E, Tarperi C, Guidi GC, Schena F. Variation of red blood cell distribution width and mean platelet volume after moderate endurance exercise. *Adv Hematol*. 2014;2014.
 47. Shehata H., Ali M., Evans-Jones J., Upton GJ., Manyonda I., Roberts G, et al. Red

- cell distribution width (RDW) changes in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. Elsevier; 1998 Jul;62(1):43–6.
48. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Improved Classification of Anemias by MCV and RDW (Bessman et al.-*Am Soc Clin Pathol*-198)3.pdf. 1983;di:322–6.
 49. Arbel Y, Weitzman D, Raz R, Steinvil A, Zeltser D, Berliner S, et al. Red blood cell distribution width and the risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality. A population-based study. *Thromb Haemost*. 2014 Feb;111(2):300–7.
 50. Xi Q, Liu Z, Zhao Z, Luo Q. Red blood cell distribution width predicts responsiveness of acute pulmonary vasodilator testing in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Chim Acta*. Elsevier B.V.; 2015;446:272–6.
 51. Abul Y, Ozsu S, Korkmaz A, Bulbul Y, Orem A, Ozlu T. Red cell distribution width: A new predictor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Chron Respir Dis*. 2014;11(2):73–81.
 52. Xi Q, Wang Y, Liu Z, Zhao Z, Luo Q. Red cell distribution width predicts chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with acute pulmonary embolism in a long-term follow-up. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014. p. e191–5.
 53. Gunbatar H, Sertogullarindan B, Ekin S, Akdag S, Arisoy A, Sayhan H. The Correlation between Red Blood Cell Distribution Width Levels with the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Carotid Intima Media Thickness. *Med Sci Monit*. 2014;20:2199–204.
 54. Martínez-Velilla N, Ibáñez B, Cambra K, Alonso-Renedo J. Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. *Age (Dordr)*. Springer; 2012 Jun;34(3):717–23.
 55. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 2011. p. 670–9.