

Aus der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Augsburg

Direktor: Prof. Dr. med. Philip Raake

**Der Biomarker NT-proBNP als Prognoseparameter
bei der präkapillären pulmonalen Hypertonie:**

**Der Einfluss von Alter, Geschlecht und körperlicher Belastung
auf den Nutzen des NT-proBNP zur Beurteilung der
Krankheitsschwere**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jana Maria Kutsch

aus

München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Thomas Berghaus
Mitberichterstatter:	PD Dr. Sandra Frank
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	23.03.2023

Inhaltsverzeichnis

AKRONYME UND ABKÜRZUNGEN.....	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VII
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
ANHANGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
2 PRÄKAPILLÄRE PULMONALE HYPERTONIE	2
2.1 Definition und Klassifikation der präkapillären pulmonalen Hypertonie.....	2
2.2 Pathophysiologie der präkapillären pulmonalen Hypertonie.....	3
2.2.1 Pathophysiologie der pulmonal-arteriellen Hypertonie.....	3
2.2.2 Pathophysiologie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie.....	3
2.2.3 Adaptionsvorgänge des rechten Ventrikels in der präkapillären pulmonalen Hypertonie	3
2.3 Demographische Unterschiede in der präkapillären pulmonalen Hypertonie	4
2.3.1 Geschlechtsunterschiede	4
2.3.2 Altersunterschiede	4
2.4 Reaktion auf körperliche Belastung in der präkapillären pulmonalen Hypertonie.....	5
2.5 Beurteilung der Krankheitsschwere in der präkapillären pulmonalen Hypertonie.....	5
2.5.1 Hämodynamische Parameter	5
2.5.2 6-Minuten-Geh-Test	6
2.5.3 Spiroergometrie.....	6
2.5.4 Lungenfunktionstestung.....	7
2.5.5 Multiparameter-Risikostratifizierung	8
3 NT-PROBNP.....	10
3.1 Definition und Physiologie.....	10
3.2 Unterschiede der NT-proBNP-Werte nach Alter und Geschlecht.....	10
3.3 NT-proBNP als etablierter Marker in der präkapillären pulmonalen Hypertonie	11
3.4 Anstieg des NT-proBNP-Wertes unter körperlicher Belastung	12
4 ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT	13
5 METHODIK.....	14
5.1 Studiendesign	14

5.2	Untersuchungsmethoden	14
5.2.1	Rechtsherzkatheter	14
5.2.2	6-Minuten-Geh-Test	15
5.2.3	Spiroergometrie.....	15
5.2.4	Lungenfunktionstestung.....	15
5.2.5	NT-proBNP-Messung	16
5.3	Statistische Methoden	16
6	ERGEBNISSE	17
6.1	Deskriptive Analyse der Patientenmerkmale	17
6.2	Korrelationsanalyse von NT-proBNP in Ruhe, unter Belastung und ΔNT-proBNP mit der Krankheitsschwere	20
6.3	Testung der Gruppenunterschiede	22
6.3.1	Geschlechtsunterschiede	22
6.3.2	Altersunterschiede	24
6.3.3	PH-Untergruppen	26
6.4	Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung	27
6.5	Einflussfaktoren auf ΔNT-proBNP	28
7	DISKUSSION	30
7.1.1	Zusammenfassung der zentralen Erkenntnisse	30
7.1.2	Korrelation des NT-proBNP in Ruhe mit der Krankheitsschwere	31
7.1.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	31
7.1.4	Altersspezifische Unterschiede.....	33
7.1.5	Unterschiede der PH-Klassifikation	36
7.2	Stärken und Limitationen der Arbeit	40
8	ZUSAMMENFASSUNG	42
9	LITERATUR	43
10	ANHANG	54
11	DANKSAGUNG	56
12	AFFIDAVIT	57
13	PUBLIKATIONSLISTE	58

Akronyme und Abkürzungen

AT	Anaerobic Threshold/ Anaerobe Schwelle
AaDO₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic Peptide: Brain natriuretisches Peptid
CI	Cardiac Index: Herzindex
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
ERS	European Respiratory Society: Europäische Lungengesellschaft
ESC	European Society of Cardiology: Europäische Herzgesellschaft
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
6MGT	6-Minuten-Gehtest
6MGT%	Gelaufene Distanz im 6MGT in Prozent des Sollwertes
mRAP	Mittlerer rechts-atrialer Druck
NT-proBNP	N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid
O₂	Sauerstoff
O₂ Puls	Sauerstoffpuls
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
mPAP	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure/ pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonary vascular Resistance/ Pulmonal-vaskulärer Widerstand
paO₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
RA-Fläche	Rechtsatriale Fläche
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	Rechts-ventrikulär
SEM	Standard Error of the Mean/ Standardfehler des Mittelwertes

SvO₂	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
VCO₂	Kohlendioxidabgabe
VE	Ventilation/ Atemminutenvolumen
VO₂	Sauerstoffaufnahme
Vd/Vt	Totraumventilationsquotient
Ve/VCO₂	Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
Ve/VCO₂ Slope	Steigung der Regressionsgeraden des Atemminutenvolumens gegen die Kohlendioxidabgabe
Ve/VO₂	Atemäquivalent für Sauerstoff
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WU	Wood Unit/ Wood Einheit
ΔNT-proBNP	Anstieg des NT-proBNP unter Belastung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsunterschiede der Korrelation des NT-proBNP mit Prognoseparametern. ...	23
Abbildung 2: Altersunterschiede der Korrelation des NT-proBNP mit Prognoseparametern	25
Abbildung 3: Einflüsse der PH-Untergruppe auf die Korrelation des NT-proBNP mit Prognoseparametern	27
Abbildung 4: NT-proBNP unter Belastung aufgetragen gegen den jeweiligen NT-proBNP-Wert des Patienten in Ruhe	28
Abbildung 5: Anstieg des NT-proBNP unter Belastung (Δ NT-proBNP) aufgetragen gegen den jeweiligen NT-proBNP-Wert des Patienten in Ruhe	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der PH nach ESC/ERS Guidelines 2015	2
Tabelle 2: Klinische Risikostratifizierung für die präkapilläre PH modifiziert nach den ESC/ERS-Leitlinien 2015 (5)	9
Tabelle 3: Patientenmerkmale des Gesamtkollektivs	19
Tabelle 4: Korrelation NT-proBNP in Ruhe, unter Belastung und Δ NT-proBNP mit hämodynamischen, funktionellen und Lungenfunktions-Parametern.....	21

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: NT-proBNP Werte nach demographischen Faktoren	54
Anhang 2: Gruppenvergleiche nach Geschlecht, Alter und PH-Untergruppe mit dem Mann-Whitney-Test	54
Anhang 3: Korrelation zwischen NT-proBNP und Prognoseparametern unterteilt nach Geschlecht, Alter und PH-Klassifikation.....	55

1 Einleitung

Die präkapilläre pulmonale Hypertonie (PH) ist eine seltene, jedoch schwerwiegende Erkrankung (1–4). PH-Patienten leiden unter progredienter Überlastung des rechten Herzens und verminderter Leistungsfähigkeit (5–8). Dank großer Fortschritte in der medikamentösen Therapie wurde der Erkrankung in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit zuteil (9, 10). Nach wie vor ist die präkapilläre PH jedoch durch eine hohe Mortalität und Einschränkung der Lebensqualität charakterisiert. In den letzten Jahrzehnten war ein Wandel des betroffenen Patientenkollektivs zu beobachten: Wurde die Krankheit in der Vergangenheit überwiegend bei jungen Frauen diagnostiziert, so liegt heutzutage das durchschnittliche Diagnosealter in internationalen Patientenregistern bei über 60 Jahren (11, 12). Dies bringt aufgrund vielfach vorhandener Komorbiditäten neue Herausforderungen in der Beurteilung der Krankheitsschwere und Prognose mit sich (9, 13–15).

Das N-terminale pro Brain natriuretische Peptid (NT-proBNP) wird von Herzmuskelzellen als Reaktion auf Belastung ausgeschüttet und zählt zu den natriuretischen Peptiden (16). Es wird als etablierter Prognoseparameter zur Einschätzung der Krankheitsschwere in der präkapillären PH eingesetzt und ist eng mit Morbidität und Mortalität assoziiert (17–19).

In der existierenden Literatur sind geschlechts- und altersspezifische Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz, der Pathophysiologie sowie der Prognose der präkapillären PH bekannt (20, 21). Auch das NT-proBNP ist nachweislich geschlechts- und altersabhängig (22, 23).

Obwohl der Zusammenhang zwischen NT-proBNP und der Krankheitsschwere bei der präkapillären PH wiederholt bestätigt wurde, ist bislang unklar, ob und inwiefern Alter und Geschlecht einen relevanten Einfluss auf die Assoziation von NT-proBNP mit der Krankheitsschwere ausüben.

Mit unserer Arbeit prüfen wir daher erstens, ob der Zusammenhang zwischen NT-proBNP und der Krankheitsschwere auch über Alters- und Geschlechtsgrenzen hinweg bestehen bleibt und innerhalb dieser variiert. Dabei wird ebenfalls untersucht, ob sich Unterschiede zwischen den Untergruppen der präkapillären PH, namentlich der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) und der chronisch thromboembolischen PH (CTEPH), ergeben.

Zudem steigt das NT-proBNP bei Patienten mit linkskardialen Erkrankungen unter körperlicher Belastung an und korreliert mit Morbidität und Mortalität (24, 25). Trotz der wichtigen Stellung des NT-proBNP in der präkapillären PH wurde ein Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung bei Patienten mit präkapillärer PH nur anhand weniger Studien mit kleinem Patientenkollektiv untersucht (26, 27). Auch, ob ein Anstieg des NT-proBNP-Wertes mit der Krankheitsschwere in der präkapillären PH korreliert, wurde bislang kaum erforscht.

Unsere Arbeit beschäftigt sich daher zweitens mit der Frage, ob das NT-proBNP unter Belastung mit der Krankheitsschwere korreliert und eine bessere Einschätzung der Krankheitsschwere ermöglicht.

Um diese Zusammenhänge wissenschaftlich zu untersuchen, führten wir eine retrospektive klinische Studie durch. In dieser wurde bei 75 Patienten mit präkapillärer PH der Zusammenhang des NT-proBNP mit der Krankheitsschwere, gemessen an etablierten Prognoseparametern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, analysiert. Das NT-proBNP wurde hierbei in Ruhe und unter körperlicher Belastung erfasst.

Das vorliegende Manuskript ist wie folgt aufgebaut: Zunächst wird die präkapilläre PH definiert, klassifiziert und der aktuelle Forschungsstand zu Pathophysiologie, zu demographischen Unterschieden und der Reaktion auf körperliche Belastung aufgezeigt. Hierbei wird auch das Vorgehen zur Einschätzung der Krankheitsschwere skizziert. Der Biomarker NT-proBNP erhält aufgrund seiner

wichtigen Stellung in unserer Studie mit Kapitel 3 einen eigenen Abschnitt. Hierin werden neben dem aktuellen Forschungsstand demographische Unterschiede, die Rolle des Biomarkers bei der präkapillären PH und der Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung behandelt. Darauf aufbauend wird in Kapitel 4 die Zielsetzung dieser Arbeit samt Forschungshypothesen hergeleitet. Nachfolgend werden das Studiendesign sowie die Methoden der Untersuchung und Statistik beschrieben, bevor in Kapitel 6 die Auswertung der Ergebnisse erfolgt. In Kapitel 7 werden diese umfassend diskutiert sowie Stärken und Schwächen der Arbeit eingeordnet. Die Arbeit schließt mit einer Zusammenfassung ab.

2 Präkapilläre pulmonale Hypertonie

2.1 Definition und Klassifikation der präkapillären pulmonalen Hypertonie

Die ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH von 2015 definierten die PH ab einem invasiv gemessenem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe (5).

2019 empfahl man auf dem 6th World PH-Symposium eine überarbeitete Definition mit erniedrigtem Grenzwert für den mPAP von >20 mmHg (7). Da die Datenerhebung für diese Arbeit zum Zeitpunkt der Aktualisierung bereits abgeschlossen war, findet für dieses Patientenkollektiv die Leitlinie von 2015 Anwendung.

Die Klassifikation der PH erfolgt in fünf Gruppen nach klinischem Erscheinungsbild, Pathophysiologie und hämodynamischen Parametern. Die verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Klassifikation der PH nach ESC/ERS Guidelines 2015

- | |
|---|
| 1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) |
| 2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen |
| 3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie |
| 4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) |
| 5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus |

modifiziert nach Galiè et al. (5, 7)

Die Gruppen 1,3,4 und 5 werden nach hämodynamischen Parametern einer präkapillären PH zugeordnet. Die Voraussetzungen für die Zuordnung gemäß Definition sind neben einem mPAP ≥ 25 mmHg ein pulmonal kapillärer Wedge-Druck (PAWP) von ≤ 15 mmHg und ein pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR) von > 3 Wood-Einheiten (WU) (5).

Das Patientenkollektiv dieser Studie besteht aus Patienten der Gruppe 1 und 4. Daher werden die anderen beiden Gruppen der präkapillären PH nicht näher betrachtet. Patienten mit grundlegenden Lungenparenchym-Erkrankungen oder einer PH aufgrund einer Hypoxie werden der Gruppe 3 zugeordnet. Gruppe 5 umfasst Patienten mit unklarer oder multifaktorieller Genese.

Gruppe 1 umfasst die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH). Die PAH kann idiopathisch vorkommen oder in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen, wie chronischen Bindegewebserkrankungen, systemischer Sklerose oder HIV auftreten. Eine hereditäre Form der PAH ist vor allem mit einer Mutation des BMPR2-Gens assoziiert (5). Auch Medikamente oder Noxen können ursächlich für eine PAH sein. Die Inzidenz der PAH in Deutschland liegt bei 3,9/Million Einwohner und befindet sich im europäischen Durchschnitt (1, 2, 11).

Der Gruppe 4 werden Patienten mit einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) zugeordnet. Nach vorausgegangener pulmonaler Embolie kann es aufgrund einer unvollständigen Rekanalisation der pulmonalen Gefäße zu einem chronisch erhöhten mPAP ≥ 25 mmHg kommen. Die Häufigkeit, innerhalb von 2 Jahren nach einer PE eine CTEPH zu entwickeln, wird auf 1% bis 2% geschätzt (28).

2.2 Pathophysiologie der präkapillären pulmonalen Hypertonie

Alle Untergruppen der präkapillären PH haben Veränderungen der präkapillären pulmonalen Strombahn gemeinsam. Dies führt durch erhöhte Druckverhältnisse im pulmonalen Kreislauf zu einer zunehmenden Belastung des rechten Herzens im Verlauf der Erkrankung. Die Druckverhältnisse im linken Atrium und Ventrikel sind bei Patienten mit präkapillärer PH definitionsgemäß nicht erhöht.

2.2.1 Pathophysiologie der pulmonal-arteriellen Hypertonie

Auf zellulärer Ebene kommt es in den distalen Pulmonalarterien zu einer Proliferation der Endothelzellen in der Intima, einer Hypertrophie der Media, einer Hyperplasie der glatten Muskelzellen sowie einer Vermehrung der Fibroblasten in der Adventitia (8).

In den Arteriolen findet eine abnormale Muskularisation statt. Durch vermehrte Neoangiogenese werden plexiforme Läsionen gebildet. Immunzellen infiltrieren sowohl Gefäße als auch perivaskuläre Areale. Es wird ein vermehrtes Auftreten pro-inflammatorischer Vorgänge beobachtet (8).

Zusammenfassend führen die genannten Mechanismen zu einem vaskulären Remodeling. Dies geht einher mit einem Verlust der Gefäßelastizität. Eine Okklusion der Gefäße entsteht sowohl durch vermehrte Vasokonstriktion als auch durch thrombotische Verschlüsse (8, 29).

2.2.2 Pathophysiologie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

Die Ausgangslage in der Pathophysiologie der CTEPH bilden pulmonale Embolien in der Vorgeschichte der Patienten. Durch organisiertes, persistierendes thromboembolisches Material kommt es zu vaskulärem Remodeling und ungleichmäßiger Obstruktion in den proximalen und distalen Pulmonalarterien (30).

Eine zusätzliche zelluläre Beteiligung der distalen Gefäße ähnlich wie in der Pathophysiologie der PAH wird diskutiert, ist jedoch nicht endgültig geklärt (31).

Hauptsächlich stehen bei der Entwicklung der CTEPH dysfunktionale Gerinnungs- und Fibrinolyse-Mechanismen, defekte Angiogenese, in-situ-Thrombosen durch endotheliale Dysfunktion und vaskuläres Remodeling im Vordergrund (30). Bestimmte Risikofaktoren wie Blutgruppe 0, chronisch inflammatorische Erkrankungen, maligne Tumorerkrankungen und Hypothyreose sind mit der CTEPH assoziiert (32).

2.2.3 Adaptionsvorgänge des rechten Ventrikels in der präkapillären pulmonalen Hypertonie

Symptome und Mortalität sind in der präkapillären PH maßgeblich von der Funktion des rechten Ventrikels abhängig. Somit ist das Verständnis der Adaptionsvorgänge im rechten Ventrikel essenziell (33).

Durch das beschriebene vaskuläre Remodeling kommt es zu einem erhöhten Gefäßwiderstand in den Pulmonalarterien (PVR). Dies bedeutet eine pathologisch erhöhte Nachlast für den rechten Ventrikel, welcher unter physiologischen Umständen nur einen Bruchteil des nun vorliegenden Widerstandes überwinden muss (34). Auf die pathologisch erhöhte Belastung reagiert der rechte Ventrikel in zwei Phasen (35, 36). Zunächst kommt es zu einer kompensierten rechts-ventrikulären Hypertrophie mit verstärkter Kontraktionskraft und Verdickung der Ventrikelwand. Dies wird auch homöometrische Adaption genannt. Durch diese Anpassungsvorgänge bleibt die ventrikulo-pulmonal-arterielle Kuppelung des rechten Herzens erhalten (37).

In der zweiten Phase geht das rechte Herz in eine maladaptive Phase mit Fibrosierung, erhöhter Herzfrequenz und insuffizienter Kontraktilität über. Darauf folgt eine Dilatation des rechten Ventrikels, auch genannt heterometrische Adaption. Folgen sind eine erhöhte Wandspannung und ein erhöhter Sauerstoffbedarf bei gleichzeitiger Rarifizierung der Kapillaren. Daraus resultiert eine verminderte

Perfusion der Myozyten sowie ein veränderter Metabolismus mit Ischämie und zunehmender Rechtsherzinsuffizienz (20).

Die Überlebenszeit der Patienten korreliert stärker mit der Funktion des rechten Ventrikels als mit dem Lungengefäßwiderstand (20, 29). Der Zeitpunkt des Überganges vom adaptierten rechten Ventrikel zum maladaptiven rechten Ventrikel ist klinisch häufig schwer sichtbar, da hämodynamische und funktionelle Parameter diesen nicht zeitgleich widerspiegeln (38).

2.3 Demographische Unterschiede in der präkapillären pulmonalen Hypertonie

2.3.1 Geschlechtsunterschiede

Forschungsergebnisse der letzten Jahre deuten auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Pathophysiologie der präkapillären PH hin. Internationale Register für Patienten mit PAH zeigen einen deutlich erhöhten Frauenanteil von 62-80 % (39). Männer verstarben jedoch bis zu doppelt so häufig im Vergleich zu Frauen. In einer Single-Center-Studie über PAH-Patienten von Gall et al. verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 52 % aller Männer und nur 38 % der Frauen (3). Zudem konnte männliches Geschlecht als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität in der PAH identifiziert werden (40).

Ein Grund für das gehäufte Auftreten der PAH bei Frauen besteht unter anderem in einer hereditären Häufung (41). Eine Mutation des BMPR2-Gens konnte als hereditärer Faktor für die Entwicklung einer PAH identifiziert werden. Frauen zeigten eine deutlich stärkere Krankheits-Penetranz des mutierten BMPR2-Gens mit 42% gegenüber 14% bei Männern (41). Zudem treten Erkrankungen wie chronische Bindegewebserkrankungen, welche mit einer PAH assoziiert sein können, bei Frauen häufiger auf. Systemische Sklerose oder systemischer Lupus erythematodes führen bei Frauen acht- bzw. 17-mal häufiger zu einer PAH (20).

Eine überlegene Adaption des rechten Ventrikels auf Belastung wird als Ursache für das bessere Überleben der Frauen in der PAH diskutiert (20). Durch unterschiedliche Sexualhormone wie Estradiol oder Dehydroepiandrosteron kommt es bei Frauen jedoch auch zu einer vermehrten Bildung plexiformer Läsionen und umfassenderem Umbau in den Lungengefäßen (20). Testosteron wirkt ebenfalls protektiv durch eine Dilatation der pulmonalen Gefäße, führt jedoch zu einem ungünstigen Umbau des rechten Ventrikels (20). Neben hormonellen Gründen für Geschlechtsunterschiede in der PAH werden ebenso Unterschiede in Immunzellregulationen und Eisenmetabolismus sowie das Y-Chromosom selbst als möglicher Einflussfaktor vermutet (20).

Auch bei Patienten mit CTEPH wurden Geschlechtsunterschiede in der Pathophysiologie, Häufigkeit und Prognose beschrieben (42). Eine japanische Studie zeigte eine Prädominanz weiblicher Patienten (weiblich: 80% vs. männlich: 20%) (43), vorteilhaftere hämodynamische Parameter sowie ein schlechteres Ansprechen auf pulmonale Endarteriektomie. Während eine geschlechterspezifische Häufung in einer großen europäisch-kanadische Registerstudie mit 679 Patienten nicht bestätigt werden konnte, weisen Kallonen et al. in einem schwedischen Kollektiv auf eine erhöhte Sterblichkeit der Frauen nach pulmonaler Endarteriektomie hin (44, 45).

2.3.2 Altersunterschiede

Im Folgenden wird von alten Patienten ab einem Alter von ≥ 65 Jahren gesprochen. Hierdurch ermöglichen wir eine bessere Vergleichbarkeit mit existierenden Studien, welche ebenfalls diese Altersgrenze nutzten (15, 21, 46–48).

Das Alter der Patienten mit PAH war zuletzt Bestandteil größerer Publikationen aus dem COMPERA-Register (21, 46). Hoepfer et al. beschrieben eine schlechtere Prognose bei Patienten mit präkapillärer PH für Patienten >65 Jahre. Dies wurde mehrfach durch Folgestudien bestätigt (15, 49). Im Alter treten gehäuft Komorbiditäten und eine untypische Präsentation der Symptome auf. Dies erschwert

Diagnostik und Therapie (1, 15, 47). Bei alten Patienten zeigt sich neben dem vaskulären Remodeling der präkapillären PH zudem eine altersabhängige abnehmende Lungenfunktion (50, 51). Dies kommt unter anderem durch eine abnehmende elastische Retraktionskraft der Lunge, eine zunehmende Steifigkeit der Thoraxwand sowie durch eine verminderte Kraft der Atemmuskulatur zustande. Auch eine Abnahme der Vitalkapazität sowie ein partieller Verlust der alveolären Kapillaren wurde bei alten Personen beschrieben (52).

Alte Patienten mit präkapillärer PH weisen trotz schlechterer Prognose teils vorteilhaftere hämodynamische Werte wie mPAP und PVR auf. Studien konnten wiederholt zeigen, dass PVR und mPAP bei älteren Patienten im Vergleich zu ihrer jüngeren Vergleichsgruppe geringer ausfallen (21, 46). DesJardin et al. gingen daher von einer schlechteren Rechtsherzfunktion der älteren Patienten aus, welche einen höheren Grad der Rechtsherzbelastung bei niedrigerer Nachlast zeigen. Zudem sprachen ältere Patienten schlechter auf medikamentöse Therapieversuche an (46). Bei Parametern der Rechtsherzfunktion wie Herzindex (CI), rechts-atrialer Druck (RAP) und das Herzzeitvolumen (HZV) wurden bei alten und jungen Patienten keine größeren Unterschiede festgestellt (21).

Alte Patienten zeigten eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest (6MGT) sowie in der funktionellen Beschreibung der Leistungsfähigkeit mithilfe der WHO-Klassifikation (21).

2.4 Reaktion auf körperliche Belastung in der präkapillären pulmonalen Hypertonie

Bei Gesunden bleibt der pulmonal-vaskuläre Widerstand unter Belastung gleich oder sinkt ab (53). Ursächlich sind eine Dilatation der Pulmonalarterien und zusätzliche Rekrutierung von bis dahin nicht perfundierten Pulmonalarterien (53, 54). Bei Patienten mit PH kommt es jedoch zur Obliteration der distalen Pulmonalarterien und zu einem Verlust der Elastizität der verbleibenden Pulmonalarterien. Die Folge ist ein erhöhter PVR (54). Es kommt zu einer unzureichenden Perfusion der Lunge mit Vergrößerung des physiologischen Totraums (55). Der dünnwandige rechte Ventrikel reagiert mit einer vorübergehenden Belastungs-Dilatation (56). Zusätzlich führt der erhöhte venöse Rückstrom aus dem Körperkreislauf zu einer Überlastung und weiteren Dilatation des rechten Ventrikels. Trotz deutlicher Dilatation wird ein erhöhtes HZV bei Patienten mit präkapillärer PH weniger durch Erhöhung des Schlagvolumens als vielmehr durch eine Erhöhung der Herzfrequenz erreicht (57, 58). Zusammengefasst besitzen Patienten mit präkapillärer PH eine verminderte rechtsventrikuläre Reserve unter körperlicher Belastung (57, 59).

2.5 Beurteilung der Krankheitsschwere in der präkapillären pulmonalen Hypertonie

Die korrekte Einschätzung der Krankheitsschwere spielt in der präkapillären PH eine besondere Rolle. Sie bestimmt Beginn und Art der Therapie und kann auf die Notwendigkeit einer Therapieeskalation hinweisen. Zudem wird erst hierdurch eine Abschätzung der Prognose möglich (5, 7).

In der ESC/ERS-Leitlinie werden eine Reihe von Untersuchungen empfohlen, welche Parameter für die Einschätzung der Krankheitsschwere zur Verfügung stellen (5). Auf diese wird in den nachfolgenden Unterpunkten dieses Kapitels näher eingegangen.

Patienten werden zum Diagnosezeitpunkt und anschließend in regelmäßigen Abständen evaluiert. Zu prüfen sind stets das Vorliegen einer klinischen Verschlechterung sowie eine ausreichende rechtsventrikuläre Funktion. Zudem wird eine Risikostratifizierung zur Prognoseabschätzung empfohlen (5).

2.5.1 Hämodynamische Parameter

Untersuchungen der Rechtsherzfunktion sind von großer Bedeutung, da die Mortalität stark mit dem Grad der Rechtsherzbelastung assoziiert ist (35). Die Echokardiographie kann hier vor allem im Verlauf nicht-invasiv und kostengünstig hämodynamische Parameter generieren, für die initiale

Diagnosestellung und zur erstmaligen Evaluation wird jedoch der Rechtsherzkatheter (RHK) als Goldstandard empfohlen (5).

Der RHK ist eine invasive Untersuchung des rechten Atriums und Ventrikels sowie der proximalen Pulmonalarterien mit Bestimmung der Drücke und des Sauerstoffgehalts an verschiedenen Messpunkten (60). Bestimmt werden der Druck im rechten Atrium, im rechten Ventrikel sowie in den Pulmonalarterien. PAWP ist ein Surrogatparameter für die Druckverhältnisse im linken Vorhof. Er wird ermittelt, indem ein Ast einer Pulmonalarterie kurzfristig mittels Ballonkatheter verschlossen wird und der Druck distal des Verschlusses gemessen wird. Das HZV kann anhand verschiedener Methoden bestimmt werden. In unserem Studiendesign wurde die Thermodilutionsmethode genutzt, auf welche im Methodenteil näher eingegangen wird. Der CI beschreibt das Herzzeitvolumen im Verhältnis zur Körperoberfläche. Die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) bestimmt den Sauerstoffgehalt in der Pulmonalarterie und ist ein Marker für das Verhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Dieser sollte bei Gesunden über 75% liegen. Der PVR kann mithilfe von mPAP, PAWP und dem Herzzeitvolumen berechnet werden (60).

Bei Patienten mit präkapillärer PH findet sich häufig bereits zum Diagnosezeitpunkt eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion (5, 14, 61). Somit sind Werte wie mPAP, PVR und mRAP erhöht, während das HZV, CI und SvO₂ vermindert sind (13, 62).

Es existieren zahlreiche Studien zur prädiktiven Aussagekraft der hämodynamischen Parameter in der PAH. Eine Übersichtsarbeit von Swiston et al. zeigte für mPAP, mRAP, CI, HZV, PVR, und SvO₂ eine enge Assoziation zu Mortalität und Morbidität in der präkapillären PH (63).

2.5.2 6-Minuten-Geh-Test

Patienten mit präkapillärer PH leiden häufig an einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit. Um diese objektiv zu bestimmen, haben sich der 6MGT sowie die Spiroergometrie etabliert (63–65).

Der 6MGT ist eine kostengünstige Untersuchung ohne technische Geräte. Zu beachten ist jedoch, dass Patienten mit erhaltener funktioneller Kapazität nur submaximal ausgelastet werden (66).

Patienten werden aufgefordert, für 6 Minuten wiederholt eine Strecke von 30 Metern zu laufen. Die absolute Distanz sowie die relative Distanz zum alters- und geschlechtsadaptierten Sollwert werden notiert (67).

Die ESC/ERS-Leitlinien empfehlen zum Ende der Untersuchung die Angabe des subjektiven Belastungsgefühls für Dyspnoe und Erschöpfung mittels Borg-Skala von 0 (keine Belastung) bis 10 (schwere Belastung mit starker Dyspnoe) (5, 68).

Die absolut zurückgelegte Distanz ist bei Patienten mit präkapillärer PH häufig vermindert (5, 69, 70). Sie korreliert mit der Morbidität und der Mortalität in der präkapillären PH (70, 71). Die relative gelaufene Distanz im Verhältnis zum Sollwert (6MGT%) wird in Studien seltener genutzt, obwohl eine starke Abhängigkeit der gelaufenen Strecke zu Alter und Geschlecht nachgewiesen wurde (5, 21).

2.5.3 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist ein kardiopulmonaler Belastungstest, bei der die Atemgase während einer festgelegten körperlichen Belastung gemessen werden. Dadurch werden Informationen über das kardiovaskuläre, respiratorische, metabolische und muskulo-skelettale System gewonnen (72).

Die Spiroergometrie wird ergänzend zum 6MGT durchgeführt und bildet die funktionelle Kapazität der Patienten deutlich umfangreicher ab.

Die Belastung wird in Watt angegeben und bezeichnet die geleistete Arbeit. Sie wird im Verlauf der Untersuchung kontinuierlich bis zur Ausbelastung gesteigert. Bei Belastung kommt es zu einer

Steigerung des Atemminutenvolumens (V_e in l/min). Mathematisch ermittelt wird die V_e als das Produkt aus der Atemfrequenz und dem Tidalvolumen (72).

Die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung (VO_2 max. in ml/min) ist ein wichtiger Parameter für die Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems. Der physiologisch begrenzende Faktor ist das HZV (72). VO_2 max. ist ein Maß für die Steigerungsfähigkeit des HZV durch das kardiopulmonale System bei Belastung. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgt eine Normierung auf das Körpergewicht. (VO_2/kg in ml/min/kg). Analog hierzu wird die Kohlenstoffdioxid-Abgabe als VCO_2 in ml/min angegeben.

Parameter für die Atemeffizienz sind das Verhältnis von V_e zu VO_2 (V_e/VO_2) sowie das Verhältnis von V_e zu VCO_2 (V_e/VCO_2). Gesteigerte Werte bedeuten eine verminderte Effizienz, da eine höhere Ventilation benötigt wird, um die gleiche Menge Sauerstoff (O_2) bzw. Kohlenstoffdioxid (CO_2) aufzunehmen bzw. abzuatmen.

Die anaerobe Schwelle (AT in ml/min/kg) ist der Übergang von hauptsächlich aerober Energiegewinnung zu einer gemischt aerob-anaeroben Phase. Durch vermehrten Anfall von Laktat kommt es zu einer Steigerung der Ventilation.

Der O_2 Puls unter maximaler Belastung (in ml/min/HF) beschreibt das Verhältnis der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2) zu der Herzfrequenz. Ein niedriger O_2 Puls spiegelt meist ein erniedrigtes Schlagvolumen wider, was auf eine eingeschränkte Herzfunktion hindeutet (72).

Aus dem V_e und der VCO_2 lässt sich der V_e/VCO_2 -Slope berechnen. Er ist ebenfalls ein Parameter für die Atemeffizienz und gibt die Steigerung der Ventilation im Verhältnis zum ansteigenden pCO_2 an. Die Steigung wird vom Beginn der Untersuchung bis zum Zeitpunkt der respiratorischen Kompensation der beginnenden Laktatazidose bestimmt. Ab diesem Zeitpunkt wird die Ventilationssteigerung hauptsächlich von einer metabolischen Azidose aufgrund des vermehrten Laktatanfalles und nicht mehr durch ansteigendes pCO_2 getrieben (57).

Die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz ($AaDO_2$ in mmHg) ist die Differenz der O_2 -Partialdrücke zwischen den Alveolen und dem arteriellen Blut. Sie dient der Beurteilung des alveolo-kapillären Gasaustausches. Erhöhte $AaDO_2$ -Werte bilden eine Störung des Gasaustausches zwischen Alveolen und Kapillaren ab (73).

Der Totraumquotient gibt das Verhältnis von Totraumvolumen zu Tidalvolumen an (V_d/V_t in %). Unter physiologischen Bedingungen beträgt dieser 30 %, woraus eine alveoläre Ventilation von 70% folgt. Eine Steigerung des V_d/V_t weist auf eine Minderung der alveolären Perfusion bei weiterhin bestehender Ventilation hin (73). Der V_d/V_t wird häufig in Prozent des Sollwertes angegeben, welcher bereits an Alter, Geschlecht und Körpergröße angepasst wurde (74).

Bei Patienten mit präkapillärer PH zeigt sich unter anderem eine Steigerung der VE/VCO_2 , der V_e/VCO_2 Slope, des V_d/V_t sowie eine verminderte VO_2 max. und ein reduzierter O_2 Puls (5, 55, 75, 76).

In zahlreichen Studien konnte eine Assoziation von Leistungsparametern der Spiroergometrie mit der Mortalität und Morbidität demonstriert werden. Häufig genutzt und belegt sind der prädiktive Wert von VO_2 max. sowie von V_e/VCO_2 Slope (55, 64, 75, 77–79).

2.5.4 Lungenfunktionstestung

Typische Symptome bei Patienten mit präkapillärer PH sind Dyspnoe und verminderte Belastungsfähigkeit. Durch die Lungenfunktionstestung wird die ventilatorische Limitation bei PH-Patienten beurteilt. Die ESC/ERS-Leitlinien empfehlen zum Diagnosezeitpunkt eine

Lungenfunktionstestung (5). Sie wird zudem für die korrekte Einordnung in das Klassifikationssystem der PH benötigt.

Die Testung umfasst eine Spirometrie, in der Lungen- und Atemvolumen mit Messung der Luftflussgeschwindigkeit ermittelt werden. Mithilfe der Bodyplethysmographie werden über die Spirometrie hinaus Atemwiderstand, Residualvolumen und totale Lungenkapazität bestimmt (73).

Besondere Bedeutung in der präkapillären PH hat die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), welche mittels Einatemzug-Methode (Single-Breath-Methode) bestimmt werden kann. Die DLCO zeigt Veränderungen in der Diffusionsstrecke oder Fläche.

Der Sauerstoffpartialdruck (paO_2) wird mittels Kapillarblut ermittelt und kann in Ruhe und bei Belastung, beispielsweise in Kombination mit der Belastung nach Spiroergometrie, bestimmt werden.

Typische Veränderungen bei präkapillärer PH sind verminderte Lungenvolumina (80, 81) und eine verminderte DLCO (81). Durch alveoläre Hyperventilation ist der pO_2 in Ruhe häufig normal, wohingegen der pCO_2 durch vermehrte Abatmung vermindert ist (82, 83).

Prognosestudien zu Lungenfunktionstestungen zeigen DLCO als unabhängigen Prädiktor für die Mortalität in PAH, wobei eine erniedrigte DLCO auf eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit hindeutet. Der paO_2 in Ruhe und unter Belastung sind ebenfalls mit dem Überleben der Patienten mit präkapillärer PH assoziiert, auch nachdem zahlreiche Confounder wie Alter, Geschlecht und BMI ausgeschlossen wurden (82). Niedrige paO_2 -Werte sind dementsprechend mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

2.5.5 Multiparameter-Risikostratifizierung

Mithilfe der erhobenen Parameter empfehlen die ESC/ERS-Leitlinien, eine Risikostratifizierung zum Diagnosezeitpunkt und anschließend in regelmäßigen Abständen durchzuführen. Hierdurch kann der Therapieerfolg bestimmt und die Notwendigkeit einer Therapieeskalation erkannt werden.

Zur Durchführung dieser Risikostratifizierung bietet die ESC/ERS-Leitlinie von 2015 verschiedene Parameter mit Referenzwerten aus dem klinischen, hämodynamischen und funktionalen Bereich an. Die Referenzwerte ermöglichen für jeden Parameter eine Einteilung in drei Risikogruppen, die jeweils ein geringes, intermediäres oder hohes Risiko darstellen, innerhalb eines Jahres zu versterben. Ziel dieses Vorgehens ist, eine Einordnung möglichst vieler Parameter in die Geringes-Risiko-Gruppe zu erreichen (5) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Risikostratifizierung für die präkapilläre PH modifiziert nach den ESC/ERS-Leitlinien 2015 (5)

Prognoseparameter	Geringes Risiko < 5%	Intermediäres Risiko 5–10%	Hohes Risiko >10%
Klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz	Nicht vorliegend	Nicht vorliegend	Vorliegend
Progression der Symptome	Nein	Langsam	Schnell
Synkopen	Nein	Gelegentlich	Wiederholt
WHO-Funktionsklasse	I, II	III	IV
6-Minuten-Geh-Test	> 440 m	165–440 m	< 165 m
VO ₂ max.	> 15 ml/min/kg	11–15 ml/min/kg	< 11 ml/min/kg
Ve/VCO ₂ Slope	< 36	36–44,9	≥ 45
NT-proBNP	< 300 pg/ml	300–1400 pg/ml	> 1400 pg/ml
Rechts-Atriale Fläche	< 18 cm ²	18–26 cm ²	> 26 cm ²
Rechts-atrialer Druck	< 8 mmHg	8 - 14 mmHg	> 14 mmHg
Herzindex	≥ 2,5 l/min/ m ²	2,0 – 2,4 l/min/ m ²	< 2,0 l/min/ m ²
Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung	> 65%	60 – 65 %	< 60%

Die Gruppeneinteilung gibt die geschätzte 1-Jahres-Mortalität für die präkapillären PH wieder. VO₂ max.: Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung; Ve/VCO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff

Die Referenzwerte wurden zunächst anhand von Expertenmeinungen festgelegt und erst in den letzten Jahren durch größere Registerstudien in Europa und den USA statistisch validiert (5, 13, 14, 84).

Hoeper et al. verwendeten eine verkürzte Form der Risikostratifizierung mit der WHO-Funktionsklasse, dem 6MGT, NT-proBNP, mRAP, CI und der SvO₂. Das Patientenkollektiv bestand aus PAH-Patienten des internationalen COMPERA-Registers (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) für Patienten in Europa mit PH (84, 85). Eine besonders starke Korrelation mit der Mortalität konnte für die WHO-Funktionsklasse, den 6MGT, NT-proBNP und SvO₂ gezeigt werden.

Eine französische Registerstudie mit 1017 Patienten beschränkte sich auf nur vier Parameter für eine Risikoevaluation zum Diagnosezeitpunkt: Die WHO-Funktionsklasse, 6MGT, mRAP und CI. Eine deutliche Verbesserung der Prognoseeinschätzung konnte in den Nachfolgeuntersuchungen mit der Hinzunahme von NT-proBNP erreicht werden (14).

Einen anderen Ansatz verfolgten Benza et al. mit der Entwicklung eines Risiko-Scores anhand des Patientenkollektivs aus dem REVEAL-Register (Registry to Evaluate Early AND Long-term PAH Disease Management), für PAH-Patienten aus den Vereinigten Staaten. Der sogenannte REVEAL-Score umfasst zusätzlich zu hämodynamischen Parametern auch demographische Parameter wie Alter und Geschlecht sowie Untergruppen der PAH zur Berechnung eines Risiko-Scores (13).

Anders als bei Patienten mit PAH hängt die Prognose der CTEPH-Patienten maßgeblich von der Operabilität ab. Ca. 50 % der Patienten mit CTEPH können mithilfe einer pulmonalen Endarteriektomie kurativ behandelt werden (86). Diese zeigen nach dem operativen Eingriff häufig eine deutliche Besserung der Symptomatik sowie im Verlauf eine verminderte Mortalität. Für Patienten, welche nicht operabel sind, hat häufig eine distale Vaskulopathie einen großen Anteil am Gesamt-PVR (30). Um diesen Patienten dennoch eine Therapie zu ermöglichen, werden sie in Anlehnung an Patienten mit PAH behandelt (45). Delcroix et al. konnten zeigen, dass bei nicht-operablen CTEPH-Patienten eine

Risikostratifizierung nach Vorbild der PAH-Risikostratifizierung eine adäquate Prognoseeinschätzung ermöglicht (87).

Zusammenfassend wurde wissenschaftlich umfassend bestätigt, dass Parameter aus ESC/ERS-Leitlinien etablierte Prognoseparameter darstellen.

Ein häufig bestimmter Parameter mit starkem prädiktivem Wert für Morbidität und Mortalität in der präkapillären PH ist das NT-proBNP. Es wird sowohl in den Leitlinien als auch in den neuesten Risiko-Scores verwendet und ermöglicht eine Einschätzung der Rechtsherzfunktion. Da das NT-proBNP als Prognoseparameter zentraler Bestandteil der Zielsetzung dieser Arbeit ist, wird diesem nachfolgend ein eigenes Kapitel gewidmet. Hierin wird das NT-proBNP zunächst näher definiert und auf Geschlechts- und Altersunterschiede eingegangen, bevor in Kapitel 3.3 die Relevanz von NT-proBNP in der PAH näher herausgearbeitet und zum Abschluss des Kapitels der Anstieg von NT-proBNP unter Belastung beleuchtet wird.

3 NT-proBNP

3.1 Definition und Physiologie

Das NT-proBNP zählt zu den natriuretischen Peptiden, welche ihren Ursprung in den Kardiomyozyten haben (88). Es entsteht bei der intrazellulären enzymatischen Spaltung von proBNP zu dem biologisch aktiven BNP und dem inaktiven NT-proBNP. Die Produkte werden in äquimolarer Menge freigesetzt (89). Die Freisetzung geschieht sowohl durch eine basale Sekretion aus Granula sowie mittels stimulierter Freisetzung aus neu synthetisiertem Hormon und gespeichertem Hormon (88). Stimuli für die Freisetzung sind die Dehnung der Kardiomyozyten, zum Beispiel im Rahmen einer vermehrten Volumenzunahme, und die Druckzunahme der Ventrikel durch Neurohormone oder durch Zytokine (90).

Die Wirkungsweisen des BNP sind vielseitig. Es bewirkt eine Regulierung des Blutdrucks, des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens sowie der Zellproliferation mit antiproliferativen Eigenschaften. BNP spielt ebenfalls eine Rolle in inflammatorischen Prozessen und im Lipid-Metabolismus.

NT-proBNP hat als inaktiver Metabolit im Blut eine Halbwertszeit zwischen 60 und 120 Minuten und weist eine höhere Probenstabilität außerhalb des Körpers auf. Deshalb wird NT-proBNP vermehrt als Surrogatparameter für BNP genutzt (91, 92).

Das NT-proBNP wird renal ausgeschieden, somit ist der Blutplasmaspiegel von der Nierentätigkeit abhängig (93).

Das NT-proBNP ist in der kardialen Diagnostik stark verbreitet, jedoch ist eine hohe Varianz des NT-proBNP-Wertes bei Erkrankungen des linken Herzens bekannt (94–97). Im folgenden Kapitel wird daher auf bekannte geschlechtsspezifische und altersspezifische Unterschiede des NT-proBNP eingegangen.

3.2 Unterschiede der NT-proBNP-Werte nach Alter und Geschlecht

Luchner et al. konnten anhand einer Kohorte von 1005 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren einen Anstieg des NT-proBNP-Wertes bei Männern und Frauen zeigen. Zunehmendes Alter war unabhängig von Geschlecht und kardialen Parametern der stärkste Prädiktor für ein erhöhtes NT-proBNP (98). Dies bestätigte die Erkenntnisse von Raymond et al., welche bereits 2003 in einer zufällig ausgewählten Kohorte von 600 Frauen und Männern in Dänemark einen positiven Einfluss des Alters auf den NT-proBNP-Wert fanden (99). Als ursächlich identifizierten sie eine Zunahme der Myokardmasse im Alter durch Hypertrophie und kammerspezifische Veränderungen, jedoch auch durch eine verminderte Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion (98, 99). Starke Prädiktoren

für ein erhöhtes NT-proBNP nach 10 Jahren sind Myokardinfarkte, der Beginn einer Betablocker-Therapie sowie erhöhte kardiale Marker (98).

Ähnlich wie das Alter spielt auch das Geschlecht eine Rolle bei der Höhe des NT-proBNP-Wertes. Weibliches Geschlecht ist häufig mit höheren NT-proBNP-Werten assoziiert (16, 96). Das NT-proBNP stieg bei Frauen im Alter stärker an als bei Männern (98). Luchner et al. konnten weibliches Geschlecht als Prädiktor für ein erhöhtes NT-proBNP identifizieren. Die physiologischen Ursachen für diese Unterschiede sind bislang nicht vollständig geklärt. Vermutet werden hormonelle Einflüsse auf die Genexpression des proBNP in Myozyten. Weibliche Sexualhormone, vorrangig Östrogen, stimulieren die endokrine Funktion des Herzens und führen zu einer vermehrten Ausschüttung von BNP und NT-proBNP. Androgene zeigen hingegen einen inhibitorischen Effekt auf das natriuretische Peptidsystem (94, 97).

Über Altersgrenzen und Geschlecht hinweg konnte ein enger Zusammenhang zwischen kardialen Strukturen und der Höhe des NT-proBNP-Wertes ermittelt werden (23). Das NT-proBNP ist ein sensibler Indikator für akute kardiale Belastung sowie langfristig entstehendes atriales und ventrikuläres Remodeling. Er wird sowohl für Erkrankungen des linken als auch des rechten Herzens verwendet (98, 100).

Trotz bekannten allgemeinen geschlechts- und altersspezifischen Unterschieden des NT-proBNP wurden diese demographischen Einflüsse auf das NT-proBNP im spezifischen Forschungsgebiet der präkapillären PH bislang nur unzureichend erforscht.

3.3 NT-proBNP als etablierter Marker in der präkapillären pulmonalen Hypertonie

Das NT-proBNP spiegelt in der präkapillären PH die Funktion des rechten Ventrikels wider (101). Unter physiologischen Voraussetzungen bestimmen die Kardiomyozyten des linken Ventrikels vorrangig die Höhe des NT-proBNP-Wertes (91). Bei Patienten mit präkapillärer PH schüttet jedoch der rechte Ventrikel aufgrund der vermehrten Belastung und der damit verbundenen Hypertrophie vermehrt NT-proBNP aus. Der NT-proBNP-Wert korreliert mit rechtsventrikulären hämodynamischen Parametern (102).

Gan et al. prüften den Zusammenhang zwischen NT-proBNP und rechtsventrikulärer Struktur und systolischer Funktion bei Patienten mit präkapillärer PH über einen mittleren Zeitraum von zehn Monaten. Die Veränderungen des rechten Ventrikels waren eng mit Veränderungen des NT-proBNP korreliert. NT-proBNP spiegelte demnach auch im Verlauf Veränderungen in der Struktur und Funktion des rechten Ventrikels in der präkapillären PH wider (103, 104).

Auch zwischen funktionellen, hämodynamischen und klinischen Parametern der Krankheitsschwere und dem NT-proBNP-Wert demonstrierten zahlreiche Studien eine starke Korrelation (18, 19, 104–106).

Als Prädiktor für eine klinische Verschlechterung und Morbidität eignete sich das NT-proBNP in Studien mit PAH- und CTEPH-Patienten sehr gut (17). Eine Metaanalyse von fünf Studien über die PAH zeigte eine erhöhte Mortalität im Verlauf abhängig vom NT-proBNP-Wert zum Diagnosezeitpunkt. Auch stieg die Mortalität an, wenn es im klinischen Verlauf zu einer Zunahme des NT-proBNP-Wertes kam (71).

Geschlechts- und altersabhängige Unterschiede der NT-proBNP-Werte in der präkapillären PH wurden bislang nur vereinzelt analysiert. Leuchte et al. stellten in ihrer Kohorte von 118 Patienten mit präkapillärer PH keine Korrelation zwischen Alter und Höhe der NT-proBNP-Werte fest (107). Chin et al. fanden hingegen eine Korrelation zwischen jungem Alter und niedrigem NT-proBNP in einer Kohorte von PAH-Patienten unter Therapie (19).

Untersuchungen zu Unterschieden der NT-proBNP-Werte zwischen PAH- und CTEPH-Patienten beschränken sich auf wenige Studien. Andreassen et al. und Fijalkowska et al. zeigten höhere NT-proBNP Werte bei PAH-Patienten als bei Patienten mit CTEPH. Hier wurde jedoch nicht auf Signifikanz getestet (18, 104).

3.4 Anstieg des NT-proBNP-Wertes unter körperlicher Belastung

Ein Hauptstimulus der NT-proBNP-Freisetzung ist ein Dehnungsreiz der Kardiomyozyten (88). Unter körperlicher Belastung kommt es physiologisch aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs der Skelettmuskulatur zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens (25). Dies führt zu einer gesteigerten kardialen Belastung mit vermehrtem Druck und Dehnung der Ventrikel (108). Daher setzten sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Frage auseinander, ob es zu einem Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung kommt (109, 110). Zudem wurde der Frage nachgegangen, ob es sich bei dem Anstieg des NT-proBNP-Wertes um ein Zeichen der kardialen Kompensation oder um einen Hinweis für eine akute Myokardschädigung handelt.

Das NT-proBNP ist bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen in Ruhe in der Regel nicht erhöht, steigt unter körperliche Belastung jedoch signifikant an, teils bis über die oberen Referenzwerte hinaus (110). Der Anstieg des NT-proBNP-Wertes findet allerdings ohne Anstieg kardialer Troponine statt und wurde somit nicht als Zeichen einer Myokardschädigung gesehen, sondern im Gegenteil mit zytoprotektiven und wachstumsregulierenden Mechanismen in Verbindung gebracht (111). Auch Scharhag et al. beobachteten einen Anstieg des NT-proBNP-Wertes nach körperlicher Belastung, ebenfalls ohne Zeichen von Myokardschäden in der Echokardiographie oder der Magnetresonanztomographie mit kardialen Troponinwerten im Normbereich (25). Eine Übersichtsarbeit von Hamasaki et al. zeigt, dass dieser Effekt in verschiedenen Studien mit gesunden Personen wiederholt bestätigt werden konnte (110).

Untersuchungen an Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, wie der koronaren Herzkrankheit, zeigen häufig erhöhte Ruhewerte des NT-proBNP im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (24, 112). Unter körperlicher Belastung kam es auch hier zu einem Anstieg des NT-proBNP-Wertes. Im Gegensatz zu gesunden Studienteilnehmern ergaben mehrere Studien eine Korrelation zwischen dem Anstieg des NT-proBNP-Wertes und einer Myokardischämie (113, 114). Yeo et al. bestätigten diese Ergebnisse in einer Studie mit 74 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und 21 Kontrollpersonen (112). Es zeigten sich signifikant höhere Anstiege des NT-proBNP-Wertes nach Belastung bei Patienten mit Myokardischämie als bei Patienten ohne Hinweis auf Myokardischämie. In 60 Belastungsechokardiographien demonstrierten Bergeron et al. einen klaren Zusammenhang zwischen dem BNP-Wert unter Belastung und einer Myokardschädigung (115).

Ein Anstieg des NT-proBNP konnte somit sowohl bei gesunden Personen als auch bei Personen mit linkskardialer Vorerkrankung unter körperlicher Belastung bestätigt werden. Da NT-proBNP in Ruhe auch bei Erkrankungen des linken Herzens ein Prädiktor für die Prognose ist, folgte daraus die Frage, ob der Anstieg des NT-proBNP-Wertes auf Belastung bei Patienten mit Erkrankungen des linken Herzens mit der Krankheitsschwere korreliert und mit der Prognose assoziiert ist. Dies konnte in Studien für Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose, mit Herzinsuffizienz und mit asymptomatischer degenerativer Mitralklappeninsuffizienz bestätigt werden (24, 109, 116). Die Höhe des Anstieges sowie der NT-proBNP-Wert unter Belastung korrelierten mit dem NT-proBNP-Wert in Ruhe. Beide waren jedoch auch unabhängig von NT-proBNP in Ruhe ein Prädiktor für klinische Verschlechterung und Mortalität (24, 109, 116).

Nach unserer Literaturrecherche beschäftigten sich bisher nur zwei Studien mit kleinem Patientenkollektiv mit dem Anstieg des NT-proBNP unter Belastung bei pathologischen Veränderungen des rechten Ventrikels, wie es in der präkapillären PH der Fall ist. Hier ergaben sich

widersprüchliche Ergebnisse. Völkers et al. zeigten keinen signifikanten Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung, während die NT-proBNP-Werte bei 20 Patienten in der Studie von Grachtrup et al. auf körperliche Belastung im Rahmen des 6MGT anstiegen (26, 27).

4 Zielsetzung dieser Arbeit

In der bisherigen Forschung konnten geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in der Inzidenz, Pathophysiologie und Prognose der präkapillären PH identifiziert werden (20, 21, 49, 117). Zudem wurden Einflüsse durch Alter und Geschlecht auf den NT-proBNP-Wert bei Gesunden und bei Patienten mit Erkrankungen des linken Herzens bestätigt (22, 95). In der präkapillären PH wurde ein klarer Zusammenhang zwischen der Höhe des NT-proBNP-Wertes und der Krankheitsschwere gezeigt (18, 19, 108).

Trotz dieser bekannten Unterschiede gibt es nach unserem Wissen bislang keine Studien, welche den Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Zusammenhang von NT-proBNP und der Krankheitsschwere in der präkapillären PH prüfen.

PAH und CTEPH sind beides Untergruppen der präkapillären PH und Studien konnten für beide Untergruppen eine Korrelation des NT-proBNP mit der Krankheitsschwere zeigen (104, 105, 118). Ob dieser Zusammenhang jedoch in beiden Gruppen gleich stark ist oder ob es Unterschiede gibt, wurde bislang nicht untersucht.

Somit lautet die erste zentrale Fragestellung dieser Arbeit, ob demographische Faktoren und die PH-Untergruppe den Zusammenhang des NT-proBNP mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern in der präkapillären pulmonalen Hypertonie beeinflussen.

Zur Beantwortung der Frage stellen wir – abgeleitet aus dem aktuellen Stand der Literatur – folgende Forschungshypothesen für Patienten mit präkapillärer PH auf:

H_{1a} Die Höhe des NT-proBNP-Wertes unterscheidet sich bei Frauen und Männern.

H_{1b} Der NT-proBNP-Wert korreliert bei Männern und Frauen unterschiedlich stark mit der Krankheitsschwere.

H_{2a} Die NT-proBNP-Werte bei Patienten ≤65 Jahre und Patienten >65 Jahre sind unterschiedlich hoch.

H_{2b} Der NT-proBNP-Wert korreliert bei Patienten ≤65 Jahre und Patienten >65 Jahre unterschiedlich stark mit der Krankheitsschwere.

H_{3a} Die NT-proBNP-Werte bei Patienten mit CTEPH und bei Patienten mit PAH sind unterschiedlich hoch.

H_{3b} Der NT-proBNP-Wert korreliert bei Patienten mit CTEPH und bei Patienten mit PAH unterschiedlich stark mit der Krankheitsschwere.

In der aktuellen Forschung besteht ein Konsens über die wichtige Rolle des rechten Ventrikels in der präkapillären PH. Eine progrediente Rechtsherzbelastung führt zu erhöhter Morbidität und Mortalität (5). Auch die Assoziation des NT-proBNP zur Rechtsherzbelastung und seine wichtige Rolle als Prädiktor für die Mortalität in der präkapillären PH wurden in den letzten Jahren umfänglich erforscht (119). Studien an Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen zeigten einen Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung (112). Für Erkrankungen des linken Herzens wurde der Anstieg des NT-proBNP als Prädiktor für erhöhte Mortalität identifiziert (24, 109).

Zum Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung bei Patienten mit präkapillärer PH gibt es jedoch zum jetzigen Stand nur wenige Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen. Daher beschäftigt sich der zweite Teil dieser Arbeit mit der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP-Wert nach körperlicher Belastung mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern in der präkapillären PH gibt und ob dieser zu einer besseren Einschätzung der Krankheitsschwere beitragen kann.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden analog zu Teil 1 folgende Forschungshypothesen zu Patienten mit präkapillärer PH aufgestellt:

H_{4a} Die Höhe des NT-proBNP-Wertes verändert sich unter körperlicher Belastung.

H_{4b} Der NT-proBNP-Wert unter körperlicher Belastung korreliert mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern.

H_{4c} Δ NT-proBNP [(NT-proBNP nach Belastung) – (NT-proBNP in Ruhe)] korreliert unter körperlicher Belastung mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern.

H_{4d} Der NT-proBNP-Wert unter körperlicher Belastung und der NT-proBNP-Wert in Ruhe korrelieren unterschiedlich stark mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern.

5 Methodik

5.1 Studiendesign

Um die beschriebenen Fragestellungen zu untersuchen, wurde eine Studie am Universitätsklinikum Augsburg durchgeführt. Von August 2009 bis März 2016 konnten 75 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Alle Patienten litten entweder an einer PAH oder an einer CTEPH. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung waren alle Probanden therapie-naiv. Innerhalb von drei aufeinanderfolgenden Tagen erhielt jeder Patient eine RHK-Untersuchung, einen 6MGT sowie eine Lungenfunktionsuntersuchung. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet.

Ausschlusskriterien für die Rekrutierung waren Symptome eines akuten Rechtsherzversagens sowie eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit Serumkreatininwerten über 1.3 mg/dl oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 50 ml/min/1.73 m². Auch Patienten mit angeborenen Herzfehlern wurden ausgeschlossen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikum Augsburgs genehmigt (Projektnummer BKF-2016-04).

5.2 Untersuchungsmethoden

5.2.1 Rechtsherzkatheter

Ein RHK wurde bei allen Patienten zum Diagnosezeitpunkt durchgeführt. Für die Untersuchung wurde ein 4-lumiger Thermodilutionskatheter (7.5 F „S“ Tip Swan-Ganz Katheter, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) durch die rechte oder linke Femoralvene in liegender Position eingeführt und durch die Pulmonalarterie bis in die pulmonal-kapilläre Wedge-Position eingeschwenkt. Die Lage des Katheters wurde unter Durchleuchtung und anhand der Druckwellenform kontrolliert. Gemessen wurden die Herzfrequenz, der mRAP, der mPAP, sowie der PCWP. Die Sauerstoffsättigung wurde in folgenden Positionen gemessen: Pulmonalkapillär, in den Pulmonalarterien und rechts-atrial (ABL 725, Radiometer, Copenhagen, Denmark).

Das Herzzeitvolumen wurde mittels Thermodilution bestimmt. Hierfür erfolgte nach Platzierung des Katheters die Injektion von 10 ml einer kalten, physiologischen Kochsalzlösung aus dem proximalen Lumen des Katheters. Der erste Thermistor maß die Temperatur der Injektion direkt hinter dem Austrittsort der Flüssigkeit. Ein zweiter distaler Thermistor registrierte den Temperaturunterschied in der Pulmonalarterie. Das Herzzeitvolumen wurde aus der Temperaturdifferenz mithilfe eines Computer-Systems berechnet (Com-2, Cardiac Output Computer, Edwards Lifesciences, Irvine, USA). Aus drei durchgeführten Messungen wurde jeweils der Mittelwert des Herzzeitvolumens errechnet, sofern die Volatilität der Messwerte weniger als 10 % betrug.

Der PVR wurde mithilfe der Standardformel $[PVR = (mPAP-PCWP)/HZV]$ berechnet. Der CI wurde aus dem Quotienten von Herzzeitvolumen und Körperoberfläche gebildet.

5.2.2 6-Minuten-Geh-Test

Bei diesem Ausdauerstest auf ebenem Terrain sollten die Patienten innerhalb von sechs Minuten möglichst weit laufen. Die Geschwindigkeit wurde von den Patienten selbst bestimmt und durfte variiert werden. Pausen waren erlaubt und wurden im Untersuchungsbogen notiert. Die zurückgelegte Strecke sowie das Verhältnis zwischen Strecke und alters- und geschlechtsspezifischer Norm (6MGT%) wurden erfasst. Direkt nach der Untersuchung gaben die Patienten den Grad der Erschöpfung auf der Borg-Skala an (68, 120, 121).

5.2.3 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wurde anhand eines standardisierten Protokolls auf einem elektromagnetisch gebremsten Spiroergometer (ViaSprint 150 p, Ergoline, Germany) durchgeführt (122). Die Belastung wurde kontinuierlich um 5-15 Watt/Minute erhöht, bis die Patienten aufgrund zunehmender Symptome keine weitere Belastung tolerierten. Eine kapilläre Blutgasanalyse wurde sowohl zu Beginn der Untersuchung als auch während der maximalen Belastung durchgeführt. Daraus wurde der paO_2 sowohl in Ruhe (paO_2 in Ruhe) als auch während Belastung (pO_2 bei Belastung) bestimmt. Es fand eine kontinuierliche Herzfrequenzkontrolle statt, eine nicht-invasive Blutdruckmessung wurde alle zwei Minuten durchgeführt. Die maximale erreichte Belastung in Watt wurde dokumentiert. Die VO_2 max. wurde als Mittelwert der letzten 15 Sekunden während maximaler Belastung angegeben. Zudem notierten wir die VCO_2 sowie die Ve .

Die Atemgasmessungen wurden in der „breath by breath-Technik“ mit einer Gesichtsmaske bestimmt (V_{max} spectra 229 D, Sensor Medics, USA). Die AT wurde zu dem Zeitpunkt bestimmt, als das Ve/VO_2 weiterhin anstieg, während das Ve/VCO_2 abfiel oder stagnierte.

Der O_2 Puls wurde als Quotient der maximalen VO_2 und der Herzfrequenz berechnet. Die $AaDO_2$ wurde als Differenz zwischen Sauerstoffpartialdruck der Atemluft in den Alveolen und im Blut während maximaler Belastung angegeben. Der Vd/Vt wurde berechnet wie durch Wassermann et al. beschrieben (122). Der Ve/VCO_2 Slope wurde als Steigung der Regressionsgeraden vom Beginn der Untersuchung bis zum Punkt der respiratorischen Kompensation bestimmt. Dieser ist erreicht, wenn die anaerobe Energiebereitstellung überwiegt und die Ventilation durch die zunehmende metabolische Azidose gesteigert wird, während das endtidale CO_2 abnimmt.

5.2.4 Lungenfunktionstestung

Die Lungenfunktionstestung bestand aus einer Spirometrie, einer Bodyplethysmographie und der Messung der DLCO, welche mithilfe der Einatemzugmethode bestimmt wurde (Master Screen Body and MS-PFT, Jaeger, Cardinal Health, USA). Es wurden unter anderem die forcierte Vitalkapazität, die totale Lungenkapazität und die Einsekundenkapazität gemessen. Eine Blutgasanalyse (ABL 725, Radiometer, Copenhagen, Denmark) wurde durch kapillarisiertes Blut aus dem Ohrläppchen bei Raumluft und ohne zusätzliche Sauerstoffgabe bestimmt.

5.2.5 NT-proBNP-Messung

Das NT-proBNP wurde vor (NT-proBNP in Ruhe) und unmittelbar nach maximaler Auslastung (NT-proBNP unter Belastung) im Rahmen der Spiroergometrie bestimmt. Die Messung wurde an Kapillarblut vorgenommen, welches aus dem Ohrläppchen der Patienten entnommen wurde. Zur Bestimmung des NT-proBNP-Spiegels wurde ein „one-step sandwich chemiluminescent immunoassay“ genutzt (Dimension Vista System, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, USA). Erhöhte Werte für NT-proBNP wurden bei Patienten <75 Jahre ab 125 pg/ml und bei Patienten >75 Jahre ab 450 pg/ml angenommen. Um eine Über- oder Unterschätzung der NT-proBNP-Werte zu vermeiden, wurde zusätzlich das NT-proBNP im Verhältnis zum Normwert angegeben:

$$NT\text{-}proBNP\ Ratio = (NT\text{-}proBNP\ in\ Ruhe) / (NT\text{-}proBNP\ Referenzwert)$$

Der absolute Anstieg des NT-proBNP Wertes wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\Delta NT\text{-}proBNP = (NT\text{-}proBNP\ nach\ Belastung) - (NT\text{-}proBNP\ in\ Ruhe)$$

5.3 Statistische Methoden

Die Auswertung des Datensatzes erfolgte mit dem statistischen Programmpaket SPSS Statistics 28.0 (IBM, 2021).

Zunächst wurden die Variablen mit dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Parameter wurden als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Für nicht-normalverteilte Parameter erfolgte die Angabe des Medians mit Minimum und Maximum. Nominalskalierte Variablen wurden in Prozent des Gesamten angegeben.

Das Signifikanzniveau für alle durchgeführten statistischen Tests betrug $p=0.05$. Hochsignifikante Werte wurden bei $p<0.01$ angenommen, schwach signifikante Werte wurden für p -Werte zwischen 0.05 bis 0.1 bestimmt. Keine Signifikanz wurde bei p -Werten >0.1 angenommen (123).

Normalverteilte Parameter wurden mittels T-Test auf Mittelwertunterschiede getestet. Zur Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte der Levene-Test (124).

Die Gruppenvergleiche der NT-proBNP-Werte wurden aufgrund fehlender Normalverteilung mittels Mann-Whitney-Test für unabhängige Variablen untersucht. Widergegeben wurde der mittlere Rang (MR), U-Wert, Z-Wert und das Signifikanzniveau als p -Wert (124).

Die Prüfung der Zusammenhänge von NT-proBNP-Werten und weiteren Parametern erfolgte bei nichtnormalverteilten Merkmalen mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten (125). Der Korrelationskoeffizient r kann Werte von -1 bis 1 annehmen, wobei ein Wert nahe 1 oder -1 auf einen starken Zusammenhang hinweist und ein Wert nahe 0 einen schwachen Zusammenhang nahelegt. Nach den von Ellis abgewandelten Referenzwerten von Cohen wurde ein Korrelationskoeffizient von $|r|= 0.1$ bis 0.3 als schwache Korrelation gewertet, eine mittelstarke Korrelation für $|r|= 0.3$ bis 0.5 angegeben und eine starke Korrelation ab $|r|=0.5$ angenommen (126). Es wurde zweiseitig auf Signifikanz getestet.

Für die Gruppenvergleiche (Alter, Geschlecht, PH-Untergruppe) werden die Korrelationskoeffizienten aus der Korrelation des NT-proBNP mit den Prognoseparametern verglichen.

Hierzu erfolgte zunächst die Transformation der Korrelationskoeffizienten r in Z-Werte:

$$Z = \frac{1}{2} \cdot \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)$$

Anschließend erfolgte die Berechnung des Z-Wertes in Bezug auf den Unterschied der Korrelationskoeffizienten der beiden Gruppen mittels folgender Formel:

$$\hat{Z} = \frac{|z_1 - z_2|}{\sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}}}$$

Ein \hat{Z} Wert größer 1.96 deutet auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten hin. In einer anschließenden Signifikanztestung wurde erneut der p-Wert ermittelt (127).

Zur Prüfung des Anstieges des NT-proBNP unter Belastung erfolgte neben einem deskriptiven Vergleich bei verbundenen Daten die Untersuchung auf Unterschiede mittels Wilcoxon-Rangtest (124). Neben dem Signifikanzniveau wurden Rangbildung und Bindungen geprüft. Negative Ränge beschreiben kleinere NT-proBNP-Werte unter Belastung als in Ruhe, während positive Ränge einen höheren NT-proBNP-Wert unter Belastung als in Ruhe angeben. Bindungen beschrieben gleichbleibende NT-proBNP-Werte unter Belastung und in Ruhe.

Zur Prüfung des Einflusses unabhängiger Variablen auf Δ NT-proBNP führten wir eine multiple lineare Regressionsanalyse durch. Als unabhängige Variablen wurden jene Parameter aus der Risikostratifizierung der ESC/ERS-Leitlinie sowie demographische Parameter verwendet (5).

Aufgrund fehlender Normalverteilung wurde für die Modellierung eine Logarithmierung der NT-proBNP-Werte vorgenommen (NT-proBNP – Log). Eine Autokorrelation wurde mittels Durbin-Watson-Test ausgeschlossen. Die Kollinearitätsstatistik zeigte eine fehlende Multikollinearität. Die Signifikanz des Gesamtmodelles wurde mittels ANOVA überprüft (124).

Das Bestimmtheitsmaß R^2 gibt in der Regressionsanalyse an, wie gut das Modell die Ausprägung der abhängigen Variable erklären kann. R^2 nimmt Werte von 0-1 an, wobei hohe Werte für einen starken linearen Zusammenhang stehen. Der Regressionskoeffizient β beschreibt die Art des Zusammenhanges zwischen der unabhängigen und der abhängigen Variable. Der p-Wert beschreibt, ob der Einfluss der unabhängigen Variable auf die abhängige Variable signifikant ist.

6 Ergebnisse

6.1 Deskriptive Analyse der Patientenmerkmale

Die Patientenmerkmale sind in Tabelle 3 beschrieben. Es konnten 75 Patienten mit präkapillärer PH in die Studie eingeschlossen werden. Dabei handelt es sich um 40 Frauen und 35 Männer mit einem mittleren Alter von 66 ± 1.6 Jahren. 84% ($n=63$) der Patienten wurden nach der PH-Klassifikation der Gruppe 1 (PAH) zugeordnet und 16% ($n=12$) der Gruppe 4 (CTEPH).

Der NT-proBNP-Wert in Ruhe (Median) lag bei 1492 (38–13538) pg/ml und unter körperlicher Belastung bei 1600 (42–14365) pg/ml. Damit ergab sich ein Anstieg (Δ NT-proBNP) von 71 (0–1160) pg/ml.

Die Patienten legten im 6MGT durchschnittlich 311 ± 15 Meter zurück. Dies entsprach $63 \pm 3\%$ der alters- und geschlechtsadaptierten Norm (6MGT%).

Die hämodynamischen Parameter wurden mittels Rechtsherzkatheter erfasst. Der mPAP betrug 39.0 (20-71) mmHg, das HZV 4.15 (2.00-8.90) l/min und der CI 2.38 ± 0.1 l/min/m². Der mediane PCWP lag bei 9.00 (1.00-15.0) und der mRAP bei 6.0 (1-20) mmHg. Der PVR betrug 7.55 (3.00 – 18.2) WU und die SvO₂ maß 61.0 ± 1.0 %.

Die Lungenfunktion der Patienten ergab eine DLCO von 54.3 ± 2.83 % sowie einen paO₂ von 56.7 ± 1.65 mmHg in Ruhe und von 57.8 ± 1.96 mmHg nach Belastung.

In der Spiroergometrie lag die maximal erreichte Leistung bei durchschnittlich 47 (25-150) Watt. Die VO_2 betrug 945 ± 41 ml/min und im Bezug zum Körpergewicht, VO_2/kg 12.8 ± 0.48 ml/min/kg. Das Ve/VO_2 lag bei 41.1 ± 1.49 und das Ve/VCO_2 bei 47.7 ± 1.71 . Die AT wurde bei 9.00 (4.3-25.4) ml/min/kg ermittelt, der O_2 Puls lag während maximaler Belastung bei 8.20 (3.50 - 16.0) ml/min/HF. Die AaDO_2 betrug 48.6 ± 1.89 mmHg, der Vd/Vt 37.4 ± 2.19 % und Ve/VCO_2 Slope bei 42.2 (14.3-107).

Tabelle 3: Patientenmerkmale des Gesamtkollektivs

Klinisches Profil	
Weiblich / männlich [n (%)]	40 (53.3) / 35 (46.7)
Alter (Jahre)	66.2 ± 1.6
BMI (kg/m ²)	27.0 ± 0.58
PH-Klassifikation: PAH / CTEPH [n (%)]	63 (84) / 12 (16)
NT-proBNP	
NT-proBNP in Ruhe (pg/ml)	1492 (38 - 13538)
NT-proBNP unter Belastung (pg/ml)	1600 (42 - 14365)
NT-proBNP Ratio	6.95 (0.09 - 60.6)
ΔNT-proBNP (pg/ml)	71 (0 - 1160)
6-Minuten-Gehtest	
Distanz (m)	311 ± 15
Distanz in Prozent des Sollwertes/6MGT% (%)	63 ± 3
Pausen (n)	0 (0 – 6)
Punkte auf der Borgskala (1-10)	4 ± 1
Rechtsherzkatheter	
mPAP (mmHg)	39.0 (20-71)
Herzminutenvolumen (l/min)	4.15 (2.00-8.90)
Herzindex (l/min/m ²)	2.38 ± 0.1
PCWP (mmHg)	9.00 (1.00-15.0)
PVR (Wood Einheiten)	7.55 (3.00-18.2)
mRAP (mmHg)	6.00 (1.00-20.0)
SvO ₂ (%)	61.0 ± 1.0
Lungenfunktion	
DLCO (%)	55.0 ± 2.83
PaO ₂ in Ruhe (mmHg)	55.5 (33-90)
PaO ₂ nach Belastung (mmHg)	54.0 (29-97)
Spiroergometrie	
Leistungsfähigkeit (Watt)	47.0 (25 - 150)
VO ₂ (ml/min)	945 ± 41
VO ₂ (ml/min/kg)	12.8 ± 0.48
AT (ml/min/kg)	9.00 (4.3-25.4)
O ₂ Puls nach Belastung (ml/min/Herzschlag)	8.20 (3.50 - 16.0)
Ve (L/min)	52.4 ± 2.3
Ve/VO ₂	41.0 (25.0-77)
Ve/VCO ₂	45.5 (28-87)
AaDO ₂ (mmHg)	48.6 ± 1.89
Vd/Vt (%)	37.4 ± 2.19
Ve/VCO ₂ Slope	42.2 (14.3-107)

Normalverteilte Daten sind als Mittelwert ± SEM angegeben, Nicht-normalverteilte Daten werden als Median (Minimum - Maximum) aufgeführt. Nominalskalierte Daten werden als Anzahl (n) und in Prozent des Gesamtwertes angegeben. BMI: Body-Mass-Index; NT-proBNP: N-terminal Pro Brain Natriuretic peptide; NT-proBNP Ratio: Verhältnis des NT-proBNP in Ruhe zu alters- und geschlechtsadaptiertem NT-proBNP Normwert; ΔNT-proBNP: Anstieg des NT-proBNP unter Belastung; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PCWP: pulmonal kapillärer Verschlussdruck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; mRAP: mittlerer rechts atrialer Druck; SvO₂: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; paO₂: Sauerstoffpartialdruck; VO₂: Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung; AT: Anaerobe Schwelle; O₂ Puls: Sauerstoffpuls; Ve: Atemminutenvolumen unter maximaler Belastung; Ve/VO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff an AT; Ve/VCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid an AT; AaDO₂: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz unter maximaler Belastung; Vd/Vt: Totraumquotient in % des Sollwertes; Ve/VCO₂ Slope: Steigung des Atemminutenvolumens zu der Abgabe des Kohlenstoffdioxids

6.2 Korrelationsanalyse von NT-proBNP in Ruhe, unter Belastung und Δ NT-proBNP mit der Krankheitsschwere

Es folgte die Korrelation der NT-proBNP-Werte in Ruhe, NT-proBNP-Ratio, des NT-proBNP unter Belastung und des Δ NT-proBNP mit den erhobenen Prognoseparametern aus dem 6MGT, dem RHK, der Lungenfunktion und der Spiroergometrie. Die Korrelationskoeffizienten und p-Werte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Das NT-proBNP in Ruhe korreliert hoch signifikant und meist mittelstark mit den funktionellen Parametern des 6MGT und der Spiroergometrie, mit Ausnahme der V_e , hier liegt keine Signifikanz vor. Die hämodynamischen Parameter mPAP, H_{MV}, PVR und SvO₂ sind hochsignifikant und mittelstark mit dem NT-proBNP in Ruhe korreliert. Signifikant und mittelstark korrelieren CI und mRAP mit NT-proBNP in Ruhe. Signifikant, jedoch schwach korrelieren die Lungenfunktionsparameter DLCO und paO₂ in Ruhe mit dem NT-proBNP in Ruhe. Die NT-proBNP-Ratio zeigt vergleichbare Korrelationen mit den unterschiedlichen Prognoseparametern wie das NT-proBNP in Ruhe.

Das NT-proBNP unter Belastung ist ebenfalls hochsignifikant und mittelstark mit den funktionellen Parametern des 6MGT und der Spiroergometrie korreliert. Wie auch NT-proBNP in Ruhe korreliert NT-proBNP unter Belastung hoch signifikant und mittelstark mit mPAP, H_{MV}, PVR und SvO₂. Der CI und das NT-proBNP unter Belastung korrelieren mittelstark und signifikant. Lungenfunktionsparameter korrelieren nur schwach signifikant mit dem NT-proBNP unter Belastung. Es zeigt sich eine signifikante und schwache bis mittelstarke Korrelation des Δ NT-proBNP mit dem 6MGT, dem HZV und dem PVR sowie den Spiroergometrie-Parametern AaDO₂ und dem V_e/VCO_2 Slope.

Sowohl das NT-proBNP unter Belastung als auch das Δ NT-proBNP zeigen signifikante Korrelationen mit Prognoseparametern. Somit werden die Forschungshypothesen H_{4b} (*Der NT-proBNP-Wert unter körperlicher Belastung korreliert mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern*) und H_{4c} (*Δ -NT-proBNP korreliert unter körperlicher Belastung mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern*) bestätigt.

Tabelle 4: Korrelation NT-proBNP in Ruhe, unter Belastung und Δ NT-proBNP mit hämodynamischen, funktionellen und Lungenfunktions-Parametern.

	n	NT-proBNP in Ruhe				NT-proBNP unter Belastung		Δ NT-proBNP	
		Absolut		Ratio		Absolut		Absolut	
		r	p	r	p	r	p	r	p
6 MGT									
Distanz	73	-0.439	<0.001	-0.264	0.024	-0.429	<0.001	-0.245	0.037
% des Sollwertes	73	-0.459	<0.001	-0.382	0.001	-0.452	<0.001	-0.290	0.013
Pausen	75	0.483	<0.001	0.393	<0.001	0.473	<0.001	0.174	0.135
Borgskala	75	0.331	0.004	0.299	0.009	0.325	0.004	0.082	0.482
Hämodynamik									
mPAP	75	0.426	<0.001	0.572	<0.001	0.420	<0.001	0.198	0.089
HZV	74	-0.361	0.002	-0.273	0.018	-0.372	0.001	-0.278	0.017
CI	41	-0.315	0.045	-0.270	0.088	-0.316	0.044	-0.175	0.273
PVR	68	0.487	<0.001	0.571	<0.001	0.491	<0.001	0.323	0.007
mRAP	68	0.244	0.045	0.274	0.024	0.236	0.053	0.149	0.226
SvO ₂	72	-0.524	<0.001	-0.433	<0.001	-0.514	<0.001	-0.221	0.062
Lungenfunktion									
DLCO	53	-0.274	0.047	-0.191	0.170	-0.260	0.060	-0.175	0.211
paO ₂ in Ruhe	75	-0.242	0.037	-0.160	0.170	-0.227	0.051	0.016	0.892
paO ₂ bei Belastung	75	-0.198	0.088	-0.129	0.269	-0.181	0.119	-0.049	0.679
Spiroergometrie									
Watt	75	-0.401	<0.001	-0.242	0.037	-0.385	0.001	-0.082	0.486
VO ₂	75	-0.420	<0.001	-0.262	0.023	-0.408	<0.001	-0.117	0.316
VO ₂ /kg	74	-0.460	<0.001	-0.364	0.001	-0.443	<0.001	-0.166	0.157
AT	59	-0.355	0.006	-0.365	0.004	-0.335	0.010	-0.232	0.077
O ₂ Puls	74	-0.411	<0.001	-0.335	0.004	-0.409	<0.001	-0.149	0.204
Ve	75	0.044	0.708	0.162	0.166	0.060	0.609	0.229	0.048
Ve/VO ₂	60	0.441	<0.001	0.364	0.004	0.431	0.001	0.222	0.089
Ve/VCO ₂	60	0.519	<0.001	0.422	0.001	0.507	<0.001	0.287	0.026
AaDO ₂	75	0.435	<0.001	0.370	0.001	0.429	<0.001	0.322	0.005
Vd/VT	74	0.380	0.001	0.309	0.007	0.372	0.001	0.170	0.149
Ve/VCO ₂ slope	74	0.513	<0.001	0.482	<0.001	0.513	<0.001	0.392	0.001

Gezeigt wird die Korrelation der NT-proBNP Werte mit Parametern des 6-Minuten-Gehtests, des Rechtsherzkatheters, der Lungenfunktion und der Spiroergometrie. n: Anzahl der Patienten; r: Spearman-Korrelationskoeffizient; p: Signifikanzniveau; Absolut: Korrelation der absoluten NT-proBNP-Werte mit Prognoseparametern, Ratio: Korrelation des NT-proBNP-Ratio mit Prognoseparametern. NT-proBNP: N-terminal Pro Brain Natriuretic peptide; NT-proBNP-Ratio: Verhältnis des NT-proBNP in Ruhe zu alters- und geschlechtsadaptiertem NT-proBNP Normwert; Δ NT-proBNP: Anstieg des NT-proBNP unter Belastung; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; HMV: Herzminutenvolumen; CI: Herzindex; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; mRAP: mittlerer rechts atrialer Druck; SvO₂: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; paO₂: Sauerstoffpartialdruck; VO₂: Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung; AT: Anaerobe Schwelle; O₂ Puls: Sauerstoffpuls unter maximaler Belastung; Ve: Atemminutenvolumen unter maximaler Belastung; Ve/VO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff an AT; Ve/VCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid an AT; AaDO₂: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz unter maximaler Belastung; Vd/Vt: Totraumquotient in % des Sollwertes; Ve/VCO₂ Slope: Steigung der Regressionsgeraden des Atemminutenvolumens zu der Abgabe des Kohlendioxid

6.3 Testung der Gruppenunterschiede

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier gezielt nur die zentralen Ergebnisse näher dargestellt. Eine Tabelle zur Darstellung der detaillierten Ergebnisse je Einzelparameter zur Korrelation des NT-proBNP mit der Krankheitsschwere unterteilt nach Geschlecht, Alter und PH-Untergruppe findet sich im Anhang 3.

6.3.1 Geschlechtsunterschiede

Die Studienkohorte besteht aus 35 männlichen und 40 weiblichen Patienten. Das mittlere Alter der Männer betrug 66 ± 14 Jahre, die Frauen waren im Mittel 66 ± 13 Jahre alt. Das NT-proBNP der Männer in Ruhe beträgt im Median 1500 (38-8300) pg/ml, das NT-proBNP der Frauen liegt im Median bei 1453 (64-13538) pg/ml. Zur Prüfung auf Unterschiede der NT-proBNP-Werte zwischen Frauen und Männern führten wir den Mann-Whitney-Test durch. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem NT-proBNP in Ruhe der Männer (MR=38.90) und dem der Frauen (MR=37.21, $p=0.738$, $U=668.500$, $z=-0.335$).

Forschungshypothese H1a (*Die Höhe des NT-proBNP-Wertes unterscheidet sich bei Frauen und Männern*) wird somit nicht bestätigt. Wir können keinen signifikanten Unterschied des NT-proBNP Wertes zwischen Männern und Frauen feststellen.

Der Mittelwert der DLCO ist bei Männern niedriger als bei Frauen (Männer: 46.0 ± 4.77 vs Frauen: 60.1 ± 3.12). Da die DLCO normalverteilt ist, prüften wir den Unterschied der Parameter mittels t-Test auf Signifikanz. Nachdem der p-Wert bei 0.013 liegt, kann ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte angenommen werden. In einer Subgruppenuntersuchung von Patienten ≤ 65 Jahre fanden sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede der Mittelwerte der DLCO (Männer ≤ 65 : $53.4 \pm 8.8\%$ vs. Frauen ≤ 65 : $56.8 \pm 6.0\%$). Bei Patienten >65 Jahre blieb der signifikante Unterschied der DLCO erhalten (Männer >65 : $42.5 \pm 5.6\%$ vs. Frauen >65 : $62.2 \pm 3.5\%$; $p=0.004$).

Auch das mittlere Vd/Vt unterscheidet sich zwischen Männern ($43.5 \pm 2.2\%$) und Frauen ($32.9 \pm 2.2\%$) nach Anwendung des t-Tests statistisch signifikant ($p=0.003$).

Im nächsten Schritt erfolgte die Aufteilung der Gruppen anhand des Geschlechtes. Anschließend wurde die Spearman-Korrelation zwischen NT-proBNP in Ruhe und den Prognoseparametern durchgeführt. Die ermittelten Korrelationskoeffizienten wurden, wie im Methodenteil erläutert, in Z-Werte transformiert und anschließend auf signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen getestet (p_U). Abbildung 1 stellt die Korrelationskoeffizienten von NT-proBNP mit ausgewählten Prognoseparametern, aufgeteilt nach Frauen und Männern, dar. Umrandet sind jene Korrelationskoeffizienten, welche sich signifikant oder schwach signifikant zwischen den Geschlechtern unterscheiden.

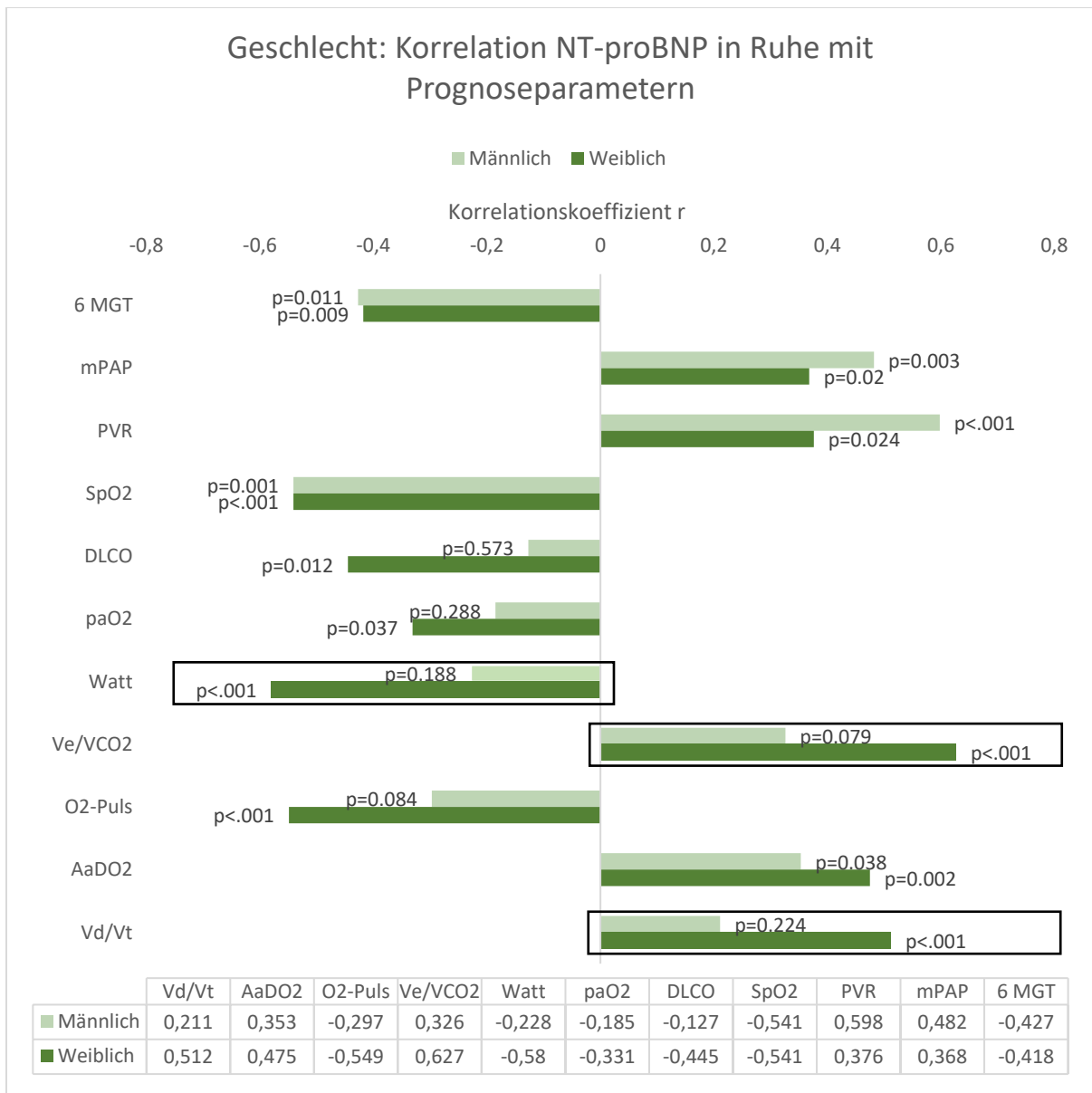


Abbildung 1: Geschlechtsunterschiede der Korrelation des NT-proBNP mit Prognoseparametern.

Die Tabelle gibt die Korrelationskoeffizienten r der Korrelation zwischen NT-proBNP in Ruhe und den Prognoseparametern unterschieden nach Geschlecht an. Hellgrüne Balken entsprechen den Korrelationskoeffizienten der Männer; dunkelgrüne Balken veranschaulichen die Korrelationskoeffizienten der Frauen. Der p -Wert gibt das Signifikanzniveau der Korrelation wieder. Umrandet sind jene Korrelationskoeffizienten, welche sich signifikant oder schwach signifikant zwischen den Geschlechtern unterscheiden. 6 MGT: 6-Minuten-Gehtest; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; SpO₂: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; paO₂: Sauerstoffpartialdruck in Ruhe; Ve/VCO₂: Atemäquivalent für Kohlenmonoxid; O₂-Puls: Sauerstoffpuls unter maximaler Belastung; AaDO₂: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz bei maximaler Belastung; Vd/Vt: Totraumquotient in Prozent des Sollwertes

Das NT-proBNP korreliert sowohl bei Männern als auch bei Frauen signifikant und mittelstark mit mPAP, PVR, SpO₂, VO₂ und dem Ve/VCO₂ Slope. Keine signifikante Korrelation besteht bei Frauen und Männern zwischen dem NT-proBNP und dem CI sowie dem mRAP (nicht in Abbildung 1 dargestellt).

Signifikante bis schwach signifikante Unterschiede zeigen sich im Geschlechts-Vergleich der Korrelationskoeffizienten bei mehreren Spiroergometrie-Parametern (umrandet in Abbildung 1). Watt, Ve/VCO₂ und Vd/Vt korrelieren bei Frauen stark und hoch signifikant mit NT-proBNP, während Männer hier keine signifikante Korrelation zeigen (Watt: $p_U=0.037$; Ve/VCO₂: $p_U=0.072$; Vd/Vt: $p_U=0.074$). NT-proBNP bei Frauen korreliert zudem hochsignifikant und mittelstark mit dem O₂ Puls

und der AaDO₂. Männer zeigen keine signifikante Korrelation des NT-proBNP mit dem O₂ Puls und eine signifikante, jedoch schwache Korrelation mit der AaDO₂.

Die Lungenfunktionsparameter DLCO und paO₂ korrelieren bei Frauen signifikant mit dem NT-proBNP, während Männer keine signifikante Korrelation zeigen (Frauen: DLCO $r=-0.445$, $p=0.012$; paO₂ $r=-0.331$; $p=0.037$ vs. Männer: DLCO $r=-0.127$; $p=0.573$; paO₂ $r=-0.185$; $p=0.288$).

Da mehrfach signifikante Unterschiede der Korrelationskoeffizienten der Männer und Frauen zwischen NT-proBNP und Lungen- sowie funktionellen Parametern vorliegen, wird die Forschungshypothese H_{1b} (*Der NT-proBNP-Wert korreliert bei Männern und Frauen unterschiedlich stark mit der Krankheitsschwere*) bestätigt.

6.3.2 Altersunterschiede

In unserer Studienkohorte waren 28 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ≤ 65 Jahre alt und 47 Patienten >65 Jahre alt. Das NT-proBNP der jüngeren Patienten betrug im Median 1042 (38-7573) pg/ml, respektive 1590 (64-13538) pg/ml bei Patienten >65 Jahre. Zur weiteren Untersuchung des Unterschiedes der NT-proBNP-Werte zwischen Patienten ≤ 65 Jahre und >65 Jahre führten wir den Mann-Whitney-Test durch. Es zeigt sich ein schwach signifikanter Unterschied des NT-proBNP in Ruhe zwischen Patienten ≤ 65 Jahre (MR=31.75) und Patienten >65 Jahre (MR=41.72) mit $p=0.055$; $U=483.00$; $z=-1.917$.

Aufgrund des signifikanten Unterschieds zwischen alten und jungen Patienten wird die Forschungshypothese H_{2a} (*Die NT-proBNP-Werte bei Patienten ≤ 65 Jahre und Patienten >65 Jahre sind unterschiedlich hoch*) bestätigt.

Analog zu Kapitel 6.3.1 wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen NT-proBNP und den Prognoseparametern der Patienten ≤ 65 Jahren und >65 Jahren mittels z-Transformation auf statistisch relevante Unterschiede (p_U) verglichen. Abbildung 2 veranschaulicht die Korrelationskoeffizienten von NT-proBNP mit ausgewählten Prognoseparametern, aufgeteilt nach jungen und alten Patienten. Umrundet sind erneut jene Korrelationskoeffizienten, welche einen signifikanten oder schwach signifikanten Unterschied zwischen alten und jungen Patienten aufweisen.

Beide Patientengruppen zeigen eine signifikante und mittelstarke bis starke Korrelation zwischen NT-proBNP und 6MGT, HZV, PVR, SpO₂. Auch die Leistungsparameter Watt, VO₂, VO₂/kg, O₂ Puls, Ve/VO₂ und Ve/VCO₂ Slope korrelieren in beiden Altersgruppen signifikant und mittelstark bis stark mit dem NT-proBNP.

Keine signifikante Korrelation besteht bei beiden Altersgruppen zwischen NT-proBNP und mRAP, paO₂ bei Belastung und Ve.

Signifikante bis schwach signifikante Unterschiede zeigen sich im Altersvergleich der Korrelationskoeffizienten der Parameter mPAP, paO₂ in Ruhe, AT und Ve/VCO₂ (in Abbildung 2 umrandete Parameter) (mPAP: $p_U=0.054$; paO₂: $p_U=0.021$; AT: $p_U=0.090$; Ve/VCO₂: $p_U=0.018$).

NT-proBNP-Werte bei Patienten >65 Jahre korrelieren signifikant und mittelstark bis stark mit den hämodynamischen Parametern mPAP, HZV, CI, PVR und SvO₂. Im Gegensatz hierzu zeigen Patienten <65 Jahre keine signifikante Korrelation des NT-proBNP mit mPAP und CI.

Bei Patienten <65 Jahre korrelieren die Leistungsparameter AT, Ve/VO₂, und Ve/VCO₂ hochsignifikant und stark mit dem NT-proBNP. Bei der älteren Patientengruppe korrelieren Ve/VO₂ und Ve/VCO₂ lediglich signifikant und mittelstark mit dem NT-proBNP. Keine signifikante Korrelation besteht zwischen AT und NT-proBNP. Eine Ausnahme bilden die Leistungsparameter AaDO₂ und Vd/Vt. Diese

sind bei älteren Patienten hochsignifikant und mittelstark bis stark mit dem NT-proBNP korreliert. Jüngere Patienten zeigen hier keine Signifikanz.

Die Lungenfunktionsparameter paO_2 in Ruhe und DLCO sind bei älteren Patienten signifikant bis schwach signifikant und mittelstark mit dem NT-proBNP korreliert. Patienten <65 Jahre zeigen hier keine Signifikanz.

Junge und alte Patienten zeigen mehrere signifikante Unterschiede der Korrelationskoeffizienten zwischen NT-proBNP und hämodynamischen, lungenfunktionellen sowie Belastungs-Parametern. Somit wird auch die Forschungshypothese H_{2b} (NT-proBNP korreliert bei Patienten ≤ 65 Jahre und Patienten >65 Jahre unterschiedlich stark mit der Krankheitsschwere) bestätigt.

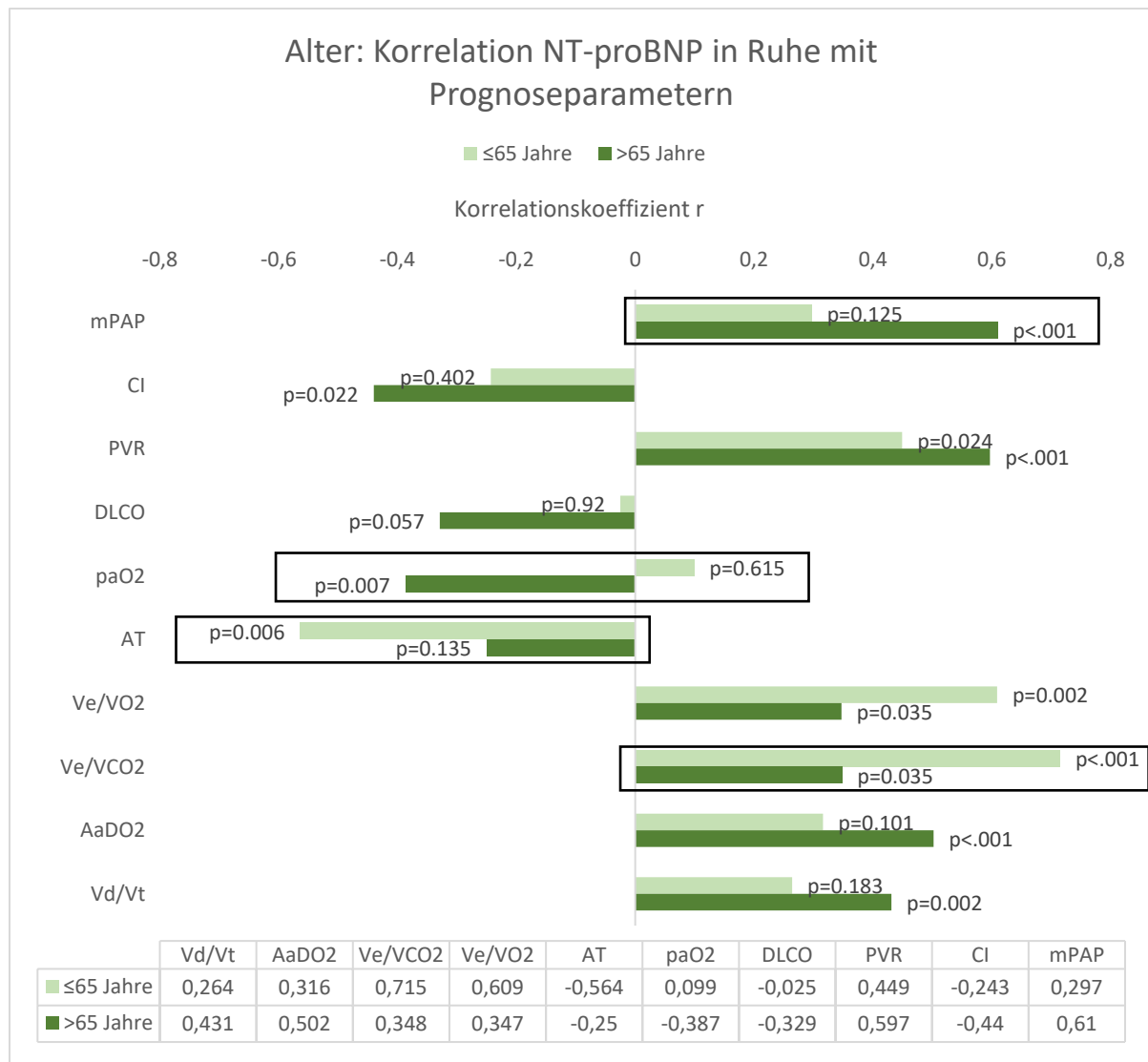


Abbildung 2: Altersunterschiede der Korrelation des NT-proBNP mit Prognoseparametern

Die Tabelle gibt die Korrelationskoeffizienten r der Korrelation zwischen NT-proBNP in Ruhe und den Prognoseparametern unterschieden nach Alter an. Hellgrüne Balken entsprechen den Korrelationskoeffizienten der Patienten ≤ 65 Jahre; dunkelgrüne Balken veranschaulichen die Korrelationskoeffizienten der Patienten >65 Jahre. Der p -Wert gibt das Signifikanzniveau der Korrelation wieder. Umrandet sind die Korrelationskoeffizienten, welche signifikante oder schwach signifikante Unterschiede zwischen alten und jungen Patienten aufweisen. mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; CI: Herzindex; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; paO_2 : Sauerstoffpartialdruck in Ruhe; AT: Anaerobe Schwelle; Ve/VO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff bei AT; Ve/VCO_2 : Atemäquivalent für Kohlenmonoxid bei AT; $AaDO_2$: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz bei maximaler Belastung; Vd/Vt : Totraumquotient in Prozent des Sollwertes

6.3.3 PH-Untergruppen

Das Patientenkollektiv bestand aus 63 PAH-Patienten mit einem NT-proBNP in Ruhe von im Median 1414 (38-13538) pg/ml und 12 CTEPH -Patienten mit einem Median des NT-proBNP in Ruhe von 1864 (65-5704) pg/ml. Nach Durchführung des Mann-Whitney-Tests zeigt sich kein signifikanter Unterschied des NT-proBNP Wertes zwischen PAH (MR= 37.98)- und CTEPH (MR=38.08)- Patienten mit $p=0.988$; U-Test: 377.000; Z-Wert=-0.014.

Da kein signifikanter Unterschied in der Höhe des NT-proBNP-Wertes zwischen PAH- und CTEPH-Patienten besteht, wird die Forschungshypothese H_{3a} (*Die NT-proBNP-Werte bei Patienten mit CTEPH und bei Patienten mit PAH sind unterschiedlich hoch*) verworfen.

Es erfolgte ein Vergleich zwischen PAH- und CTEPH-Patienten bezüglich der Korrelation von ihren NT-proBNP-Werten in Ruhe mit Prognoseparametern. Erneut wurden die Korrelationskoeffizienten z-transformiert, um die Gruppenunterschiede (p_U) auf Signifikanz zu prüfen. Abbildung 3 stellt die Korrelationskoeffizienten von NT-proBNP mit ausgewählten Prognoseparametern, aufgeteilt nach den PH-Untergruppen PAH und CTEPH, dar. Signifikante Unterschiede der Korrelationskoeffizienten wurden umrandet.

Beide PH-Untergruppen zeigen eine signifikante und mittelstarke bis starke Korrelation zwischen NT-proBNP und mPAP, HZV, PVR, SvO₂, AT und O₂ Puls.

Keine signifikante Korrelation zeigen beide PH-Untergruppen zwischen dem NT-proBNP und mRAP sowie NT-proBNP und Ve.

Folgende Parameter korrelieren bei CTEPH- versus PAH-Patienten signifikant oder schwach signifikant unterschiedlich stark mit NT-proBNP: 6MGT%, mPAP, PVR, paO₂ in Ruhe, VO₂, Ve/VO₂ (6MGT%: $p_U=0.025$; mPAP: $p_U=0.001$; PVR: $p_U<0.001$; paO₂ in Ruhe: $p_U=0.043$; VO₂: $p_U=0.079$; Ve/VO₂: $p_U=0.055$).

Die hämodynamischen Parameter mPAP, HZV und PVR bei CTEPH-Patienten korrelieren signifikant und stark mit dem NT-proBNP. mPAP, HZV und PVR korrelieren bei PAH-Patienten ebenfalls signifikant mit dem NT-proBNP, jedoch nur mittelstark.

Bei PAH-Patienten korrelieren die Leistungsparameter 6MGT und 6MGT% sowie die Spiroergometrie-Parameter VO₂, Ve/VO₂, AaDO₂ und Vd/Vt signifikant und mittelstark mit dem NT-proBNP. Bei CTEPH-Patienten liegt hier keine signifikante Korrelation vor.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede der Korrelationskoeffizienten zwischen NT-proBNP und hämodynamischen sowie funktionellen Parametern der PAH- und CTEPH-Patienten. Die Forschungshypothese H_{3b} (*Der NT-proBNP-Wert korreliert bei Patienten mit CTEPH und bei Patienten mit PAH unterschiedlich stark mit der Krankheitsschwere*) wird folglich beibehalten.

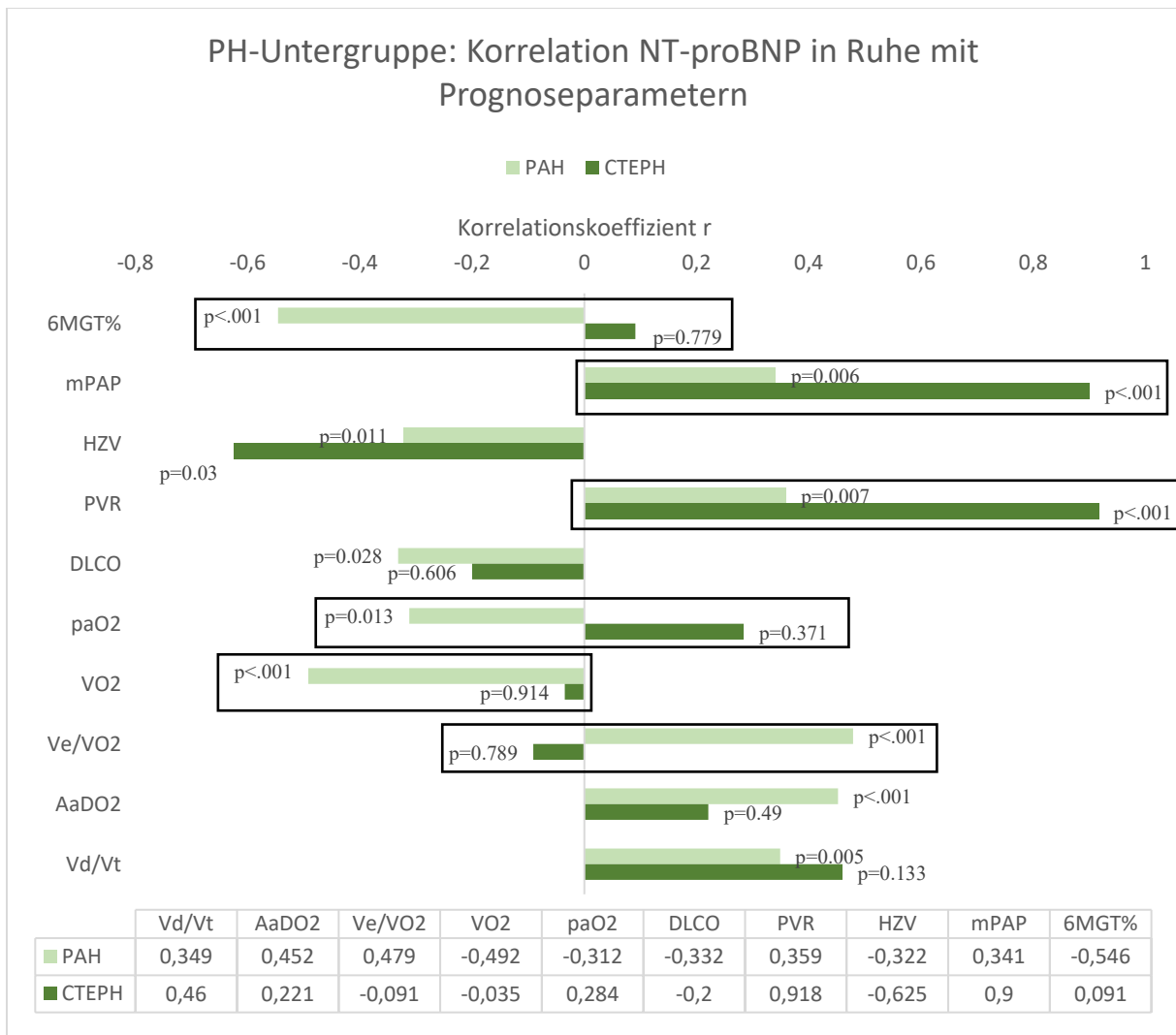


Abbildung 3: Einflüsse der PH-Untergruppe auf die Korrelation des NT-proBNP mit Prognoseparametern

Die Tabelle gibt die Korrelationskoeffizienten r der Korrelation zwischen NT-proBNP in Ruhe und den Prognoseparametern unterschieden nach PAH/CTEPH an. Hellgrüne Balken entsprechen den Korrelationskoeffizienten der PAH-Patienten mit $n=63$; dunkelgrüne Balken veranschaulichen die Korrelationskoeffizienten der CTEPH-Patienten mit $n=12$. Umrandete Korrelationskoeffizienten zeigen einen signifikanten oder schwach signifikanten Unterschied zwischen PAH- und CTEPH-Patienten. Der p -Wert gibt das Signifikanzniveau der Korrelation wieder. 6 MGT: 6-Minuten-Gehtest; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; HZV: Herzzeitvolumen; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; DLCO: Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; paO₂: Sauerstoffpartialdruck in Ruhe VO₂: Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung; AT: Anaerobe Schwelle; Ve/VO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; AaDO₂: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz unter maximaler Belastung; Vd/Vt: Totraumquotient in Prozent des Sollwertes

6.4 Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung

Die deskriptive Analyse zeigt einen NT-proBNP-Wert in Ruhe (Median) von 1492 (38-13538) pg/ml und einen NT-proBNP-Wert unter Belastung bei 1600 (42-14365) pg/ml. Zur statistischen Testung auf Unterschiede wurde bei verbundenen Daten und fehlender Normalverteilung der Wilcoxon-Test angewandt. Es bestätigt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen NT-proBNP in Ruhe und unter Belastung, $z=-6.221$, $p=0.001$. Die positiven Ränge überwiegen, somit sind die NT-proBNP-Werte nach Belastung höher als in Ruhe.

Da es zu einem signifikanten Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung kommt, behalten wir Forschungshypothese H_{4a} (Die Höhe des NT-proBNP-Wertes verändert sich unter körperlicher Belastung) bei.

Wie zuvor bestätigt, korrelieren sowohl das NT-proBNP in Ruhe als auch NT-proBNP unter Belastung signifikant mit der Krankheitsschwere bei der präkapillären PH. Für einen Vergleich der Korrelationskoeffizienten führten wir eine z-Transformation durch und testeten anschließend auf Signifikanz. Es zeigen sich keine signifikanten Werte.

Das NT-proBNP in Ruhe und unter Belastung zeigen keine signifikant unterschiedlichen Korrelationskoeffizienten mit Prognoseparametern der präkapillären PH. Daher wird Forschungshypothese H_{4d} (*Der NT-proBNP-Wert unter körperlicher Belastung und der NT-proBNP-Wert in Ruhe korrelieren unterschiedlich stark mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern*) verworfen.

Als weiterführende Untersuchung prüften wir die Korrelation zwischen NT-proBNP in Ruhe und NT-proBNP unter Belastung. Hierbei ergab sich ein nahezu linearer Zusammenhang mit $r=0.996$ und $p<0.001$. Der Zusammenhang ist in Abbildung 4 dargestellt.

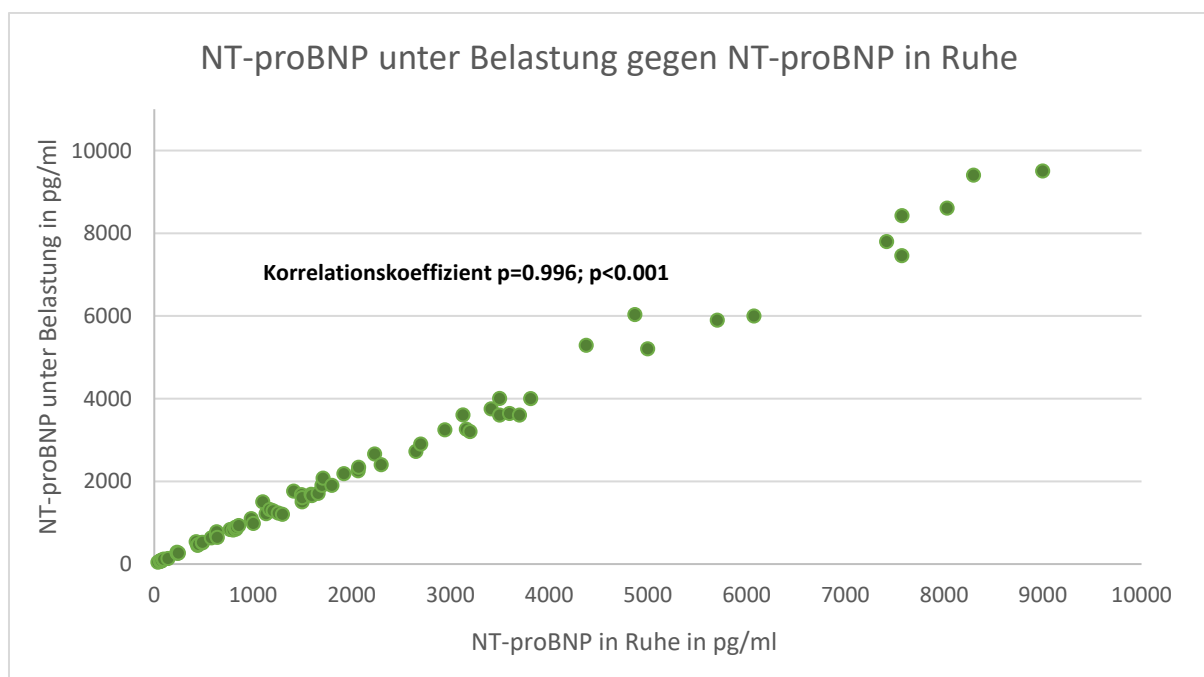


Abbildung 4: NT-proBNP unter Belastung aufgetragen gegen den jeweiligen NT-proBNP-Wert des Patienten in Ruhe. Der Korrelationskoeffizient mit Signifikanzniveau zwischen NT-proBNP in Ruhe und NT-proBNP unter Belastung beträgt $r=0.996$; $p<0.001$.

6.5 Einflussfaktoren auf Δ NT-proBNP

Es zeigt sich ein Anstieg des NT-proBNP unter Belastung (Δ NT-proBNP). Die Ausprägung des Δ NT-proBNP unterscheidet sich jedoch deutlich zwischen den Patienten. In Abbildung 5 ist das Δ NT-proBNP gegen NT-proBNP in Ruhe aufgetragen, um die unterschiedliche Ausprägung des Δ NT-proBNP zu veranschaulichen. Die Korrelation zwischen NT-proBNP in Ruhe und Δ NT-proBNP ergibt $r=0.597$; $p<0.001$ und ist somit hochsignifikant und stark.

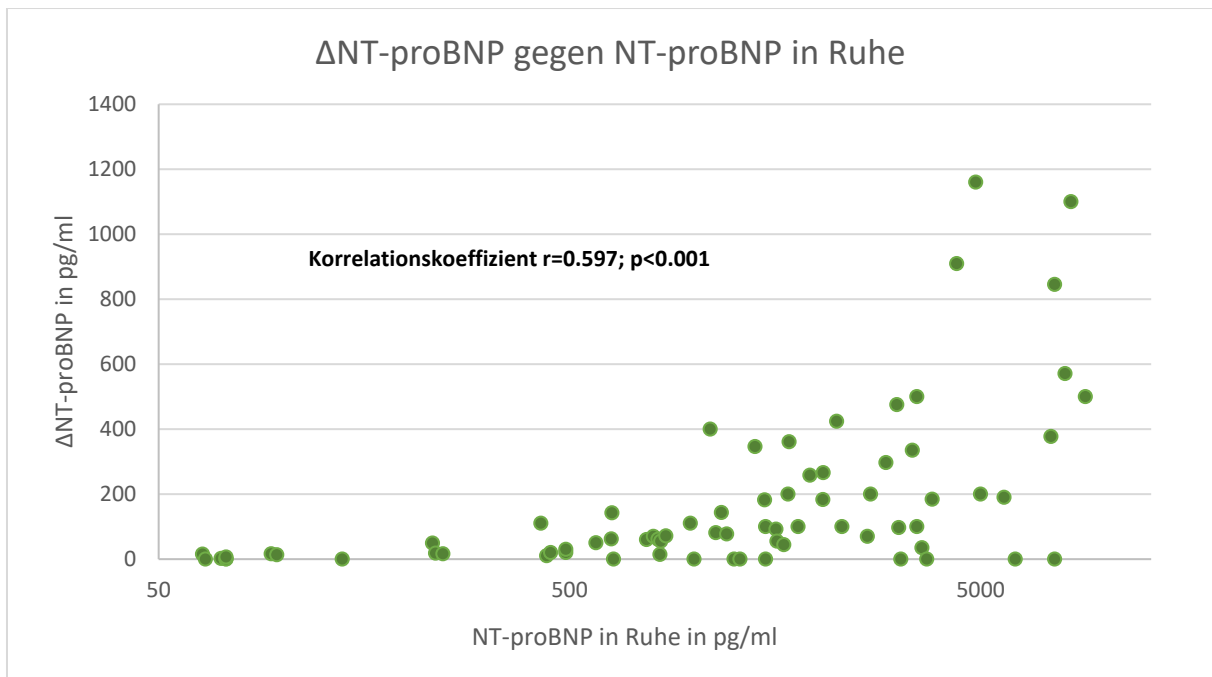


Abbildung 5: Anstieg des NT-proBNP unter Belastung (Δ NT-proBNP) aufgetragen gegen den jeweiligen NT-proBNP-Wert des Patienten in Ruhe
 Der Korrelationskoeffizient mit Signifikanzniveau zwischen NT-proBNP in Ruhe und Δ NT-proBNP beträgt $r=0.597$; $p<0.001$. Die x-Achse wird aufgrund der hohen Spannweite des NT-proBNP in Ruhe logarithmiert angezeigt.

Zur Identifikation möglicher Prädiktoren für Δ NT-proBNP führten wir eine multiple lineare Regressionsanalyse durch. Δ NT-proBNP und NT-proBNP in Ruhe wurden zunächst logarithmiert, um eine Normalverteilung sicherzustellen. Neben Alter, Gruppenzugehörigkeit und Geschlecht inkludierten wir zudem gängige Prognoseparameter aus der ESC-Leitlinie in das Modell (5). Das Modell mit der abhängigen Variable Δ NT-proBNP zeigt ein Bestimmtheitsmaß von 0.256, die ANOVA ist schwach signifikant. Somit erweist sich NT-proBNP in Ruhe als signifikanter Prädiktor (in Tabelle 5 farbig hinterlegt). Je höher das NT-proBNP in Ruhe ist, desto höher ist Δ NT-proBNP. Ein Modell ohne den NT-proBNP-Wert in Ruhe enthielt keine signifikanten Variablen. Die Regressionsanalyse mit den einzelnen Regressionskoeffizienten und p-Werten ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Multiple Regressionsanalyse mit der Zielvariable Δ NT-proBNP

Zielvariable	Prädiktor	β	p-Wert	R^2	ANOVA
Δ NT-proBNP	Alter	-.014	.401	.256	F (11,24) =2.153, p=.056
	Geschlecht	-.484	.249		
	PH-Untergruppe	-.014	.983		
	NT-proBNP in Ruhe	1.486	.004		
	6MGT	.000	.945		
	VO_2	.093	.169		
	Ve/VCO_2 Slope	.000	.987		
	mRAP	-.004	.940		
	Herzindex	.227	.511		
	SVO ₂	-.018	.605		

Der signifikante Prädiktor NT-proBNP in Ruhe wurde grün hinterlegt. β : Regressionskoeffizient, R^2 : Bestimmtheitsmaß; Δ NT-proBNP: Anstieg des NT-proBNP unter Belastung; 6 MGT: 6-Minuten-Gehtest; VO_2 : Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung; Ve/VCO_2 Slope: Steigung der Regressionsgeraden des Atemminutenvolumens gegen die Kohlendioxid-Abgabe; mRAP: mittlerer rechts-atrialer Druck; SvO₂: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

7 Diskussion

7.1.1 Zusammenfassung der zentralen Erkenntnisse

Ziel dieser Arbeit ist es, zwei zentrale Fragestellungen zu beleuchten: Zum einen soll geprüft werden, ob demographische Faktoren und die PH-Untergruppe den Zusammenhang des NT-proBNP mit der Krankheitsschwere in der präkapillären PH beeinflussen. Des Weiteren wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP-Wert unter körperlicher Belastung mit der Krankheitsschwere bei der präkapillären PH gibt und ob dieser zu einer besseren Einschätzung der Krankheitsschwere beitragen kann.

Da die Untersuchungen zur Krankheitsschwere viele unterschiedliche Einzelparameter umfassen, die jeweils separat mit dem NP-proBNP korreliert wurden, werden im Folgenden jeweils übergreifende Trends für die Zusammenhänge bezüglich Hämodynamik, Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion angegeben. Eine detaillierte Einzelbetrachtung der Prognoseparameter findet sich im vorangegangenen Ergebnisteil sowie in Tabelle 3 im Anhang.

Die statistische Analyse zeigt, dass das NT-proBNP in Ruhe signifikant mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern korreliert.

Der NT-proBNP-Wert unterscheidet sich zwischen Frauen und Männern in unserer Kohorte nicht signifikant. Bei der Korrelation zwischen NT-proBNP und der Krankheitsschwere zeigen sich jedoch signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. Während das NT-proBNP bei Frauen signifikant mit Lungenfunktionsparametern korreliert, ist dies bei Männern nicht der Fall. Bei Leistungsparametern der Spiroergometrie (Watt, V_e/V_{CO_2} , V_e/VO_2 , O_2 Puls, $AaDO_2$, V_d/V_t) weisen beide Geschlechter eine Korrelation mit NT-proBNP auf. Diese ist bei Frauen allerdings signifikant stärker ausgeprägt als bei Männern. Hämodynamische Parameter und Parameter des 6MGT korrelieren geschlechterunabhängig signifikant mit dem NT-proBNP.

Patienten >65 Jahre zeigen höhere NT-proBNP-Werte als junge Patienten. Zudem zeigt sich eine stärkere Korrelation der hämodynamischen Parameter mit dem NT-proBNP bei alten Patienten. Auch die Lungenfunktionsparameter DLCO und paO_2 sowie die Spiroergometrie-Parameter $AaDO_2$ und V_d/V_t korrelieren im älteren Patientenkollektiv stärker mit NT-proBNP als bei jüngeren Patienten. Die sonstigen Spiroergometrie-Parameter sind im Gegensatz dazu bei jüngeren Patienten stärker mit dem NT-proBNP korreliert.

Zwischen den Untergruppen der präkapillären PH, nämlich der PAH und der CTEPH, zeigen sich keine Unterschiede der NT-proBNP-Werte. CTEPH-Patienten weisen eine signifikant stärkere Korrelation zwischen NT-proBNP und hämodynamischen Parametern auf. Die Parameter der Spiroergometrie sind bei PAH-Patienten stärker mit NT-proBNP korreliert.

In unserem Patientenkollektiv steigt das NT-proBNP unter Belastung signifikant an. Es korreliert mit etablierten Prognoseparametern für die Krankheitsschwere, jedoch nicht stärker als NT-proBNP in Ruhe. Somit ist das NT-proBNP unter Belastung kein besserer Indikator für die Einschätzung der Krankheitsschwere als das NT-proBNP in Ruhe.

Das Δ NT-proBNP korreliert signifikant, jedoch schwächer als NT-proBNP in Ruhe und unter Belastung mit Parametern des 6MGT, HZV und PVR, $AaDO_2$ und V_e/V_{CO_2} Slope. Via multipler Regressionsanalyse konnten wir das NT-proBNP in Ruhe als Prädiktor für Δ NT-proBNP identifizieren.

7.1.2 Korrelation des NT-proBNP in Ruhe mit der Krankheitsschwere

Die Ergebnisse unserer Studie an therapienaiven Patienten mit präkapillärer PH belegen, dass das NT-proBNP mit der Krankheitsschwere gemessen an hämodynamischen und funktionellen Parametern hochsignifikant korreliert.

Die enge Assoziation des NT-proBNP zu hämodynamischen Parametern bestätigt, dass wir mit NT-proBNP einen kostengünstigen Biomarker besitzen, welcher den Funktionsstand des rechten Ventrikels ohne aufwendige Untersuchungen in der präkapillären PH widerspiegeln kann. Dies deckt sich mit dem Stand der aktuellen Forschung, in der diverse Studien ebenfalls NT-proBNP als geeigneten Marker für die Rechtsherzfunktion in der präkapillären PH bestätigen konnten (18, 101, 103).

Des Weiteren wird in der Literatur davon ausgegangen, dass die Leistungsfähigkeit maßgeblich von der kardialen Funktion abhängig ist (105, 122). Durch die starke Korrelation des NT-proBNP mit den Leistungsparametern des 6MGT und der Spiroergometrie können wir dies für Patienten mit präkapillärer PH bestätigen. Auch vorangegangene Studien über den Zusammenhang des NT-proBNP mit den funktionellen Parametern in der präkapillären PH wiesen auf eine maßgebliche kardiale Einschränkung der Leistungsfähigkeit hin (105, 128).

7.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Höhe des NT-proBNP bei Frauen und Männern

Das Geschlecht hat bei Gesunden und Patienten mit Linksherzerkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des NT-proBNP (95, 129). Daher nahmen wir auch bei Patienten mit präkapillärer PH einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Höhe des NT-proBNP an (H_{1a}). Diese Vermutung verwerfen wir aufgrund fehlender signifikanter Unterschiede in unserer Studienkohorte.

Unsere Ergebnisse stehen im Kontrast zu verschiedenen Studien über das NT-proBNP bei Gesunden und bei Patienten mit Erkrankungen des linken Herzens (16, 23, 96). Diese zeigten einen signifikanten Zusammenhang von weiblichem Geschlecht und höheren NT-proBNP-Werten. Auch für die präkapilläre PH demonstrierten Jacobs et al. in einem therapienaiven Patientenkollektiv erhöhte NT-proBNP-Werte für Frauen gegenüber Männern (40).

Wie lässt sich also die Abweichung unserer Ergebnisse zur gängigen Literatur erklären? In der präkapillären PH kommt es zu einer belastungsinduzierten Rechtsherzhypertrophie. Swift et al. zeigten bei Männern eine stärkere Volumenzunahme des rechten Ventrikels aufgrund eines unvorteilhafteren Remodelings des rechten Herzens gegenüber Frauen (130). Das NT-proBNP korreliert mit der Rechtsherzhypertrophie und wird bei Männern somit vermehrt ausgeschüttet (100, 102, 103). Durch diese morphologischen Veränderungen kommt es bei Männern zu einem relativ erhöhten NT-proBNP-Wert, welcher den physiologisch bestehenden Geschlechtsunterschied überdeckt. Für den klinischen Alltag würde sich dementsprechend insbesondere bei Männern empfehlen, die Werte in Relation zu geschlechtsangepassten Normwerten zu betrachten, um eine Unterschätzung der Krankheitsschwere bei Männern zu vermeiden.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die fehlenden Geschlechtsunterschiede des NT-proBNP in unserem Patientenkollektiv ist das fortgeschrittene Patientenalter. Dieses liegt bei uns bei 66 Jahren, während das mittlere Patientenalter in der Studie von Jacobs et al. bei 50 Jahren lag (40). Da ein hoher Einfluss der Sexualhormone auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede des NT-proBNP vermutet wird, könnte im Alter bei sinkender Ausschüttung weiblicher Sexualhormone eine Angleichung der NT-proBNP Werte stattfinden (129). Diese Überlegung wird unterstützt durch die Erkenntnisse der Studie von Jacobs et al.: Im zeitlichen Verlauf sowie im Alter stiegen die NT-proBNP-Werte der Männer deutlich stärker an als die Werte der Frauen (40). Somit nähern sich die NT-proBNP-Werte im Alter an.

Korrelation des NT-proBNP mit der Krankheitsschwere nach Geschlecht

In unserer nächsten Forschungshypothese H_{1b} gingen wir davon aus, dass es einen geschlechtsspezifischen Unterschied des Zusammenhanges von NT-proBNP mit der Krankheitsschwere gibt.

Tatsächlich zeigt sich bei Frauen eine signifikante Korrelation des NT-proBNP mit Lungenfunktionsparametern, insbesondere mit der DLCO, während bei Männern kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden kann. Interessanterweise ist die DLCO bei Männern signifikant niedriger (46%) als bei Frauen (60%).

Empirische Belege zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der Korrelation des NT-proBNP mit der Lungenfunktion gab es bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit nach unserem Wissen nicht. Dennoch soll im Folgenden auf Basis von Studien zur DLCO in der präkapillären PH die beobachteten Unterschiede zwischen Männern und Frauen eingeordnet werden.

Die DLCO zeigt eine starke Abhängigkeit von Größe, Alter und Geschlecht (73). Durch die Nutzung des DLCO in % des Sollwertes werden diese Faktoren jedoch bereits berücksichtigt (131).

In der präkapillären PH ist die DLCO häufig reduziert (5). Ursächlich sind hierbei vermutlich eine Veränderung der alveolo-kapillären Diffusionsstrecke sowie eine abnehmende Perfusion der alveolären Kapillaren (81). In der Literatur zur DLCO in der PAH zeigten sich bislang keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen (132, 133).

Die signifikante Korrelation der Frauen in unserem Kollektiv von NT-proBNP und DLCO deutet auf einen starken Einfluss der veränderten kapillären Perfusion auf die DLCO hin. Stacher et al. fanden eine Häufung plexiformer Läsionen in den Lungengefäßen weiblicher Patientinnen der PAH, möglicherweise bedingt durch Östrogen (134). Durch diese Umbauvorgänge erhöht sich der gesamtvaskuläre pulmonale Widerstand und führt zu einer vermehrten Rechtsherzbelastung. Diese zeigt sich wiederum in einer vermehrten Ausschüttung von NT-proBNP. Pathologisch erhöhte NT-proBNP Werte bei Frauen gehen mit einer verminderten alveolokapillären Perfusion einher, wodurch wiederum die DLCO erniedrigt ist.

Bei den Männern in unserem Patientenkollektiv besteht keine Korrelation zwischen NT-proBNP und der DLCO. Lewis et al. zeigten eine klare Assoziation einer DLCO <45% und erhöhter Mortalität (135). Unser männliches Kollektiv weist eine mittlere DLCO von 46% auf. Männliches Geschlecht ist ein eigenständiger Prädiktor in der präkapillären PH für erhöhte Mortalität, dies wurde jedoch häufig auf ein unvorteilhaftes Remodeling des rechten Herzens zurückgeführt (40). Da in unserem Patientenkollektiv keine Korrelation von NT-proBNP mit DLCO vorliegt, könnte die DLCO unabhängig von der kardialen Belastung zusätzlich eine Ursache für die schlechtere Prognose der Männer in der präkapillären PH sein. Dies wird gestützt durch Lewis et al., welche bereits bei geringgradiger Lungenparenchymschädigung eine deutlich gesteigerte Mortalität der Patienten mit präkapillärer PH unabhängig vom Geschlecht feststellten (135).

Ursächlich für die Divergenz zwischen unseren Ergebnissen und den Arbeiten von Chandra et al. und Delcroix et al. könnte erneut das jüngere Patientenkollektiv in deren Studien sein (132, 133). Tatsächlich relativieren sich unsere Erkenntnisse, wenn wir die DLCO-Werte unserer jüngeren Patienten miteinander vergleichen. Die Mittelwerte der DLCO in der Personengruppe unter 65 Jahren weist keinen geschlechtsspezifischen Unterschied auf. Das Alter der Männer scheint somit ein prominenter Faktor zu sein. Denkbar wäre etwa, dass die älteren Männer durch beispielsweise vermehrten Nikotinkonsum oder anderweitige Lungenparenchymschädigungen in der Vergangenheit

eine verminderte DLCO aufweisen. Vertiefende Untersuchungen zu der DLCO bei Männern und Frauen im Alter werden benötigt, um dieses Phänomen differenzierter zu beleuchten.

Auch funktionelle Parameter der Spiroergometrie korrelieren bei Frauen stärker mit dem NT-proBNP als bei Männern in unserer Kohorte. Somit spiegelt das NT-proBNP in unserer Kohorte die Leistungsfähigkeit der Frauen besser wider als bei Männern.

Ein großer Teil der Parameter in der Spiroergometrie ist abhängig von der Perfusion der alveolären Kapillaren. Diese beeinflusst sowohl die Effizienz der Ventilation als auch das funktionelle Totraumvolumen. Aufgrund der starken Korrelation zwischen NT-proBNP und den Leistungsparametern nehmen wir an, dass die Leistung der Frauen in der präkapillären PH maßgeblich durch rechtskardiale Beschränkung und somit verminderte Perfusion der alveolären Kapillaren zustande kommt. Diese Aussage wird gestützt durch Giusca et al., welche zeigen konnten, dass die Leistungsfähigkeit in der präkapillären PH durch rechtskardiale Beschränkungen bestimmt wird (33). Die Autoren konnten diesen Zusammenhang jedoch sowohl für Frauen als auch für Männer feststellen.

In der Forschung konnte mehrfach gezeigt werden, dass körperliche Leistungsfähigkeit geschlechtsabhängig ist (136). Dies wird durch eine höhere prozentuale Muskelmasse der Männer bei niedrigerem Körperfettanteil und höherer VO_2 max. mit größeren Lungenvolumen bedingt (136), (137). Muskeln sind während körperlicher Belastung der größte Sauerstoffkonsument (138). Eine erhöhte Muskelmasse geht somit mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf einher. Dieser wird physiologisch durch einen erhöhten VO_2 max. abgedeckt.

In der präkapillären PH wird Männern ein unvorteilhafteres Remodeling des rechten Herzens auf Belastung zugeschrieben. Somit kann das HZV nicht ausreichend gesteigert werden und es kommt zu einer verminderten Sauerstoffversorgung der Muskulatur. Die Folge ist ein erhöhter Laktatanfall, welcher zu einer stark erhöhten Ventilationssteigerung im Rahmen einer respiratorischen Kompensation führt. Der ventilatorische Antrieb durch vermehrt anfallendes Laktat bei höherer Muskelmasse der Männer könnte so den Unterschied der Korrelation zwischen Männern und Frauen erklären.

Auch wenn die Mechanismen hinter der schwächeren Korrelation von NT-proBNP bei Männern mit den Leistungsparametern noch nicht ausreichend überprüft sind, deuten unsere Untersuchungen darauf hin, das NT-proBNP bei Männern die Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion nicht adäquat widerspiegelt und sie so über- oder unterschätzen kann.

Bei Frauen bestätigt sich jedoch die starke Korrelation zwischen NT-proBNP als Marker der Rechtsherzbelastung mit Parametern der Leistungsdiagnostik. Daher unterstützt unsere Studie die Verwendung des NT-proBNP als Prognoseparameter bei Frauen mit PAH oder CTEPH für die Einschätzung der Lungenfunktion und der allgemeinen Leistungsfähigkeit.

7.1.4 Altersspezifische Unterschiede

Anstieg des NT-proBNP im Alter

In unserer Forschungshypothese H_{2a} nahmen wir an, dass sich der NT-proBNP-Wert bei Patienten >65 Jahre signifikant von dem bei Patienten ≤65 Jahre unterscheidet. Ein höherer Wert bei älteren Patienten lag nahe. Dies bestätigte sich in unserem Patientenkollektiv.

Der höhere NT-proBNP-Wert im Alter deckt sich mit Studien zu Patienten ohne präkapilläre PH (22, 23). Als ursächlich wurden hier Veränderungen der Myokardmasse und eine abnehmende Elastizität der Ventrikel sowie der Gefäße im Alter aufgeführt (139). Chin et al. zeigten auch für die präkapilläre PH, dass junges Alter mit einem niedrigeren NT-proBNP Wert assoziiert ist (19). Zu einem anderen Ergebnis kamen Leuchte et al. in ihrer Studie über NT-proBNP in der präkapillären PH (107). Diese

konnten keine Korrelation zwischen dem Alter und der Höhe des NT-proBNP-Wertes feststellen. Das mittlere Alter der Studie lag jedoch bei 51 Jahren, was dem mittleren Alter unserer jüngeren Patientengruppe entsprach.

Das NT-proBNP wird renal ausgeschieden, somit führt eine eingeschränkte Nierenfunktion, wie sie im Alter vermehrt auftritt, zu einem höheren NT-proBNP-Wert (88). In unserer Studie wurden Patienten mit einer GFR <50 ml/min/1.73 m² ausgeschlossen, womit wir den Effekt einer verminderten renalen Ausscheidung als Ursache der erhöhten NT-proBNP-Werte im Alter einschränken konnten. In der präkapillären PH kommt es im Alter zu einer Abnahme der Elastizität der Lungengefäße sowie des rechten Ventrikels (21). Dies führt zu einer erhöhten Nachlast des rechten Ventrikels mit progredienter Hypertrophie. Folglich sind eine Volumenzunahme und eine Druckzunahme im rechten Ventrikel möglich. Darauf reagiert der rechte Ventrikel mit vermehrter Ausschüttung von NT-proBNP, was den erhöhten Wert des NT-proBNP bei älteren Patienten in der präkapillären PH erklärt.

Zusammenfassend liegen in der präkapillären PH bislang nur wenige Studien vor, welche den Anstieg des NT-proBNP im Alter untersuchen. Unsere Studie trägt somit zum bislang spärlich untersuchten Zusammenhang des NT-proBNP mit dem Alter in der präkapillären PH bei und zeigt auf, dass der NT-proBNP-Wert bei älteren Patienten in der präkapillären PH höher ist als bei jüngeren Patienten.

Altersunterschiede: Korrelation NT-proBNP mit Hämodynamik und Leistungsfähigkeit

Wir nahmen an, dass das Alter einen Einfluss auf die Korrelation des NT-proBNP mit der Krankheitsschwere in der präkapillären PH hat (H_{2b}). Wir fanden signifikante Unterschiede der Korrelationskoeffizienten des NT-proBNP mit hämodynamischen und funktionellen Parametern zwischen den jüngeren und älteren Patienten, somit wurde H_{2b} beibehalten.

Nach unserem Wissen gibt es bislang keine Studie, welche solche altersspezifischen Unterschiede in diesem Kontext untersucht hat oder nachweisen konnte. Nachfolgend sollen unsere Erkenntnisse daher zunächst für hämodynamische und anschließend für funktionelle Parameter auf Basis vorhandener Literatur über allgemeine Altersunterschiede in der präkapillären PH eingeordnet werden.

Ältere Patienten in unserem Patientenkollektiv zeigen einen signifikant stärkeren Zusammenhang zwischen NT-proBNP und dem mPAP, CI und PVR als jüngere Patienten.

Interessanterweise konnten DesJardin et al. bei älteren Patienten einen niedrigeren mPAP und PVR beobachten, während CI und RAP keinen Unterschied zwischen Altersgruppen aufwiesen (21). Trotz dieser vorteilhaften hämodynamischen Parameter war die Mortalität durch Rechtsherzversagen der älteren Patientengruppe erhöht (21). DesJardin et al. gingen daher von einer deutlich schlechteren Rechtsherzfunktion der älteren Patienten aus, welche einen höheren Grad der Rechtsherzbelastung bei niedrigerer Nachlast zeigen. Nimmt man an, dass ein erhöhtes NT-proBNP diese verminderte Rechtsherzfunktion widerspiegelt, können hiermit auch unsere Erkenntnisse erklärt werden: Unsere Ergebnisse zeigen einen gleichgerichteten Zusammenhang des NT-proBNP mit mPAP und PVR bei alten Patienten. Hohe PVR- oder mPAP-Werte gehen somit mit einer deutlichen Belastung des rechten Ventrikels und damit erhöhten NT-proBNP-Werten einher. Bei jüngeren Patienten ist jedoch der Zusammenhang zwischen erhöhten PVR- und mPAP-Werten schwächer (PVR) bzw. nicht vorhanden (mPAP). Trotz hoher Belastung durch eine erhöhte Nachlast kommt es bei jüngeren Patienten zu einer geringeren kardialen Überlastung, was eine höhere kardiale Reserve bei jüngeren Patienten vermuten lässt. Diese Überlegung wird durch eine bessere Prognose und verminderte Mortalität der jüngeren Patienten gestützt (140).

Ein weiteres Beispiel hierfür ist die starke Korrelation des NT-proBNP mit CI bei älteren Patienten in unserer Studie. Obwohl der CI bei alten und jungen Patienten ähnlich hoch ist, zeigt die stärkere Korrelation mit NT-proBNP bei älteren Patienten eine deutlich höhere kardiale Belastung, um den CI aufrecht zu erhalten. Da studienübergreifend häufig ähnliche CI von 2.1 – 2.4 L/min/m² vorliegen, stellten Desjardin et al. die Vermutung an, dass ab diesem CI vermehrt Symptome ersichtlich werden, was zur zeitnahen Diagnose führt (21). Bei älteren Patienten könnte es zu diesem Zeitpunkt bereits zu einer heterometrischen Adaption mit hoher Volumenbelastung des rechten Ventrikels gekommen sein, während jüngere Patienten durch eine größere kardiale Reserve eine bessere Rechtsherzfunktion und damit verminderte Mortalität aufweisen.

Zusammenfassend kann die Bestimmung des NT-proBNP in der Praxis vor allem bei älteren Patienten einen nicht-invasiven und kostengünstigen Eindruck über die hämodynamische Funktion verschaffen.

Die Mehrheit der funktionellen Parameter der Spiroergometrie in unserer Studie korreliert hingegen mit dem NT-proBNP bei jüngeren Patienten stärker. Hierbei handelt es sich um allgemeine Leistungsparameter, Parameter der Atempfizienz sowie zirkulatorische Parameter. Bei gesunden Personen wird die Leistungsfähigkeit meist durch kardiale Limitationen eingeschränkt (72). Die starke Korrelation von NT-proBNP mit Leistungsparametern legt nahe, dass dies auch bei jungen Patienten mit präkapillärer PH der Fall ist.

In unserer Studie ist die Korrelation zwischen dem NT-proBNP und Leistungsparametern bei alten Patienten abgeschwächt. Ursächlich könnte sein, dass im Alter neben der kardialen Limitierung weitere Faktoren eine Rolle in der Leistungsfähigkeit spielen.

Körperliche Dekonditionierung, partiell bedingt durch Trainingsmangel, kann einen leistungslimitierenden Faktor darstellen (49). Den Einfluss der Dekonditionierung auf die Leistungsfähigkeit genau zu bestimmen, gestaltet sich schwierig. Nichtsdestotrotz könnte sie Teil der Erklärung für eine schwache Korrelation der Leistungsparameter zu NT-proBNP bei älteren Patienten sein.

Im Alter kommt es zu einer Veränderung der Muskelzusammensetzung: Der Muskel verliert vermehrt Typ 2-Fasern (fast twitch/schnell zuckend) und besteht prozentual vermehrt aus Typ 1-Fasern (slow twitch/langsam zuckend) (141). Hierdurch wird die Beziehung von Leistungsfähigkeit und Sauerstoffbedarf verändert (142). Die Muskularbeit wird bei älteren Personen effizienter und hat einen niedrigeren Sauerstoffbedarf (143). Breda et al. konnten interessanterweise bei PAH-Patienten mit einem mittleren Alter von 41 Jahren eine deutliche Abnahme der Typ 1-Muskelfasern zeigen (144). Somit hat möglicherweise die Zusammensetzung der Muskulatur bei jungen und alten Patienten einen Einfluss auf die Unterschiede in der Korrelation zwischen NT-proBNP und Leistungsparametern.

Zuletzt können bei älteren Patienten Komorbiditäten, wie zum Beispiel skelettmuskuläre Einschränkungen, die Leistungsfähigkeit unabhängig von der kardialen Funktion beeinflussen.

Aufgrund dieser Einflüsse auf die Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten empfiehlt sich die regelmäßige Spiroergometrie, da hier extrakardiale Faktoren inkludiert werden.

Eine Ausnahme im Bereich der Spiroergometrie in unserer Studie bilden die Parameter Vd/Vt und AaDO₂. Die Korrelation dieser Parameter mit dem NT-proBNP ist bei alten Patienten hochsignifikant und mittelstark, während sie bei jungen Patienten nicht signifikant ist. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in der Korrelation zwischen NT-proBNP und den Lungenfunktionsparametern DLCO und paO₂. Auch hier unterscheiden sich die Korrelationen zwischen den Altersgruppen signifikant. Ursächlich könnte eine größere kardiale Reserve der jüngeren Patienten sein.

Die Parameter DLCO, AaDO₂ und Vd/Vt bilden Veränderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses sowie eine verlängerte alveolo-kapilläre Diffusionsstrecke ab. In der präkapillären PH kommt es durch vermehrten pulmonal-vaskulären Druck und damit einhergehender Einschränkung des rechten Ventrikels zu einer verminderten Perfusion der alveolären Kapillaren (145). Dies bedingt ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis. Kompensatorisch führt dies zu einer gesteigerten Ventilation mit dadurch vermehrter Atemarbeit. Die benötigte Steigerung des HZV, um die benötigte Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, kann bei bereits eingeschränkter Funktion des rechten Ventrikels teils nicht erbracht werden. Die daraus folgende unzureichende Sauerstoffversorgung führt zu Hypoxämie (paO₂), welche sich auch in unserem Patientenkollektiv zeigt. Khirfan et al. stellten ebenfalls bei Patienten mit erniedrigter paO₂ stark erhöhte NT-proBNP-Werte fest, welche die eingeschränkte Funktion des rechten Herzens widerspiegelt (82).

In unserer Studie deutet bei älteren Patienten eine starke Korrelation des NT-proBNP mit den Parametern DLCO, AaDO₂, Vd/Vt und paO₂ auf die im vorherigen Absatz beschriebene Rechtsherzüberlastung hin. Die benötigte Steigerung des Herzzeitvolumens führt bei älteren Patienten zu einer Überlastung des rechten Ventrikels mit Anstieg des NT-proBNP. Wird die jüngere Vergleichsgruppe in unserer Studie betrachtet, zeigen sich entweder keine signifikanten oder deutlich schwächere Korrelationen mit NT-proBNP. Dies ist ein Indikator auf eine größere kardiale Reserve bei jüngeren Patienten.

7.1.5 Unterschiede der PH-Klassifikation

Kein Unterschied des NT-proBNP-Wertes zwischen PAH- und CTEPH-Patienten

Um ein besseres Verständnis für die Rechtsherzbelastung in der PAH und CTEPH zu bekommen, verglichen wir die NT-proBNP-Werte bei PAH und CTEPH miteinander und gingen von einem statistisch signifikanten Unterschied aus (H_{3a}). Die empirische Analyse unserer Patientendaten ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede der NT-proBNP-Werte zwischen den beiden Untergruppen der präkapillären PH.

Bisherige Studien stellten in der deskriptiven Analyse unterschiedliche absolute NT-proBNP-Werte zwischen PAH- und CTEPH-Patienten fest (18, 104). Patienten mit PAH wiesen erhöhte NT-proBNP-Werte auf. Es erfolgte jedoch keine Validierung bezüglich statistischer Signifikanz. Somit ist unsere Studie nach unserem Kenntnisstand die Erste, die PAH und CTEPH auf signifikante Unterschiede bezüglich des NT-proBNP-Wertes prüft.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich durch die Gemeinsamkeiten der PAH und CTEPH erklären. Durch steigenden pulmonal-vaskulären Widerstand kommt es in beiden Untergruppen zu einer progredienten Rechtsherzbelastung, welche zu einer vermehrten Ausschüttung von NT-proBNP führt. Praktisch aufgezeigt wurde dies durch eine Studie, welche die echokardiographischen Parameter des rechten Ventrikels zwischen CTEPH- und PAH-Patienten verglich (33). Darin stellten Giusca et al. echokardiographisch keine Unterschiede zwischen PAH- und CTEPH-Patienten fest. Moser et al. wiesen anhand von Obduktionen von CTEPH-Lungen bereits 1993 eine Beteiligung der distalen Lungengefäße nach, welche histologisch einer distalen Vaskulopathie der PAH-Patienten gleich (31). Auch Therapien, welche für PAH-Patienten zugelassen sind, werden vermehrt bei Patienten mit inoperabler CTEPH genutzt und zeigen hier eine gute Wirksamkeit (146).

Unsere Studie trägt somit zum Wissensstand insofern bei, dass neben echokardiographischen, therapeutischen und anatomischen Gemeinsamkeiten auch die NT-proBNP-Werte zwischen PAH- und CTEPH-Patienten vergleichbar sind.

PH-Gruppenunterschiede der Korrelation zwischen NT-proBNP und hämodynamischen sowie funktionellen Parametern

Im nächsten Schritt prüften wir, ob Unterschiede in der Korrelation des NT-proBNP mit der Krankheitsschwere zwischen PAH- und CTEPH-Patienten vorliegen. Aufgrund von Unterschieden in der Pathophysiologie gingen wir trotz mehrerer Gemeinsamkeiten der beiden Untergruppen von signifikanten Unterschieden aus (H_{3b}). In der Auswertung konnten wir dies bestätigen und signifikante Unterschiede zwischen den Korrelationskoeffizienten von hämodynamischen und funktionellen Parametern feststellen.

In der existierenden Literatur konnte in separaten Studien eine Korrelation zwischen dem NT-proBNP und hämodynamischen und funktionellen Parametern sowohl für die PAH als auch für die CTEPH nachwiesen werden (18, 103, 105, 106, 147). Allerdings erfolgte bislang nach unserem Wissen keine Gegenüberstellung der Korrelationsstärke zwischen den beiden PH-Untergruppen.

Bei CTEPH-Patienten in unserer Studie korrelieren die hämodynamischen Parameter mPAP, PVR und HZV hochsignifikant und stark, während sie in der PAH im Vergleich schwächer, aber dennoch signifikant mit dem NT-proBNP korrelieren.

Eine mögliche Erklärung liegt in der proximalen Obstruktion in den pulmonalen Gefäßen der CTEPH-Patienten. MacKenzie et al. konnten zeigen, dass hierdurch bei CTEPH-Patienten ein steilerer Abfall des pulmonal-arteriellen Druckes in der Diastole verursacht wird als bei PAH-Patienten (148). Um dies zu kompensieren, muss bei gleichem gemessenen PVR von CTEPH-Patienten eine größere pulsatile Leistung des rechten Ventrikels erbracht werden, um einen vergleichbaren mPAP zu generieren. Dieser Umstand könnte den positiven Zusammenhang zwischen NT-proBNP als Indikator der Rechtsherzbelastung und PVR sowie mPAP verstärken. Ein höheres HZV wäre bei CTEPH-Patienten ebenfalls durch die pulsatile Belastungskomponente mit erhöhter Leistung und somit erhöhter NT-proBNP-Ausschüttung verbunden.

Funktionelle Parameter der Spiroergometrie korrelieren gemäß unserer Analyse im Gegensatz zu hämodynamischen Parametern in der PAH deutlich stärker mit dem NT-proBNP als bei CTEPH-Patienten.

Bei der PH kommt es zu einer Belastung des rechten Ventrikels durch erhöhten PVR. Mit fortschreitender Krankheit und abnehmender Rechtsherzfunktion führt dies zu einer verminderten alveolo-kapillären Perfusion (145). Hierdurch werden gut ventilierte Lungenareale zunehmend nicht mehr ausreichend perfundiert und es kommt zu einer Vergrößerung des funktionellen Totraumvolumens (145). Bei PAH-Patienten ist diese Perfusionseinschränkung durch eine gleichmäßige Pathologie der distalen Gefäße symmetrisch ausgeprägt. In der CTEPH kommt es durch die Thrombosen jedoch zu einer unregelmäßigen Perfusion, die einen veränderten Ventilations-Perfusions-Quotienten mit sich bringt. Parameter der Spiroergometrie, welche vielfach abhängig von der Ventilation sind, könnten folglich bei CTEPH Patienten nur eine unzureichende Korrelation mit der Belastung des rechten Ventrikels und somit mit NT-proBNP zeigen.

Zu beachten ist, dass unser CTEPH-Kollektiv nur aus 12 Patienten besteht, wodurch die statistische Aussagekraft eingeschränkt wird. Somit könnten beobachtete Unterschiede durch die geringe Gruppengröße verursacht werden. Dennoch legen unsere Erkenntnisse nahe, dass Parameter der Spiroergometrie den Grad der tatsächlichen Leistungseinschränkung durch kardiale Belastung bei CTEPH-Patienten nur unvollständig wiedergeben.

Anstieg des NT-proBNP-Wertes unter Belastung in der präkapillären PH

Im zweiten Teil unserer Arbeit untersuchten wir Veränderungen des NT-proBNP-Wertes unter körperlicher Belastung. Wir vermuteten in unserer Forschungshypothese H_{4a} einen signifikanten Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung. Die statistische Analyse unserer Patientendaten bestätigte dies.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der existierenden Literatur, welche wiederholt einen Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung bei Gesunden und Linksherzerkrankungen demonstrieren konnte (24, 25, 109, 110, 115, 116).

Nach unserem Kenntnisstand wurde für die präkapilläre PH ein Anstieg des NT-proBNP-Wertes nach körperlicher Belastung bislang nur in einer einzigen Studie von Grachtrup et al. gezeigt (26). Auch hier wurde ein signifikanter Anstieg des NT-proBNP nachgewiesen. Jedoch war die Patientengruppe mit $n=20$ deutlich kleiner als in unserer Studie und die Patienten befanden sich teilweise bereits unter Therapie. Somit können wir diese Befunde mit deutlich erhöhter statistischer Sicherheit für therapie-naive Patienten reproduzieren. Eine weitere Studie von Völkers et al. zeigte keinen Anstieg des NT-proBNP auf Belastung durch den 6MGT. Die Messung des NT-proBNP fand jedoch 30 Minuten nach submaximaler Auslastung durch den 6MGT statt, somit war möglicherweise der NT-proBNP-Wert bereits wieder abgesunken. Zudem zeigten die Patienten von Völkers et al. im Vergleich zu unserem Kollektiv niedrigere NT-proBNP-Werte in Ruhe sowie eine besser erhaltene funktionelle Kapazität (27). Daraus lässt sich als mögliche Erklärung für den ausbleibenden Anstieg des NT-proBNP ableiten, dass die Patienten bei Völkers et al. eine erhaltene kardiale Reserve und somit eine verminderte Überlastung des Ventrikels auf Volumen und Druckbelastung vorweisen.

Die Reaktion des Körpers auf Belastung in der präkapillären PH wurden bereits teilweise wissenschaftlich untersucht (53, 57). Im Folgenden erfolgt eine Einordnung, in der diese Erkenntnisse mit einem Anstieg des NT-proBNP-Wertes unter körperlicher Belastung in unserer Studie in Bezug gesetzt werden.

Die Ausschüttung des NT-proBNP kann durch einen Stimulus wie erhöhte Druck- oder Volumenbelastung kurzfristig gesteigert werden (90). In der präkapillären PH ist der rechte Ventrikel bereits durch eine erhöhte Nachlast pathologisch erhöhten Drücken ausgesetzt (149). Bei körperlicher Belastung erniedrigt sich bei Gesunden zunächst die Nachlast des rechten Ventrikels, indem es zu einer Dilatation der Pulmonalarterien kommt und das pulmonale Gefäßbett durch bislang nicht rekrutierte Gefäße erweitert wird (150). In der präkapillären PH tritt jedoch aufgrund fehlender Compliance des pulmonalen Gefäßbettes ein persistierender oder ansteigender Gefäßwiderstand und somit eine zusätzliche Belastung des rechten Ventrikels auf (54, 145, 149). Zusätzlich erhöht sich der venöse Rückstrom aus dem Körperkreislauf in das rechte Herz. Aufgrund der bereits in Ruhe bestehenden Überlastung des rechten Ventrikels kommt es zu einer Volumenüberlastung mit erhöhtem enddiastolischem Volumen, zu einer inadäquaten Kontraktilität und damit sinkender Ejektionsfraktion. Lador et al. bestätigten dies, indem sie zu Beginn der körperlichen Belastung trotz erhöhten enddiastolischen Volumens keine Steigerung des Schlagvolumens feststellten (57). Die erhöhte Volumenbelastung des rechten Ventrikels unter körperlicher Belastung könnte zudem zu einer verminderten Sauerstoffversorgung in der Systole durch Kompression der rechten Koronararterien führen. Diese versorgen physiologisch den rechten Ventrikel sowohl in der Diastole als auch in der Systole (151). Diese Mechanismen führen zu gesteigerten mechanischen und metabolischen Anforderungen an den rechten Ventrikel unter körperlicher Belastung und können den Anstieg des NT-proBNP in unserem Patientenkollektiv erklären.

Korrelation des NT-proBNP unter Belastung mit der Krankheitsschwere

In der präkapillären PH vermuteten wir aufgrund der im vorangegangenen Absatz erläuterten Mechanismen einen Zusammenhang des NT-proBNP unter Belastung mit der Krankheitsschwere (H_{4b}). Ein hoher NT-proBNP-Wert unter Belastung könnte somit ein geeigneter Marker für eine fortgeschrittene Erkrankung sein. Tatsächlich besteht eine hochsignifikante Korrelation des NT-proBNP unter Belastung mit einem Großteil der hämodynamischen und funktionellen Prognoseparameter in unserer Studie. Keine Korrelation zeigt sich indes mit Lungenfunktionsparametern.

Vergleichbare Beobachtungen machten auch Grachtrup et al. Sie ermittelten eine Korrelation des NT-proBNP unter Belastung mit HZV und PVR (26), jedoch wie oben erwähnt mit einem kleinen Sample von $n=20$.

Die Ergebnisse unserer Analyse lassen sich folgendermaßen interpretieren: Pathologisch veränderte hämodynamische Parameter, welche in Ruhe erhoben wurden, deuten auf eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion hin. Körperliche Anstrengung führt zu einer erhöhten Belastung des rechten Ventrikels mit vermehrter Volumen- und Druckbelastung und somit zu einer vermehrten NT-proBNP-Ausschüttung. Patienten mit bereits in Ruhe eingeschränkter hämodynamischer Funktion zeigen somit unter Belastung eine höhere NT-proBNP-Ausschüttung, was die hochsignifikante Korrelation zwischen Hämodynamik und NT-proBNP unter Belastung erklärt.

Für die funktionelle Kapazität wird in der vorhandenen Literatur als limitierender Faktor meist die kardiale Leistungsfähigkeit aufgeführt (152). Dies wurde sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit präkapillärer PH beobachtet (153) und ist im Einklang mit unseren Ergebnissen, welche eine inverse hochsignifikante Korrelation zwischen NT-proBNP unter Belastung und den funktionellen Parametern des 6MGT und der Spiroergometrie zeigen.

Um den Mehrwert für die klinische Praxis durch die Nutzung von NT-proBNP unter Belastung zu bewerten, untersuchten wir, ob es einen Unterschied in der Korrelation zwischen NT-proBNP in Ruhe bzw. unter Belastung mit der Krankheitsschwere gibt (Forschungshypothese H_{4d}). Wir konnten feststellen, dass NT-proBNP unter Belastung nicht besser als NT-proBNP in Ruhe mit der Krankheitsschwere gemessen an etablierten Prognoseparametern korreliert. Zudem besteht zwischen NT-proBNP in Ruhe und NT-proBNP unter Belastung eine nahezu lineare Beziehung.

Es ist daher festzuhalten, dass das NT-proBNP in Ruhe weiterhin als starker Marker für die Krankheitsschwere in der präkapillären PH genutzt werden sollte. Auch das NT-proBNP unter Belastung korreliert stark mit der Krankheitsschwere und kann somit zu deren Einschätzung herangezogen werden.

Einflussfaktoren auf Δ NT-proBNP bei der präkapillären PH

Anders verhält es sich mit dem absoluten Anstieg des NT-proBNP unter Belastung (Δ NT-proBNP). Obwohl auch hier eine hochsignifikante Korrelation mit dem NT-proBNP in Ruhe vorliegt ($r=0.597$; $p<0.001$), zeigt sich eine starke Streuung der Werte mit ansteigenden NT-proBNP-Werten in Ruhe (Spannweite Δ NT-proBNP: 0-1160 pg/ml). Während einige Patienten keinen Anstieg des NT-proBNP auf Belastung verzeichnen, ergab sich bei anderen eine Steigerung auf ein Vielfaches des oberen Grenzwertes von NT-proBNP.

Somit stellte sich für uns die Frage, welche Faktoren das Δ NT-proBNP beeinflussen. Wir führten eine multiple Regressionsanalyse durch, um mögliche Prädiktoren für Δ NT-proBNP zu identifizieren. Das Modell (siehe Tabelle 5 in Kapitel 6.5) beinhaltet demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht, die PH-Untergruppe sowie gängige Prognoseparameter aus den ESC/ERS-Leitlinien (5).

Die Analyse identifizierte aus den Parametern des Modells ausschließlich NT-proBNP in Ruhe als Prädiktor für die Höhe des Δ NT-proBNP. Demnach bedingt ein erhöhtes NT-proBNP in Ruhe ein höheres Δ NT-proBNP.

Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten Studien bei Patienten mit Aortenstenose und Mitralklappeninsuffizienz. Auch hier zeigte sich das NT-proBNP in Ruhe als Prädiktor für Δ NT-proBNP nach körperlicher Belastung (24, 109). In der präkapillären PH waren die Ergebnisse jedoch widersprüchlich: Obwohl auch Grachtrup et al. in ihrem Patientenkollektiv einen Anstieg des NT-proBNP unter Belastung zeigen konnten, beobachteten sie keine Korrelation zwischen NT-proBNP in Ruhe und Δ NT-proBNP (26). Dies könnte jedoch auf das kleine Patientenkollektiv von nur $n=20$ zurückzuführen sein. Ein positiver Zusammenhang des Δ NT-proBNP mit dem NT-proBNP in Ruhe würde den ausbleibenden Anstieg des NT-proBNP unter Belastung in der Studie über die präkapilläre PH von Völkers et al. erklären, da dort deutlich niedrigere NT-proBNP Werte in Ruhe vorlagen (27).

Die Rolle von NT-proBNP in Ruhe als Prädiktor für Δ NT-proBNP erscheint plausibel: Niedrigere NT-proBNP-Werte in Ruhe stehen für eine adäquat erhaltene RV-Funktion mit erhaltenen Kompensationsmechanismen unter körperlicher Belastung. Die Kompensationsmechanismen umfassen eine Steigerung des Schlagvolumens bei erhöhtem enddiastolischem Volumen. Somit wird die durch El-Yafawi et al. gezeigte transiente Belastungsdilatation des Ventrikels unter körperlicher Belastung vermieden und es kommt zu einer geringeren kurzfristigen Ausschüttung des NT-proBNP (56).

Δ NT-proBNP als möglicher Prädiktor für die Prognose in der präkapillären PH

Das Δ NT-proBNP korreliert in unserer Studie signifikant mit den Prognoseparametern 6MGT, HMV, PVR, V_e , V_e/VCO_2 , $AaDO_2$ und V_e/VCO_2 Slope. Somit kann die Forschungshypothese H_{4c} beibehalten werden. Anzumerken ist jedoch, dass dieser Zusammenhang schwächer ist als die Korrelation der Prognoseparameter mit NT-proBNP in Ruhe oder unter Belastung. Zudem korreliert das Δ NT-proBNP mit deutlich weniger Prognoseparametern signifikant als das NT-proBNP in Ruhe oder unter Belastung.

Darüber hinaus ist es aufgrund der Korrelation von Δ NT-proBNP mit NT-proBNP in Ruhe denkbar, dass der im vorherigen Absatz geschilderte Zusammenhang zwischen Δ NT-proBNP und den Prognoseparametern durch den Confounder „NT-proBNP in Ruhe“ verursacht wird.

Deshalb führt unsere Studie nicht zu einer Empfehlung der Anwendung von Δ NT-proBNP zur Einschätzung der Krankheitsschwere, da mit NT-proBNP in Ruhe oder unter Belastung bereits Parameter zur Verfügung stehen, welche die Krankheitsschwere gemessen an den bekannten Prognoseparametern besser beschreiben.

7.2 Stärken und Limitationen der Arbeit

Zur besseren Einordnung dieser Arbeit wird nun näher erläutert, wo ihre Stärken liegen und welche Limitationen zu beachten sind.

Als positiv ist anzumerken, dass das Universitätsklinikum Augsburg ein Expertenzentrum für die pulmonale Hypertonie ist. Somit war es uns möglich, ein großes Patientenkollektiv dieser seltenen Erkrankung zu akquirieren. Durch die vorhandene Expertise besitzt das Team hinreichende Routine in der Diagnosestellung sowie in der Durchführung und Erhebung der zahlreichen Prognoseparameter, welche somit in hoher Qualität in zugleich statistisch robuster Stückzahl erfasst werden konnten.

Die Erhebung der Parameter erfolgte homogen innerhalb von drei Tagen nach Diagnosestellung. Zudem waren sämtliche Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung therapie-naiv. Somit konnte ein möglicher Einfluss von bereits begonnenen Therapien auf die Hämodynamik oder Leistungsfähigkeit ausgeschlossen werden.

Eine weitere Stärke unserer wissenschaftlichen Analyse ist, dass das NT-proBNP sowohl mit hämodynamischen, funktionellen und Lungenfunktions-Parametern verglichen wurde. Hieraus entstand ein vollständiges Bild, welche die Krankheitsschwere umfassend darstellt.

Die körperliche Belastung wurde durch die Spiroergometrie anstatt des 6MGT generiert. Auf diese Weise konnten gerade jüngere Patienten mit erhaltener Leistungsfähigkeit vollständig ausgelastet werden. Dies ist durch die Belastung durch den 6MGT häufig nicht möglich und könnte den Anstieg des NT-proBNP unter Belastung verfälschen.

Zur Qualitätssicherung wurden Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Zeichen eines akuten Rechtsherzversagens sowie angeborenen Herzerkrankungen von der Studie ausgeschlossen. Folglich konnte ein Einfluss dieser Erkrankungen reduziert werden.

Diesen positiven Aspekten stehen einige Limitationen gegenüber:

Als eine methodische Limitation unserer Arbeit ist das retrospektive Studiendesign zu sehen. Unter anderem erfolgt hierin die Auswahl von Patienten im Kollektiv nicht randomisiert, Kausalzusammenhänge können nicht eindeutig nachgewiesen werden, und der Einfluss von Störvariablen kann nicht vollumfänglich ausgeschlossen werden (154).

Zudem ist zu beachten, dass unser Kollektiv lediglich aus Patienten mit PAH und CTEPH besteht. Patienten mit präkapillärer PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie sowie infolge von multifaktorieller Genese, welche der Gruppen 3 und 5 entsprechen (5), sind nicht enthalten. Demzufolge ist eine Übertragung unserer Ergebnisse auf Patienten dieser Gruppen nur unter Vorbehalt zu sehen. Zugleich fallen unter den Überbegriff der PAH mehrere Untergruppen, welche wir nicht weiter untergliedert haben. Hierfür wären deutlich größere Patientenzahlen notwendig gewesen, um weiterhin statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Außerdem war die Anzahl unserer CTEPH-Patienten mit $n=12$ gering, woraus eine eingeschränkte signifikante Aussagekraft resultiert. Unsere Studie kann jedoch in jedem Fall Hinweise geben, welche an einem größeren CTEPH-Kollektiv verifiziert werden sollten.

Das mittlere Alter unseres Patientenkollektivs war mit 66 Jahren im Vergleich zu anderen Studien hoch. Vermehrt vorliegende Komorbiditäten könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Da in der präkapillären PH jedoch ein Trend zu einem älteren Patientenkollektiv besteht, ist dies auch in der Zukunft als Besonderheit zu erwarten (11). Positiv betrachtet bestand durch unser älteres Patientenkollektiv die Möglichkeit, auf Besonderheiten in dieser Altersgruppe einzugehen und wichtige Unterschiede zu jüngeren PH-Patienten herauszuarbeiten.

Als weitere Limitation sei genannt, dass wir im Rahmen der zweiten Forschungsfrage das Δ NT-proBNP lediglich mit Surrogatparametern für Prognose und Mortalität verglichen. Insbesondere, um nähere Informationen für den prädiktiven Wert des Δ NT-proBNP zu identifizieren, wäre es lohnend, in zukünftigen Studien auf den Zusammenhang des Δ NT-proBNP mit dem tatsächlichen langfristigen Verlauf der Erkrankung sowie mit der Mortalität zu prüfen.

8 Zusammenfassung

Die präkapilläre pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwerwiegende Erkrankung, welche mit einer progredienten Überlastung des rechten Herzens und einer verminderten Leistungsfähigkeit einhergeht. Das N-terminale pro Brain natriuretische Peptid (NT-proBNP) ist ein natriuretisches Peptid, welches durch Herzmuskelzellen bei Belastung ausgeschüttet wird. Es ist ein etablierter Prognoseparameter der präkapillären PH und eng mit Morbidität und Mortalität assoziiert. Sowohl die präkapilläre PH als auch das NT-proBNP werden bekannterweise von Alter und Geschlecht beeinflusst. Bei Erkrankungen des linken Herzens konnte der NT-proBNP-Wert gemessen nach körperlicher Belastung als eigenständiger Prognoseparameter identifiziert werden.

Daher untersuchten wir in unserer Studie den Einfluss von demographischen Faktoren und der PH-Untergruppe auf den Prognoseparameter NT-proBNP in der präkapillären PH. Zweitens untersuchten wir, ob der NT-proBNP-Wert unter Belastung die Krankheitsschwere in der präkapillären PH widerspiegelt und somit eine bessere Einschätzung der Krankheitsschwere ermöglichen kann.

Zur empirischen Analyse dieser Zusammenhänge führten wir eine retrospektive Studie mit 75 therapie-naiven Patienten mit präkapillärer PH durch. Die Krankheitsschwere wurde anhand etablierter Prognoseparameter gemessen.

Der NT-proBNP-Wert ist bei unserem älteren Patientenkollektiv höher als bei den jüngeren Patienten. Geschlecht, Alter und PH-Untergruppe haben einen signifikanten Einfluss auf den Zusammenhang von NT-proBNP mit der Krankheitsschwere. Der NT-proBNP-Wert steigt bei der präkapillären PH unter körperlicher Belastung an und korreliert mit der Krankheitsschwere, jedoch nicht stärker als das NT-proBNP in Ruhe. Wir identifizierten das NT-proBNP in Ruhe als einzigen Prädiktor für den absoluten Anstieg des NT-proBNP-Wertes unter Belastung (Δ NT-proBNP).

Aus unseren Ergebnissen ziehen wir folgende Schlüsse: Zunächst stellt das NT-proBNP bei Frauen und jüngeren Patienten einen sehr guten Indikator für die Leistungsfähigkeit dar und kann somit als kostengünstiger Parameter eingesetzt werden. Zweitens ist bei Männern und alten Patienten zu beachten, dass das NT-proBNP die Leistungsfähigkeit nicht uneingeschränkt widerspiegelt. Hier sind regelmäßige Erfassungen der tatsächlichen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie zur Beurteilung der Krankheitsschwere erforderlich. Weiterhin korreliert die Hämodynamik des rechten Ventrikels insbesondere bei alten Personen geschlechterübergreifend stark mit dem NT-proBNP-Wert. Wir unterstützen somit die Nutzung dieses Parameters in der klinischen Praxis. Zuletzt kann der NT-proBNP-Wert unter körperlicher Belastung zur Einschätzung der Krankheitsschwere herangezogen werden, wenngleich er dem NT-proBNP-Wert in Ruhe nicht überlegen ist (155, 156).

9 Literatur

1. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 186(8):790–6].
2. 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. *European Respiratory Journal* 2012; 40(3):596–603].
3. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017; 36(9):957–67].
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5):343–9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1):67–119].
6. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(25 Suppl):D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
7. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019; 53(1)].
8. Humbert M, Guignabert C, BONNET S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *European Respiratory Journal* 2019; 53(1)].
9. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jaïs X et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2016; 47(6):1727–36. doi: 10.1183/13993003.02043-2015.
10. Sugiyama Y, Tahara N, Bekki M, Tahara A, Honda A, Maeda-Ogata S et al. Long-term survival outcome for pre-capillary pulmonary hypertension at a Japanese single center. *Can J Physiol Pharmacol* 2020; 98(9):644–52. doi: 10.1139/cjpp-2019-0663.
11. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol* 2016; 203:612–3. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.001.
12. Lador F, Herve P. A practical approach of pulmonary hypertension in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34(5):654–64. doi: 10.1055/s-0033-1356549.
13. Actelion. REVEAL Registry™: Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management: NCT00370214, CR001; 2013].

14. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2017; 50(2)].
15. Ginoux M, Turquier S, Chebib N, Glerant J-C, Traclet J, Philit F et al. Impact of comorbidities and delay in diagnosis in elderly patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2018; 4(4)].
16. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(2):345–53].
17. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Jansa P, Kim NH et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4(5):372–80. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4.
18. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology* 2006; 98(4):525–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.061.
19. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galiè N et al. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2019; 139(21):2440–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039360.
20. Hester J, Ventetuolo C, Lahm T. Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *Compr Physiol* 2019; 10(1):125–70. doi: 10.1002/cphy.c190011.
21. DesJardin JT, Kolaitis NA, Kime N, Kronmal RA, Benza RL, Elwing JM et al. Age-related differences in hemodynamics and functional status in pulmonary arterial hypertension: Baseline results from the Pulmonary Hypertension Association Registry. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(9):945–53. doi: 10.1016/j.healun.2020.05.005.
22. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J* 2010; 31(15):1881–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq163.
23. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(5):976–82. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02059-4.
24. Capoulade R, Magne J, Dulgheru R, Hachicha Z, Dumesnil JG, O'Connor K et al. Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide levels after exercise in patients with severe asymptomatic aortic stenosis. *Heart* 2014; 100(20):1606–12. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305729.
25. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M et al. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2006; 13(3):388–97. doi: 10.1097/01.hjr.0000219117.33038.90.
26. Grachtrup S, Brügel M, Pankau H, Halank M, Wirtz H, Seyfarth H-J. Exercise dependence of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respiration* 2012; 84(6):454–60. doi: 10.1159/000334950.

27. Völkers M, Rohde D, Zelniker T, Weiss CS, Giannitsis E, Katus HA et al. High-sensitive Troponin T increase after exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2013; 13(1):28. doi: 10.1186/1471-2466-13-28.
28. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2017; 49(2)].
29. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2012; 122(12):4306–13].
30. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1). doi: 10.1183/13993003.01915-2018.
31. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103(3):685–92. doi: 10.1378/chest.103.3.685.
32. Yan L, Li X, Liu Z, Zhao Z, Luo Q, Zhao Q et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev* 2019; 24(6):1031–40. doi: 10.1007/s10741-019-09802-4.
33. Giusca S, Popa E, Amzulescu MS, Ghiorghiu I, Coman IM, Popescu BA et al. Is Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Hypertension Dependent on Etiology? An Echocardiographic Study. *Echocardiography* 2016; 33(4):546–54. doi: 10.1111/echo.13112.
34. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Hrsg. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 32. Aufl. 2019. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. (Springer-Lehrbuch)].
35. Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CT-J, Westerhof N, Stienen GJ et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013; 128(18):2016-25, 1-10].
36. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2016; 21(3):259–71. doi: 10.1007/s10741-016-9526-y.
37. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 69(2):236–43. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.047.
38. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, Man FS de, Boonstra A, Heymans MW et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015; 147(4):1063–71. doi: 10.1378/chest.14-0701.
39. Lau EMT, Giannoulidou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(10):603–14. doi: 10.1038/nrcardio.2017.84.
40. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, Man F de, Heymans MW, Marcus JT et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2014; 145(6):1230–6. doi: 10.1378/chest.13-1291.
41. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 186(9):892–6. doi: 10.1164/rccm.201205-0886OC.
42. Yang Y-L, Yu Y-Z, Yuan P, Gong S-G, Wang C-Y, Li Y et al. Sex differences of hemodynamics during acute vasoreactivity testing to predict the outcomes of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Respir J* 2020; 14(7):611–21. doi: 10.1111/crj.13173.

43. Copyright (c) 2008 THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY. Gender Differences in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Japan].
44. Kallonen J, Korsholm K, Bredin F, Corbascio M, Andersen MJ, Ilkjær LB et al. Sex and survival following pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Scandinavian observational cohort study. *Pulm Circ* 2021; 11(4):20458940211056014].
45. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124(18):1973–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
46. 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* 2013; 168(2):871–80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
47. Shimony A, Fox BD, Afilalo J, Rudski LG, Hirsch A, Langleben D. Pulmonary arterial hypertension in the elderly-clinical characteristics and long-term survival. *Lung* 2012; 190(6):645–9. doi: 10.1007/s00408-012-9425-5.
48. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest* 2007; 131(1):94–100. doi: 10.1378/chest.06-1571.
49. Badagliacca R, Rischard F, Papa S, Kubba S, Vanderpool R, Yuan JX-J et al. Clinical implications of idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes defined by cluster analysis. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(4):310–20. doi: 10.1016/j.healun.2019.12.012.
50. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999; 13(1):197–205. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.13a36.x.
51. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *American Review of Respiratory Disease* 1976; 113(5):587–600. doi: 10.1164/arrd.1976.113.5.587.
52. Aguilaniu B, Maitre J, Glénet S, Gegout-Petit A, Guénard H. European reference equations for CO and NO lung transfer. *European Respiratory Journal* 2008; 31(5):1091–7. doi: 10.1183/09031936.00063207.
53. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal* 2012; 39(2):319–28. doi: 10.1183/09031936.00008611.
54. Lau EMT, Chemla D, Godinas L, Zhu K, Sitbon O, Savale L et al. Loss of Vascular Distensibility During Exercise Is an Early Hemodynamic Marker of Pulmonary Vascular Disease. *Chest* 2016; 149(2):353–61. doi: 10.1378/chest.15-0125.
55. Martin Schwaiblmair, Christian Faul, Wolfgang von Scheidt, Thomas M Berghaus. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2012. doi: 10.5194/gi-2016-11-RC2.
56. El-Yafawi R, Rancourt D, Hacopian M, Atherton D, Cohen MC, Wirth JA. Pulmonary hypertension subjects exhibit right ventricular transient exertional dilation during supine exercise stress echocardiography. *Pulm Circ* 2019; 9(2):2045894019851904].
57. Lador F, Bringard A, Bengueddache S, Ferretti G, Bendjelid K, Soccia PM et al. Kinetics of Cardiac Output at the Onset of Exercise in Precapillary Pulmonary Hypertension. *Biomed Res Int* 2016; 2016:6050193. doi: 10.1155/2016/6050193.

58. Ghio S, Fortuni F, Greco A, Turco A, Lombardi C, Scelsi L et al. Dobutamine stress echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 270:331–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.032.
59. Guo D-C, Li Y-D, Yang Y-H, Zhu W-W, Sun L-L, Jiang W et al. Influence of impaired right ventricular contractile reserve on exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension: A study with exercise stress echocardiography. *Echocardiography* 2019; 36(4):671–7. doi: 10.1111/echo.14283.
60. Lapp H. *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2019].
61. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 2019; 156(2):323–37. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.004.
62. D Kylhammar. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017.
63. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. *Respiratory Medicine* 2010; 104(11):1588–607].
64. Badagliacca R, Papa S, Poscia R, Valli G, Pezzuto B, Manzi G et al. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(3):306–14. doi: 10.1016/j.healun.2018.11.015.
65. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(13):1192–201. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
66. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126(3):349–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
67. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, SAEY D et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal* 2014; 44(6):1428–46].
68. G Borg. *Borg's perceived exertion and pan scales: Borg G. Borg's perceived exertion and pan scales*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1998; 1998].
69. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol* 2018; 107(6):460–70. doi: 10.1007/s00392-018-1207-5.
70. Souza R, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, Jansa P et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial. *PLOS ONE* 2018; 13(3):e0193226. doi: 10.1371/journal.pone.0193226.

71. Wronski SL, Mordin M, Kelley K, Anguiano RH, Classi P, Shen E et al. The Role of Noninvasive Endpoints in Predicting Long-Term Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2020; 198(1):65–86. doi: 10.1007/s00408-019-00289-2.
72. Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J, Hrsg. *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015].
73. Oczenski W, Andel H, Hrsg. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 9., überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis)].
74. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax* 2006; 61(9):744–6. doi: 10.1136/thx.2006.061648.
75. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104(4):429–35. doi: 10.1161/hc2901.093198.
76. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167(4):1193–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.135.
77. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2018; 27(148). doi: 10.1183/16000617.0134-2017.
78. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(10):1725–32. doi: 10.1249/MSS.0b013e31817c92c0.
79. Reindl I, Wernecke K-D, Opitz C, Wensel R, König D, Dengler T et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: Possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J* 1998; 136(5):778–85. doi: 10.1016/s0002-8703(98)70121-8.
80. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(6):1028–35. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02964-9.
81. Trip P, Nossent EJ, Man FS de, van den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *European Respiratory Journal* 2013; 42(6):1575–85].
82. Khirfan G, Naal T, Abuhlimeh B, Newman J, Heresi GA, Dweik RA et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLOS ONE* 2018; 13(1):e0191869].
83. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29(5):944–50].
84. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *European Respiratory Journal* 2017; 50(2)].
85. Technische Universität Dresden, GWT-TUD GmbH. *Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension: NCT01347216, COMPERA; 2021]*.
86. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* 2015; 24(136):263–71. doi: 10.1183/16000617.00000815.

87. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grünig E, Held M, Halank M et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *European Respiratory Journal* 2018; 52(5). doi: 10.1183/13993003.00248-2018.
88. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, Bold MK de, Bold AJ de. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(11):698–717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
89. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332(6159):78–81].
90. Ramos H, Bold AJ de. Gene expression, processing, and secretion of natriuretic peptides: physiologic and diagnostic implications. *Heart Fail Clin* 2006; 2(3):255–68. doi: 10.1016/j.hfc.2006.08.005.
91. Cowie M. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003; 24(19):1710–8. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00476-7.
92. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004; 10(5 Suppl 3):1–30. doi: 10.1111/j.1527-5299.2004.03271.x.
93. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(25):2357–68. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.021.
94. Aldo Clerico, Silvia Masotti, Veronica Musetti, Claudio Passino. Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *Journal of Laboratory and Precision Medicine* 2019; 4(0).
95. Chen C, Sung K-T, Shih S-C, Liu C-C, Kuo J-Y, Hou CJ-Y et al. Age, Gender and Load-Related Influences on Left Ventricular Geometric Remodeling, Systolic Mid-Wall Function, and NT-ProBNP in Asymptomatic Asian Population. *PLOS ONE* 2016; 11(6):e0156467. doi: 10.1371/journal.pone.0156467.
96. Linssen GCM, Bakker SJL, Voors AA, Gansevoort RT, Hillege HL, Jong PE de et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J* 2010; 31(1):120–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehp420.
97. Taki M, Ishiyama Y, Mizuno H, Komori T, Kono K, Hoshide S et al. Sex Differences in the Prognostic Power of Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for Cardiovascular Events - The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Circulation Journal* 2018; 82(8):2096–102. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0375.
98. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15(8):859–67. doi: 10.1093/eurjhf/hft048.
99. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89(7):745–51. doi: 10.1136/heart.89.7.745.
100. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic Peptides and Cardiometabolic Health. *Circulation Journal* 2015; 79(8):1647–55. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0589.

101. Helgeson SA, Imam JS, Moss JE, Hodge DO, Burger CD. Comparison of Brain Natriuretic Peptide Levels to Simultaneously Obtained Right Heart Hemodynamics in Stable Outpatients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Diseases* 2018; 6(2):33. doi: 10.3390/diseases6020033.
102. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(5):764–70. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.051.
103. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, van Wolferen SA, Twisk JW, Boonstra A et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28(6):1190–4. doi: 10.1183/09031936.00016006.
104. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(5):1313–21. doi: 10.1378/chest.129.5.1313.
105. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2008; 32(2):503–12. doi: 10.1183/09031936.00160307.
106. Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveira Lapa M, Rabelo R, Humbert M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2007; 101(1):69–75. doi: 10.1016/j.rmed.2006.04.014.
107. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131(2):402–9. doi: 10.1378/chest.06-1758.
108. Shephard RJ. B-Type Natriuretic Peptides for the Evaluation of Exercise Intolerance. *Yearbook of Sports Medicine* 2010; 2010:234–6. doi: 10.1016/S0162-0908(09)79482-6.
109. Magne J, Mahjoub H, Pibarot P, Pirlet C, Pierard LA, Lancellotti P. Prognostic importance of exercise brain natriuretic peptide in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14(11):1293–302. doi: 10.1093/eurjhf/hfs114.
110. Hamasaki H. The Effects of Exercise on Natriuretic Peptides in Individuals without Heart Failure. *Sports (Basel)* 2016; 4(2). doi: 10.3390/sports4020032.
111. Faviou E, Zachari A, Nounopoulos C, Agrafiotis E, Vourli G, Dionyssiou-Asteriou A. Elevation of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise is an index of myocardial damage or a cytoprotective reflection? *J Sports Med Phys Fitness* 2008; 48(1):90–6.
112. Yeo K-TJ, Lee H-K, Wong K-C, Foote RS. Can exercise-induced changes in B-type natriuretic peptides be used to detect cardiac ischemia? *J Card Fail* 2005; 11(5 Suppl):S59-64. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.021.
113. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo K-TJ. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(10):1980–7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.045.
114. Sabatine MS, Morrow DA, Lemos JA de, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(10):1988–95. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.057.
115. Bergeron S, Møller JE, Bailey KR, Chen HH, Burnett JC, Pellikka PA. Exertional changes in circulating cardiac natriuretic peptides in patients with suggested coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(6):772–6. doi: 10.1016/j.echo.2006.01.010.

116. Kato M, Kinugawa T, Ogino K, Endo A, Osaki S, Igawa O et al. Augmented response in plasma brain natriuretic peptide to dynamic exercise in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Journal of Internal Medicine* 2000; 248(4):309–15. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00736.x.
117. Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, Chahal H, Jain A, Tandri H et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011; 123(22):2542–51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985515.
118. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(7):744–50. doi: 10.1164/rccm.200510-1545OC.
119. Lewis RA, Durrington C, Condliffe R, Kiely DG. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? *European Respiratory Review* 2020; 29(156):200009. doi: 10.1183/16000617.0009-2020.
120. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest* 2020; 157(3):603–11. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.014.
121. ATS Board of directors. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test; 2002.
122. K Wasserman. Principles of exercise testing and interpretation: Wasserman K, Handen J, Sue D. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 2004].
123. Eckey H-F, Türck M. Statistische Signifikanz (p-Wert). *WIST* 2006; 35(7):415–8. doi: 10.15358/0340-1650-2006-7-415.
124. Fahrmeir L, Heumann C, Künstler R, Pigeot I, Tutz G. Statistik: Der Weg zur Datenanalyse. 8. Aufl. 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. (Springer-Lehrbuch)].
125. Kowalski CJ. On the Effects of Non-Normality on the Distribution of the Sample Product-Moment Correlation Coefficient. *Applied Statistics* 1972; 21(1):1. doi: 10.2307/2346598.
126. Ellis PD. The Essential Guide to Effect Sizes. Cambridge: Cambridge University Press; 2010].
127. Lothar Sachs, Jürgen Hedderich. Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R. Zwölfte, vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. (Springer eBook Collection)].
128. Maeder MT, Brutsche MH, Christ A, Reichlin T, Staub D, Noveanu M et al. Natriuretic peptides for the prediction of severely impaired peak VO₂ in patients with lung disease. *Respiratory Medicine* 2009; 103(9):1337–45. doi: 10.1016/j.rmed.2009.03.015.
129. Lam CSP, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C et al. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58(6):618–26. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.042.
130. Swift AJ, Capener D, Hammerton C, Thomas SM, Elliot C, Condliffe R et al. Right ventricular sex differences in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension characterised by magnetic resonance imaging: pair-matched case controlled study. *PLOS ONE* 2015; 10(5):e0127415. doi: 10.1371/journal.pone.0127415.
131. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26(4):720–35. doi: 10.1183/09031936.05.00034905.

132. Chandra S, Shah SJ, Thenappan T, Archer SL, Rich S, Gomberg-Maitland M. Carbon monoxide diffusing capacity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010; 29(2):181–7. doi: 10.1016/j.healun.2009.07.005.
133. Delcroix M, Mélot C, Vachiéry JL, Lejeune P, Leeman M, Vanderhoeft P et al. Effects of embolus size on hemodynamics and gas exchange in canine embolic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* (1985) 1990; 69(6):2254–61. doi: 10.1152/jappl.1990.69.6.2254.
134. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 186(3):261–72. doi: 10.1164/rccm.201201-0164OC.
135. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, Charalampopoulos A, Elliot CA, Hamilton N et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020; 55(6). doi: 10.1183/13993003.00041-2020.
136. Nindl BC, Scoville CR, Sheehan KM, Leone CD, Mello RP. Gender differences in regional body composition and somatotrophic influences of IGF-I and leptin. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 92(4):1611–8. doi: 10.1152/jappphysiol.00892.2001.
137. Sharma HB, Kailashiya J. Gender Difference in Aerobic Capacity and the Contribution by Body Composition and Haemoglobin Concentration: A Study in Young Indian National Hockey Players. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(11):CC09-CC13. doi: 10.7860/JCDR/2016/20873.8831.
138. Gavin TP, Patel L, Stagner L. Gender Differences in Aerobic and Work Capacity During Plantar Flexion Exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2014; 46:192. doi: 10.1249/01.mss.0000493754.76501.67.
139. Kane GC, Sachdev A, Villarraga HR, Ammash NM, Oh JK, McGoorn MD et al. Impact of age on pulmonary artery systolic pressures at rest and with exercise. *Echo Research and Practice* 2016; 3(2):53–61. doi: 10.1530/ERP-16-0006.
140. Grünig E, Eichstaedt CA, Seeger R, Benjamin N. Right Heart Size and Right Ventricular Reserve in Pulmonary Hypertension: Impact on Management and Prognosis. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(12). doi: 10.3390/diagnostics10121110.
141. Tevald MA, Foulis SA, Lanza IR, Kent-Braun JA. Lower energy cost of skeletal muscle contractions in older humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298(3):R729-39. doi: 10.1152/ajpregu.00713.2009.
142. Souza E Silva CG de, Franklin BA, Forman DE, Araújo CGS. Influence of age in estimating maximal oxygen uptake. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(2):126–31. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.010.
143. Venturelli M, Schena F, Scarsini R, Muti E, Richardson RS. Limitations to exercise in female centenarians: evidence that muscular efficiency tempers the impact of failing lungs. *Age (Dordr)* 2013; 35(3):861–70. doi: 10.1007/s11357-011-9379-1.
144. Breda AP, Pereira de Albuquerque, Andre Luis, Jardim C, Morinaga LK, Suesada MM, Fernandes CJC et al. Skeletal muscle abnormalities in pulmonary arterial hypertension. *PLOS ONE* 2014; 9(12):e114101. doi: 10.1371/journal.pone.0114101.
145. Schwaiblmair M, Faul C, Scheidt W von, Berghaus TM. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2012; 12(1):23. doi: 10.1186/1471-2466-12-23.

146. Fernandes TM, Poch DS, Auger WR. Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: The Role of Medical Therapy and Balloon Pulmonary Angioplasty. *Methodist Deakey Cardiovasc J* 2016; 12(4):205–12. doi: 10.14797/mdcj-12-4-205.
147. Aueyingsak S, Khrisanapant W, Kukongviriyapun U, Pasurivong O, Ratanawatkul P, Wanitpongpan C et al. Correlation Between N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels and Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Pre-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pilot Study. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2020; 14:1179548420954049. doi: 10.1177/1179548420954049.
148. MacKenzie Ross RV, Toshner MR, Soon E, Naeije R, Pepke-Zaba J. Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(2):H259-64. doi: 10.1152/ajpheart.00128.2013.
149. Saggari R, Sitbon O. Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: current and future perspectives. *The American Journal of Cardiology* 2012; 110(6 Suppl):9S-15S. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.06.011.
150. Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol* 2012; 2(1):711–41. doi: 10.1002/cphy.c100091.
151. Crystal GJ, Pagel PS. Right Ventricular Perfusion: Physiology and Clinical Implications. *Anesthesiology* 2018; 128(1):202–18. doi: 10.1097/ALN.0000000000001891.
152. Barron AJ, Dhutia NM, Gläser S, Koch B, Ewert R, Obst A et al. Physiology of oxygen uptake kinetics: Insights from incremental cardiopulmonary exercise testing in the Study of Health in Pomerania. *IJC Metabolic & Endocrine* 2015; 7:3–9. doi: 10.1016/j.ijcme.2015.02.002.
153. Wonisch M, Fruhwald FM, Hofmann P, Hödl R, Klein W, Kraxner W, Maier R, Pokan R, Scherr D, Watzinger N. Spiroergometrie in der Kardiologie - Klinische Anwendungsmöglichkeiten.
154. Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesth Analg* 2015; 121(4):1034–42. doi: 10.1213/ANE.0000000000000815.
155. Berghaus TM, Kutsch J, Faul C, Scheidt W von, Schwaiblmair M. The association of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide with hemodynamics and functional capacity in therapy-naive precapillary pulmonary hypertension: results from a cohort study. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1):167. doi: 10.1186/s12890-017-0521-4.
156. Kutsch J, Faul C, Scheidt W von, Schwaiblmair M, Berghaus TM. The association of the N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide response to exercise with disease severity in therapy-naive pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Respir Res* 2018; 19(1):8. doi: 10.1186/s12931-017-0712-9.
157. Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoon MD, Wason P, Barst RJ. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Chest* 2012; 141(2):363–73. doi: 10.1378/chest.10-3114.

10 Anhang

Anhang 1: NT-proBNP Werte nach demographischen Faktoren

	n	NT-proBNP in Ruhe (pg/ml)	NT-proBNP Ratio	NT-proBNP unter Belastung (pg/ml)	ΔNT-proBNP (pg/ml)
Geschlecht					
Männlich	35	1500 (38-8300)	7.87 (0.27-60.61)	1600 (42-9400)	77 (0-1160)
Weiblich	40	1453 (64-13538)	6.6 (0.09-48.61)	1587 (72-14365)	66 (0-909)
Alter					
≤ 65 Jahre	28	1042 (38-7573)	8.37 (0.45-60.58)	1297 (42-7456)	40 (0-400)
> 65 Jahre	47	1590 (64-13538)	6.86 (0.09-60.61)	1682 (64-14365)	70 (0-1160)
PH-Gruppe					
PAH	63	1414 (38-13538)	6.95 (0.09-60.61)	1500 (42-14365)	77 (0-1160)
CTEPH	12	1864(65-5704)	8.09 (0.27-45.63)	1978 (64-5894)	58 (0-909)

Die Tabelle beschreibt die jeweiligen NT-proBNP-Werte nach Gruppierung. NT-proBNP Ratio: NT-proBNP in Ruhe/ NT-proBNP Referenzwert; ΔNT-proBNP: Absoluter Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung.

Anhang 2: Gruppenvergleiche nach Geschlecht, Alter und PH-Untergruppe mit dem Mann-Whitney-Test

	Mittlerer Rang		Mann-Whitney- U-Test	Z	Asymp. Sig. (2-seitig)
	Mann	Frau			
NTproBNP in Ruhe	38.90	37.21	668.500	-.335	.738
NTproBNP Ratio	41.37	35.05	582.000	-1.253	.210
NTproBNP unter Belastung	38.87	37.24	669.500	-.324	.746
ΔNT-proBNP	39.84	36.39	635.500	-.686	.492

	Mittlerer Rang		Mann-Whitney- U-Test	Z	Asymp. Sig. (2-seitig)
	≤65	>65			
	Jahre	Jahre			
NTproBNP in Ruhe	31.75	41.72	483.000	-1.917	.055
NTproBNP Ratio	37.89	38.06	655.000	-.033	.974
NTproBNP unter Belastung	31.77	41.71	483.500	-1.911	.056
ΔNT-proBNP	32.96	41.00	517.000	-1.548	.122

	Mittlerer Rang		Mann-Whitney- U-Test	Z	Asymp. Sig. (2-seitig)
	PAH	CTEPH			
NTproBNP in Ruhe	37.98	38.08	321.000	-.876	.381
NTproBNP Ratio	37.78	39.17	377.000	-.014	.988
NTproBNP unter Belastung	38.00	38.00	364.000	-.202	.840
ΔNT-proBNP	38.07	37.63	377.000	-.014	.988

NT-proBNP in Ruhe unterscheidet sich schwach signifikant zwischen jungen und alten Patienten. Farbig hinterlegt sind signifikante oder schwach signifikante Unterschiede zwischen den NT-proBNP-Werten der Gruppe. NT-proBNP Ratio: NT-proBNP in Ruhe/ NT-proBNP Referenzwert; ΔNT-proBNP: Absoluter Anstieg des NT-proBNP unter körperlicher Belastung
PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie;

Anhang 3: Korrelation zwischen NT-proBNP und Prognoseparametern unterteilt nach Geschlecht, Alter und PH-Klassifikation

	NT-proBNP in Ruhe					
	Geschlecht		Alter		PH-Klassifikation	
	männlich	weiblich	≤65	>65	PAH	CTEPH
6MGT						
Distanz	r(33)=-0.427 p=0.011	r(36)=-0.418 p=0.009	r(26)=-0.4, p=0.035	r(43)=-0.402 p=0.006	r(59)=-0.507 p<.001	r(10)=-0.175 p=0.585
6MGT%	r(33)=-0.448 p=0.007	r(36)=-0.459 p=0.004	r(26)=-0.383 p=0.044	r(43)=-0.508 p<.001	r(59)=-0.546 p<.001	r(10)=0.091, p=0.779 p _U =0.025
Hämodynamik						
mPAP	r(33)=0.482, p=0.003	r(38)=0.368, p=0.02	r(26)=0.297, p=0.125	r(45)=0.61, p<.001	r(61)=0.341, p=0.006	r(10)=0.9, p<.001
			p _U =0.054		p _U <0.001	
HZV	r(32)=-0.379 p=0.027	r(38)=-0.328 p=0.039	r(25)=-0.412 p=0.033	r(45)=0.319 p=0.029	r(60)=-0.322 p=0.011	r(10)=-0.625 p=0.03
CI	r(17)=-0.184 p=0.451	r(20)=-0.338 p=0.124	r(12)=-0.243 p=0.402	r(25)=-0.44, p=0.022	r(34)=-0.384 p=0.021	r(3)=-0.1, p=0.873
PVR	r(30)=-0.598, p<.001	r(34)=0.376 p=0.024	r(23)=-0.449, p=0.024	r(41)=0.597, p<.001	r(54)=0.359 p=0.007	r(10)=0.918 p<.001
					p _U <0.001	
mRAP	r(27)=0.257 p=0.178	r(37)=0.249 p=0.126	r(23)=0.208 p=0.318	r(41)=0.232 p=0.134	r(55)=0.231 p=0.083	r(9)=0.26 p=0.44
SvO ₂	r(30)=-0.541 p=0.001	r(38)=-0.514 p<.001	r(25)=-0.483 p=0.011	r(43)=-0.566 p<.001	r(59)=-0.53 p<.001	r(9)=-0.528 p=0.095
Lungenfunktion						
DLCO	r(20)=-0.127 p=0.573	r(29)=-0.445 p=0.012	r(17)=-0.025 p=0.92	r(32)=-0.329 p=0.057	r(42)=-0.332 p=0.028	r(7)=-0.2, p=0.606
paO ₂ Ruhe	r(33)=-0.185 p=0.288	r(38)=-0.331 p=0.037	r(26)=0.099, p=0.615	r(45)=-0.387 p=0.007	r(61)=-0.312 p=0.013	r(10)=0.284 p=0.371
			p _U =0.019		p _U =0.043	
Spiroergometrie						
Watt	r(33)=-0.228 p=0.188	r(38)=-0.58 p<.001	r(26)=-0.465 p=0.013	r(45)=-0.302 p=0.039	r(61)=-0.438 p<.001	r(10)=-0.172 p=0.594
		p _U =0.037				
VO ₂	r(33)=-0.443 p=0.008	r(38)=-0.415 p=0.008	r(26)=-0.393 p=0.038	r(45)=-0.404 p=0.005	r(61)=-0.492 p<.001	r(10)=-0.035 p=0.914
					p _U =0.079	
VO ₂ /kg	r(33)=-0.454 p=0.006	r(37)=-0.453 p=0.004	r(25)=-0.401 p=0.038	r(45)=-0.46 p=0.001	r(61)=-0.514 p<.001	r(9)=-0.1, p=0.77
AT	r(28)=-0.375 p=0.041	r(27)=-0.314 p=0.097	r(20)=-0.564 p=0.006	r(35)=-0.25, p=0.135	r(46)=-0.307 p=0.034	r(9)=-0.618, p=0.043
			p _U =0.090			
O ₂ Puls	r(33)=-0.297 p=0.084	r(37)=-0.549 p<.001	r(25)=-0.475 p=0.012	r(45)=-0.359 p=0.013	r(60)=-0.362 p=0.004	r(10)=-0.615 p=0.033
Ve	r(33)=-0.049 p=0.779	r(38)=0.064, p=0.695	r(26)=0.004, p=0.982	r(45)=0.132, p=0.376	r(61)=-0.024 p=0.853	r(10)=0.119, p=0.713
Ve/VO ₂	r(28)=-0.312, p=0.093	r(28)=0.526, p=0.003	r(21)=0.609, p=0.002	r(35)=0.347, p=0.035	r(47)=0.479, p<.001	r(9)=-0.091, p=0.789
					p _U =0.055	
Ve/VCO ₂	r(28)=0.326, p=0.079	r(28)=0.627, p<.001	r(21)=0.715, p<.001	r(35)=0.348, p=0.035	r(47)=0.465, p<.001	r(9)=0.519, p=0.102
		p _U =0.072		p _U =0.029		
AaDO ₂	r(33)=0.353, p=0.038	r(38)=0.475, p=0.002	r(26)=0.316, p=0.101	r(45)=0.502, p<.001	r(61)=0.452, p<.001	r(10)=0.221, p=0.49
Vd/VT	r(33)=0.211, p=0.224	r(37)=0.512, p<.001	r(25)=0.264, p=0.183	r(45)=0.431, p=0.002	r(60)=0.349, p=0.005	r(10)=0.46, p=0.133
		p _U =0.074				
Ve/VCO ₂ slope	r(33)=0.402, p=0.017	r(37)=0.603, p<.001	r(26)=0.515, p=0.005	r(44)=0.542, p<.001	r(60)=0.471, p<.001	r(10)=0.671, p=0.017

Die Markierung entspricht signifikanten oder schwach signifikanten Unterschieden der Korrelationskoeffizienten in den Gruppenvergleichen (p_U). Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Berghaus für die hervorragende und geduldige Betreuung im gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich meinem Freund Max für sein unermüdliches Korrekturlesen und Feedback zur Arbeit danken.

Zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meinen Eltern für die langjährige und liebevolle Unterstützung, sowie stete Ermutigung in meiner Ausbildung und all meinen Unternehmungen darüber hinaus.

12 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Kutsch, Jana Maria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Der Biomarker NT-proBNP als Prognoseparameter bei der präkapillären pulmonalen Hypertonie:
Der Einfluss von Alter, Geschlecht und körperlicher Belastung auf den Nutzen des NT-proBNP zur
Beurteilung der Krankheitsschwere**

.....

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

20.04.2023, Starnberg

Ort, Datum

Jana Maria Kutsch

Unterschrift Doktorandin bzw.

13 Publikationsliste

The association of the N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide response to exercise with disease severity in therapy-naive pulmonary arterial hypertension: a cohort study. **Kutsch J**, Faul C, von Scheidt W, Schwaiblmair M, Berghaus TM. *Respiratory Research* 2018;19:8

The association of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide with hemodynamics and functional capacity in therapy-naive precapillary pulmonary hypertension: results from a cohort study. Berghaus TM, **Kutsch J**, Faul C, von Scheidt W, Schwaiblmair M. *BMC Pulmonary Medicine* 2017;17:167

Real world efficacy and safety of multi-tyrosine kinase inhibitors in radioiodine refractory thyroid cancer. Koehler V, Berg E, Adam P, Weber G, Pfestroff A, Luster M, **Kutsch J**, Lapa C, Sandner B, Rayes N, Fuss C, Kreissl M, Hoster E, Allelein S, Schott M, Todica A, Fassnacht M, Kroiss M, Spitzweg C. *Thyroid* 2021; 10.1089