

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Die pulmonale Hypertonie und ihre Einteilung	3
2.2 Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	4
2.2.1 Pathogenese der CTEPH	4
2.2.1.1 Die Entstehung von Thromben	5
2.1.1.1.1 Hämostase, Gerinnungskaskade und Fibrinolyse	5
2.2.1.1.2 Die venöse Thrombose und ihre Risikofaktoren	5
2.2.1.1.3 Thrombose und Entzündungsreaktion	6
2.2.2 Epidemiologie der CTEPH	7
2.2.3 Risikofaktoren der CTEPH	7
2.2.4 Prognose der CTEPH	8
2.2.5 Symptome der CTEPH	8
2.2.6 Diagnose der CTEPH	8
2.2.7 Therapie der CTEPH	9
2.2.7.1 Operative Therapie der CTEPH	10
2.2.7.2 Interventionelle Therapie der CTEPH	12
2.2.7.3 Medikamentöse Therapie der CTEPH	12
2.2.7.4 Allgemeine und unterstützende Maßnahmen	14
2.3 Mechanismen der Thrombusauflösung	15
2.3.1 Umstrukturierung des Gewebes	15
2.3.2 Entzündungsreaktion	16
2.3.3 Matrix-Metalloproteinasen und Fibrose	17
2.3.4 Thrombusauflösung und CTEPH	18
2.4 Osteopontin	19
2.4.1 OPN und seine molekulare Struktur	19
2.4.2 OPN vermittelt physiologische und pathophysiologische Funktionen	20
2.4.3 OPN bei kardiovaskulären Erkrankungen	23
3. Material und Methoden	27

3.1 Material	28
3.1.1 Verbrauchsstoffe.....	28
3.1.2 Gebrauchsstoffe	28
3.1.3 Chemikalien, Lösungen und Reagenzien.....	29
3.1.4 Laborkits	29
3.1.5 Antikörper	30
3.1.6 ELISA-Kit.....	30
3.1.7 Versuchstiere.....	30
3.1.8 Medikamente	30
3.1.9 Geräte	31
3.1.10 Software	31
3.2 Methoden.....	31
3.2.1 Das Lungenembolieregister Göttingen	31
3.2.1.1 PERGO: Patientenkollektiv	32
3.2.1.2 PERGO: Studienablauf	32
3.2.1.3 PERGO: Biomaterial	33
3.2.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien: PERGO Patienten	34
3.2.1.5 Klinischer Endpunkt der vorliegenden Dissertation	34
3.2.2 Das CTEPH-Register Bad Nauheim	35
3.2.2.1 CEPRA: Patientenkollektiv.....	35
3.2.2.2 CEPRA: Studienablauf	35
3.2.2.3 Biomaterial: CEPRA	36
3.2.2.3.1 Routinelabor.....	36
3.2.2.3.2 Intraoperativ gewonnene Blutproben.....	37
3.2.2.3.3 Gewinnung und Weiterverarbeitung der CTEPH-Gewebeproben	37
3.2.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien: CEPRA-Patienten	38
3.2.3 Biomarkermessungen in PERGO und CEPRA	38
3.2.3.1 Quantikine ELISA zur Detektion von humanem OPN.....	38
3.2.3.2 Quantifizierung der OPN-Plasmakonzentrationen.....	39
3.2.4 Referenzwerte gesunder Individuen in der Literatur.....	40
3.2.5 Mausmodell der venösen Thrombose	41
3.2.5.1 Versuchstiere und Tierhaltung	41
3.2.5.2 Subtotale Ligatur der Vena cava inferior	41
3.2.5.3 Gewebsentnahme.....	43
3.2.6 Analyse der CTEPH-Gewebeproben und Mausthromben	44

Inhaltsverzeichnis	III
3.2.6.1 Präparation der CTEPH Gewebeproben	44
3.2.6.2 Präparation der Mausthromben	45
3.2.6.3 Histologie.....	45
3.2.6.3.1 Masson-Trichrom Färbung	45
3.2.6.4 Immunhistochemie.....	49
3.2.6.4.1 Durchführung der Immunhistochemie.....	50
3.2.6.4.2 Das Standardprotokoll der Immunhistochemie	51
3.2.6.5 Immunfluoreszenz	54
3.2.6.5.1 Durchführung der Immunfluoreszenz	54
3.2.6.5.2 Versuchsablauf bei der Immunfluoreszenz	54
3.2.6.6 Auswertung der histologischen Färbungen	57
3.3 Statistik	58
4. Ergebnisse	59
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs mit akuter LE	59
4.2 OPN bei Patienten mit akuter LE	62
4.3 LE-Patienten mit der Diagnose einer CTEPH in der Nachbeobachtung	66
4.4 OPN als Prädiktor für die Diagnose einer CTEPH im Langzeitverlauf	68
4.5 Beschreibung des Patientenkollektivs mit CTEPH	72
4.6 OPN-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit CTEPH	76
4.7 OPN-Plasmakonzentrationen aller Kohorten im Überblick	81
4.8 Beschreibung der CTEPH-Patienten, deren Gewebe untersucht wurde.....	84
4.9 Beschreibung der Ergebnisse aus den histologischen Färbungen	87
4.9.1 (Immun)histochemische Färbung der CTEPH-Gewebeproben	87
4.9.2 (Immun)histochemische Färbung der Mausthromben	91
4.9.3 (Immun)histochemische Färbung des perivaskulären Gewebes	93
4.9.4 Vergleich zwischen CTEPH-Gewebeproben und Mausthromben	95
5. Diskussion.....	96
5.1 OPN-Plasmakonzentrationen der Kohorten unterscheiden sich.....	97
5.2 OPN-Plasmakonzentrationen bei LE-Patienten.....	98
5.3 OPN-Plasmakonzentrationen bei CTEPH-Patienten	99
5.4 Einfluss von Komorbiditäten auf OPN-Plasmakonzentrationen	101
5.5 Früherkennung einer CTEPH nach LE.....	103
5.5.1 Hämodynamische Parameter zur Vorhersage einer CTEPH nach LE.....	104
5.5.2 OPN zur Vorhersage einer CTEPH nach LE.....	106
5.6 OPN und fibrotisches Remodeling	106

Inhaltsverzeichnis	IV
5.7 OPN und die Auflösung von Thromben	108
5.8 Limitationen	112
6. Zusammenfassung.....	115
7. Referenzen	117
Danksagung	VI
Lebenslauf	VII