

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Pathophysiologische und prognostische Bedeutung der  
Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie ( $dP/dt$  mean PA) bei  
Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Theodoros Sinanis  
aus Chania, Griechenland  
Magdeburg, 2018

## **Dokumentationsblatt**

### Bibliographische Beschreibung

Sinanis, Theodoros:

Pathophysiologische und prognostische Bedeutung der Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie (dP/dt mean PA) bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie.-2018.-  
109 Bl., 17 Abb., 17 Tab.,5 Anlage.

### Kurzreferat

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene Erkrankung der kardiopulmonalen Zirkulation. Der Rechtsherzkatheter ist der Goldstandard zur Feststellung dieser Krankheit. Ziel dieser Studie ist zu untersuchen, welche pathophysiologische und prognostische Bedeutung die Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie (dP/dt mean PA) für die durchschnittlich bei Patienten mit PAH hat. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 142 Patienten mit PAH (ausschließlich Nizza-Gruppe 1) retrospektiv untersucht und eine statistische Korrelation des dP/dt mean PA mit pulmonalvaskulären, rechtsventrikulären und klinischen Parametern erstellt. Eine statistische Signifikanz konnte für die Regressionsanalysen der Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie mit dem systolischen Druck der Pulmonalarterie ( $r +0,75$ ,  $R^2 0,56$ ,  $p < 0,001$ ), dem pulmonal vaskulären Widerstand ( $r +0,71$ ,  $R^2 0,51$ ,  $p < 0,001$ ), der Druckanstiegsgeschwindigkeit des rechten Ventrikels ( $r +0,73$ ,  $R^2 0,53$ ,  $p < 0,001$ ) und der echokardiographisch bestimmten rechtsventrikulären Flächenänderung (RV FAC) ( $r +0,72$ ,  $R^2 0,51$ ,  $p < 0,001$ ) ermittelt werden. Die prognostische Signifikanz des dP/dt mean PA wurde mit ROC-Kurven untersucht. Nach durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen unter spezifischer PAH-Therapie wurden der 6-Minuten-Gehtest (6MGT) und das NT-proBNP kontrolliert. Der dP/dt mean PA hatte mit einem Bereich unter der Kurve (AUC) von 0,73 in der ROC-Kurvenanalyse die höchste Aussagefähigkeit bezüglich der Steigerung des 6MGT und der Senkung des NT-proBNPs. Der Parameter dP/dt mean PA ist hiermit das Ergebnis der Interaktion von verschiedenen Faktoren und hat eine prognostische Rolle in der Therapie der Patienten mit PAH.

## INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINFÜHRUNG	5
1.1 Definition und Klassifikation	5
1.1.1 Definition der pulmonalen Hypertonie	5
1.1.2 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	6
1.1.2.1 Klinische Klassifikation nach der Ätiologie	6
1.1.2.2 Klinische Klassifikation nach der Symptomatik	7
1.1.3 Diagnose der pulmonalen Hypertonie	8
1.2 Pathologische und hämodynamische Veränderungen bei der PAH	8
1.2.1 Pulmonale Zirkulation	8
1.2.1.1 Histologie	8
1.2.1.2 Hämodynamische Folgeveränderungen	10
1.2.1.2.1 Compliance der Pulmonalarterie (CPA)	10
1.2.1.2.2 Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)	12
1.2.1.2.3 RC-Zeit	13
1.2.1.2.4 Impedanz	15
1.2.2 Der rechte Ventrikel in der PH	15
1.2.2.1 Geometrie und Funktion des rechten Ventrikels	15
1.2.2.2 Veränderungen des rechten Ventrikels bei der pulmonalen Hypertonie	17
1.2.3 Die ventrikuloarterielle Kopplung	19
1.2.4 Die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt)	21
1.2.4.1 Die rechtsventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (RV dP/dt)	21
1.2.4.2 Die arterielle Druckanstiegsgeschwindigkeit	21
1.3 Weitere hämodynamische Parameter	23
1.4 Therapieansätze der PAH	24
1.4.1 Medikamentöse Therapie	24
1.4.1.1 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	25
1.4.1.2 Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren/Guanylate-Zyklase-Stimulatoren	26
1.4.1.3 Prostanoid	27
1.4.2 Kombinationstherapie und andere Therapieoptionen	27

1.4.3	Aktuelle Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie	28
1.4.4	Behandlungsziele	28
1.4.4.1	Der 6-Minuten-Gehtest (6MGT)	29
1.4.4.2	Die Ergospirometrie	29
1.4.4.3	Das NT-proBNP	29
1.5	Hypothese	30
2	MATERIAL UND METHODE	31
2.1.	Auswahl der Patienten, Einschluss und Ausschlusskriterien	31
2.2	Methode	32
2.2.1	Transthorakale Echokardiographie	32
2.2.2	Ergospirometrie	33
2.2.3	6-Minuten-Gehtest	33
2.2.4	Rechtsherzkatheteruntersuchung	34
2.3	Berechnung des dP/dt mean PA	35
2.4	Ethikkommission	36
2.5	Statistische Analyse	36
3	ERGEBNISSE	38
3.1	Studienpopulation	38
3.2	WHO-Klassifikation	39
3.3	Begleiterkrankungen	40
3.4	Therapie	41
3.5	Kombinationstherapie und Todesfälle	42
3.6	Druckanstiegsgeschwindigkeit der PA (dP/dt meanPA)	43
3.7	Korrelation zwischen dP/dt mean PA und vaskulären Eigenschaften der Pulmonalarterie bei Patienten mit PAH der Nizza-Gruppe 1	43
3.7.1	Bivariate Analyse der vaskulären Eigenschaften	43
3.7.2	Multivariate Analyse der vaskulären Eigenschaften	46
3.8	Zusammenhänge zwischen dP/dt mean PA und der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit PAH der Nizza-Gruppe 1	47
3.8.1	Bivariate Analyse der rechtsventrikulären Eigenschaften	47
3.8.2	Multivariate Analyse der rechtsventrikulären Eigenschaften	50

3.9	Zusammenhänge zwischen $dp/dt$ mean PA und den Ausgangsparametern bei Patienten mit PAH der Nizza-Gruppe 1	51
3.9.1	Bivariate Zusammenhänge zwischen den Ausgangsparameter	51
3.10	Korrelation mit dem Verlauf unter PAH-Therapie	53
3.10.1	Effektivität der PAH-Therapie	54
3.10.2	Quantitative und qualitative Evaluation des 6MGT und des NT-proBNP	55
3.10.3	ROC-Analyse	55
3.10.3.1	ROC-Analyse des 6-Minuten-Gehtests	55
3.10.3.2	ROC-Analyse des NT-proBNPs	57
3.10.3.3	ROC-Analyse des Kombinationsendpunkts	59
3.10.4	Bi- und multivariate Odds-Ratio-Analyse	61
4	DISKUSSION	62
4.1	Methodik	62
4.2	Anthropometrische Daten	63
4.3	Effektivität der Therapie	65
4.4	Interpretation der Korrelationen mit den vaskulären Eigenschaften	66
4.5	Interpretation der Korrelationen mit den ventrikulären Eigenschaften	68
4.6	Pathophysiologische Bedeutung des $dp/dt$ mean PA	69
4.7	Interpretation der Korrelationen mit den Ausgangsparametern	70
4.8	Interpretation der Ergebnisse der ROC- und der Odds-Ratio-Analyse	71
4.9	Überlegungen zu den statistischen Analysen	74
4.10	Limitationen	75
5	ZUSAMMENFASSUNG	77
6	LITERATURVERZEICHNIS	78
7	DANKSAGUNG	89
8	EHRENERKLÄRUNG	90
9	DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES	91
10	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	93
11	ANLAGE	95
11.1.1	ROC-Analyse	95

11.1.1	ROC-Analyse der Veränderungen des 6-Minuten-Gehtests	95
11.1.2	ROC-Analyse der Veränderungen des NT-proBNP	96
11.1.3	ROC-Analyse der Veränderungen des Kombinationsendpunktes	97
11.2	Odds- Ratio	98
11.2.1	Bivariate Odds Ratio des Kombinationsendpunktes	98
11.2.2	Multivariate Odds Ratio des Kombinationsendpunktes	98

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

6MGT	6-Minuten-Gehtest
6MGT1	6-Minuten-Gehtest vor der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation
6MGT2	6-Minuten-Gehtest nach der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AK	Aortenklappe
ASD	Vorhofseptumdefekt
AT2-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
AUC	area under the curve
BMI	body Mass Index
BSA	body surface area
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
CI	Herzindex
cm	Zentimeter
CPA	Compliance der Pulmonalarterie
Cpc-PH	kombinierte postkapilläre und präkapilläre pulmonale Hypertonie
C.R.E.S.T.	Calcinosis, Raynaud, Esophageal dysmotility, Sklerodactyly, Telangiectasia
CT	Comptertomographie
CTEPH	chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
d. h.	das heißt
$\Delta P$	Druckunterschied
DPG	diastolischer Druckgradient
dt	Zeitintervall
$\Delta t$	Zeitintervall zwischen Pmax und Pmin
dP/dt	Druckanstiegsgeschwindigkeit
dP/dt mean PA	mittlere Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie
dP/dt mean RV	mittlere Druckanstiegsgeschwindigkeit des rechten Ventrikels
Ea	arterielle Elastance
EDV	enddiastolisches Volumen
Ees	endsystolische Elastance

EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESV	endsystolisches Volumen
ET-Rezeptorantagonisten	Endothelin-Rezeptorantagonisten
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HIV	human immunodeficiency virus
HRCT	high resolution computer tomography
HZV	Herzzeitvolumen
Ipc-PH	isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie
IVCO <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt der V. cava inferior (ml/100ml)
i.R.	im Rahmen
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervalle
LA	linker Vorhof
ln	Naturlogarithmus
LV	linker Ventrikel
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
Min	Minute
MPS	myeloproliferatives Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MVO <sub>2</sub>	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NT-proBNP1	NT-proBNP-Wert vor der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation
NT-proBNP2	NT-proBNP-Wert nach der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation
NYHA	New York Heart Association
o. g.	oben genannt



OR	Odds Ratio
PA	Pulmonalarterie
PA d	diastolischer Druck der Pulmonalarterie
PA m	mittlerer Druck der Pulmonalarterie
PAm <sub>ax</sub>	maximaler Druck der Pulmonalarterie
PAm <sub>in</sub>	minimaler Druck der Pulmonalarterie
PA s	systolischer Druck der Pulmonalarterie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PC	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (= pulmonary capillary wedge pressure)
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PEA	pulmonale Enderarteriektomie
PETCO <sub>2</sub>	Partialdruck des Kohlendioxids
PH	pulmonale Hypertonie
pO <sub>2</sub>	Partialdruck des Sauerstoffs
PP	Pulsdruck
PV Loop	Druck-Volumen-Kurve
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
Q	Blutfluss
QoL	Quality of Life
ρ	Dichte
R	Widerstand
RA	rechter Vorhof
RCA	rechte Koronararterie
RCT	randomized controlled trials
RV dP/dt	Druckanstiegsgeschwindigkeit des rechten Ventrikels
RVEDV	enddiastolisches Volumen des rechten Ventrikels
RVEF	Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels
RVESV	endsystolisches Volumen des rechten Ventrikels
RVFAC	RV-Flächenänderung (= RV fractional area change)
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
RV	rechter Ventrikel
RV d	diastolischer Druck im rechten Ventrikel
RV m	mittlerer Druck im rechten Ventrikel

RV max	maximaler Druck im rechten Ventrikel
RV min	minimaler Druck im rechten Ventrikel
RV s	systolischer Druck im rechten Ventrikel
RVEDV	enddiastolisches Volumen des rechten Ventrikels
RVESV	endsystolisches Volumen des rechten Ventrikels
RVOT	Ausflusstrakt des rechten Ventrikels
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVCO <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt der V. cavasuperior (ml/100ml)
$\tau$	Zeitkonstanz
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TEP	Totalendoprothese
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TTE	transthorakale Echokardiographie
VAK	ventrikuloarterielle Kopplung
vgl	vergleiche
Vmax	maximale Geschwindigkeit
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
WE	Wood-Einheiten
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

# 1 Einführung

## 1.1 Definition und Klassifikation

### 1.1.1 Definition der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist definiert als ein in Ruhe mittels Rechtsherzkatheter gemessener Mitteldruck in der Pulmonalarterie  $\geq 25$  mmHg (1). Nach aktuellster Datenlage liegt der normale Mitteldruck in der Pulmonalarterie bei einem maximalen Wert von 20 mmHg(2). Patienten mit Werten zwischen 21 und 24 mmHg (= Borderline pulmonale Hypertonie) sollen nach der neuesten Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ((3) European Society of Cardiology – ESC) nicht behandelt werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind aber notwendig. Die Diagnose der pulmonalen Hypertonie ist ausschließlich durch Ruhemessungen möglich, frühere Definitionen wie „belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie“ sind nach der neuesten Studienlage nicht mehr gültig (4). In Abhängigkeit vom pulmonalkapillären Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure –PC) und vom pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) existieren unterschiedliche hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie mit entsprechenden klinischen Bildern (5). Nach den oben genannten hämodynamischen Parametern ergeben sich folgende Definitionen (Tabelle 1) (2,3):

**Tabelle 1.** Diagnose der pulmonalen Hypertonie und hämodynamische Klassifikation. PVR in Wood-Einheiten gemessen. DPG= diastolischer Druckgradient = diastolischer Druck der Pulmonalarterie minus pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PC).1 Wood-Einheit =  $8 \times 10^6$  Pascal  $\times$  Sekunden  $\times$  Meter<sup>-3</sup>.Klassifikation nach den aktuellen Leitlinien der ESC (3).

Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie		
Definition	Charakteristika	Klinische Gruppe(n)
PH	PAm $\geq 25$ mmHg	Alle
Präkapilläre PH	PAm $\geq 25$ mmHg PC $\leq 15$ mmHg	1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH infolge Lungenerkrankung 4. Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre PH	PAm $\geq 25$ mmHg PC $> 15$ mmHg	2. PH infolge Linksherzerkrankung
Isoliert postkapilläre PH (Ipc-PH)	DPG $< 7$ mmHg PC $> 15$ mmHg	5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Kombiniert post- und präkapilläre PH (Cpc-PH)	DPG $\geq 7$ mmHg und /oder PVR $> 3$ WE	

## 1.1.2 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

### 1.1.2.1 Klinische Klassifikation nach der Ätiologie

Seit 1998 wird eine klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie verwendet, womit Patienten mit Ähnlichkeiten in der Pathophysiologie, im klinischen Bild und hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten als eine Gruppe verstanden werden. Die Venedig-Klassifikation (6) wurde durch die Dana-Point-Klassifikation ersetzt (7). Heutzutage wird die Nizza-Klassifikation genutzt (8). Diese Klassifikation (Tabelle 2) erlaubt die Einteilung von fünf Patientengruppen mit pulmonaler Hypertonie:

**Tabelle 2.** Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft der Kardiologie, 2015 (3).

<b>Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach den aktuellen Leitlinien (3)</b>	
<b>1</b>	<b>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</b>
1.1	Idiopathische PAH (IPAH)
1.2	Hereditäre PAH
1.2.1	BMPR2-Mutation
1.2.2	Sonstige Mutationen
1.3	Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4	PAH assoziiert mit
1.4.1	Bindegewebserkrankungen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	Portaler Hypertension
1.4.4	Angeborenen Herzfehlern
1.4.5	Schistosomiasis
<b>1'</b>	<b>Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose</b>
1'.1	Idiopathisch
1'.2	Heredität
1'.2.1	EIF2AK4-Mutation
1'.2.2	Sonstige Mutationen
1'.3	Durch Medikamete/Toxine/Strahlung
1'.4	Assoziiert mit
1'.4.1	Bindegewebserkrankungen
1'.4.2	HIV-Infektion
<b>1''</b>	<b>Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen</b>
<b>2</b>	<b>Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen</b>
2.1	Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
2.2	Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
2.3	Klappenerkrankungen
2.4	Angeborene/erworbene Linksherz-Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien
2.5	Angeborene/ erworbene Pulmonalvenenstenosen

<b>3</b>	<b>Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b>
3.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
3.2	Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3	Andere Lungenerkrankungen mit gemischt obstruktivem und restriktivem Muster
3.4	Schlafbezogene Atemstörungen
3.5	Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6	Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7	Entwicklungsstörungen der Lunge
<b>4</b>	<b>Chronisch thrombembolische PH (CTEPH) und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen</b>
4.1	Chronisch thrombembolische PH
4.2	Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
4.2.1	Angiosarkom
4.2.2	Andere intravaskuläre Tumore
4.2.3	Arteriitis
4.2.4	Angeborene Pulmonalarterienstenose
4.2.5	Parasiten
<b>5</b>	<b>Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus</b>
5.1	Hämatologische Erkrankungen :chronische hämolytische Anämie, Splenektomie,MPS
5.2	Systemische Erkrankungen,Sarkoidose,pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangiomeiomatose
5.3	Metabolische Störungen:M.Gaucher,Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten
5.4	Andere: pulmonale tumorbedingte thrombotische Mikroangiopathie, chronische Niereninsuffizienz,fibrosierende Mediastinitis, segmentale pulmonale Hypertonie

Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), d. h. die präkapilläre pulmonale Hypertonie mit PVR über drei Wood-Einheiten und gleichzeitigem Ausschluss einer anderen Genese einer präkapillären PH.

Gruppe2: Pulmonale Hypertonie, die eine linksventrikuläre Ätiologie hat.

Gruppe 3: Pulmonale Hypertonie infolge einer Lungenerkrankung.

Gruppe 4: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), d. h. pulmonale Hypertonie i. R. einer Obstruktion der Pulmonalarterien.

Gruppe 5: Pulmonale Hypertonie mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen (3).

### 1.1.2.2 Klinische Klassifikation nach der Symptomatik

Eine weitere Klassifikation der pulmonalen Hypertonie wird nach dem Schweregrad der Symptomatik vorgenommen.Dabei wird die WHO-Klassifikation verwendet: Klasse I ist der asymptomatische Patient, Klasse II ist die Dyspnoe bei starker Belastung, Klasse III ist die

Dyspnoe bei leichter Belastung und Klasse IV ist die pulmonale Hypertonie mit Ruhedyspnoe (3).

### **1.1.3 Diagnose der pulmonalen Hypertonie**

Für die Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie sind zahlreiche Untersuchungen notwendig, da die PAH und insbesondere die idiopathische PAH eine Ausschlussdiagnose ist. Die Anamnese, die klinische Untersuchung, das Elektrokardiogramm, die Blutgasanalyse, der Lungenfunktionstest, die Echokardiographie, die Rechtsherzkatheteruntersuchung, die Lungenperfusions- und Ventilationsszintigraphie und die HRCT (hoch-auflösende Computertomographie des Thorax mit Kontrastverstärkung) gehören zum diagnostischen Algorithmus. Die Stressechokardiographie, die Ergospirometrie, der 6-Minuten-Gehtest und die kardiale MRT spielen ebenfalls eine Rolle bei der Evaluation der Patienten(1,2,3,9).

## **1.2 Pathologische und hämodynamische Veränderungen bei der PAH**

### **1.2.1 Pulmonale Zirkulation**

#### **1.2.1.1 Histologie**

Gemäß der Definition der pulmonalen Hypertonie handelt es sich bei dieser Erkrankung primär um eine (dynamische) vaskuläre Dysfunktion. In der pulmonalen Zirkulation hat das Endothelium zusätzliche Funktionen, die zur Steuerung des Blutflusses dienen und dafür sorgen, dass auch in der Diastole (wenn keine rechtventrikuläre Ejektion stattfindet) Blutfluss besteht (9) (vgl. Kapitel 1.2.1.2 über die hämodynamische Folgeveränderungen bei der PAH). Solche Funktionen sind die Metabolisierung vasoaktiver Faktoren, die Modulation der Koagulation, die Regulation der Zellproliferation, die Beteiligung an der Immunreaktion und die Abstimmung inflammatorischer und proliferativer Reaktionen auf vaskuläre Schädigungen. Die Änderung und/oder Hemmung einer oder mehrerer solcher Funktionen ist ein unverzichtbarer Schritt in der Entwicklung der histologischen Veränderungen der pulmonalen Hypertonie (9,10,11).

Die histologischen Befunde der Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind von der Nizza-Gruppe abhängig:

- Patienten der Nizza-Gruppe 2 haben Veränderungen aufgrund einer linksventrikulären Erkrankung. Morphologisch kommt es zu einer erweiterten und gestauten pulmonalen

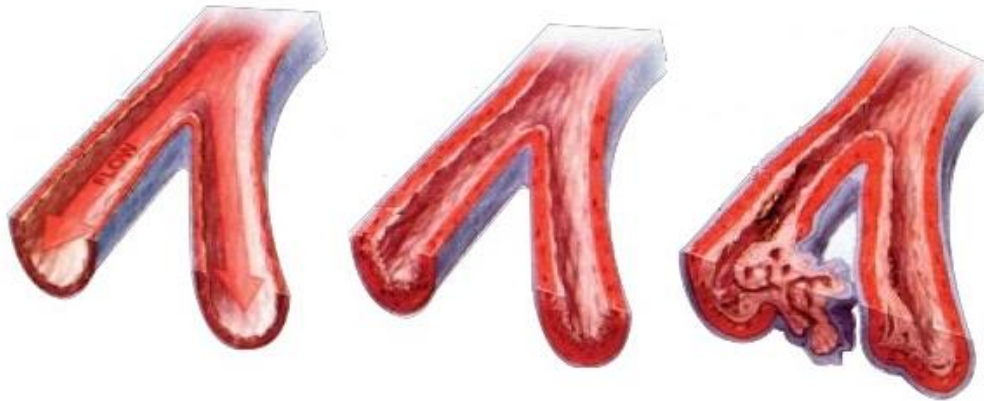
Zirkulation in den Lungenvenen (10,11).

- Bei chronischen Lungenerkrankungen (Nizza Gruppe 3) werden andere Beeinträchtigungen des Endothels manifest, z. B. Mediahypertrophie und Verlust des Kapillarnetzes im emphysematösen oder fibrotischen Lungengewebe (10,11).
- Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH, Nizza-Gruppe 4) wird durch organisierte, wandständige Thromben charakterisiert. Die Widerstandserhöhung verursacht ein vaskuläres Remodeling der nicht verschlossenen hyperperfundierenden Arterien (9).
- Da die Ätiologie der pulmonalen Hypertonie der Patienten der Nizza-Gruppe 5 multifaktoriell ist, sind die histologischen Befunde entsprechend heterogen (9-12).
- Bei der pulmonalen Hypertonie der Nizza-Gruppe 1 (d. h. Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie) gibt es unterschiedliche Grade von Thrombose, Vasokonstriktion und vaskulärem Remodeling (Proliferation und Inflammation), die letztendlich eine Krankheitsprogression verursachen (12).

Die Thromben in der pulmonalen Zirkulation sind das Ergebnis der erhöhten Thrombinaktivität und der Gewebefaktor-Aktivierung (10,11). Die erste Konsequenz dieser Aktivierung ist ein Verschluss von peripheren Arterien und Arteriolen sowie eine geänderte Interaktion zwischen Thrombozyten und Endothel. Letzteres führt initial zu einer Widerstandserhöhung und im Verlauf zu einer vermehrten Proliferation der Endothelzellen. Die zweite Konsequenz ist eine Sekretionserhöhung des Serotonins, was ebenfalls zu dieser vermehrten Proliferation beiträgt (12).

Obwohl die exakten Mechanismen nicht bekannt sind, tritt bei der PAH eine ungleichmäßige Bilanz zwischen vasokonstriktorisches und vasodilatatorischen Mediatoren zugunsten der vasokonstriktorisches Faktoren auf, was einen Anstieg des PA-Drucks und des Widerstands bewirkt (9). Die verminderte Produktion der Vasodilatoren NO und Prostazyklin mit der parallel zunehmenden Bildung der vasokonstriktiven Endothelin-1 spielt hier eine bedeutende Rolle (10,11).

Die Kombination einer lang bestehenden Vasokonstriktion mit In-situ-Thrombosen ermöglicht die Entwicklung des vaskulären Remodelings. Es entsteht hauptsächlich aus der vaskulären Proliferation und Inflammation. Unter dem Begriff vaskuläre Proliferation wird die reduzierte Apoptose der Endothelzellen und die erhöhte Proliferationsrate der glatten Gefäßmuskulatur verstanden (12). Die chronische Entzündung (Inflammation) besteht aus Makrophagen, B- und T-Lymphozyten sowie Interleukinen, Zytokinen und TNF- $\alpha$ . Nach der Entstehung des Remodelings weist die Pulmonalarterie viele Unterschiede im Vergleich zur ursprünglichen Struktur und Form auf (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Vergleich zwischen einer gesunden Pulmonalarterie (links), einer Vasokonstriktion (Mitte) und einer Pulmonalarterie mit fortgeschrittenem Remodeling (rechts). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von (9).

Das Ergebnis des vaskulären Remodelings ist die Entwicklung einer Arteriopathie (häufig als hypertensive pulmonale Arteriopathie bezeichnet), welche mit Mediahypertrophie und Intimafibrose assoziiert ist. Die nächste mögliche Phase der Arteriopathie ist entweder die nekrotisierende Arteriitis oder die thrombotische pulmonale Arteriopathie (mit In-situ-Thromben, konzentrischer Hypertrophie der Arterien und Intimafibrose). Viele Patienten haben beide Formen der Arteriopathie in unterschiedlichen Graden. Beide Muster verursachen letztendlich eine progrediente Reduktion des Gefäßvolumens, welche die Voraussetzung für die Entwicklung einer Druckerhöhung in der Pulmonalarterie mit normalem kapillären Druck ist (9,12).

### **1.2.1.2 Hämodynamische Folgeveränderungen**

#### **1.2.1.2.1 Compliance der Pulmonalarterie (CPA)**

Die Druckübertragung entlang des gesamten Kreislaufs und die Steuerung des Blutflusses sind erforderliche Voraussetzungen für die Entstehung der pulmonalen Zirkulation. Damit diese Aufgaben optimal erfüllt werden und unter Berücksichtigung des niedrigen Drucks, den die pulmonale Zirkulation normalerweise aufweist, müssen die Pulmonalarterien eine hohe Dehnbarkeit (= Compliance) aufweisen. Diese Funktion ist notwendig, damit die PA einen großen Unterschied zwischen dem systolischen und dem diastolischen Durchmesser erzeugt, sodass das gesamte Schlagvolumen aus dem RV erhalten und weiterhin mit einem niedrigen Druck in die diastale pulmonale Zirkulation übergeleitet wird (13).

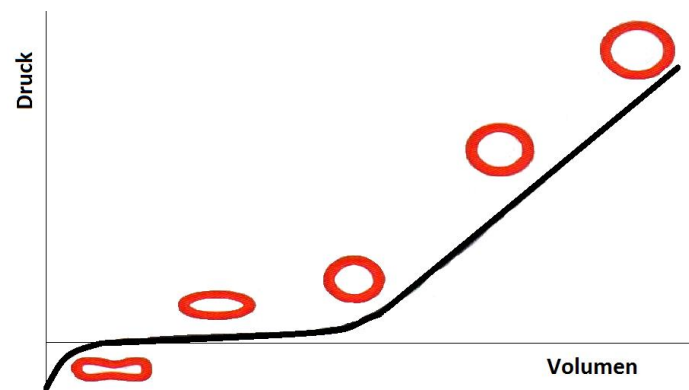


Um diesen Aspekt beschreiben zu können, wird die Beziehung zwischen Druck und Volumen verwendet, die Volumendehnbarkeit oder arterielle Compliance genannt wird. Meist wird diese durch den Quotienten definiert:

$$\text{Compliance}(C) = \frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{Pulsdruck}} = \frac{SV}{PP} \quad (\text{I}),$$

Wobei gilt: Pulsdruck = systolischer Druck minus diastolischer Druck.

Hiermit wird berechnet, welches Blutvolumen bei einem bekannten Druck und in einem Gefäß mit prädefiniertem Durchmesser untergebracht werden kann. Eine Arterie mit hoher Compliance wird als elastische Arterie, eine mit niedriger Compliance als steife Arterie bezeichnet (15). Der Effekt der Druck-Volumen-Beziehung auf die Morphologie der PA wird in Abbildung 2 dargestellt.

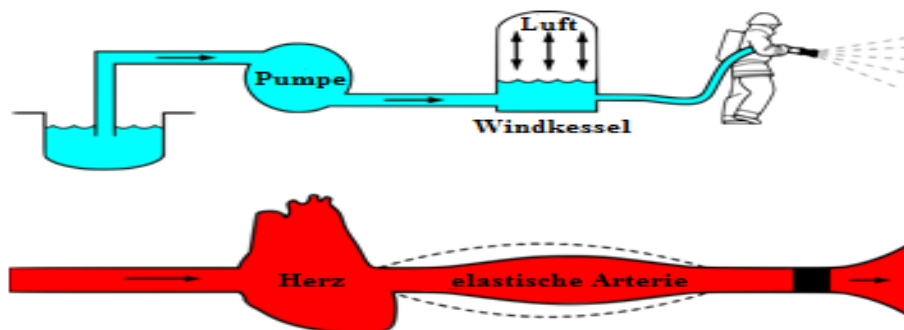


**Abbildung 2:** Druck-Volumen-Beziehung und Beispiele der vaskulären Reaktion zur unterschiedlichen Compliance. Mit zunehmender Gefäßfüllung ändert sich die Form des Querschnittes eines Gefäßes von oval zu rund. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von (16).

Die Bedeutsamkeit der Compliance liegt darin, dass eine Arterie mit hoher Compliance eine relativ große Menge des aus dem Ventrikel ausgeworfenen Bluts während der Systole speichern und dieses Volumen in der Diastole freilassen kann, damit ein kontinuierlicher Fluss in der pulmonalen Zirkulation besteht (17). Arterien mit niedriger Compliance verfügen nicht über diese Eigenschaft und ihr Beitrag am diastolischen Fluss ist gering (9,13,15).

Die Compliance war bereits in der ersten Beschreibung des arteriellen Windkessels im Jahr 1899 ein unverzichtbares Element des Zwei-Elemente-Modells (18) und wurde auch in Drei- (19) und Vier-Elemente-Windkessel-Modellen (20) verwendet. Solche Beschreibungen versuchen zu erklären, wie das arterielle System funktioniert. Das Windkessel-Modell der pulmonalen Zirkulation basiert auf der Funktion eines Windkessels der Feuerwehr

(Abbildung 3). Die Pumpe (Herz) fördert das Wasser (Blut) bis zum Windkessel (elastische Arterie). In diesem Windkessel hat die Druckluft eine Speicherfunktion (Compliance), die ermöglicht, das Wasser schneller und mit höherem Druck zu verteilen.



**Abbildung 3:** Vergleich zwischen dem Windkessel-Phänomen im kardiovaskulären System und dem Windkessel der Feuerwehr. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von (16).

Die Veränderung der Compliance in der PAH ist ein entscheidender Faktor in der Entwicklung, der Prognose und der Therapie der Patienten. Es gibt klinische (21) und experimentelle (22) Hinweise darauf, dass die Reduktion der Compliance ein bestimmender Parameter in der multifaktoriellen Genese der Erkrankung ist. Diese Reduktion erfolgt gleichzeitig mit der Zunahme des PVR (15). Daher ist im Gegensatz zu den anderen vaskulären Eigenschaften (vgl. Kapitel 1.2.1.2.2 bis 1.2.1.2.4) die Compliance bei Patienten mit PAH immer verringert, und zwar unabhängig von der Ätiologie der PAH (23).

Um die eigenständige Rolle der Compliance besser verstehen zu können, untersuchten Sajanet al. (24) deren Zusammenhang mit der klinischen Evaluation und der Symptomatik der PAH. Sie haben herausgefunden, dass eine Reduktion der Compliance mit der Zunahme verschiedener hämodynamischer Parameter (PAm, PVR, RA-Druck) und mit einer schlechteren Belastbarkeit (geringere Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest) einhergeht sowie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen stationären Aufenthalt assoziiert ist (24). Eine Erhöhung der Compliance als Zeichen einer hämodynamischen Verbesserung kann erreicht werden. Die spezielle medikamentöse Therapie mit Bosentan und Sildenafil führt zu einer Steigerung der Ratio SV/PP bei PAH-Patienten parallel zur Zunahme der Belastbarkeit (25).

### 1.2.1.2.2 Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)

Der Gefäßwiderstand ist eine quantitative Beschreibung der Beziehung zwischen dem Druckunterschied entlang des Gefäßes und dem Blutfluss (13). Obwohl durch das Poiseuille-

Gesetz der Widerstand berechnet werden kann, wird im klinischen Alltag das Ohm'sche Gesetz verwendet (18):

$$R = \frac{\Delta P}{Q} \quad \text{(II)}$$

Hierbei gilt: R= Widerstand,  $\Delta P$ = Druckunterschied, Q= Blutfluss.

Die Anwendung dieses Gesetzes für die pulmonale Zirkulation ergibt die Gleichung für den pulmonal vaskulären Widerstand:

$$PVR = \frac{P_{Am} - PC}{HZV} \quad \text{(III)}$$

Hierbei gilt: PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand,  $P_{Am}$  = mittlerer Druck der Pulmonalarterie, PC = kapillärer Verschlussdruck, HZV= Herzzeitvolumen.

Der Widerstand ist ebenfalls eine Komponente des Zwei-Elemente-Windkessel-Modells (18) und verblieb auch im Drei- (19) und Vier-Elemente-Winkessel-Modell (20). Er ist neben Compliance und Impedanz eines der drei Elemente, von denen die RV-Nachlast abhängt(25). Der Widerstand des pulmonalen Kreislaufs ist im Vergleich zum systemischen deutlich niedriger. Bei der PAH steigt er an (1,3,4). Die klinische Bedeutung dieses Parameters ist seit längerer Zeit bekannt. Ein Wert über sechs WE bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und vor der Herztransplantation ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines akuten Rechtsherzversagens postoperativ verbunden (bis 28 % in den ersten drei Monaten(26)). Aus diesem Grund gilt  $PVR > 6$  WE nach den Richtlinien der Bundesärztekammer als Ausschlusskriterium für eine Herztransplantation, aber nicht für die kombinierte Herz- und Lungentransplantation (27).

Die Wertigkeit insbesondere in der Diagnose und Behandlung der PAH ist unbestreitbar. Nicht nur ist ein PVR über drei Wood-Einheiten ein Bestandteil der Definition (2), sondern es kann anhand dieses Cutoff-Werts zwischen der isolierten postkapillären und der gemischten post- und präkapillären pulmonalen Hypertonie (vgl. Tabelle 1) unterschieden werden. Deswegen ist nach den aktuellsten europäischen Leitlinien (3) die PVR-Messung bei jeder Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig. Zusätzlich gibt es auch Hinweise darauf, dass ab einem bestimmten Punkt des natürlichen Verlaufs der PAH der Anstieg des PVR steiler wird (28). Eine Senkung des PVR gilt als Marker einer hämodynamischen Verbesserung der Patienten (15,17,23), obwohl eine eindeutige lineare Korrelation mit dem klinischen Bild nicht vorliegt (23,26).

### **1.2.1.2.3 RC-Zeit**

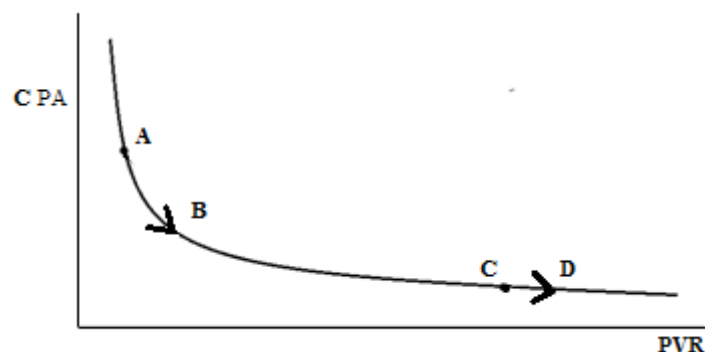
Da die gleichen histologischen Veränderungen und pathophysiologischen Mechanismen (In-situ-Thrombose, Vasokonstriktion, vaskuläres Remodeling) parallel zu einer Reduktion der Dehnbarkeit der Pulmonalarterie und zur Zunahme des Widerstands führen, stellt sich die Frage, ob Compliance und PVR gleichzeitig beschrieben werden können. Das Produkt aus PVR und Compliance wird RC-Zeit genannt und beschreibt die Abnahme des Drucks der Pulmonalarterie während der Diastole (13). Es kann berechnet werden durch die Gleichung:

$$\tau = CPA * PVR \quad (\text{IV})$$

Hierbei gilt:  $\tau$  = Zeitkonstanz (die notwendige Zeit für die Senkung des initialen Werts des diastolischen Drucks auf 37 %).

Diese Beziehung wurde zuerst experimentell von Frank bestätigt (18). Eine exponentielle Korrelation zwischen CPA und PVR konnte ebenfalls bewiesen werden (13). Die mathematisch berechneten Daten konnten durch die Experimente von Wassermann (29) nachgewiesen werden, indem eine Steigerung entweder der Compliance oder des PVR ohne Modifizierung des jeweils anderen Parameters eine Dämpfung der Zirkulation verursachte. Eine Wiederherstellung des Kreislaufs konnte dann erreicht werden, wenn gleichzeitig mit der Erhöhung des PVR eine Reduktion der Compliance stattfand oder wenn die Erhöhung der Compliance mit einer Senkung des PVR einherging.

Die Bedeutsamkeit dieses Parameters ist in Abbildung 4 dargestellt. Hier sind die Punkte A, B, C und D so ausgewählt, dass die Erhöhung des PVR von A zu B der Erhöhung von C zu D gleich ist. Durch die Kurve ist aber erkennbar, dass die Senkung der CPA für diese Intervalle nicht identisch ist, d. h., dass die Senkung von A zu B deutlich größer ist als die von C zu D.



**Abbildung 4:** Beziehung der Compliance der Pulmonalarterie und des pulmonal vaskulären Widerstands. PVR= pulmonal vaskulärer Widerstand, CPA = compliance der PA.

Zwei Schlussfolgerungen können anhand dieser Beobachtung gezogen werden:

1. Gleiche Veränderungen eines hämodynamischen Parameters haben nicht immer das gleiche Resultat.
2. Für hohe Werte des PVR sind die Veränderungen der Compliance deutlich geringer.

Die RC-Zeit ist von der Herzfrequenz unabhängig und in der pulmonalen Zirkulation konstant, nicht aber im systemischen Kreislauf (30). Sie bleibt von Vorlast und Nachlast unabhängig (31).

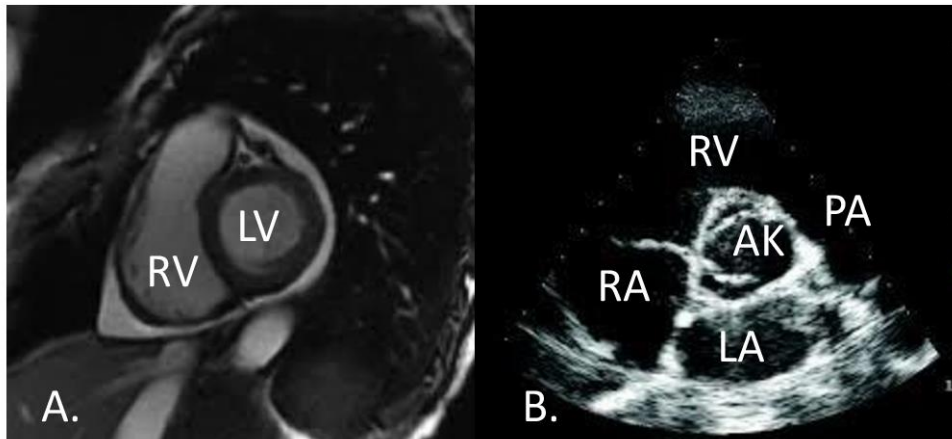
#### **1.2.1.2.4 Impedanz**

Das Zwei-Elemente-Windkessel-Modell entspricht nicht immer der Realität und einige Werte können dadurch nicht erklärt werden. Eine vollständigere Beschreibung des Lungenkreislaufs ist durch die Mitberücksichtigung der pulsatilen Komponenten möglich. Das dritte Element des Windkessel-Modells ist daher die arterielle Impedanz. Sie zeigt die Beziehung zwischen dem Druckunterschied und dem Blutfluss sowohl für das lineare als auch für das oszillatorische/pulsatile Flussmuster (14). Sie enthält zudem Informationen zu den statischen (PVR) und dynamischen Eigenschaften des vaskulären Systems sowie Informationen zu den Reflektionen der Druckwellen. Die Impedanz ist analog zum Verhältnis der arteriellen Druckwelle dividiert durch den Blutfluss eines gesamten Herzzyklus (32). Ein Wert von  $<10$  ist mit einem relativ gesunden Lungenkreislauf gekoppelt, ein Wert von  $>18$  mit einer hohen Nachlast (13). Die Berechnung der Impedanz ist komplizierter als die der anderen Parameter, da eine Fourier-Analyse für die verschiedenen Herzzyklenperioden notwendig ist. Vereinfachungen existieren, sie weisen jedoch unzuverlässige Abweichungen auf.

### **1.2.2 Der rechte Ventrikel in der PH**

#### **1.2.2.1 Geometrie und Funktion des rechten Ventrikels**

Der rechte Ventrikel (RV) ist dreieckig und besteht aus einer anterioren, einer inferioren und einer lateralen (=freien) Wand. Er umfasst den Einflusstrakt, den Apex sowie den Ausflusstrakt (RVOT) und hat eine sichelförmige Form, die den LV „umarmt“ (Abbildung 5) (25).



**Abbildung 5:** Darstellung des rechten Ventrikels (RV) im MRT (A) und im TTE (B). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von (33).

Funktionell muss der RV das gleiche Volumen wie der LV auspumpen, dafür werden jedoch nur 25 % der gesamten mechanischen Energie benötigt (34). Die Ursache des reduzierten Energiebedarfs des rechten Ventrikels ist der niedrige Druck der pulmonalen Zirkulation, der aus dem (im Vergleich zum systemischen) niedrigeren pulmonal vaskulären Widerstand entsteht. Dieser Unterschied geht auf den größeren Durchmesser und die bessere Elastizität der pulmonalen Arterien und Venen im Vergleich mit der systemischen Zirkulation zurück (35) (vgl. Kapitel 1.2.1.2).

Die Kontraktion des rechten Ventrikels kann in drei Phasen gegliedert werden (36):

1. Die Kontraktion des Herzmuskels, die eine Verkürzung der Muskelfasern bewirkt und damit zu einer Verdickung der rechtsventrikulären Wand führt.
2. Die Bewegung der RV-freien Wand in Richtung des intraventrikulären Septums, d. h. in einer longitudinalen Richtung und aus dem arterioventrikulären Übergang in Richtung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts.
3. Eine peristaltische Kontraktion des Ausflusstrakts des rechten Ventrikels (RVOT).

Die RV-freie Wand und das intraventrikuläre Septum leisten den gleichen Beitrag zum Herzzeitvolumen (HZV), die longitudinale Bewegung des RV ist der entscheidende Parameter der RV-Kontraktion (37).

Die komplizierte und mehrstufige Bewegung und Deformierung des RV während der Systole und die Tatsache, dass nicht nur Druck, sondern auch Blutfluss produziert werden soll, erschweren die Beurteilung der rechtsventrikulären systolischen Funktion sehr. Diesbezüglich wird nicht nur ein Parameter benutzt, sondern mehrere. Meist sind es das Herzzeitvolumen,

die Ejektionsfraktion, die endsystolischen und die enddiastolischen Druck-Volumen-Verhältnisse, die longitudinale Elongation und die maximale ventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) (38).

### **1.2.2.2 Veränderungen des rechten Ventrikels bei der pulmonalen Hypertonie**

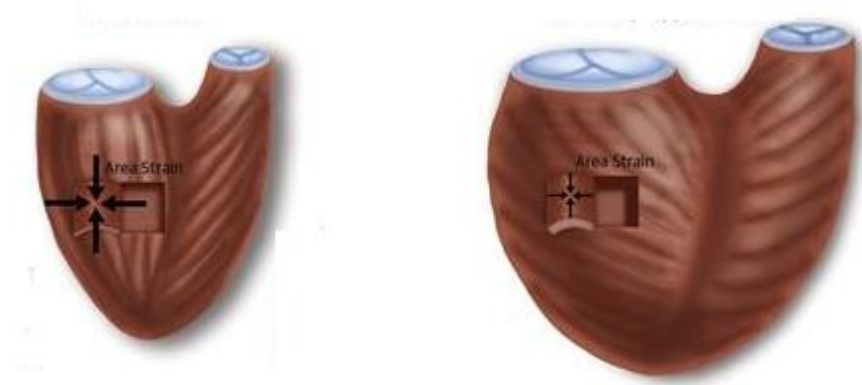
Die Funktion des RV wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Die wichtigsten sind die Durchblutung des Myokards durch die rechte Koronararterie (RCA), die Interaktionen des RV mit den nächstliegenden Strukturen (Perikardium und LV durch die Bewegung des intraventrikulären Septums), die Vorlast und die Nachlast (39).

Traditionell wird das enddiastolische Volumen des Ventrikels als Marker der Vorlast betrachtet, die Definition der Nachlast jedoch ist deutlich komplizierter (30). Eine adäquate Quantifizierung erscheint ausreichend mit der Mitberechnung des PVR, der Compliance und der Impedanz. Bei der PAH handelt es sich um eine Nachlasterhöhung (23,30).

Eine Erhöhung der Vorlast oder der Nachlast verursacht funktionelle und strukturelle Veränderungen im rechten Ventrikel (30). Zwei autoregulatorische Mechanismen finden vor den permanenten Veränderungen statt: die heterometrische und die homometrische Autoregulation (40). Mit Autoregulation sind hier intrinsische myokardiale Mechanismen gemeint, die vom hormonellen Einfluss oder von autonomen Nervenwirkungen unabhängig sind (12). Die heterometrische Autoregulation basiert auf dem Frank-Starling-Mechanismus und ist eine akute Antwort auf Veränderungen der Vorlast. Dadurch verursacht eine Erhöhung des RVEDV (enddiastolisches Volumen des rechten Ventrikels) eine kompensatorische Erhöhung des Schlagvolumens, um den RVESV (endsystolisches Volumen des rechten Ventrikels) wiederherzustellen (40,41).

Die homometrische Autoregulation basiert auf dem Anrep-Effekt (41) und ist eine inotropische Reaktion auf die erhöhte Nachlast. Da diese Nachlasterhöhung die Entleerung des Ventrikels verhindert, führt sie zu einer Reduktion des Schlagvolumens. Der Anrep-Effekt ist die Zunahme der Kontraktilität, um das Schlagvolumen aufrechtzuerhalten (40).

Bei der PAH reicht die Autoregulation meist nicht aus, um die RV-Funktion gegenüber der erhöhten Nachlast dauerhaft stabil zu halten. Infolge des Versagens der Autoregulation ist eine weitere Erhöhung des RVEDV und eine Myokardhypertrophie zu beobachten (Abbildung 6). In der Folge ändert sich der RV in eine sphärischen und hypertrophierte Form (42), während die RV-Wandspannung zunimmt, weil die Zunahme der RV-Wanddicke (i. R. der RV-Hypertrophie) nicht proportional zum RVEDV ist (43).



**Abbildung 6:** Graphische Darstellung des normalen RV (links) und des RV mit PAH (rechts). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von (44).

Der Verlauf dieser reaktiven Hypertrophie bis zum Reverse Remodeling ist noch unklar und am ehesten multifaktoriell. Ein wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang ist die geänderte Energiebilanz des RV, weil die Kontraktion der verstreckten Myokardfibern im dilatierten Ventrikel infolge der erhöhten ventrikulären Wandspannung zum erhöhten Energieverlust (45) und zur Reduktion der RV-Effektivität führt. Die Septumabflachung und die konsequente RV-LV-Asynchronizität spielen hier ebenfalls eine Rolle (45).

Das RV-Remodeling kann in zwei Gruppen eingeordnet werden: das adaptive und das maladaptive. Das adaptive Remodeling ist durch eine konzentrische Hypertrophie (hohe Masse/Volumen-Ratio) mit erhaltender systolischer und diastolischer RV-Funktion gekennzeichnet und wird beispielsweise beim Eisenmenger-Syndrom beobachtet. Das maladaptive Remodeling hat eine exzentrische Hypertrophie und eine schlechtere systolische und diastolische ventrikuläre Pumpfunktion (dies betrifft hauptsächlich die PAH-Patienten) (46). Die sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz infolge der Anulusdilatation verschlechtert das Remodeling und reduziert die Flussreserven (23). Multiple Mechanismen tragen zum maladaptiven Remodeling bei (47), von denen die myokardiale Hibernation, Apoptose-Resistenz und rechtsventrikuläre Überexpression Typ-5-Phosphodiesterase (48) die wichtigsten sind. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist auch hier, genauso wie bei der Linksherzinsuffizienz, anwesend, der Einfluss auf das Remodeling ist aber nicht identisch (49).

Die Konsequenz des rechtsventrikulären Remodelings ist die Rechtsherzinsuffizienz, die als das klinische Syndrom definiert wird, wobei der rechte Ventrikel als Pumpe nicht mehr adäquat funktionieren kann. Diese Situation tritt auf, wenn die autoregulatorischen Mechanismen nicht mehr ausreichen, um ein stabiles Schlagvolumen aufrechtzuhalten und das Reverse Remodeling sich durchgesetzt hat. Die Symptomatik der Rechtsherzinsuffizienz (z. B. Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Synkope) und die Befunde der klinischen



Untersuchung (z. B. Beinödeme, Aszites, Stauung der Halsvenen) sind die Konsequenzen der o. g. rechtsventrikulären Veränderungen. Das Auftreten und Durchsetzen der Rechtsherzinsuffizienz ist logischerweise mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (50).

### 1.2.3 Die ventrikuloarterielle Kopplung

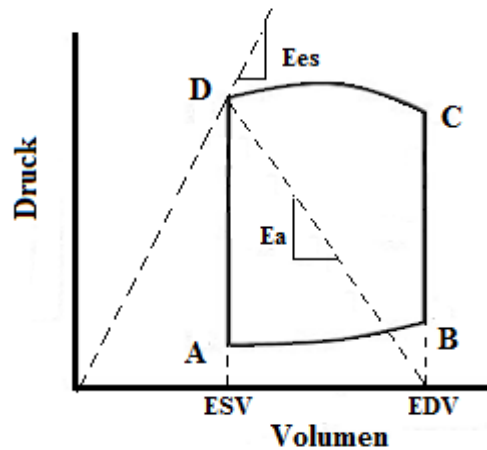
Die RV- und die PA-Funktion sind voneinander abhängig, die gemeinsame Wirkung und Interaktion wird mit dem Begriff ventrikuloarterielle Kopplung (VAK) beschrieben.

Die VAK wird mit der Ratio Ees/Ea berechnet, wobei Ees für die endsystolische ventrikuläre Elastance und Ea für die arterielle Elastance steht. Ein fester cut-off-Wert existiert nicht, ein Wert zwischen 1,5 und 2,0 gilt im Vergleich mit einem Wert  $< 1,0$  als Marker einer besseren VAK (51). Wie Abbildung 7 zeigt, wird die Berechnung von Ees/Ea mithilfe einer Druck-Volumen-Kurve (pressure-volume loop) durchgeführt. Ees ist die Tangente der Druck-Volumen-Kurve am Ende der Systole und stellt den Goldstandard für die Bestimmung der ventrikulären Kontraktilität dar. Sie wird bevorzugt, weil eine Unabhängigkeit von Vorlast/Nachlast und Herzfrequenz nachgewiesen worden ist (50). Für solche Berechnungen ist prinzipiell eine gleichzeitige Messung von Druck und Volumen mittels Konduktanzkatheter notwendig; in der Literatur werden aber auch Kombinationen aus Rechtsherzkatheter und MRT vorgeschlagen (51).

Die arterielle Elastance wird mit der Ratio Druck/Schlagvolumen berechnet (52). Eine andere Methode, mit der die Ea berechnet wird, ist das Produkt aus PVR und Herzfrequenz:

$$Ea = PVR * HF \quad (V)$$

In der Druck-Volumen-Kurve kann die arterielle Elastance gemessen werden, wenn der Punkt des Endes der Systole mit einer Linie mit dem enddiastolischen Volumen verbunden wird (Abbildung 7). Diese Linie ist keine echte graphische Darstellung des Druck-Volumen-Verhältnisses des arteriellen Systems, sondern nur eine Verbindung zweier bestimmter Punkte.



**Abbildung 7:** PV-Loop mit Berechnung der  $E_{es}$  und der  $E_a$ . Gleichzeitige Darstellung der intraventrikulären Verhältnisse zwischen Druck und Volumen im linken Ventrikel. **A** = Ende der isovolumetrischen Kontraktion, **B** = Ende der Diastole, **C** = Ende der isovolumetrischen Kontraktion, **D** = Ende der Systole,  $E_{es}$  = ventrikuläre Elastance,  $E_a$  = arterielle Elastance, EDV = enddiastolisches Volumen, ESV = endsystolisches Volumen.

Die  $E_a$  ergibt sich also aus der Windkessel-Beschreibung des arteriellen Systems und repräsentiert keine spezifische vaskuläre Eigenschaft, sondern eher eine Zusammenstellung aus anderen Faktoren (53). Sie ist am ehesten eine Kombination der Compliance und dem Widerstand. Der Beitrag der Compliance in der Berechnung der  $E_a$  wird nach der neuesten Datenlage für marginal gehalten (53).

Obwohl die Ratio  $E_{es}/E_a$  nur experimentell und nicht systematisch bei Menschen getestet worden ist, konnte gezeigt werden, dass die  $E_{es}/E_a$  nicht immer stabil ist und von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Die größte Reduktion der VAK scheint bei der Rechtsherzinsuffizienz gegeben zu sein (51). Die Veränderungen der ventrikuloarteriellen Kopplung nach der Einleitung einer medikamentösen Therapie sind nicht identisch: Die Katecholaminen ermöglichen eine Erhöhung, Propranolol eine Reduktion der VAK (14). Erwähnenswert ist, dass eine Verbesserung der VAK durch die Einnahme von Sildenafil aufgrund einer pulmonalen Hypertonie nachgewiesen worden ist (54). Der Einfluss von anderen medikamentösen Therapieoptionen auf die VAK wurde zwar untersucht, eine statistisch signifikante Korrelation konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (51).

Die Bedeutsamkeit der VAK für den RV und die pulmonale Zirkulation insbesondere bei Patienten mit PAH konnte klinisch bestätigt werden: Die Ratio  $E_{es}/E_a$  in der Studie von

Vanderpool et al. (55) war ein unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich der Mortalität und der Notwendigkeit einer Lungentransplantation.

#### **1.2.4 Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt)**

Ein zusätzlicher Parameter zur Evaluation der ventrikulären und der arteriellen Funktionen ist die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt). Diese wird unterteilt in ventrikulär und arteriell.

##### **1.2.4.1 Druckanstiegsgeschwindigkeit des rechten Ventrikels (RV dP/dt)**

Der RV dP/dt kann invasiv gemessen werden, aber ein nichtinvasiver Ansatz mittels der transthorakalen Echokardiographie ist ebenfalls möglich (56). Hier wird die Trikuspidalklappeninsuffizienz verwendet. Der dP/dtmax wird als Marker der RV-Kontraktilität (56) und insbesondere der Effektivität der isovolumetrischen Kontraktion (58) benutzt. Der Wert des RV dP/dt ist von der RV-Geometrie unbeeinflusst (56), er ist aber von der Vor- und Nachlast abhängig. Die Beschreibung der rechtsventrikulären Pumpfunktion mittels des dP/dt RV ist wiederholt getestet worden. Bei diesen Tests handelt es sich meist um echokardiographische Studien. Eine positive Korrelation mit der TAPSE ( $r = 0,585$ ,  $p < 0,01$ ) und der isovolumetrischen Akzeleration ( $r = 0,512$ ,  $p < 0,01$ ) ist von Demirkolet al. (59) nachgewiesen worden. Eine weitere Korrelation mit anderen hämodynamischen oder echokardiographischen Parametern (z. B. RV-Flächen-EF, PAm, Volumen des rechten Ventrikels) konnte bisher nicht belegt werden. Hingegen ist die klinische Wichtigkeit mehrmals überprüft worden. Eine Senkung bei der Rechtsherzinsuffizienz und insbesondere bei der PAH als Zeichen einer reduzierten rechtsventrikulären Kontraktilität konnte bewiesen werden (57,60). Zusätzlich zeigten Ameloot et al. (60), dass ein dP/dt  $> 400$  mmHg/sec einen positiven prädiktiven Wert von 91 % sowie eine Sensitivität und eine Spezifität von 74 % bzw. 84 % für eine normale rechtsventrikuläre Pumpfunktion hat. Eine statistisch signifikante Korrelation mit der Mortalität (60) bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie wurde ebenso nachgewiesen.

##### **1.2.4.2 Die arterielle Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt)**

Da der Druckanstieg zuerst im Ventrikel entsteht, kann vermutet werden, dass die Druckanstiegsgeschwindigkeit im rechten Ventrikel die Druckanstiegsgeschwindigkeit zumindest in der proximalen Pulmonalarterie beeinflusst und formuliert. Diese logische

Konsequenz konnte auch in vivo getestet und bestätigt werden. Harada et al. (61) haben folgende Gleichung nachgewiesen:

$$[(dP/dt) PA] = 1,01 [(dP/dt) RV] - 2 \quad (\text{VI})$$

Die Korrelation der arteriellen Druckanstiegsgeschwindigkeit mit den anderen vaskulären Eigenschaften kann mittels des Water hammer-Phänomens erklärt werden (62,63). Die Gleichungen, die dieses Phänomen beschreiben, sind von Joukowsky et al. (64) modifiziert worden:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \rho \text{ PWV} \frac{\partial V}{\partial t} \quad (\text{VII})$$

Hierbei gilt:  $\rho$  = Dichte, PWV = Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity).

Die Gleichung (VII) konnte mittels invasiver Messungen (Mikrokatheter-Messungen in vivo) (61) bestätigt werden. Die analoge Beziehung zwischen der Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie und der Pulswellengeschwindigkeit ist damit nicht nur theoretisch, sondern auch experimentell bewiesen. Gleichzeitig konnte ein Zusammenhang zwischen PWV und Compliance (umgekehrt proportional) und PVR (proportional) bewiesen werden (13).

Mithilfe der Gleichungen (VI) und (VII) kann festgestellt werden, dass eine Pulmonalarterie mit erhöhtem PVR einen hohen Wert von PWV und  $dP/dt$  PA aufweist, eine Arterie mit niedrigem PVR hingegen einen reduzierten PWV und deswegen einen niedrigen  $dP/dt$  PA. Wenn die RC-Zeit als stabiler Parameter der pulmonalen Zirkulation erachtet wird, dann sind umgekehrt proportionale Korrelationen für die Compliance und die  $dP/dt$  PA nachweisbar (28-30). Dafür sind zwei mögliche pathophysiologische (65) Prozesse verantwortlich:

1. Die Elastin- und Kollagen-Ablagerungen in der extrazellulären Matrix, die die Kraft-Deformationskurve ( $F(\lambda)$ -Kurve) nach links verschieben (66),
2. und der (insbesondere in der PAH) vermehrte rechtsventrikuläre Stress, der in die PA übergeleitet wird (65).

Obwohl die in der proximalen Aorta gemessene PWV und  $dP/dt$  eine nachgewiesene Korrelation mit der kardiovaskulären Mortalität haben (67), ist dies bei der pulmonalen Zirkulation nicht der Fall. Eine klinische Studie bezüglich der Bedeutsamkeit des  $dP/dt$  für die Pulmonalarterie ist bisher nicht durchgeführt worden. Die Wertigkeit der PWV als Marker der pulmonalarteriellen Eigenschaften ist aber gut etabliert, da sie eine positive Korrelation mit der vaskulären Elastizität aufweist (Moens-Korteweg-Gleichung) (64).

### 1.3 Weitere hämodynamische Parameter

Obwohl die Rechtsherzkatheteruntersuchung den Goldstandard für die Diagnose und die Differentialdiagnose der pulmonalen Hypertonie darstellt, ist die transthorakale Echokardiographie zumindest im klinischen Alltag die häufigste Methode, die verwendet wird, um die RV-Funktion zu beurteilen. Um ein vollständiges Bild nicht nur des rechten Herzens, sondern auch von dessen Interaktion mit der pulmonalen Zirkulation zu gewinnen, werden unterschiedliche Messungen durchgeführt.

Die häufigste angewandte Messung ist die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks mittels der maximalen Geschwindigkeit durch die Trikuspidalklappe und die Verwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung (68):

$$PA_s = 4 \cdot (V_{\max} \text{ über Trikuspidalklappe})^2 + \text{rechtsatrialer Druck} \quad (\text{VIII})$$

Der rechtsatriale Druck wird anhand der Weite der Vena cava inferior geschätzt. Obwohl Überschätzungen bis zu 10mmHg oder Unterschätzungen bei der schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz beschrieben wurden, kommt diesem Messwert eine zentrale Bedeutung zu, insbesondere dann, wenn eine PAH vermutet wird.

Ein anderer Parameter ist die TAPSE (Tricuspidannular plane systolic excursion). Die TAPSE basiert auf der Bewegung der Trikuspidalklappe während der Systole und wird mittels M-Mode gemessen (40). Warum diese Messung ein adäquater Indikator der rechtsventrikulären Funktion ist, erklärt sich durch den ungleichmäßigen Beitrag der verschiedenen RV-Wandabschnitte in der RV-Kontraktion. Die longitudinale Bewegung in der Nähe der RV-Basis stellt eine größere Fraktion der gesamten RV-Pumpfunktion im Vergleich zu derjenigen der restlichen Wandabschnitte (37,69) dar. Ein statistischer Zusammenhang zwischen der TAPSE und der rechtventrikulären Pumpfunktion wurde anhand der Kardio-MRT (70) bestätigt. Holley et al. (71) haben PAH-Patienten untersucht und festgestellt, dass bei einer reduzierten TAPSE eine statistisch signifikante Korrelation mit einem erhöhten NT-proBNP (60 % gegenüber 5 %,  $p = 0,004$ ) vorlag. Dementsprechend ist die Verbindung mit der NYHA-Klasse und damit mit der PAH-Symptomatik keine Überraschung (72). Wichtig aber ist, dass Patienten mit einer TAPSE  $> 18$  mm eine höhere Überlebensrate haben (12 Monate: TAPSE  $> 18$  mm = 94 %, TAPSE  $< 18$  mm = 60%, 24 Monate: TAPSE  $> 18$  mm = 88%, TAPSE  $< 18$  mm = 50%). Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko mit jedem Millimeter Reduktion der TAPSE um 17% steigt (69). Die spezifische PAH-Therapie kann die TAPSE verbessern. Diese Veränderung ist klinisch messbar, da eine Verbesserung der TAPSE mit einer Steigerung des 6MGT verbunden ist (72).

Die Ejektionsfraktion (EF) ist eine breit akzeptierte Methode, um sowohl die links- als auch die rechtsventrikuläre Pumpfunktion zu beurteilen. Da aber RVEF-Messungen echokardiographisch nicht immer präzise durchgeführt werden können (34), werden andere Verfahren empfohlen, um die RV-Bewegung und -Deformierung zu evaluieren. Im klinischen Alltag wird die RV-Flächen-Ejektionsfraktion (RV fractional area change, RV-FAC) verwendet. Diese wird berechnet mit der Formel:

$$\text{RV-FAC \%} = \frac{(\text{enddiastolische RV Fläche} - \text{endsystolische RV Fläche})}{\text{enddiastolische RV Fläche}} \times 100 \quad (\text{IX})(90)$$

Die echokardiographisch bestimmte RV-FAC ist der einzige Parameter, der mit der rechtsventrikulären Pumpfunktion, die im MRT gemessen wird (73), statistisch signifikant korreliert.

Weitere echokardiographische Parameter zur Evaluation der rechtsventrikulären Pumpfunktion sind der TEI-Index, die RV-Wanddicke, der Exzentrizitätsindex, der Durchmesser der Pulmonalarterie, die Akzelerationszeit der Pulmonalklappe und die Fläche des rechten Vorhofs (3,68).

## **1.4 Therapieansätze der PAH**

### **1.4.1 Medikamentöse Therapie**

Die Therapie der PAH kann in drei Stufen unterteilt werden: Die Allgemeinmaßnahmen, die supportive Therapie und die gezielte/spezielle PAH-Therapie.

Unter Allgemeinmaßnahmen sind die Vermeidung einer Schwangerschaft, routinemäßige Influenza- und Pneumokokkenimpfungen, die Vermeidung von Reisen in Höhen von über 1500 bis 2000 m, die psychosomatische, psychologische und soziale Betreuung der Patienten (insbesondere Verhinderung der sozialen Isolation) und das regelmäßige Training zu verstehen. Hier muss erwähnt werden, dass ein leichtes Training vernünftig ist (3), eine starke körperliche Aktivität hingegen schädlich sein kann (Empfehlungsgrad III in den europäischen Leitlinien).

Die supportiven Maßnahmen umfassen die Gabe von Diuretika bei Zeichen einer Rechtsherzdekompensation, die Sauerstofftherapie bei  $pO_2 < 60$  mmHg und die Eisensubstitution bei einer Eisenmangelanämie. Die Antikoagulation und die Digitalisierung (3) zeigen keine klare Effektivität, bei fehlenden überzeugenden Daten haben beide in den Leitlinien einen Empfehlungsgrad IIb. Patienten, die eine Vasoreagibilität in der Prostanoid-Austestung während der Rechtsherzkatheteruntersuchung hatten, sollten mit hochdosierten

Kalzium-Antagonisten (3) behandelt werden. Für die anderen Patienten kann die gezielte PAH-Therapie angewendet werden, die aus den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, den Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, den Guanylate-Zyklase-Stimulatoren und den Prostanoiden besteht.

#### **1.4.1.1 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten**

Endothelin verursacht eine Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße und ist bei PAH-Patienten erhöht. Diese Erhöhung korreliert unter anderem mit der Mortalität (9). Ambrisentan, Bosentan und neuerlich Macitentan gehören zu den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (3,9).

Die Zulassungsstudien für die Anwendung des Ambrisentans in der PAH wurden unter den Namen die ARIES 1 und 2 (74,75) durchgeführt, die beide randomisierte und placebokontrollierte Studien sind. Mit ARIES 1 wurden Dosierungen von 5 und 10 mg gegen Placebo getestet und mit ARIES 2 Dosierungen von 2,5 und 5mg. Bezüglich des 6-Minuten-Gehtests wurde eine Verbesserung von 31 Metern ( $p = 0,008$ ) für Ambrisentan 5 mg und 51 Metern ( $p = 0,001$ ) für 10mg in ARIES 1 festgestellt. In ARIES 2 wurde eine Verbesserung von 32 ( $p = 0,001$ ) und 59 Metern ( $p = 0,001$ ) für die Dosierungen 2,5 und 5mg beobachtet. Die kombinierte Verbesserung für beide Gruppen mit 5 mg war 45 Meter. Eine subjektive Verbesserung der Dyspnoe war nur in ARIES 1 statistisch signifikant. Die Senkung des NT-proBNPs betrug ca. 30 %. Eine hämodynamische Analyse der Patienten wurde in diesen Studien nicht präsentiert. Andere Publikationen aber zeigten für Ambrisentan eine Senkung des PAm (-7,6 mmHg), eine Senkung des PVR (-3,3 WE) und eine Erhöhung des CI (+0,4 ml/Min/m<sup>2</sup>)(76).

Bosentan gehört zur gleichen Substanzgruppe mit bewährter Bedeutsamkeit bei der Behandlung der PAH. In den verschiedenen randomisierten Studien (77,78,79), die Bosentan mit Placebo verglichen, zeigte diese Therapie eine Linderung der Dyspnoe und zum Teil eine Verhinderung der klinischen Verschlechterung (79). Eine hämodynamische Optimierung durch Senkung des PVR (-6 WE,  $p=0,04$  (9); -22 %,  $p < 0,0001$ (78); -2WE,  $p < 0,0001$ (77)) und Erhöhung des Herzindex(+1 l/Min./m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$  (84)) war vorhanden, ebenso ein positiver Einfluss auf den 6MGT (+19 Meter ohne statistische Signifikanz mit  $p = 0,07$  (78) bis +33,6 Meter  $p=0,012$ (9); +44 Meter,  $p < 0,0001$ (79) und max. +70 Meter,  $p=0,02$  (77)). Eine Senkung des NT-proBNP bis zu 50 % konnte in anderen Studien dokumentiert werden (80).

Das neueste Medikament dieser Kategorie ist Macitentan. In der SERAPHIN-Studie (81) wurde eine Korrelation zwischen der Therapie mit Macitentan und einem klinischen Kombinationsendpunkt (Tod, Ballon-Atrioseptostomie, Lungentransplantation, Beginn einer intravenösen oder subkutaner Prostanoidtherapie oder hämodynamische Verschlechterung der PAH,  $p=0,01$  gegenüber Placebo) festgestellt.

#### **1.4.1.2 Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren/Guanylate-Zyklase-Stimulatoren**

Sildenafil, Tadalafil und Riociguat gehören in diese Gruppe. Sie verstärken die Wirkung von Stickoxid (NO) durch Hemmung des Enzyms (Sildenafil, Tadalafil), das für den Katabolismus des cGMP verantwortlich ist (9), oder wirken direkt stimulierend auf die Produktion des cGMP (Riociguat).

Die PHIRST- und PHIRST-2-Studien (82,83) befassen sich mit der Effektivität von Tadalafil in der PAH-Behandlung. Obwohl initial eine Korrelation zwischen der Dosierung von Tadalafil und der Verbesserung des 6MGT (max.+30 Meter,  $p < 0,001$ (84)) gezeigt worden ist, wurde im Verlauf der Studie dieses Ergebnis nur für eine Dosis von 40mg/Tag bestätigt (82,83). Gleichzeitig wurde eine Verhinderung der klinischen Verschlechterung ( $p = 0,004$ ) und eine Verbesserung der Dyspnoe und der Lebensqualität bewiesen(83). Galiè et al.(83) haben zudem eine hämodynamische Evaluation durchgeführt und festgestellt, dass unter Tadalafil für die Dosierungen 20 und 40 mg/Tag eine statisch signifikante Senkung des PAm (jeweils -8,5mmHg und -4,8 mmHg) und des PVR (jeweils -3,5 WE und -2,6 WE) nachzuweisen ist, wobei eine Steigerung des Herzindex nur für die Dosierung 40mg/Tag vorhanden war (+0,6 ml/Min./m<sup>2</sup>). Eine Korrelation mit dem NT-proBNP bei Patienten mit PAH ist bisher nicht nachgewiesen.

Die neueste Substanz dieser Gruppe, die allerdings ein Guanylate-Zyklase-Stimulator ist, ist Riociguat. Ghofrani et al. (85) haben deren Effizienz in der Behandlung der PAH untersucht und bei einer Behandlung mit Riociguat folgende Ergebnisse erhalten: +30 Meter im 6MGT ( $p < 0,001$ ), -20% des NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), -4,8 mmHg des PAm ( $p < 0,001$ ), +1 l/Min. HZV ( $p < 0,001$ ) und -10mmHg beim mittleren arteriellen Druck. Parallel dazu wurde eine klinische Verschlechterung unter Riociguat effektiver blockiert, die Belastungsdyspnoe wurde gebessert, ebenso die Borg-Scala und der QoL-Index(63). Riociguat stellt auch eine Therapieoption für die inoperable CTEPH dar (86).

Die dritte Therapieoption ist Sildenafil, ein Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor. Nicht nur hat Sildenafil in doppelblind-randomisierten und placebokontrollierten Studien seine Effizienz (87,88) mit einer Änderung des WHO-Stadiums der Dyspnoe (88) und einer Verhinderung



einer klinischen Verschlechterung demonstriert, sondern auch eine Zunahme der Belastbarkeit (+13 % bis +14,7 % im 6MGT, p zwischen 0,01 und < 0,0001 (88)) belegt. Hämodynamisch stellte diese Therapie eine Verminderung des mittleren Pulmonaldrucks (-4,7 mmHg) und des PVR (-3,2 WE, p<0,001) sowie eine Steigung des Herzindex (+0,37 l/Min./m<sup>2</sup>, p< 0,001) dar (88). Eine statistisch signifikante Reduktion des NT-proBNP bei Patienten mit PAH wurde vor Kurzem nachgewiesen (87).

### **1.4.1.3 Prostanoid**

Die derzeit zugelassenen Prostanoid sind Epoprostenol, Treprostinil und Iloprost. Sie werden per os, inhalativ, subkutan. oder intravenös verabreicht. Sie führen durch eine Bildung von cAMP zu einer pulmonalen Vasodilatation (9).

Die Bedeutsamkeit des Treprostinil in der PAH-Therapie wurde erstmals von Simonneau et al.(89) untersucht. Die s.c.-Behandlung zeigte innerhalb von zwölf Wochen eine Steigerung der Gehstrecke um 16 Meter (p=0,0006) im Vergleich zum Placebo. In nachfolgenden Studien konnten außerdem Hinweise auf eine dosisabhängige Reduktion der Mortalität gefunden werden (90). Die multizentrische randomisierte TRIUMPH-Studie überprüfte den Effekt einer inhalativen Treprostinil-Therapie in der PAH. Eine Steigung des 6MGT um 20 Meter (p = 0,0004), eine Erhöhung des Lebensqualitätsindex und eine Senkung des NT-proBNP wurden geschildert (91).

Die Zulassungsstudien der anderen Prostanoiden haben eine ähnliche Effektivität für die anderen Substanzen dieser Kategorie bewiesen (92,93).

### **1.4.2 Kombinationstherapie und andere Therapieoptionen**

Eine doppelte oder dreifache Kombination der o. g. Medikamente ist im klinischen Alltag nicht ungewöhnlich. Verschiedene Schemata sind untersucht und zwei große Metaanalysen (94,95) publiziert worden. Die RCT (randomized controlled trials) haben einen hämodynamischen Nutzen der Kombinationstherapie gezeigt, d. h. bei einer Senkung des PAm, des PVR und des NT-proBNP und einer gleichzeitigen Erhöhung des Herzindex war der klinische Effekt statistisch signifikant (94,95). Eine Kombinationstherapie kann nach den neuesten Empfehlungen der ESC (3) entweder von Anfang an begonnen werden oder das Ergebnis einer Intensivierung der Monotherapie sein. Bei Patienten mit Persistenz der Symptomatik, die sich klinisch oder hämodynamisch verschlechtern, kann eine triplette Kombination in Erwägung gezogen werden. Falls dies nicht ausreicht, kommt eine Lungentransplantation infrage (3).

Die Ballon-Atrioseptostomie, die rechtsventrikuläre mechanische Herzunterstützung und die Lungentransplantation sind ebenfalls Teil der PAH-Therapie. Ihre Anwendung betrifft hauptsächlich Patienten mit terminaler Rechtsherzinsuffizienz (3,6,9).

Insbesondere für Patienten der Nizza-Gruppe 4 mit CTEPH und unter bestimmten Voraussetzungen besteht als Therapieoption, die auch die Therapie der Wahl ist, die operative Entfernung der Thromben, die zur PAH führen. Der operative Eingriff wird pulmonale Endarteriektomie (PEA) genannt. Die PEA führt in den meisten Fällen zu einer permanenten Heilung.

### **1.4.3 Aktuelle Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie**

In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie für die Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie (ESC 2015 (3)) werden die supportiven und die allgemeinen Maßnahmen als Schritt der gesamten Therapie der PAH vorgeschlagen. Der Empfehlungsgrad variiert zwischen I und IIb, aber der Evidenzgrad ist immer C (Expertenmeinung). Die spezifische PAH-Therapie wird nur für Patienten der Nizza-Gruppe 1 im klinischen Stadium der Belastungsdyspnoe WHO II bis IV empfohlen und nur, wenn der Vasoreaktivitätstest negativ ist. Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Tadalafil, Riociguat und Sildenafil haben Empfehlungsgrad I für die Stadien II und III nach WHO. Epoprostenol, Iloprost (inhalativ), Treprostinil (s.c. und inhalativ) haben nur für das WHO-Stadium III Empfehlungsgrad I. Alle Medikamente haben Empfehlungsgrad IIB für Patienten mit Dyspnoe im Stadium IV nach der WHO Klassifikation (außer Epoprostenol mit Empfehlungsgrad I)(3).

### **1.4.4 Behandlungsziele**

Nach der neuesten europäischen Leitlinie ist das Behandlungsziel, einen Zustand mit niedrigem Risiko zu erreichen (3). Um diesen Zustand adäquat zu definieren, ist die Anwendung von unterschiedlichen klinischen, laborchemischen und hämodynamischen Parametern notwendig. Voraussetzung für diesen Zustand ist logischerweise die Abwesenheit von Zeichen einer Rechtsherzdekompensation und einer Progredienz der Symptomatik, von Synkopen oder einer Belastungsdyspnoe im klinischen Stadium III oder IV (Dyspnoe bei geringster Belastung und mit Einschränkungen im Alltag oder sogar in Ruhe) (3).

Zur Evaluation der Belastbarkeit werden der 6MGT und die Ergospirometrie verwendet. Die Ziele hier sind eine Gehstrecke über 440 Meter und eine maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$  max.) über 15 ml/kg Körpergewicht/Min. Das NT-proBNP soll  $<300$ ng/l sein (3).

#### **1.4.4.1 Der 6-Minuten-Gehtest (6MGT)**

In klinischen Studien zur Evaluation der Diagnose, des klinischen Verlaufs und des Therapieerfolgs werden der 6-Minuten-Gehtest und die Ergospirometrie verwendet. Beim 6MGT handelt es sich um die Gehstrecke, die der Patient innerhalb von sechs Minuten mit seiner normalen Gehgeschwindigkeit schafft. Der Puls und die Sauerstoffsättigung werden ebenso dokumentiert (3,49,99).

#### **1.4.4.2 Die Ergospirometrie**

Eine umfassende Beurteilung der Funktionseinschränkungen und der Belastungsdyspnoe des Patienten bietet die Ergospirometrie (3), da sie eine Darstellung und Mitberechnung der kardiovaskulären, metabolischen und respiratorischen Faktoren einschließt. Dabei handelt es sich um eine Belastungsuntersuchung (Laufband oder Fahrrad) mit der gleichzeitigen Dokumentation des EKG, des Blutdrucks und des Gasaustauschs.

Für die Beurteilung der Schwere der pulmonalen Hypertonie sollen verschiedene Parameter bestimmt werden, die wichtigste davon sind die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2 \text{ max.}$ ) und der Partialdruck des Kohlendioxids ( $\text{PETCO}_2$ ). Andere Parameter werden ebenfalls berechnet, beispielsweise die Wattzahl, der systemische Druck, die Sauerstoffsättigung und das Atemäquivalent des Kohlendioxids (3,49,99,100).

#### **1.4.4.3 Das NT-proBNP**

Eine ergänzende Analyse bei der Diagnose und Behandlung von Patienten mit PAH ist die laborchemische Untersuchung. Von mehreren Faktoren, die bei der PAH relevant sein könnten, ist der wesentlichste das natriuretische Peptid des Gehirns (BNP), das Vasodilatation und Natriuresis verursacht und in Stresssituationen aus dem Myokard freigesetzt wird (96). Die Produktion dieses Polypeptids erfolgt über mehrere Schritte, der letzte davon ist eine Form, die aus zwei Komponenten besteht: dem BNP (mit niedrigem molekularem Gewicht) und dem NT-proBNP (mit höherem molekularem Gewicht). Patienten mit PAH haben ein erhöhtes BNP und NT-proBNP (97) mit zumindest vergleichbarer Effektivität bezüglich des Screenings und der Verlaufskontrolle (3,49,99). Damit sind beide Maßnahmen in der Diagnose der PAH anerkannt (98). Eine Korrelation mit der Überlebensrate ist ebenfalls vorhanden (99) und ein Wert des NT-proBNP  $\geq 500 \text{ ng/l}$  stellt einen unabhängigen

Risikofaktor für die gesamte Mortalität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie dar (3,49,99,100).

### **1.5 Hypothese**

Wie die Gleichungen (VI) und (VII) andeuten, scheint die Druckanstiegsgeschwindigkeit einen multifaktoriellen Einfluss in der pulmonalen Zirkulation und rechtsventrikulären Pumpfunktion zu haben.

Ziel der vorliegenden Studie ist, zunächst festzustellen, mit welchen klinischen, pulmonalarteriellen/vaskulären und rechtsventrikulären Funktionsparametern die Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie bei Patienten mit manifester PAH Nizza Gruppe 1 vor der Einleitung einer spezifischen Therapie korreliert.

Des Weiteren soll herausgefunden werden, ob die Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie einen prädiktiven Wert für ein Therapieansprechen im Sinne einer Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests und einer Senkung des NT-proBNP darstellt.

## 2 Material und Methode

### 2.1 Auswahl der Patienten, Einschluss und Ausschlusskriterien

Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden im Zeitraum vom Dezember 2013 bis Mai 2014 erhoben. Die Patienten wurden zwischen Dezember 2009 und Januar 2013 untersucht. Sowohl aus der ersten Vorstellung und dem diagnostischen Rechtsherzkatheter als auch aus der Wiedervorstellung der Patienten unter einer effektiven PAH-Therapie (Follow-up mindestens 3 Monate, durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen nach Diagnosestellung) wurden Daten erhoben.

Einschlusskriterien für diese Studie waren:

- Alter > 18 Jahre
- keine Vorbehandlung mit PAH-Medikation
- Rechtsherzkatheteruntersuchung und transthorakale Echokardiographie im Untersuchungszentrum
- Diagnose einer PAH (Nizza-Gruppe 1)
- ambulante Wiedervorstellung nach ca. 3 Monaten

Ausschlusskriterien waren:

- Alter <18 Jahre
- Vorbehandlung mit PAH-Medikation
- andere Formen einer pulmonalen Hypertonie (Nizza-Gruppen 2,3,4,5),
- Dyspnoe im klinischen Stadium WHO I und IV

Die Austestung der Vasoreaktivität, die Diagnosestellung der PAH, die Differenzialdiagnose und die Einleitung einer Therapie wurden nach den Empfehlungen der Leitlinien der ESC durchgeführt (100). Als Zeitpunkt der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie wurde das Datum des Rechtsherzkatheters festgelegt. Wenn der Patient nach der Nizza-Klassifikation zur Gruppe 1 gehörte, wurde eine spezifische PAH-Therapie eingeleitet. Bei Respondern bei der Austestung der Vasoreaktivität wurde eine Behandlung mit Nifedipin und einer Zieldosis von 120 mg/Tag begonnen, bei Unverträglichkeiten wurde auf eine andere PAH-Medikation umgestellt. Die Entscheidung der PAH-Medikation erfolgte individuell und nach Rücksprache mit dem Patienten. Die verwendeten Medikamente waren Sildenafil, Tadalafil, Bosentan und Ambrisentan p.o. und Treprostinil s.c.

Eine erneute ambulante Vorstellung des Patienten erfolgte mindestens einmal alle drei Monate. Bei einer nochmaligen ambulanten Vorstellung, dieses Mal mit einer lückenlos durchgeführten spezifischen PAH-Therapie, wurde ein neuer 6MGT durchgeführt und das NT-proBNP erneut bestimmt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten mindestens eine spezifische PAH-Therapie in der Dauermedikation.

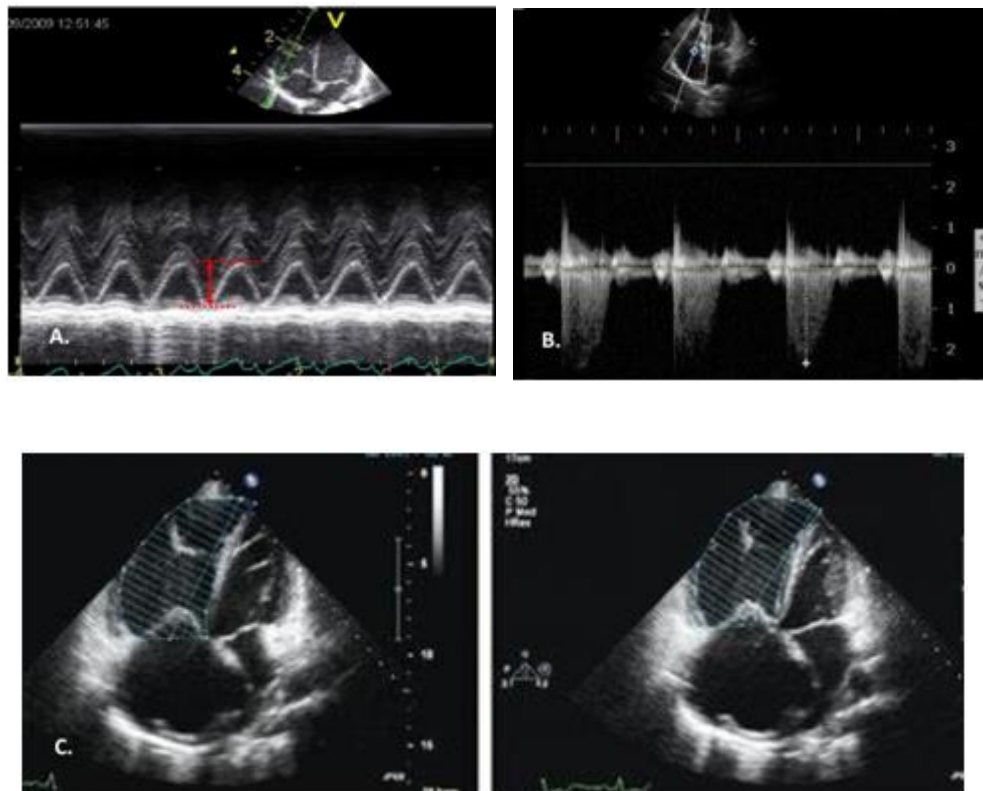
## **2.2 Methode**

Im PAH-Zentrum, in dem die Daten für die vorliegende Studie gewonnen wurden, werden Personen vorgestellt, bei denen eine pulmonale Hypertonie vermutet wird. Alle Patienten haben eine Belastungsdyspnoe im klinischen Stadium nach WHO II bis IV. Bei der ersten Untersuchung erfolgen eine Blutabnahme, ein 12-Kanal-EKG, ein 6-Minuten-Gehtest, wenn möglich eine Ergospirometrie sowie eine transthorakale Echokardiographie. Ebenso werden eine Anamnese und eine klinische Untersuchung durchgeführt. Das NT-proBNP (ng/ml, Norm: 156-222) wird ebenfalls bestimmt.

### **2.2.1 Transthorakale Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie wird mit dem Gerät IE33 von Phillips vorgenommen. Ergänzend zur zweidimensionalen und zur M-Mode-Messung wird routinemäßig eine Doppler- und Farbdoppler-Echokardiographie durchgeführt. Folgende Parameter werden gemessen: Die TAPSE, die RV-Flächen-EF (RV-FAC) und die Abschätzung des systolischen PA-Drucks.

Die TAPSE wird mittels M-Mode im apikalen Vierkammerblick gemessen und entspricht der Distanz der Bewegung des Trikuspidalklappenannulus von der Enddiastole zur Endsystole (Normwert: >20 mm (68, (Abbildung 8a))). Mit dem cw-Doppler besteht die Möglichkeit der quantitativen Abschätzung des systolischen PA-Druckes anhand des Regurgitationsjets an der Trikuspidalklappe im Vierkammerblick. Die Applikation der vereinfachten Bernoulli-Gleichung (VIII) an der max. Geschwindigkeit durch die Trikuspidalklappe ergibt die Abschätzung des systolischen PA-Drucks (68, (Abbildung 8b)). Die Abgrenzung der Flächen des rechten Ventrikels im Vierkammerblick sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch und nach Verwendung der Gleichung (IX) erlaubt die Berechnung der RV-FAC (Norm: > 35%, (3, (Abbildung 8c))).



**Abbildung 8:** Darstellung der echokardiographischen Bestimmung der TAPSE (A), der Abschätzung des systolischen PA-Drucks durch die max. Geschwindigkeit der Regurgitation der Trikuspidalklappe (B) und der RV-FAC (C). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von (68).

### 2.2.2 Ergospirometrie

Die Ergospirometrie wird auf einem Laufband durchgeführt. Dafür wird entweder das Naughton-Weber oder das Balke-Ware Protokoll verwendet. Als Zeichen einer kardiozirkulatorischen Auslastung wird ein RQ über 1,10 mit einer gleichzeitigen Plateaubildung in der  $VO_2$ -Aufnahme-Kurve gesehen. Das einzige Abbruchkriterium in der vorliegenden Studie war die Dyspnoe. Die Untersuchung dauerte zwischen 6 und 12 Minuten. Insgesamt 72 Patienten konnten eine Laufband-Ergospirometrie mit deutlichen Zeichen einer kardiozirkulatorischen Auslastung durchführen. Neben  $VO_2$  wurde auch der partielle Druck des  $CO_2$  gemessen.

### 2.2.3 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest, der in einem 30 m langen Flur erfolgt, wird vor der Diagnose durchgeführt. Mittels einer Pulsoxymetrie werden der Puls und die Sauerstoffsättigung dokumentiert. Im Anschluss wird die gesamte zurückgelegte Strecke gemessen. In der PAH-Ambulanz erfolgt routinemäßig ein 6MGT bei allen Patienten. In dieser Studie konnte aufgrund von fehlenden Daten eine Analyse bezüglich des 6MGT für lediglich 81% der Patienten der Nizza-Gruppe 1 (115 von 142 Patienten) durchgeführt werden.

#### 2.2.4 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Wenn bei den untersuchten Patienten klinisch, anamnestisch, echokardiographisch und ergospirometrisch der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie existiert, wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt.

Zur Durchführung des Rechtsherzkatheters wird überwiegend der Swan-Ganz-Katheter und als Zugangsweg die Vena femoralis mit 7F-Schleuse eingesetzt. Routinemäßig werden Sauerstoffsättigungen in folgenden Positionen vorgenommen: Vena cava superior, Vena cava inferior, rechter Vorhof (Oben, Mitte, Unten), Pulmonalarterie und Arteria femoralis. Beim Shunt werden zusätzlich an verschiedenen Positionen ergänzende O<sub>2</sub>-Sättigungen bestimmt. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (MVO<sub>2</sub>) wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$MVO_2 = \frac{3 \times (SVCO_2 + IVCO_2)}{4} \quad (\text{X})$$

Hierbei gilt: SVCO<sub>2</sub> = Sauerstoffgehalt der V. cava superior (ml/100ml), IVCO<sub>2</sub> = Sauerstoffgehalt der V. cava inferior (ml/100ml).

Der Druck wird gemessen und die Druckkurve wird stets in PC-Position, PA-Hauptstamm, RV und RA registriert. Zusätzlich werden das Schlagvolumen (SV) und der pulmonale Widerstand (PVR) berechnet.

Das Schlagvolumen wird bestimmt durch:

$$\text{Schlagvolumen(SV)} = \frac{\text{Herzzeitvolumen}}{\text{Herzfrequenz}} \quad (\text{XI})$$

Das Herzzeitvolumen wurde nach dem Fickschen Prinzip und die Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>) nach der Bergstra-Methode berechnet:

$$HZV = \frac{VO_2}{13,4 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)} \quad (\text{XII})$$



$VO_2$  (ml/Min.)=(157,3 \*BSA+10,0 \*Geschlecht -10,5 \* In Alter+4,8) ml. Min<sup>-1</sup>. (XIII)  
 (Geschlecht: Männer = 1, Frauen: 0).

Der BSA wird berechnet durch  $BSA = (Körpergröße+Gewicht)/3600$  (XIV).

Die Compliance der Pulmonalarterie wurde mit Gleichung (I) berechnet, der PVR mithilfe der Gleichung (III), die RC-Zeit mit Formel (IV) und die arterielle Elastance mit Formel (V), wie bereits in der Einleitung beschrieben worden ist.

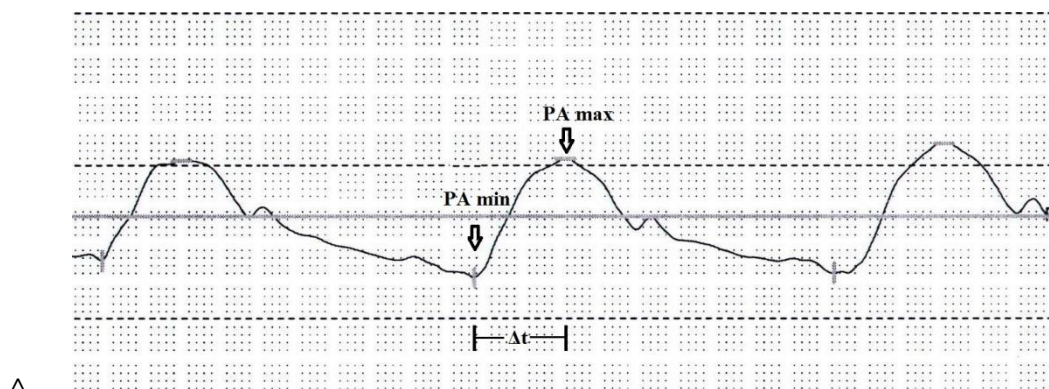
### 2.3 Berechnung der Druckanstiegsgeschwindigkeit der PA (dP/dt mean PA)

Um die Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie zu messen, wurde die Druckkurve der Pulmonalarterie verwendet, die bei der diagnostischen Rechtsherzkatheteruntersuchung entnommen worden war. Für diese Berechnung wurde initial die Ratio  $\Delta P/\Delta t$  berechnet, was durch die Division des Pulsdrucks durch das Zeitintervall  $\Delta t$  (Zeitintervall zwischen P<sub>max</sub> und P<sub>min</sub>) erfolgte, also:

$$\Delta P/\Delta t = (P_{max} - P_{min})/\Delta t \quad (XV)$$

Hierbei gilt: P<sub>max</sub> = systolischer Druck der Pulmonalarterie, P<sub>min</sub> = diastolischer Druck der Pulmonalarterie und  $\Delta t$  = Zeitintervall zwischen P<sub>max</sub> und P<sub>min</sub> (Abbildung 9).

Die Bestimmung des Parameters erfolgte in drei Herzaktionen, wenn der Patient im Sinusrhythmus war, und in fünf Herzaktionen, wenn der Patient Vorhofflimmern hatte. Für die Studie wurde der Mittelwert verwendet. Ein anderer Rhythmus (z. B. Vorhofflattern) kam in diesem Patientenkollektiv nicht vor.



**Abbildung 9:** Graphische Darstellung einer Berechnung des dP/dt mean PA aus einer Druckkurve der Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Diese Messung entspricht dem mittleren Wert des dP/dt, wenn definiert wird, dass  $\Delta t = n \cdot dt$ .

$$\begin{aligned} \Delta P / \Delta t &= (P_{\max} - P_{\min}) / (n \cdot dt) = \frac{(P_1 - P_{\min}) + (P_2 - P_1) + \dots + (P_{n-1} - P_{n-2}) + (P_{\max} - P_{n-1})}{n \cdot dt} = \\ &= \frac{\sum dP}{n \cdot dt} = \frac{\sum \frac{dP}{dt}}{n} = \frac{dP}{dt} \text{ mean} \end{aligned} \quad \text{(XVI)}$$

## 2.4 Ethikkommission

Die Genehmigung für die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein gegeben, ebenso die Erlaubnis für einen Verzicht auf ein schriftliches Einverständnis für die Verwendung anonymisierter retrospektiver Daten.

## 2.5 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgte mit dem Programm „SPSS 23.0G for Windows“ (SPSS =Statistical Package for the Social Sciences). Alle erhobenen Daten der Probanden wurden in einer umfassenden Datenbank (Microsoft Office Excel 2007) archiviert, um diese später auszuwerten.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die üblichen Werte (arithmetisches Mittel und Median, Standardabweichung und Standardfehler sowie Minimum und Maximum) bestimmt. Der retrospektive Korrelationskoeffizient r (Pearson correlation coefficient) beziehungsweise der Regressionskoeffizient Beta wurden für die Beschreibung der Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen genutzt.

Die statistische Signifikanz von Zusammenhängen mit dP/dt mean PA wurde mit drei Kategorien von Faktoren überprüft: vaskulär, ventrikulär und klinisch. Multiple lineare Regressionsanalysen dienten zur Darstellung von Zusammenhängen mit mehreren anderen Parametern gleichzeitig und zur Prüfung, ob diese Zusammenhänge signifikant waren. Als statistische Relevanz wurde in dieser Studie ein  $R^2 > 0,5$  in Kombination mit einem  $p < 0,05$  festgelegt. Nach der univariaten und bivariaten Analyse erfolgte eine multivariate Analyse zur Überprüfung des unabhängigen Einflusses des dP/dt mean PA. Hier galt ebenfalls eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ( $p < 0,05$ ) als signifikant.

Es wurde zusätzlich untersucht, inwiefern die verschiedenen Faktoren in der Behandlung der Patienten mit PAH relevant sein können. Hierfür wurden Receiver operating characteristics

(ROC)-Kurven (=Grenzwertoptimierungskurven) generiert, die Area under the curve (AUC) (=Fläche unter der ROC-Kurve) und die 95-prozentigen Konfidenzintervalle berechnet. Die Ermittlung der Cut-off-Werte erfolgte durch die Bestimmung der Optima an Sensitivität und Spezifität. Eine ROC-Kurve stellt prinzipiell einen Wahrscheinlichkeitsverlauf bei verschiedenen Schwellenwerten dar. Auf der Y-Achse wird die Sensitivität abgetragen, während auf der X-Achse die Spezifität abgetragen wird. Die Fläche unter der ROC-Kurve wird vom Statistikprogramm berechnet. Eine ROC = 0,5 bedeutet, dass die Vorhersagekraft des jeweiligen diagnostischen Faktors genauso gut wie die eines Münzwurfs ist. Wenn  $0,7 \leq \text{ROC} < 0,8$  gilt, dann kann von einer akzeptablen Diskrimination gesprochen werden, bei  $0,8 \leq \text{ROC} < 0,9$  von einer sehr guten und bei  $\text{ROC} > 0,9$  von einer hervorragenden Diskrimination. Es erfolgte eine ROC-Kurven-Analyse zwischen den verschiedenen hämodynamischen Parameter und den Veränderungen des 6-Minuten-Gehtests, des NT-proBNPs und deren kombinierten Verbesserung (Kombinationsendpunkt, siehe auch Kapitel 3.10.2). Nach der ROC-Kurven-Analyse wurden für jeden hämodynamischen Parameter cut-off-Werte definiert, sodass sie eine Spezifität und Sensibilität von mindestens 0,5 hatten. Anhang dieser cut-off-Werte wurde die Odds Ratio (OR) berechnet.

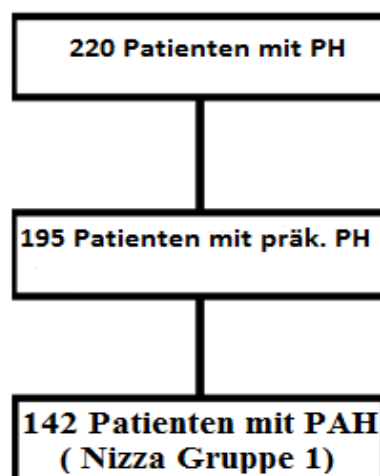
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation

Die Patienten der Studienpopulation wurden nach der Rechtsherzkatheteruntersuchung und der Applikation des diagnostischen Algorithmus in Gruppen nach der Nizza-Klassifikation (vgl. Tabelle 2, Kapitel 1.1.2.1) eingeteilt. Dabei wurden 220 Patienten untersucht, bei denen eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert worden war. Aus dieser Gruppe mussten 25 Patienten mit postkapillären pulmonalen Hypertonie (Nizza-Gruppe 2) ausgeschlossen werden. Von den 195 Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie waren 53 aus den Nizza-Gruppen 3, 4 und 5. Eine statistische Analyse wurde nur für die 142 Patienten der Nizza-Gruppe 1 durchgeführt, die Patienten der anderen Nizza-Gruppen wurden hingegen von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

**Tabelle 3:** Differenzierung der Studienkohorte anhand der Nizza-Klassifikation. N= 220 Patienten.

<b>Klassifikation</b>	<b>Patientenzahl</b>
<b>Nizza-Gruppe 1</b>	142
<b>Nizza-Gruppe 2</b>	25
<b>Nizza-Gruppe 3</b>	21
<b>Nizza-Gruppe 4</b>	27
<b>Nizza-Gruppe 5</b>	5



**Abbildung 10:** Graphische Darstellung der Selektion der Patienten für die weitere statistische Analyse.

Die Studienpopulation bestand zu 62 % aus Frauen und zu 38 % aus Männern. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $68,4 \pm 12,4$  Jahre. Die Frauen waren durchschnittlich  $68,7 \pm 12,6$  und die Männer  $68,1 \pm 13,1$  Jahre alt. Die Herzfrequenz wurde mittels des 12-Kanal-EKGs berechnet, die Körperoberfläche nach der Gleichung (XX) und der BMI (Einheiten: Meter/kg<sup>2</sup>) mittels der Ratio:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}}{(\text{Größe}^2)} \quad (\text{XXII})$$

Die anthropometrischen Daten der Studienpopulation sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4:** Anthropometrische Daten der Studienpopulation (N =142 Patienten)

<b>Anthropometrische Daten</b>	<b>MW ± SD</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	68,4 ± 12,4
<b>Gewicht (kg)</b>	78,9± 18,8
<b>Größe (cm)</b>	166,9 ± 8,5
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	1,8 ± 0,2
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,3 ± 6,2
<b>Herzfrequenz (Schläge/Min.)</b>	74,5 ± 14
<b>6MGT (Meter)</b>	285 ± 119
<b>NT-proBNP (ng/l)</b>	2543± 6594

### 3.2 WHO-Klassifikation

Eine weitere Differenzierung der Symptomatik erfolgte nach der WHO-Klassifikation (vgl. Kapitel 1.1.2.2). 69 % (N = 98) der Patienten gehörten bei Diagnosestellung zum WHO-Stadium III und 31 % (N=44) zum WHO-Stadium II.

**Tabelle 5:** Klassifikation der Studienkohorte anhand der WHO-Klassifikation (siehe auch Kapitel 1.1.2.2)

<b>Klassifikation</b>	<b>Patientenzahl</b>
<b>WHO-Stadium I</b>	0
<b>WHO- Stadium II</b>	44
<b>WHO- Stadium III</b>	98
<b>WHO- Stadium IV</b>	0

### 3.3 Begleiterkrankungen

Die häufigste Begleiterkrankung war mit ca. 68 % (N = 96) die arterielle Hypertonie. Danach folgten das Vorhofflimmern (26,1 %, N = 37), der Diabetes mellitus Typ II (21,8 %, N = 31) und die Depression (18,3 %, N = 26).

**Tabelle 6:** Häufigste Begleiterkrankungen bei den Patienten der Nizza-Gruppe 1 (N=142 Patienten)

<b>Erkrankung</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Arterielle Hypertonie</b>	96	67,6
<b>Vorhofflimmern</b>	37	26,1
<b>Diabetes mellitus II</b>	31	21,8
<b>Depression</b>	26	18,3
<b>Hyperlipidämie</b>	20	14,1
<b>Apoplex</b>	13	9,2
<b>Knie-TEP/Hüft-TEP</b>	13	9,2
<b>Tumoranamnese</b>	11	7,8
<b>pAVK</b>	10	7,0
<b>Osteoporose</b>	8	5,6

Bei der Mehrheit der Patienten der Nizza Gruppe 1 (> 2/3, ca. 70%) konnte keine Ursache für die PAH gefunden werden, deswegen wurde eine idiopathische PAH diagnostiziert. Die Patienten mit Kollagenosen wiesen systemischen Lupus erythematodes, Polymyositis, Dermatomyositis, systemische Sklerose, das Sjögren-Syndrom und das C.R.E.S.T.-Syndrom auf. Alle Patienten mit angeborenem Shunt (N = 3) hatten ein ASD (Vorhofseptumdefekt). Ein Patient entwickelte eine PAH nach Einnahme von Methamphetaminen (toxininduzierte PAH). Die Ätiologie der PAH bei den Patienten der Nizza-Gruppe 1 (N=142) ist in Tabelle 7 aufgelistet.

**Tabelle 7:** Ätiologie der PAH bei den Patienten der Nizza-Gruppe 1 (N=142)

Ätiologie der PAH	Patientenzahl	Prozent (%)
<b>Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie</b>	98	69,0
<b>assozierte pulmonal arterielle Hypertonie bei:</b>	42	29,6
- Kollagenosen	34	24,0
- portale Hypertonie	4	2,8
- angeborene systemisch-pulmonale Shunts	3	2,1
- HIV-Infektion	1	0,7
arzneimittel- und toxininduziert	1	0,7
<b>Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD)</b>	1	0,7

### 3.4 Therapie

In der Zentrumsambulanz wurden bei den Patienten folgende medikamentöse Therapien eingeleitet:

- Kalzium-Antagonisten: Responder im Vasoreagibilitätstest erhielten Kalzium-Antagonisten. Von den initial drei Respondern wurden zwei wegen schmerzhafter Beinödeme auf eine spezifische PAH-Therapie umgestellt. Ein Responder blieb mit Nifedipin in Dauermedikation.
- PAH-Medikation: Eine PAH-spezifische Therapie (Ambrisentan, Bosentan, Tadalafil und Sildenafil) als Initialtherapie wurde eingeleitet. Fast 67 % der Patienten erhielten einen PDE-5-Hemmer und 33 % einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten.
- Diuretika: Als Teil der Medikation erhielten 76,8 % (N =109) der Patienten Diuretika, wobei erwähnt werden muss, dass im Verlauf der Studie bei fast der Hälfte der Patienten eine Dosisanpassung notwendig wurde.
- 64 Patienten erhielten eine Therapie mit ACE-Hemmern oder AT2-Blockern in Dauermedikation, 22,5% eine Therapie mit Betablockern. Eine orale Antikoagulation wurde bei 26,0 % der Patienten durchgeführt, eine antidiabetische Therapie bei 22,0 % der Patienten.

Die spezifische PAH-Medikation und die begleitende Medikation sind in Tabelle 8 aufgelistet.

**Tabelle 8:** Medikation der Patientenkohorte

<b>Medikamente</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Spezifische PAH-Medikation</b>	142	100
- PDE-5-Hemmer	95	66,9
- ET-Rezeptorantagonisten	47	33,0
- Prostanoiden	1	0,7
- Kalzium-Antagonisten	1	0,7
<b>Diuretika</b>	109	76,8
<b>ACE-Hemmer/AT2-Blocker</b>	64	45,1
<b>(N)OAKs</b>	37	26,0
<b>Immunsuppressiva</b>	34	24,0
<b>Aldosteronantagonisten</b>	32	22,5
<b>Betablocker</b>	32	22,5
<b>antidiabetische Therapie</b>	31	22,0
- orale Antidiabetika	26	11,2
- Insulin	9	6,3
<b>Allopurinol</b>	29	20,4
<b>Antidepressiva</b>	26	8,5
<b>Morphin</b>	14	9,9
<b>zentrale Antihypertensiva</b>	10	11,2
<b>Digitalis</b>	8	5,6
<b>Eisen-Substitution</b>	7	4,9

### **3.5 Kombinationstherapie und Todesfälle**

Bei zwei Patienten wurde unmittelbar eine Kombinationstherapie begonnen. Beide Patienten hatten eine Belastungsdyspnoe im klinischen Stadium WHO III und rezidivierende Synkopen bei Belastung.

Während des Follow-ups von durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen wurden keine Todesfälle dokumentiert.



### **3.6 Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie (dP/dt meanPA)**

Der für die statistische Analyse der vorliegenden Untersuchung verwendete Parameter ist der dP/dt mean PA (Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie). In der untersuchten Patientenkohorte lag der mittlere Wert des Pulsdrucks bei  $39,8 \pm 16,5$  mmHg und der des  $\Delta t$  bei  $0,18 \pm 0,04$  Sekunden. Der mittlere Wert des dP/dt mean PA lag bei  $228,56$  mmHg/s. Die Standardabweichung betrug  $115,96$  mmHg/s.

### **3.7 Korrelation zwischen dP/dt mean PA und vaskulären Eigenschaften der Pulmonalarterie bei Patienten mit PAH der Nizza-Gruppe 1**

#### **3.7.1 Bivariate Analyse der vaskulären Eigenschaften**

Um die hämodynamischen Eigenschaften der Pulmonalarterie optimal zu beschreiben, wurden neben dem Druck (diastolischer, systolischer und mittlerer) und der Sauerstoffsättigung der PA die Grundprinzipien des Windkessel-Phänomens verwendet, nämlich der pulmonale Widerstand, die Compliance und deren Produkt (RC-Zeit). Alle Parameter werden mittels des Rechtsherzkatheters bestimmt.

Ein  $R^2 > 0,5$  und gleichzeitig eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als Hinweis einer statistischen Signifikanz konnte für die Regressionsanalysen zwischen dP/dt mean PA und dem PAs ( $r = +0,75$ ,  $R^2 = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ), dem PVR ( $r = +0,71$ ,  $R^2 = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ) und der Compliance ( $r = -0,69$ ,  $R^2 = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ) nachgewiesen werden.

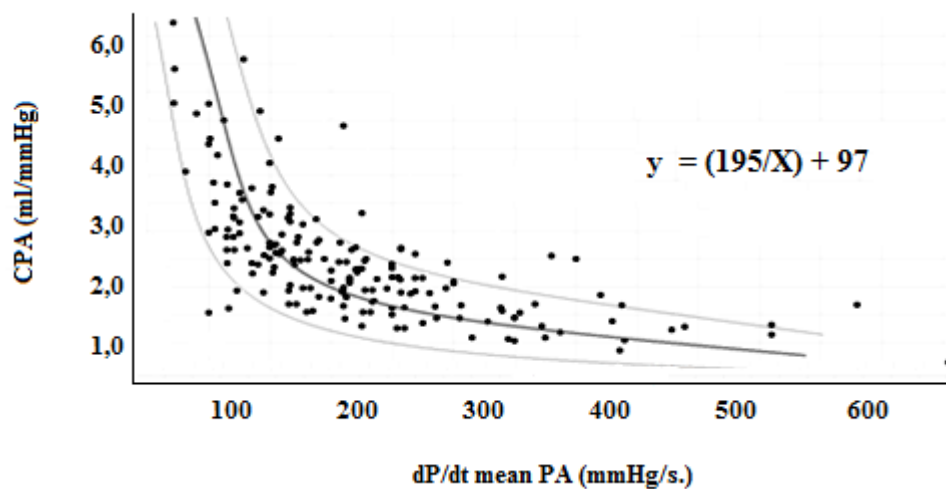
Zwischen dP/dt mean PA und PVR sowie PAs liegen positive Korrelationen vor, d. h., je höher PAs und PVR sind, desto höher ist der dP/dt mean PA. Die Korrelation zwischen dP/dt mean PA und Compliance ist negativ.

Zwischen dP/dt mean PA und Ea, PAm, PAd, PA-Sättigung und RC-Zeit liegen positive Korrelationen vor.

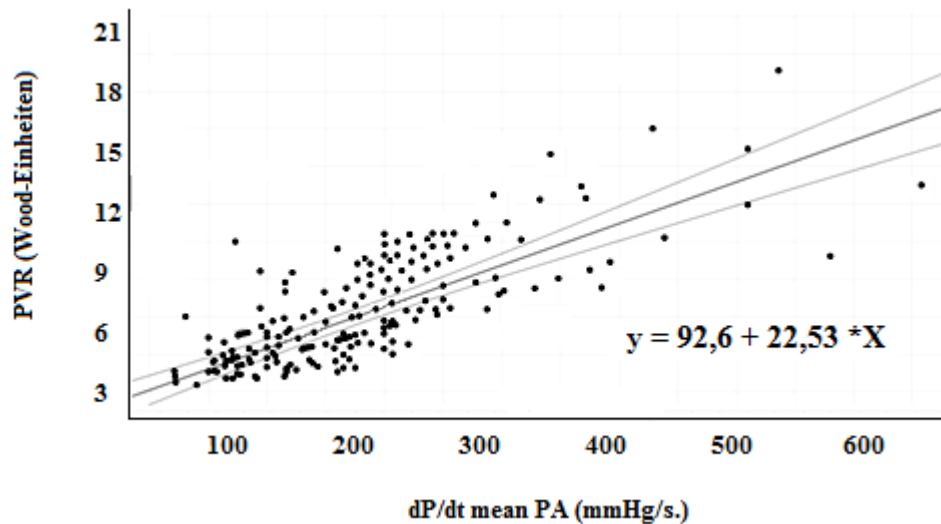
Tabelle 9 stellt die bivariate Analyse der vaskulären Parameter und des dP/dt mean PA dar. Die Abbildung 11 verdeutlicht die signifikanten Zusammenhänge grafisch.

**Tabelle 9:** Bivariate Analyse der vaskulären Parameter der Pulmonalarterie mit dP/dt mean PA. N= 142 Patienten in jeder Regressionsanalyse. Die r-, R<sup>2</sup>- und P-Werte entstehen aus der Regressionsanalyse mit dP/dt mean PA. Signifikante Korrelationen sind rot markiert.

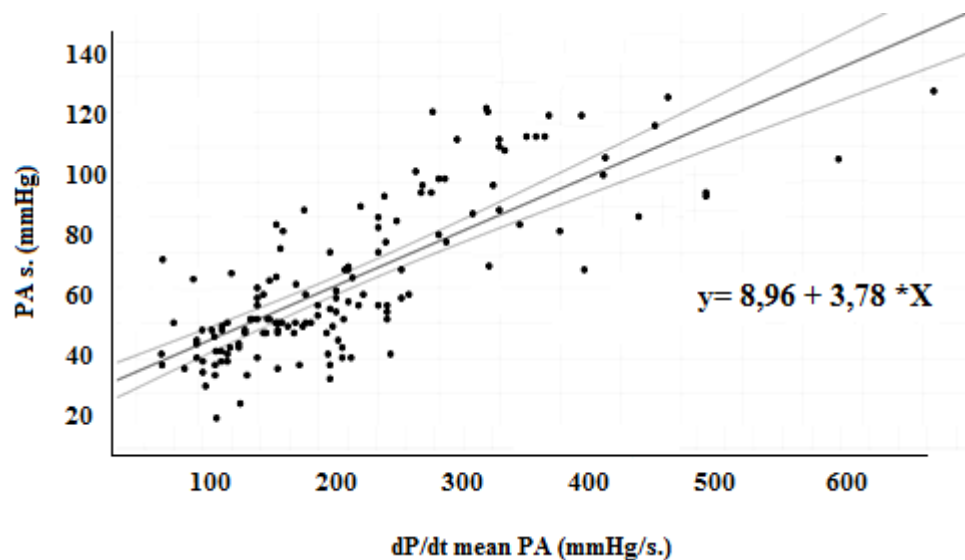
Parameter	MW ± SW	r	R <sup>2</sup>	P-Wert
PA <sub>s</sub> (mmHg)	61,8 ± 22,9	<b>0,75</b>	<b>0,56</b>	<b>&lt;0,001</b>
PVR(Wood-Einheiten)	6 ± 3,6	<b>0,71</b>	<b>0,51</b>	<b>&lt;0,001</b>
CPA(ml/mmHg)	2 ± 1,1	<b>- 0,69</b>	<b>0,50</b>	<b>&lt;0,001</b>
Ea (mmHg/l)	7,6 ± 5,1	0,65	0,42	<0,001
Pam(mmHg)	38,7 ± 12,9	0,64	0,40	<0,001
PAd (mmHg)	22,9 ± 9,7	0,41	0,17	<0,001
PA-Sätt.(%)	61,7 ± 8,3	0,28	0,08	0,001
RC-Zeit (Sekunden)	9,6 ± 3,1	0,13	0,02	0,11
Herzfrequenz	74 ± 14	0,06	0,004	<0,001



A.



B.

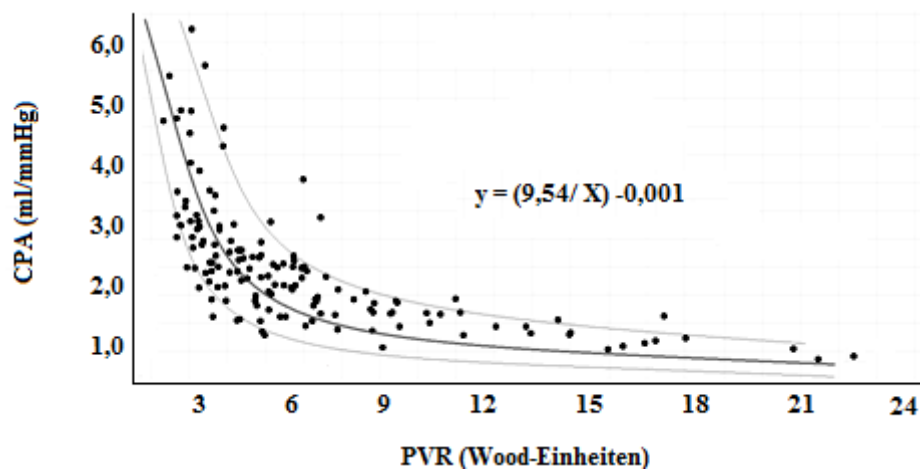


C.

**Abbildung 11:** Graphische Darstellung des Zusammenhangs des  $dP/dt$  meanPA (X-Achse in mmHg/S) und der (A) Compliance der Pulmonalarterie (Y-Achse in ml/mmHg), (B) des PVR (Y-Achse in Wood-Einheiten) und des (C) PAs (Y-Achse in mmHg).  $R^2$  ist jeweils 0,5, 0,51 und 0,56 und  $r$  -0,69, 0,71 und 0,75. P-Werte sind in allen drei Fällen  $< 0,001$ .  $N = 142$  Patienten in allen drei Regressionen.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass auch der PVR mit der Compliance eine statistische Signifikanz ( $r$  -0,84,  $R^2$  0,57,  $p < 0,001$ ) aufweist und die Punktelcke eine

hyperbolische Form hat, d. h., die Korrelation  $r$  zwischen PVR und Compliance ist negativ (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Graphische Darstellung des Zusammenhangs des pulmonal vaskulären Widerstands (X-Achse in Wood-Einheiten) und der Compliance der Pulmonalarterie (Y-Achse in ml/mmHg).  $r$  -0,84,  $R^2$  0,57 und P-Wert < 0,001. N= 142 Patienten.

### 3.7.2 Multivariate Analyse der vaskulären Eigenschaften

Um festzustellen, welche Faktoren unabhängig voneinander den  $dP/dt$  mean PA beeinflussen, erfolgte eine multivariate Analyse der vaskulären Parameter. Alle vaskulären Parameter, die in der bivariaten Analyse verwendet wurden, wurden auch hier untersucht.

Dabei wurden der systolische und der diastolische Druck der PA und der PVR als statistisch signifikant belegt ( $p < 0,05$ ). Die Compliance der Pulmonalarterie hat in der multivariaten Analyse keine statistisch signifikante Korrelation mehr mit dem  $dP/dt$  mean PA ( $p = 0,98$ ).

Die gesamten Ergebnisse der multivariaten Analyse des  $dP/dt$  mean PA mit vaskulären Eigenschaften der Pulmonalarterie sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10:** Multivariate Analyse der vaskulären Parameter der PA mit dP/dt mean PA. Die P-Werte entstehen aus der Regressionsanalyse mit dP/dt mean PA. Signifikante Einflussfaktoren sind rot markiert.

Parameter	P-Wert	Beta	95% lower	95% upper
<b>PAs</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,09</b>	<b>1,87</b>	<b>6,31</b>
<b>PAd</b>	<b>0,005</b>	<b>-4,46</b>	<b>7,54</b>	<b>-1,37</b>
<b>PVR</b>	<b>0,02</b>	<b>31,29</b>	<b>4,84</b>	<b>57,74</b>
<b>Ea</b>	0,09	-0,25	-0,54	0,04
<b>HF</b>	0,12	1,5	-0,42	3,49
<b>RC-Zeit</b>	0,56	-2,4	-0,54	0,04
<b>PA-Sättigung</b>	0,67	-0,33	-1,89	1,22
<b>PAm</b>	0,72	-0,79	-5,12	3,56
<b>CPA</b>	0,98	-0,24	-25,5	25,03

### 3.8 Zusammenhänge zwischen des dP/dt mean PA und der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit PAH der Nizza-Gruppe 1

#### 3.8.1 Bivariate Analyse der rechtsventrikulären Eigenschaften

Die traditionellen Parameter zur Beurteilung und Evaluation der rechtsventrikulären Pumpfunktion sind dP/dt RV, Herzzeitvolumen und RV-FAC. Andere echokardiographisch bestimmten Parameter (wie z. B. die TAPSE) spielen auch bei der Evaluation der RV-Funktion eine große Rolle.

Die Faktoren zur Messung der RV-Funktion wurden entweder echokardiographisch (Trikuspidalklappeninsuffizienz, RV-Flächen-EF, TAPSE) oder invasiv mittels der Rechtsherzkatheteruntersuchung (dP/dt mean RV, Schlagvolumen, systolischer, diastolischer und enddiastolischer rechtsventrikulärer Druck, Druck im rechten Vorhof, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, Sättigungen des rechten Vorhofes und der Aorta) gemessen. Die gemischtvenöse Sättigung und das Herzzeitvolumen (bzw. das Schlagvolumen) wurden mit den Gleichungen (XVII) und (XVIII) berechnet.

Der Parameter dP/dt mean RV ist die Ratio (Pmax–Pmin) dividiert durch die Zeit, die erforderlich ist, um von Pmin zu Pmax zu gelangen. Er ergibt sich aus der Formel:

$$dP/dt \text{ mean RV} = \frac{(RV_{\max} - RV_{\min})}{\Delta t} \quad (\text{XXIII})$$

Der Unterschied von RV max zu RV min liegt durchschnittlich bei  $54,9 \pm 21,6$  mmHg und die Zeit bei  $\Delta t$   $0,21 \pm 0,05$  Sekunden. Der mittlere Wert des dP/dt mean RV ist 254,35 mmHg/s und die Standardabweichung liegt bei 110,95 mmHg/s.

Alle invasiven Parameter wurden für alle 142 Patienten der Studienkohorte berechnet. Die echokardiographischen Parameter wurden entweder aufgrund eingeschränkter Untersuchungsbedingungen (reduzierte Schallbarkeit) oder fehlender Daten nicht bei allen Patienten bestimmt (Tabelle 11).

Ein  $R^2 > 0,5$  und gleichzeitig eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als Hinweis einer statistischen Signifikanz konnte für die Regressionsanalysen zwischen dP/dt mean PA und dP/dt mean RV ( $r +0,73$ ,  $R^2 0,53$ ,  $p < 0,001$ ) und RV-FAC ( $r +0,72$ ,  $R^2 0,51$ ,  $p < 0,001$ ) nachgewiesen werden.

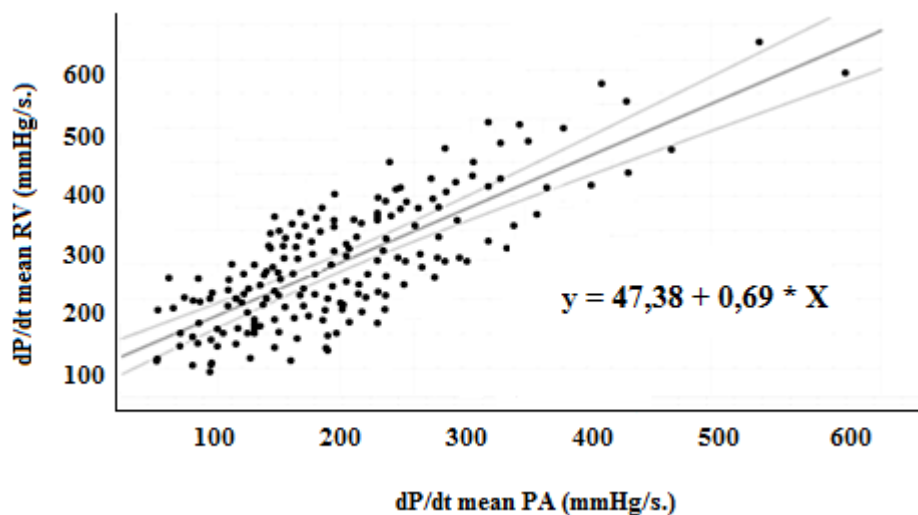
Die Korrelationen zwischen dP/dt mean PA und der RV-Flächen-EF und zwischen dP/dt mean PA und dP/dt mean RV sind positiv. Mit anderen Worten: Ein höherer Wert von dP/dt mean PA ist mit einem hohen Wert von dP/dt mean RV und einer hohen RV-FAC assoziiert. Tabelle 11 stellt die bivariate Analyse der rechtsventrikulären Parameter und des dP/dt mean PA dar. Die Abbildung 13 verdeutlicht die signifikanten Zusammenhänge grafisch.

**Tabelle 11:** Bivariate Analyse der rechtsventrikulären Parameter und des dP/dt mean PA.

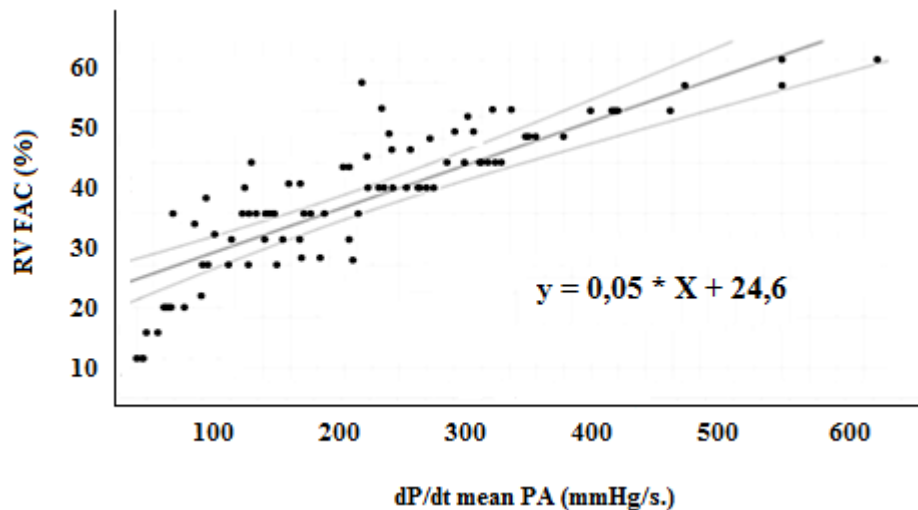
Die r-, R-Quadrat- und P-Werte entstehen aus der Regressionsanalyse mit dP/dt mean PA.

Statistisch signifikante Regressionen sind rot markiert.

Parameter	Patienten	MW ± SD	r	R <sup>2</sup>	P-Wert
dP/dt RV mean (mmHg/s)	142	254,35 ± 110,95	0,73	0,53	<0,001
RV-FAC (%)	104	35,5 ± 7,2	0,72	0,51	<0,001
RV sys. (mmHg)	142	58,88 ± 21,41	0,6	0,35	<0,001
RV endd.(mmHg)	142	9,04 ± 5,33	0,43	0,18	<0,001
RA-Sättigung(%)	142	61,84 ± 8,62	0,29	0,09	<0,001
MVO <sub>2</sub> (%)	142	61,56 ± 7,25	0,25	0,07	0,02
SV (ml)	142	68,77 ± 30,52	0,22	0,05	0,009
AO-Sättigung(%)	142	91,36 ± 5,03	0,17	0,03	0,04
RA (mmHg)	142	8,62 ± 5,34	0,17	0,03	0,04
TK sys.(mmHg)	124	61,6 ± 29,1	0,14	0,02	0,11
RV d. (mmHg)	142	4,04 ± 4,34	0,11	0,01	0,18
TAPSE(mm)	129	18,2 ± 5,65	0,02	0,01	0,86



A.



B.

**Abbildung 13:** Graphische Darstellung des Zusammenhangs des dP/dt meanPA (X-Achse in mmHg/s) und (A) des dP/dt mean RV (Y-Achse in mmHg/s) und (B) der RV-Flächen-EF (Y-Achse in %). P-Werte sind in beiden Fällen  $< 0,001$ ,  $R^2$  ist jeweils 0,53 und 0,51 und  $r$  +0,73 und +0,72.  $N = 142$  in (A) und  $N = 104$  in (B).

### 3.8.2 Multivariate Analyse der rechtsventrikulären Eigenschaften

Zur weiteren Evaluation der Faktoren, die unabhängig voneinander den dP/dt mean PA beeinflussen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Alle Parameter, die in der bivariaten Analyse untersucht wurden, wurden auch hier weiter analysiert.

Sowohl der dP/dt mean RV als auch die RV-FAC blieben statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die gesamten Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse des dP/dt mean PA mit den rechtsventrikulären Eigenschaften sind in Tabelle 12 dargestellt.



**Tabelle 12:** Multivariate Analyse der rechtsventrikulären Parameter und des dP/dt mean PA. Die P-Werte entstehen aus der Regressionsanalyse mit dP/dt mean PA. Signifikante Einflussfaktoren sind rot markiert.

Parameter	P-Werte	Beta	95% lower	95% upper
<b>dP/dt mean RV</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,47</b>	<b>0,27</b>	<b>0,67</b>
<b>RV-FAC</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>5,27</b>	<b>2,81</b>	<b>7,73</b>
RV endd.	0,07	6,80	-0,59	14,2
HF	0,14	-0,85	-2,00	0,28
RA	0,16	-4,55	-10,96	1,86
RV s.	0,22	0,59	-0,36	1,53
TK sys.	0,26	-0,33	-0,90	0,25
RV d.	0,50	-1,92	-7,55	3,70
SV	0,52	-0,25	-1,00	0,51
AO-Sättigung	0,71	-0,60	-3,81	2,61
TAPSE	0,72	-0,56	-3,60	2,48
RA-Sättigung	0,78	0,40	-2,55	3,36
MVO <sub>2</sub>	0,83	-0,40	-3,92	3,13

Insgesamt ist erkennbar, dass je höher der dP/dt mean PA ist, umso höher sind die Werte beim systolischen PA-Druck ( $r = +0,75$ ), dem pulmonal vaskulären Widerstand ( $r = +0,71$ ), den RV-Flächen-EF (RV-FAC,  $r = +0,72$ ) und dem dP/dt mean RV ( $r = +0,73$ ). Doch je höher dP/dt mean PA ist, umso niedriger ist die Compliance der Pulmonalarterie ( $r = -0,69$ ).

### 3.9 Zusammenhänge zwischen dP/dt mean PA und den Ausgangsparametern bei Patienten mit PAH der Nizza-Gruppe 1

Als Ausgangsparameter wurden das Alter, das Gewicht, der Schweregrad der Belastungsdyspnoe (WHO-Klassifikation), die Sauerstoffaufnahme, der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck, der 6MGT und das NT-proBNP verwendet.

#### 3.9.1 Bivariate Zusammenhänge zwischen den Ausgangsparametern und der Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie (dP/dt mean PA)

Bei 89 Patienten (62,7 %) konnte eine Ergospirometrie zur Objektivierung der Symptomatik durchgeführt werden. Die maximale Sauerstoffaufnahme, die relative Sauerstoffaufnahme als

Prozentanteil des Sollwerts und der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck wurden berechnet. Die Belastungsdyspnoe wurde nach der WHO-Klassifikation eingeteilt (wie in Kapitel 1.1.2.2 beschrieben). Das Stadium der Symptomatik wurde nur bei der Diagnosestellung dokumentiert. 98 Patienten (69 %) hatten eine Dyspnoe im WHO-Stadium III und 44 (31 %) im Stadium II (siehe auch Tabelle 5).

Weitere klinische Faktoren sind der 6-Minuten-Gehtest vor (6MGT1) und nach (6MGT2) Einleitung einer spezifischen PAH-Therapie, ebenso das NT-proBNP (jeweils NT-proBNP1 und NT-proBNP2). Der 6-Minuten-Gehtest wurde für 115 Patienten der Studienkohorte berechnet (81 %), das NT-proBNP für 142 Patienten (100 %).

Eine statistisch signifikante Korrelation ( $R^2 > 0,5$  und  $p < 0,05$ ) zwischen  $dP/dt$  mean PA und einem klinischen Faktor konnte nicht nachgewiesen werden. Alle Ergebnisse der bivariaten Analyse der Regressionsanalyse zwischen  $dP/dt$  mean PA und den Ausgangsparametern sind in folgender Tabelle 13 dargestellt. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz wurde keine multivariate Analyse durchgeführt.

**Tabelle 13:** Klinische Faktoren und statistischer Zusammenhang mit dP/dt mean PA.

(NT-proBNP1 = NT-proBNP-Wert vor der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation, NT-proBNP2 = NT-proBNP-Wert nach der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation, 6MGT1 = 6-Minuten-Gehtest vor der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation, 6MGT2 = 6-Minuten-Gehtest nach der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation). Die r-, R<sup>2</sup>- und P-Werte entstehen aus der Regressionsanalyse mit dP/dt mean PA.

Parameter	Patientenzahl	MW ± SD	r	R <sup>2</sup>	P-Wert
<b>6-MGT1</b>	115	285 ± 119	0,24	0,06	0,01
<b>VO<sub>2</sub>max/VO<sub>2</sub> soll (%)</b>	89	57,4 ± 19,8	0,21	0,05	0,05
<b>WHO-Stadium</b>	142	2,6±0,45	0,07	0,01	0,46
<b>Gewicht (kg)</b>	142	78,9± 18,8	0,08	0,01	0,39
<b>Alter (Jahre)</b>	142	68,4 ± 12,4	0,12	0,01	0,29
<b>Größe (cm)</b>	142	166,9 ± 8,5	0,08	0,01	0,43
<b>VO<sub>2</sub> max. (l/Min)</b>	89	1,11 ± 0,4	0,06	0,004	0,57
<b>6-MGT2</b>	115	320 ± 116	0,05	0,003	0,58
<b>PETCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	49	13 ± 4,1	0,05	0,002	0,74
<b>NT-proBNP1</b>	142	2.543± 6.594	0,02	0,001	0,84
<b>NT-proBNP2</b>	142	1.864 ± 2.948	0,01	0,001	0,92

### 3.10 Korrelation mit dem Verlauf unter PAH-Therapie

Für die Evaluation der klinischen Signifikanz des dP/dt meanPA bei der Behandlung der PAH und seiner Bedeutung im Zeitverlauf erfolgte eine weitere statistische Analyse. Ein erneuter 6-Minuten-Gehtest und eine erneute Bestimmung des NT-proBNP wurden durchschnittlich 17 ± 2,3 Wochen nach Beginn der spezifischen PAH-Medikation durchgeführt. Alle Patienten wurden mit spezifischen PAH-Medikamenten behandelt. Innerhalb des Beobachtungsintervalls verstarb keiner der untersuchten Patienten. Ein NT-proBNP für alle 142 Patienten der Studienkohorte existierte sowohl bei der Diagnosestellung als auch nach durchschnittlich 17 ± 2,3 Wochen. Dies war nicht der Fall beim erneuten 6MGT, hier lagen aufgrund fehlender Dokumentation nur für 115 Patienten Daten vor.

### 3.10.1 Effektivität der PAH-Therapie

Nach durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen einer spezifischen PAH-Medikation zeigten die Patienten eine Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtest (durchschnittlich 35 m) und eine Senkung des NT-proBNP (durchschnittlich -679 ng/L) (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Klinische Parameter im Zeitverlauf

(6MGT1 = 6-Minuten-Gehtest vor der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation,

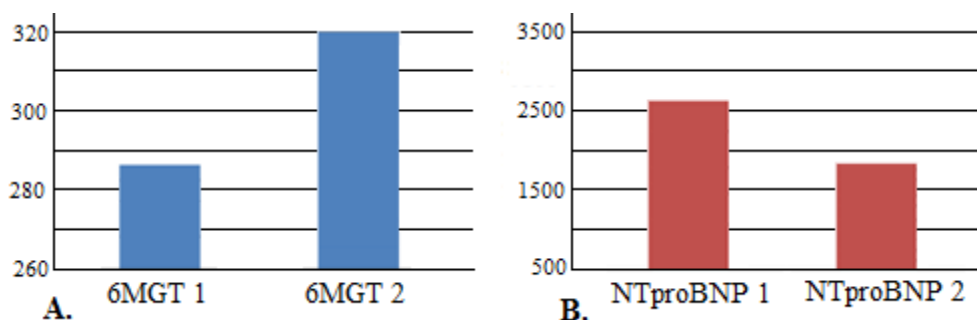
6MGT2 = 6-Minuten-Gehtest nach der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation

NT-proBNP1 = NT-proBNP-Wert vor der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation,

NT-proBNP2 = NT-proBNP-Wert nach der Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation)

Parameter	Patientenzahl	MW $\pm$ SD
6MGT1 (Meter)	115	285 $\pm$ 119
6MGT2 (Meter)	115	320 $\pm$ 116
NT-proBNP1 (ng/l)	142	2.543 $\pm$ 6.593
NT-proBNP2 (ng/l)	142	1.864 $\pm$ 2.947

Die Ergebnisse der PAH-Therapie sind in Abbildung 14 graphisch dargestellt.



**Abbildung 14:** Effektivität der PAH-Therapie bei Patienten mit PAH der Nizza-Gruppe 1

A = Veränderungen des 6MGT nach der Einleitung einer PAH-Therapie

B = Veränderungen des NT-proBNP nach der Einleitung einer PAH-Therapie

6MGT in Meter, NT-proBNP in  $\mu\text{g/l}$ . N = 115 in A und N = 142 in B.

67 % der Patienten zeigten eine Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtest und 63 % der Patienten erzielten eine Senkung des NT-proBNP. Eine Kombination der beiden Endpunkte als Zeichen einer ausgeprägten Response war bei 59 Patienten (51,3 %) festzustellen.

### **3.10.2 Quantitative und qualitative Evaluation des 6MGT und des NT-proBNP**

Die bivariate Analyse der Korrelation zwischen dP/dt mean PA und dem 6-Minuten-Gehtest und zwischen dP/dt mean PA und NT-proBNP sind in Kapitel 3.9.1 beschrieben. Eine statistische Signifikanz konnte sowohl für die Werte des 6MGT und des NT-proBNP vor der Einleitung einer spezifischen PAH-Therapie als auch für die Werte nach durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen unter der spezifischen PAH-Therapie nicht nachgewiesen werden (jeweils 6MGT<sub>2</sub> und NT-proBNP<sub>2</sub>, siehe auch Kapitel 3.9.1).

Um die klinische Relevanz des dP/dt mean PA und der verschiedenen hämodynamischen Parameter in der Evaluation der Therapie der PAH zu überprüfen, wurde der Einfluss der hämodynamischen Parameter auf die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung oder Verschlechterung des 6-Minuten-Gehtests (i. S. einer Steigerung oder Senkung des Abstands des 6MGT), die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung oder Verschlechterung des NT-proBNP (i. S. einer Zunahme oder Abnahme) und die Wahrscheinlichkeit für deren Kombination (gleichzeitige Senkung des NT-proBNP und Steigerung des Abstands im 6MGT oder nicht) untersucht.

Für die weitere Auswertung wurde zunächst eine statistische Analyse mittels ROC-Kurven durchgeführt. Es wurde eine statistische Analyse zwischen den verschiedenen hämodynamischen Parametern und den qualitativen Veränderungen des 6-Minuten-Gehtests (A), des NT-proBNP (B) und deren Kombination (C) durchgeführt.

### **3.10.3 ROC-Analyse**

#### **3.10.3.1 ROC-Analyse des 6-Minuten-Gehtests**

Zur weiteren Evaluation der prognostischen Signifikanz wurde eine ROC-Kurve erstellt. Darüber hinaus wurde die Korrelation zwischen den verschiedenen hämodynamischen Markern und der Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des 6MGT untersucht.

Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde als Maß für die prognostische Bedeutung verwendet. Die 95-prozentigen Unter- und Obergrenzen wurden berechnet. Zur Definition der Cut-off-Werte wurden eine Spezifität und eine Sensibilität von mindestens 50 % akzeptiert. Ein Wert für AUC (area under the curve)  $>0,6$  hatte für den 6MGT folgende Parameter:

- PVR (0,69, 95 %-Konfidenzintervalle (KI): [0,59;0,79])
- RVs (0,68, 95 %-KI:[0,57; 0,78])
- dP/dt mean PA (0,66, 95 %-KI: [0,56; 0,76])

- dP/dt mean RV (0,66, 95 %-KI: [0,56; 0,76]),
- Trikuspidalklappeninsuffizienz (0,66, 95 %-KI: [0,54;0,77]),
- RV-FAC (0,64, 95 %-KI:[0,52; 0,76]),
- arterielle Elastance (0,64, 95 %-KI:[0,55; 0,75]),
- systolischer (0,64, 95 %-KI:[0,53; 0,74]), mittlerer (0,63, 95 %-KI:[0,52; 0,73]) und diastolischer (0,6, 95 %-KI:[0,49; 0,7]) Druck der Pulmonalarterie
- diastolischer (0,61, 95 %-KI:[0,51; 0,72]) und enddiastolischer Druck (0,6, 95 %-KI:[0,5; 0,71]) des rechten Ventrikels

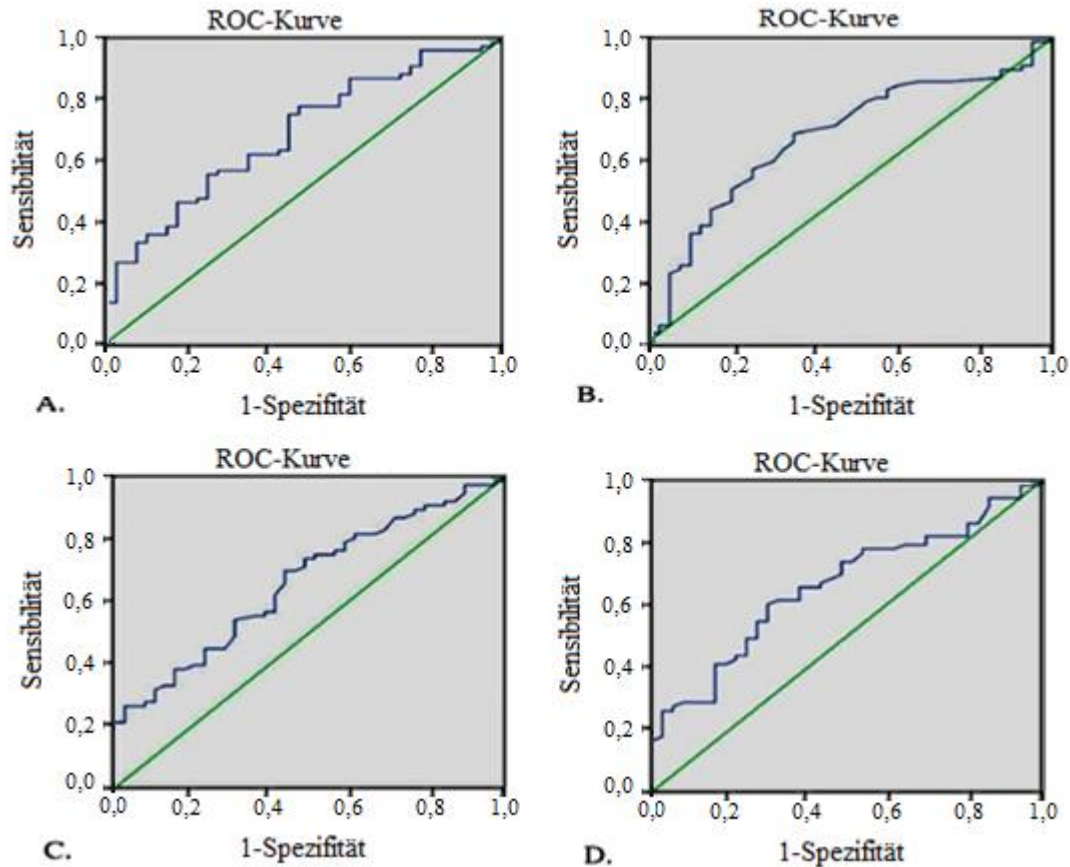
Die Darstellung der ersten vier Parameter erfolgt in Tabelle 15, eine ausführlichere Darstellung der ROC-Kurven aller Parameter befindet sich in der Anlage (vgl. Kapitel 11.1.1).

**Tabelle 15:** Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des 6MGT.

AUC = area under the curve, 95 % lower und 95 % upper =Unter- und Obergrenzen der 95 %-Konfidenzintervalle. Einheiten in Klammern. N= 115 Patienten.

Parameter	PVR	RV s.	dP/dt mean RV	dP/dt mean PA
<b>AUC</b>	0,69	0,68	0,66	0,66
<b>95 % lower</b>	0,59	0,57	0,56	0,56
<b>95% upper</b>	0,79	0,78	0,76	0,76
<b>Cutt off</b>	4,3 (W.E.)	49,5(mmHg)	217(mmHg/s)	203(mmHg/s)
<b>Sensitivität</b>	0,75	0,71	0,69	0,67
<b>Spezifität</b>	0,54	0,54	0,54	0,56

Die entsprechenden ROC-Kurven sind in Abbildung 15 dargestellt.



**Abbildung 15:** Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des 6MGT. A.PVR, B. RVs. C.dP/dt mean PA, D. dP/dt mean RV. AUC = A. 0,69, B. 0,68, C. 0,66 und D. 0,66. N= 115 Patienten.

### 3.10.3.2 ROC-Analyse des NT-proBNP

Es wurde die Korrelation zwischen den verschiedenen hämodynamischen Markern und der Wahrscheinlichkeit einer Senkung des NT-proBNP untersucht. Ein AUC (area under the curve)  $>0,6$  hatte für das NT-proBNP folgende Parameter:

- dP/dt meanPA (0,68, 95 %-KI:[0,59; 0,77])
- systolischer Druck des RV (0,67, 95 %-KI:[0,58; 0,76])
- dP/dt mean RV (0,66, 95 %-KI:[0,57; 0,75])
- RV-FAC (0,65, 95 %- KI: [0,54;0,75])
- PVR (0,65, 95 %-KI: [0,56;0,74])
- PA s (0,64, 95 %-KI:[0,55; 0,73])
- PAm (0,64, 95 %-KI:[0,55; 0,73])
- Ea (0,61, 95 %-KI:[0,52; 0,71])

- PAd (0,6, 95 %-KI:[0,5; 0,69])

Die Darstellung der ersten vier Parameter erfolgt in Tabelle 16, eine ausführlichere Darstellung der ROC-Kurven aller Parameter befindet sich in der Anlage (vgl. Kapitel 11.1.2).

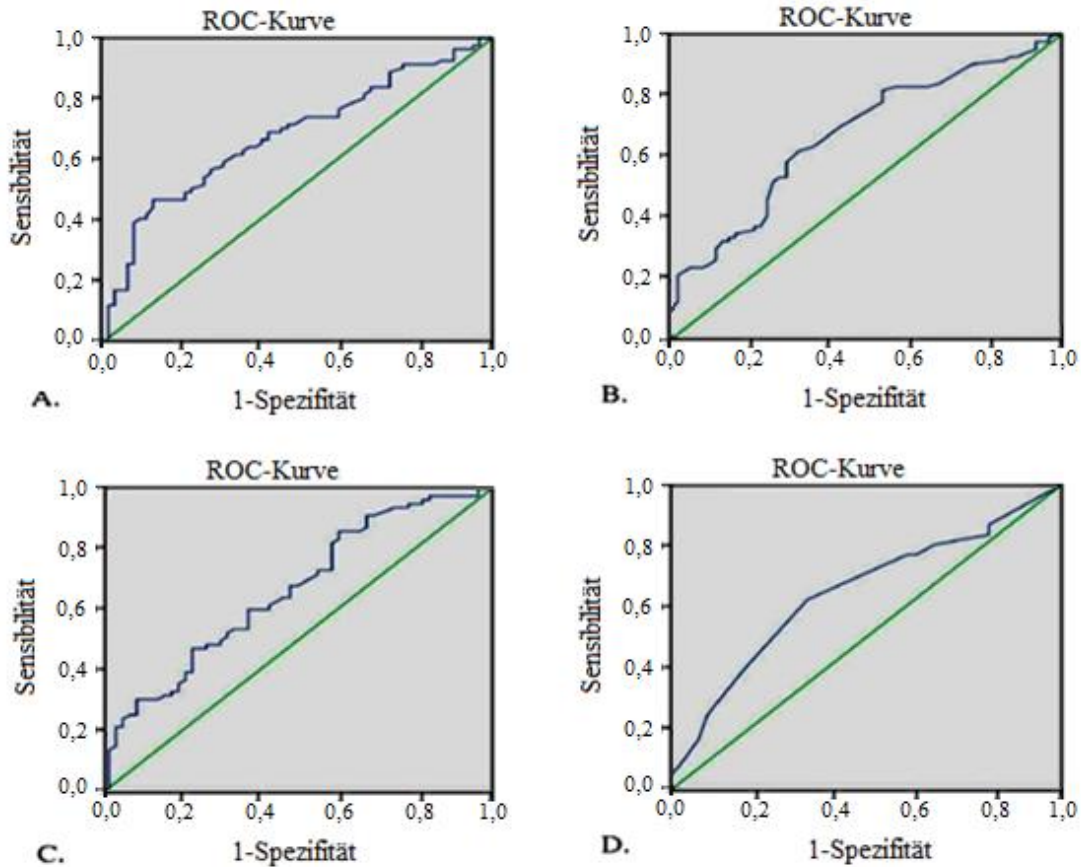
**Tabelle 16:** Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des NT-proBNP

AUC = area under the curve, 95 % lower und 95 % upper = 95 %-Konfidenzintervalle. Einheiten in Klammern. N= 142 Patienten.

Parameter	dP/dt mean PA	RV s.	dP/dt mean RV	RV-FAC
<b>AUC</b>	0,68	0,67	0,66	0,65
<b>95 % lower</b>	0,59	0,58	0,57	0,54
<b>95% upper</b>	0,77	0,76	0,75	0,75
<b>Cutt off</b>	209 (mmHg/s)	49,5 (mmHg)	213(mmHg/s)	36,25 (%)
<b>Sensitivität</b>	0,62	0,69	0,64	0,57
<b>Spezifität</b>	0,66	0,57	0,65	0,54

Die entsprechenden ROC-Kurven sind im Folgenden in der Abbildung 16 dargestellt.





**Abbildung 16:** Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des NT-proBNP. A. dP/dt mean PA, B. RV s, C. dP/dt mean RV, D. RV-FAC. AUC = A. 0,68, B. 0,67, C. 0,66 und D. 0,65. N= 142 Patienten.

### 3.10.3.3 ROC-Analyse des Kombinationsendpunkts

Es wurde die Korrelation zwischen den verschiedenen hämodynamischen Markern und der Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen Steigerung des  $\delta$ MGT und Senkung des NT-proBNP untersucht. Ein AUC (area under the curve)  $>0,6$  hatte für den Kombinationsendpunkt folgende Parameter:

- dP/dt mean PA (0,73, 95 %-KI: [0,63; 0,82])
- dP/dt mean PV (0,72, 95 %- KI: [0,62; 0,81]),
- systolischer Druck des RV (0,7, 95 %- KI:[0,6; 0,8])
- PVR (0,68, 95 %- KI: [0,58; 0,78])
- systolischer Druck der Pulmonalarterie (0,68, 95 %-KI:[0,58; 0,78])
- RV-FAC (0,68, 95 %-KI:[0,57; 0,79])
- mittlerer Druck der Pulmonalarterie (0,67, 95 %-KI:[0,57; 0,77])

- Ea (0,65, 95 %-KI:[0,55; 0,76])
- diastolischer Druck der Pulmonalarterie (0,62, 95 %-KI:[0,51; 0,72])

Die Darstellung der ersten vier Parameter erfolgt in Tabelle 17, eine ausführlichere Darstellung der ROC-Kurven aller Parameter befindet sich in Anlage (vgl. Kapitel 11.1.3).

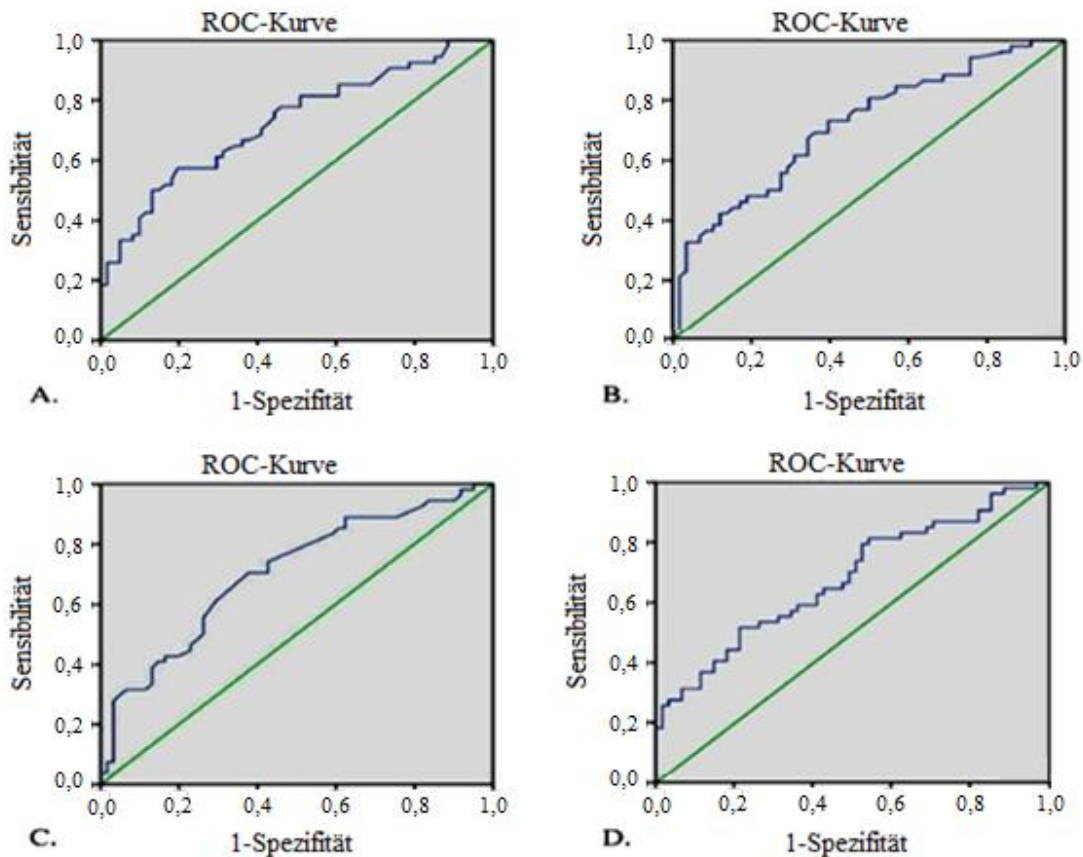
**Tabelle 17:** Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des Kombinationsendpunktes

AUC = area under the curve, 95 % lower und 95 % upper = 95 %-Konfidenzintervalle.

Einheiten in Klammern. N = 115 Patienten

Parameter	dP/dt mean PA	dP/dt mean RV	RV s.	PVR
<b>AUC</b>	0,73	0,72	0,7	0,68
<b>95 % lower</b>	0,63	0,62	0,61	0,58
<b>95% upper</b>	0,82	0,81	0,8	0,78
<b>Cutt off</b>	204 (mmHg/s)	228(mmHg/s)	50,5(mmHg)	5,1(W.E.)
<b>Sensitivität</b>	0,76	0,73	0,74	0,65
<b>Spezifität</b>	0,56	0,59	0,57	0,57

Die entsprechenden ROC-Kurven sind in Abbildung 17 dargestellt.



**Abbildung 17:** Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des Kombinationsendpunktes A. dP/dt mean PA, B. dP/dt mean RV, C. RV s., D.PVR und des Kombinationsendpunktes (gleichzeitige Verbesserung des  $\delta$ MGT und Senkung des NT-proBNP). AUC =A. 0,73, B. 0,72, C.0,7, D. 0,68.N= 115 Patienten.

### 3.10.3.4 Bi- und multivariate Odds-Ratio-Analyse

Zur weiteren Evaluation der Faktoren, die unabhängig voneinander den Kombinationsendpunkt prognostizieren können, wurde für die Parameter, die einen AUC über 0,5 hatten, eine bivariate und multivariate Odds-Ratio-Analyse durchgeführt .

Sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Analyse der Odds-Ratio konnte eine statistische Signifikanz nicht bestätigt werden (siehe Anlage, Kapitel 11.2).

Insbesondere der dP/dt mean PA hatte eine OR von 1,01 bezüglich des Kombinationsendpunkt, die statistisch nicht signifikant war.

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodik

In der vorliegenden Studie wurde die Bedeutung der Druckerhöhungsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie ( $dP/dt$  mean PA) bei Patienten mit PAH der Nizza Gruppe 1 untersucht.  $dP/dt$  mean PA wurde als die Ratio zwischen dem Pulsdruck und der notwendigen Zeit, den PA max vom PA min zu erreichen, definiert.

Dieser Parameter wies eine positive Korrelation mit dem systolischen Druck der Pulmonalarterie und dem pulmonal vaskulären Widerstand auf. Obwohl eine statistische Signifikanz (definiert als  $R^2 > 0,5$  und  $p < 0,05$ ) für den PVR bewiesen wurde, war dies für die RC-Zeit (Produkt aus PVR und Compliance) nicht der Fall. Zusätzlich wurde eine positive Korrelation mit dem  $dP/dt$  mean RV und mit der rechtsventrikulären Flächen-Ejektionsfraktion (RV-FAC) festgestellt. Ein linearer Zusammenhang mit den verschiedenen klinischen Parametern (WHO-Klasse, Ergospirometrie, 6MGT, NT-proBNP) konnte nicht verifiziert werden. Dennoch war eine Tendenz zum Erreichen einer Signifikanz vorhanden.  $dP/dt$  mean PA war ebenfalls der präziseste Parameter in vorliegenden Patientenkollektiv, anhand dessen die Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen Verbesserung des 6MGT und des NT-proBNP ca. vier Monate (durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen) nach Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation vorhergesagt werden konnte (AUC der ROC Kurve 0,73).

In der PAH-Ambulanz, aus der die Daten für die vorliegende Studie stammen, werden Patienten untersucht, die zu allen Gruppen der Nizza-Klassifikation gehören. Für diese Studie wurden nur jene Patienten untersucht, die der Nizza-Gruppe 1 angehörten. Alle anderen Patienten wurden ausgeschlossen, sodass letztendlich aus den Daten von insgesamt 220 Patienten eine statistische Analyse lediglich für die Daten von 142 Patienten durchgeführt wurde. Die zugrundeliegende theoretische Basis hierfür ist, dass die verschiedenen Gruppen der Nizza-Klassifikation unterschiedliche histologische Manifestationen haben (vgl. Kapitel 1.2.1.1) und dadurch die pathophysiologische Ätiologie der pulmonalen Hypertonie nicht gleichartig ist (z. B. hypoxie-induziert oder durch multiple Thrombembolien bedingt). Es muss zudem noch berücksichtigt werden, dass nach den aktuellen Leitlinien der ESC für die pulmonale Hypertonie (3) eine spezifische PAH-Therapie nur für die Nizza-Gruppe 1 indiziert ist. Die Ursache hierfür ist, dass in der Zulassungsstudie die spezifische PAH-Medikation nur mit Patienten der Nizza-Gruppe 1 getestet wurde (außer Riociguat für Nizza-Gruppen 1 und 4) (85,86). Eine Effektivität dieser Therapie in anderen Nizza-Gruppen ist nicht bestätigt worden.

Die 142 Patienten, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden, hatten eine Belastungsdyspnoe im klinischen Stadium II oder III nach der WHO-Klassifikation. Der Grund, warum keine Patienten mit Dyspnoe im Stadium I untersucht wurden, liegt in der Asymptomatik dieser Patienten und der daraus resultierenden Schwere einer frühzeitigen Erkennung. Aber auch, wenn solche Patienten entdeckt werden, ist eine Behandlung mit einer spezifischen PAH-Therapie nach den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft der Kardiologie (3) kontraindiziert. Auf der anderen Seite sind auch Patienten mit Dyspnoe im WHO-Stadium IV von der Studie ausgeschlossen. Die Ursache dafür ist, dass solche Patienten Ruhedyspnoe haben und häufig in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand sind (75,82,89-94). Eine ambulante Vorstellung und weitere Behandlung dieser Patientengruppe ist nicht möglich, denn oft liegt zusätzlich eine dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz vor (78,89-94). Deswegen ist eine stationäre Betreuung dieser Patienten und nicht selten eine intensivmedizinische Behandlung absolut notwendig und indiziert. Auf diese Art und Weise ist eine ambulante Vorstellung nach dem vorliegenden Studienprotokoll kaum möglich. Die Effektivität der spezifischen PAH-Medikation ist geringer (mit der Ausnahme der intravenösen Therapie mit Epoprostenil) und aus diesem Grund lautet die Empfehlung der ESC (3) nur Ib mit Evidenzgrad C (außer für Epoprostenil IA) spezifisch zu behandeln. Die Mehrheit der Zulassungsstudien der spezifischen PAH-Medikation (74-95) haben auch Patienten mit Dyspnoe im klinischen Stadium IV ausgeschlossen (vgl. Kapitel 1.4.1 und 1.4.2). Das bedeutet, dass die Wirksamkeit dieser Substanzen nicht adäquat untersucht worden ist und nur aufgrund der fehlenden weiteren Behandlungsmöglichkeiten empfohlen werden kann (3). Eine solche Kategorie von Patienten in einem reduzierten und instabilen Allgemeinzustand und mit wenig Therapieoptionen ist in dieser Studie nicht untersucht worden.

## **4.2 Anthropometrische Daten**

Die anthropometrischen Daten und die Begleitmedikation des vorliegenden Patientenkollektivs enthalten auf den ersten Blick sich widersprechende Informationen. Unter der Berücksichtigung, dass es sich um Patienten mit pulmonaler Hypertonie handelte, sind das mittlere Alter von 68,2 Jahren als alt und der BMI mit 28,3 kg/m<sup>2</sup> als deutlich erhöht zu werten. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren eine vormalige arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus Typ II. Dies sind die kardiovaskulären Risikofaktoren, die in der Pathogenese der KHK wesentlich und eigentlich für die Pathophysiologie der PAH nicht relevant sind. Relativ hoch war mit ca. 18 % ebenso die Anzahl der Patienten mit diagnostizierter Depression. Das traditionelle Wissen beschreibt den typischen PAH-Patienten als eine junge Frau mit wenig Komorbiditäten (6,101). Dem sind die hier vorliegenden

Befunde entgegengesetzt. Die zunehmenden Daten aus verschiedenen PAH-Registern in einer internationalen Skala bringen jedoch Klarheit in diese Situation: Die REVEAL-Studie (101) untersuchte 2.959 Patienten, die über drei Jahre hinweg klinisch begleitet wurden. Die Ergebnisse dieses Registers zeigen, dass die arterielle Hypertonie die häufigste Begleiterkrankung bei Patienten mit PAH der Nizza Gruppe 1 ist. An zweiter und dritter Stelle folgen die Adipositas und der Diabetes mellitus Typ II. Die Depression war mit 14 % (408 Patienten) eine nicht seltene Begleiterkrankung. Die Patienten der vorliegenden Studie entsprechen absolut diesen Ergebnissen.

Da die arterielle Hypertonie häufig auftritt, ist nicht erstaunlich, dass die antihypertensive Medikation (ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika) mehrfach in der Dauermedikation solcher Patienten erscheint. Die Behandlung mit Betablockern wurde in der Vergangenheit oft kritisiert (6,9,31,101), wird heutzutage aber nicht als gefährlich betrachtet. Hinweise darauf, dass eine Verbesserung der RV-Pumpfunktion infolge der Therapie mit Betablockern möglich ist, sind beschrieben worden (102). Das Gleiche wie für die Antihypertensiva gilt für die antidiabetische Medikation und die Antidepressiva (101,102). Auffällig bei der Medikation der Patienten der vorliegenden Studie ist die Häufigkeit der Anwendung von Diuretika. Die Indikation einer solchen Behandlung ist nicht nur die arterielle Hypertonie, sondern auch und nach Empfehlung der aktuellen Leitlinie (3) die PAH. Sie gehören zur supportiven und symptomatischen Therapie (3,6,12, vgl. auch Kapitel 1.4.1). Die höhere Einnahme von Diuretika kann zumindest teilweise die Notwendigkeit einer Therapie mit Spironolacton und Allopurinol begründen (von Diuretika induzierte Hypokaliämie und Hyperurikämie).

Für Patienten im klinischen WHO-Stadium II bis III werden in den ESC-Leitlinien (3) aktuell zwei Alternativen empfohlen, um die medikamentöse Therapie effektiv einzustellen: Entweder wird sofort eine Kombinationstherapie initiiert oder es wird eine Monotherapie begonnen und bei Bedarf die Monotherapie auf Kombinationstherapie eskaliert. Konkrete Kriterien für die Auswahl einer entsprechenden Behandlungsmöglichkeit existieren zurzeit nicht. In dieser Studie wurden fast alle Patienten mit einer Monotherapie behandelt. 93 Patienten erhielten eine Monotherapie mit einem PDE-5-Hemmer und 46 Patienten eine Monotherapie mit ET-Rezeptorantagonist. Von den initial drei Respondern in der Prostanoidaustestung wurden zwei wegen schmerzhafter Beinödeme auf eine spezifische PAH-Therapie umgestellt. Ein Responder blieb mit Nifedipin in Dauermedikation. Eine Kombinationstherapie wurde bei zwei Patienten unmittelbar nach der Diagnosestellung begonnen. Die Indikation für beide Patienten waren rezidivierende Synkopen bei Belastung, die Kombination war ein PDE-5-Hemmer mit einem ET-Rezeptorantagonist oder ein PDE-5-Hemmer mit Treprostinil. Obwohl viele Patienten aus dem vorliegenden Patientenkollektiv im weiteren Verlauf eine Kombinationstherapie erhalten haben, war dies bis zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen nicht der Fall. Eine weitere

Analyse bezüglich der Ätiologie des Bedarfs einer Kombinationstherapie ist aufgrund von fehlenden Daten nicht durchgeführt worden. Zum Zeitpunkt der Datensammlung waren Riociguat und Macitentan nicht zugelassen und wurden deswegen bei der Therapie der Patienten nicht eingesetzt.

### **4.3 Effektivität der Therapie**

Zunächst muss die mittlere Wirksamkeit der PAH-Therapie betrachtet werden. Dabei ist die zurückgelegte Strecke des 6-Minuten-Gehstests um 35 Meter angestiegen (von 285 auf 320 Meter) und der NT-proBNP wurde um fast 700 ng/ml gesenkt. Diese Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtest entspricht der durch klinische Studien beobachteten Effektivität der Medikation: Die Studien ARIES 1 und 2 zeigten bei der Therapie mit Ambrisentan eine Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests bis max. 33 Meter (74,75). Mit Bosentan konnte eine Verbesserung bis 44 Meter nachgewiesen werden und mit Tadalafil eine Zunahme des 6MGT von 30 Meter (PHIRST und PHIRST 2 (82,83)), ebenso mit Riociguat (108). Mit Sildenafil betrug die Steigerung fast 20% (109). Die s.c.-Gabe von Treprostinil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des 6MGT von ca. 20 Metern. Entscheidend ist jedoch, dass die Patientenkohorte der vorliegenden Studie unter einer spezifischen PAH-Therapie einen signifikanten Anstieg des 6-Minuten-Gehtests aufwies. Denn wie Mathai et al.(103) in ihrer Metaanalyse herausgefunden haben, ist eine Verbesserung der Gehstrecke um ca. 30 Meter notwendig, damit die Wirksamkeit der PAH-Medikation eine klinische Signifikanz beweisen kann (minimal important difference). Die Daten aus der vorliegenden Studie entsprechen sowohl den Daten aus den Zulassungsstudien der verschiedenen Medikamente der spezifischen PAH-Therapie als auch die Grenze, die von Mathai et al.(103) gestellt worden ist, damit die Effektivität der Therapie erkennbar wird. Diese Verbesserung erfüllt aber nicht die Kriterien den aktuellen ESC-Leitlinien. Dort wird nicht eine Verbesserung der Gehstrecke, sondern eine absolute Zahl als Ziel der Therapie gestellt (3). Dieses Ziel beträgt 440 Meter und wurde von den Patienten der vorliegenden Studie eindeutig nicht erreicht.

Obwohl für die Gehstrecke des 6MGT klare Ziele vorgegeben sind, ist die Datenlage für das NT-proBNP deutlich breiter. Die klinischen Studien zeigen eine statistisch signifikante Senkung des NT-proBNP von 13 bis 60 % (75,78,79,82,85,87,88,91). Eine klare Aussage bezüglich der gewünschten/effektiven Reduktion ist jedoch nicht vorhanden. Hier wurde in der vorliegenden Studie eine Senkung von 26,7 % festgestellt, die zumindest zu einem Teil der Literatur und den klinischen Studien zur spezifischen PAH-Medikation entspricht (z.B. 30-prozentige Senkung des NT-proBNPs in der ARIES 1 Studie) (75).

#### 4.4 Interpretation der Korrelationen mit den vaskulären Eigenschaften

Die arteriellen Eigenschaften, die hier untersucht worden sind, sind entweder die gleichen, die das Windkessel-Prinzip zur Beschreibung des arteriellen Systems benutzt (18-20) oder die, die für die Diagnose einer PAH notwendig sind (3). Eine statistisch signifikante Korrelation wurde zwischen dem  $dP/dt$  mean PA und dem PVR, dem systolischen PA-Druck und der arteriellen Compliance (allerdings nur in der bivariaten Analyse) nachgewiesen. Die Korrelation mit der RC-Zeit war statistisch nicht signifikant. Sowohl der PVR als auch die Compliance sind unverzichtbare Faktoren in allen Windkessel-Modellen (18-20).

Die Korrelation des  $dP/dt$  mean PA mit dem PVR ist statistisch signifikant und zwar analog ( $r +0,71, R^2 0,51, p < 0,001$ ): Je größer der  $dP/dt$  mean PA ist, desto größer ist demnach der Anteil der Nachlast, die durch den PVR gemessen wird. Bisher ist eine direkte Beziehung zwischen  $dP/dt$  mean PA und PVR nie untersucht worden. Der Zusammenhang zwischen dem arteriellen Widerstand und dem arteriellen  $dP/dt$  für die systemische Zirkulation wurde aber von Hubbart et al. (105) überprüft. Mittels experimentellen invasiven Messungen konnte durch hämodynamischen Messungen nachgewiesen werden, dass Stresssituationen, die auch den mittleren Blutdruck erhöhen, eine gleichzeitige Zunahme des arteriellen  $dP/dt$  PA und des vaskulären Widerstands verursachen. Diese Messungen treffen auf die vorliegenden Ergebnisse komplett zu: Bestimmte Voraussetzungen, die den (shear) Stress erhöhen (PAH), verursachen eine Erhöhung des Mitteldrucks ( $P_{Am}$ ) und gleichzeitig einen Anstieg des  $dP/dt$  und des Widerstands (PVR).

Eine statistische Signifikanz zwischen  $dP/dt$  mean PA und  $P_{As}$  wurde ebenfalls bewiesen ( $r +0,75, R^2 0,56, p < 0,001$ ). Diese Signifikanz ist aber zu erwarten, da für die Berechnung des  $dP/dt$  mean PA der systolische Druck der Pulmonalarterie benötigt wird (siehe Gleichung **XV**). Daher ist die Aussagekraft dieser statistischen Beziehung eingeschränkt. Es muss aber hier erwähnt werden, dass eine statistisch signifikante Korrelation nur für den systolischen PA-Druck und nicht für den mittleren oder für den diastolischen Druck der Pulmonalarterie bewiesen wurde. Dafür gibt es zwei Erklärungen: Der  $dP/dt$  mean PA wird während der Systole formuliert (siehe Abbildung 9) und gemessen. Deswegen ist nachvollziehbar, dass eine deutlich bessere Korrelation mit dem systolischen und nicht mit dem diastolischen PA-Druck existiert. Zusätzlich ist der  $P_{As}$  numerisch immer größer als der  $P_{Ad}$  und infolgedessen ist der Einfluss des systolischen Drucks der PA auf den Pulsdruck (Nenner der Ratio des  $dP/dt$  mean PA) deutlich höher als der von  $P_{Ad}$ .

Inwiefern die arterielle Compliance die Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie beeinflusst, ist anhand der Ergebnisse dieser Studie noch unklar. Die bivariate Analyse zwischen  $dP/dt$  mean PA und CPA war statistisch signifikant ( $r -0,69, R^2 0,50, p < 0,001$ ), die multivariate Analyse allerdings nicht. Gleichzeitig weisen sowohl der  $dP/dt$  mean PA als auch



die arterielle Compliance eine signifikante Korrelation mit dem PVR auf. Die Beziehung zwischen PVR und Compliance ist in der vorliegenden Studie invers analog, wie in der Literatur beschrieben worden ist (13,15). Da  $dP/dt$  mean PA eine analoge Beziehung mit dem PVR hat und PVR eine invers analoge Beziehung mit dem CPA, ist erklärlich, warum der  $dP/dt$  mean PA mit der CPA invers proportional korreliert ist.

Obwohl die Korrelationen sowohl zwischen PVR und  $dP/dt$  mean PA als auch zwischen PVR und CPA statistisch signifikant sind, ist die Korrelation zwischen  $dP/dt$  mean PA und CPA nur in der bivariaten Analyse relevant. Hierfür gibt es 3 mögliche Erklärungen:

Die erste ist die Methode, mit der die arterielle Compliance berechnet worden ist, nämlich die Ratio Schlagvolumen/Pulsdruck. Dadurch wird die gesamte Compliance gemessen, da die separate Geometrie der verschiedenen Segmente nicht berücksichtigt wird. Mit anderen Worten wird mit dieser Ratio die Compliance der gesamten pulmonalen Zirkulation und nicht nur der proximalen Pulmonalarterie berechnet. Zusätzlich muss hier berücksichtigt werden, dass das Windkessel-Prinzip die Eigenschaften einer Arterie und nicht der gesamten pulmonalen Zirkulation beschreibt (14,19-21).

Die zweite Erklärung ist, dass das vorliegende Patientenkollektiv aus Personen mit PAH besteht, d. h. aus Menschen, die per Definition einen hohen mittleren PA-Druck und einen hohen PVR haben. In der vorliegenden Studie lag der PVR durchschnittlich bei sechs Wood-Einheiten. Wie aber in Abbildung 12 ersichtlich ist, tritt bei hohen PVR-Werten eine Plateaubildung der Compliance auf. Das bedeutet, dass ab einem bestimmten Punkt eine Zunahme des PVR zu minimalen Veränderungen der Compliance führt, die möglicherweise keine statistische Signifikanz mehr aufweisen.

Die dritte Erklärung ist, dass das Schlagvolumen indirekt gemessen wurde, was für die Bestimmung der arteriellen Compliance notwendig ist (Gleichung I). Dafür ist die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ , vgl. Kapitel 2.1.4) notwendig, die eine Abschätzung mittels der Bergstra-Formel ist und keine direkte Messung darstellt.

Die fehlende Korrelation zwischen  $dP/dt$  mean PA und begründet auch den fehlenden Zusammenhang mit der RC-Zeit.

Insgesamt ist zu sagen, dass der  $dP/dt$  mean PA einen Teil der Nachlast repräsentiert. Eine richtige und vollständige Beschreibung der Nachlast des rechten Ventrikels kann gemacht werden, wenn die Compliance, der pulmonal vaskulärer Widerstand und die Impedanz berechnet werden (14). Eine solche Berechnung ist im klinischen Alltag aber kaum anwendbar, weil die Bestimmung der arteriellen Impedanz kompliziert ist (Notwendigkeit eines Konduktanzkatheters für eine gleichzeitige Druck- und Volumendokumentation, Berechnung nur durch Fourier-Analyse möglich). Deswegen wird meistens nur der PVR gemessen (1,3,4). Ein solches Vorgehen ist zwar einfach und schnell applizierbar, hat aber

den Nachteil, dass die Reflektionen der Pulswellen ignoriert werden (vgl. Kapitel 1.2.1.2.4). Die Impedanz wurde in dieser Studie nicht berechnet.

#### **4. 5 Interpretation der Korrelationen mit den ventrikulären Eigenschaften**

Es wurde zusätzlich untersucht, welcher Zusammenhang zwischen dem dP/dt mean PA und den ventrikulären Eigenschaften existiert und es konnte zunächst eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem dP/dt mean PA und dem dP/dt mean RV ( $r +0,73, R^2 0,53, p < 0,001$ ) nachgewiesen werden. Der Parameter dP/dt RV ist ein mehrmals verwendeter Parameter zur Beschreibung der systolischen rechtsventrikulären Pumpfunktion und zur Bestimmung der ventrikulären Kontraktionsreserven (56,57). Hier muss erwähnt werden, dass in der Literatur nicht immer die gleiche Methode zur Berechnung der rechtsventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit verwendet wird. Manche Studie basieren auf invasiven Messungen und andere auf nicht invasiven Messungen (56-60). In den vorliegenden Studien basiert die Berechnung des dP/dt mean RV auf invasiven Messungen. Und obwohl der dP/dt RV als Marker der Kontraktilität Einschränkungen hat (insbesondere die Abhängigkeit von Vorlast und Nachlast (56,58)), bleibt er weiterhin ein breit akzeptierter Parameter zur Evaluation des rechten Ventrikels.

Bemerkenswert ist die mathematische Gleichung der statischen Korrelation des dP/dt mean PA mit dem dP/dt mean RV (vgl. Abbildung 13):  $(dP/dt \text{ mean PA}) = 47,38 + 0,69 * (dP/dt \text{ mean RV})$ . Wie ersichtlich wird, ist die Druckkurve der Pulmonalarterie nicht nur eine Übertragung der Druckkurve des rechten Ventrikels, da in diesem Fall die Gleichung der Formel  $y = a * x$  wäre. Die Formel lautet jedoch  $y = a * x + b$ . Das bedeutet, dass zusätzliche Faktoren hierbei eine Rolle spielen. Unter Berücksichtigung der statistisch signifikanten Korrelationen sowohl mit der rechtsventrikulären Kontraktilität als auch mit der Nachlast stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dP/dt mean PA und der ventrikuloarteriellen Kopplung existiert.

Wie in der Einleitung erwähnt worden ist, wird die VAK mittels der Ratio  $E_{es}/E_a$  berechnet. Diese Ratio kann nur mittels Konduktanzkatheter und Erstellung von PV-Loops bestimmt werden. In dieser Analyse sind keine PV-Loops erstellt worden, weswegen ein direkter Beweis der Beziehung zwischen dP/dt mean PA und VAK nicht vorliegt. Es gibt aber mehrere Hinweise dafür, dass ein analoger Zusammenhang vorhanden ist:

Zunächst lässt sich mit einem r-Wert von 0,65 (Tabelle 9) sagen, dass eine positive Korrelation zwischen dP/dt mean PA und  $E_a$  vorliegt. Die Verwendung der arteriellen Elastance als Marker der VAK hat aber theoretische und rechnerische Einschränkungen. Theoretisch, weil die arterielle Elastance keine tatsächliche vaskuläre Eigenschaft ist und in Windkessel-Modellen nicht repräsentiert werden kann, und da sie nur in Kombination mit der

ventrikulären Elastance eine Bedeutung hat. Rechnerisch und ohne PV-Loops ist die Berechnung nur mittels des PAM möglich, der jedoch nicht der enddiastolische Druck der Pulmonalarterie ist.

Ein zweiter Hinweis für eine Korrelation mit der VAK ist der Nachweis einer statistisch signifikanten Korrelation zwischen  $dP/dt$  mean PA und RV-FAC ( $r = 0,72, R^2 = 0,51, p < 0,001$ ). Guihaire et al. (106) konnten an gesunden Tieren beweisen, dass die RV-FAC eine starke analoge Korrelation mit der Ees/Ea ( $r = 0,92, R^2 = 0,85, p < 0,001$ ) und der VAK hat. Das bedeutet aber nicht, dass die RV-FAC bedenkenlos als Marker der VAK benutzt werden kann. Die Experimente vom Guihaire et al. (106) wurden bei gesunden Tieren durchgeführt, d. h., es ist nicht bewiesen, ob diese Korrelation bei Menschen mit den pathophysiologischen Veränderungen der PAH noch vorhanden ist. An dieser Stelle sollte aber nicht die Häufigkeit einer begleitenden Trikuspidalklappeninsuffizienz, die die RV-FAC verfälscht, vergessen werden (68).

Ein dritter Hinweis für das Vorliegen einer analogen Beziehung zwischen  $dP/dt$  mean PA und VAK in dieser Studie kommt aus den Kurven der  $dP/dt$  mean PA mit dem PVR (Abbildung 11B) und mit dem  $dP/dt$  mean RV (Abbildung 13 A). In dieser Analyse kann bewiesen werden, dass der  $dP/dt$  PA eine bessere Korrelation mit dem  $dP/dt$  RV als mit dem PVR hat und dass der gleiche Anstieg des  $dP/dt$  mean PA eine größere Erhöhung der Kontraktilität ( $dP/dt$  mean RV) als der Nachlast (PVR) verursacht. Das kann dahingehend interpretiert werden, dass eine Erhöhung des  $dP/dt$  mean PA eine Steigerung der im RV produzierten Energie mit einem geringeren Anstieg der Hindernisse deren Übertragung in der PA verursacht. Dadurch wird eine bessere ventrikuloarterielle Kopplung erzeugt.

#### **4.6 Pathophysiologische Bedeutung des $dP/dt$ mean PA**

Der  $dP/dt$  mean PA ist die mittlere Druckerhöhungsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie und wird durch die Druckkurve der Pulmonalarterie gemessen. Hinweise für die Bedeutsamkeit dieses Parameters geben die Faktoren, die für seine Berechnung notwendig sind, da der  $dP/dt$  mean PA eine Fraktion ist, bei der der Pulsdruck  $dP$  der Zähler und die Zeit  $\Delta t$  der Nenner ist (Gleichung XV).

Der Pulsdruck (Zähler), der für die Messung des  $dP/dt$  mean PA notwendig ist, ist zusätzlich für die Berechnung der arteriellen Compliance elementar (siehe auch Kapitel 1.2.1.2.1). Ein weiterer theoretischer Hintergrund bezüglich des Zusammenhangs mit der Nachlast kann in den Differentialgleichungen des Water-Hammer-Phänomens (62,63) gefunden werden. Die Grundprinzipien dieses Phänomens stellen fest, dass die Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $dP/dt$ ) in einem Gefäß eine direkt analoge Beziehung zum Gefäßwiderstand hat.

Als Nenner für die Berechnung des  $dP/dt$  mean PA wird Zeit  $\Delta t$  verwendet, die hier aber nicht die gleiche wie die Zeitkonstante ( $\tau$ ) des Windkessel-Prinzips ist. Die Zeitkonstante ( $\tau$ ) wird gemessen, wenn der Fluss über der Pulmonalarterie Null ist, demnach während der Diastole, also nach dem Verschluss der Pulmonalklappe. Die Zeit  $\Delta t$  und der Parameter  $dP/dt$  mean PA werden während der Systole gemessen. Eine Erklärung der Veränderungen des Drucks der Pulmonalarterie während der Systole ist deswegen durch ein Windkessel-Modell nicht möglich, da die ventrikuläre Kontraktion nicht berücksichtigt wird. Andererseits kann der systolisch berechnete  $dP/dt$  mean PA von der rechtsventrikulären Kontraktion nicht unbeeinflusst bleiben.

Die Hypothese der Studie konnte in der statistischen Analyse bestätigt werden, da eine statistisch signifikante Korrelation des Parameters  $dP/dt$  mean PA mit dem PAs, dem PVR, dem  $dP/dt$  mean RV und der RV-FAC vorliegt. Die Beziehung ist in jedem Fall analog, d. h., je höher der  $dP/dt$  mean PA ist, desto höher sind der PAs, der PVR, der  $dP/dt$  mean RV und die RV-FAC. Der  $dP/dt$  mean PA korreliert also positiv sowohl mit der Nachlast als auch mit der RV-Kontraktilität.

Durch die Regressionsanalysen der ventrikulären Eigenschaften (siehe Kapitel 3.8) konnte noch festgestellt werden, dass der  $dP/dt$  mean PA nicht nur den Einfluss der arteriellen Eigenschaften auf den im rechten Ventrikel produzierten Druckanstieg repräsentiert, sondern möglicherweise und unter Berücksichtigung von verschiedenen Einschränkungen (siehe Kapitel 4.5) auch ein Marker der ventrikuloarteriellen Kopplung ist. An dieser Stelle muss berücksichtigt werden, dass die experimentellen Messungen von Guihaire et al. (106) eine positive Korrelation zwischen VAK und RV-FAC ( $r = 0,92$ ,  $R^2 = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ) nachgewiesen haben und dass in der vorliegenden Studie die Korrelation zwischen  $dP/dt$  mean PA und RV-FAC auch positiv ( $r = 0,72$ ,  $R^2 = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ) ist. Die Korrelation zwischen VAK und  $dP/dt$  mean PA kann deswegen nur positiv sein. Diese Schlussfolgerung bestätigt das theoretische Wissen, dass eine schlechte Kopplung mit einer Zunahme der Energieverluste einhergeht und dadurch den Drucktransport verhindern (13,14). Auf der anderen Seite ist eine bessere VAK mit weniger Verlusten und mit einer effektiveren Kontraktion verbunden. Da der Parameter  $dP/dt$  mean PA sowohl mit vaskulären als auch mit ventrikulären Eigenschaften gleichzeitig repräsentiert ist, ist die statistisch signifikante Korrelation mit einem Marker der ventrikuloarteriellen Kopplung ein logischerweise erwartetes Ergebnis.

#### **4.7 Interpretation der Korrelationen mit den Ausgangsparametern**

Eine mögliche Relevanz des  $dP/dt$  mean PA mit klinischen und laborchemischen Faktoren als auch mit Belastungsfaktoren wurde ebenfalls überprüft. Als klinische Faktoren wurden Alter, Größe, Gewicht und WHO-Stadium untersucht, als laborchemische das NT-proBNP und als

Belastungsfaktoren der 6MGT und die Ergospirometrie. Eine statistisch relevante Korrelation konnte nicht nachgewiesen werden. Die Abwesenheit einer statistischen Signifikanz mit den verschiedenen anthropometrischen Parametern schränkt die Aussagefähigkeit des Parameters  $dP/dt$  mean PA als Marker der Funktion der pulmonalen Zirkulation ein.

Ein Zusammenhang mit der WHO-Klassifikation konnte ebenso nicht nachgewiesen werden. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die statistische Auswertung durch die inhomogene Patientenkohorte limitiert wird. Die Patientenkohorte ist nicht homogen, da 69 % (N = 98 Patienten, siehe auch Tabelle 5) eine Belastungsdyspnoe im klinischen Stadium WHO III (Luftnot bei der geringsten Belastung) hatten und WHO-Klasse I und IV aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Ebenso war mit dem 6-Minuten-Gehstest keine Relevanz nachweisbar. Diese fehlende statistische Signifikanz stellt eine große Einschränkung des Nutzens des  $dP/dt$  mean PA bei Patienten mit PAH dar. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Gehstrecke des 6MGT unter dem Einfluss unterschiedlicher Faktoren steht. Es gibt andere mögliche Einschränkungen, die die Beweglichkeit der Patienten begrenzen. In dieser Patientenkohorte sind solche Gründe ebenfalls vorhanden. Von den Begleiterkrankungen sind es Osteoporose, pAVK, Z.n. orthopädischen Operationen und Apoplex, die die Gehstrecke möglicherweise limitieren. Mittels der Gehstrecke wird letztendlich die Summe der Einschränkung aus all diesen Faktoren gemessen. Obwohl die Relevanz zwischen der Gehstrecke des 6MGT und der Prognose der Patienten mit PAH und/oder der Effektivität der PAH-Therapie deutlich häufiger untersucht worden ist, ist auch eine Verbindung mit den Messwerten der Ergospirometrie nachgewiesen worden (107). Zwischen dem Parameter  $dP/dt$  mean PA und diesen Messwerten konnte keine Korrelation ermittelt werden. Dennoch wird hier erkennbar, wie körperlich eingeschränkt die Patienten durch die Belastungsdyspnoe sind. Der  $VO_2$  max. liegt mit 1,1 l/Min (beziehungsweise 14,7 ml/Min/kgKG) bei einem Wert, der durchschnittlich und im Vergleich zum erwarteten Wert 57,4 % kleiner ist. Eine größere Studie hätte diese statistischen Schwierigkeiten eventuell ausgleichen können.

Die fehlende statistisch signifikante Korrelation mit dem NT-proBNP ist eine weitere Einschränkung des Nutzens des  $dP/dt$  mean PA. An dieser Stelle muss man erwähnen, dass der NT-proBNP prinzipiell ein Marker der Herzinsuffizienz ist und nicht nur der PAH, d.h., eine Erhöhung ist mit fortgeschrittenen Stadien der Krankheit verbunden. Zusätzlich steht der NT-proBNP unter dem Einfluss von verschiedenen Faktoren, die in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt worden sind (Geometrie des rechten Ventrikels, rechtsventrikuläre Wandspannung, Nierenfunktion).

#### **4.8 Interpretation der Ergebnisse der ROC-Analyse und der Odds Ratio**

Eine klinische (6-Minuten-Gehtest) und laborchemische (NT-proBNP) Reevaluation der Patienten erfolgte nach durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen nach Beginn der spezifischen PAH-Therapie. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen des 6-Minuten-Gehtests (in Metern = quantitative Veränderungen) oder den Veränderungen des NT-proBNPs (in ng/l) und des dP/dt mean PA konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Kapitel 3.9.1, 3.10.2 und 4.7). Damit kann eine statistisch relevante Korrelation zwischen dem dP/dt mean PA und den absoluten Zahlenwerten des 6MGTs und des NT-proBNPs ausgeschlossen werden. Auf der anderen Seite stellt sich die Frage, welche realistische Bedeutung eine solche statistische Signifikanz hätte, da der dP/dt mean PA unabhängig von verschiedenen anthropometrischen Parametern ist (siehe Kapitel 4.7) und deswegen Faktoren wie die Schrittgröße oder die Schrittgeschwindigkeit nicht beeinflussen kann. Die anderen Limitierungen der durch den 6MGT gemessenen Strecke wurden auch in Kapitel 4.7 geschildert. Ähnlich wird der NT-proBNP von anderen Faktoren beeinflusst, die in dieser Studie nicht berücksichtigt worden sind (z. B. Niereninsuffizienz).

Aus diesen Gründen und zur weiteren Evaluation der Bedeutung des dP/dt mean PA in der Therapie der Patienten mit PAH wurde eine statistische Analyse mit den qualitativen Veränderungen des 6MGTs und des NT-proBNPs erstellt. Es wurde die Verbesserung oder Verschlechterung (= qualitative Veränderung) des 6MGT, die Zunahme oder Abnahme des NT-proBNP und die kombinierte Verbesserung des 6MGT mit Abnahme des NT-proBNP (oder nicht) und deren statistische Signifikanz mit dem dP/dt mean PA ermittelt. Der 6-Minuten-Gehtest und das NT-proBNP wurden initial bei der Diagnosestellung bestimmt, die Kontrolle wurde nach durchschnittlich  $17 \pm 2,3$  Wochen durchgeführt. Der Kombinationsendpunkt aus der Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests und der Senkung des NT-proBNP ist auch im Sinne der aktuellen Leitlinien der ESC (3), die einen „Steady State“ als Ziel der Behandlung gesetzt haben und nicht die Verbesserung eines einzigen Parameters. Zur diagnostischen Wertigkeit der verschiedenen hämodynamischen Faktoren wurden Sensitivität und Spezifität berechnet. Receiver Operation Characteristics (ROC)-Kurven wurden erstellt. Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde mit Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls geschätzt und gegebenenfalls ein Schwellenwert bestimmt. Ein wirklich nutzloser Test hat eine Fläche von 0,5, ein perfekter Test (einer, der keine falsch-positiven und keine falsch-negativen Ergebnisse enthält) hat eine Fläche von 1,00. Eine klinisch bedeutsame Spezifität und Sensitivität kann bei einem  $AUC > 0,7$  angenommen werden. Statistisch signifikante AUC-Werte konnten nur für die Parameter dP/dt mean PA und dem dP/dt mean RV festgestellt werden und zwar nur für die Analyse mit dem Kombinationsendpunkt. Je höher der dP/dt mean PA und der dP/dt mean RV sind, desto wahrscheinlicher ist, dass eine gleichzeitige Verbesserung des 6MGT und des NT-proBNPs auftritt.

Eine weitere statistisch signifikante Beziehung zwischen den Veränderungen des 6MGT und des NT-proBNPs nach Einleitung einer PAH-Therapie und den verschiedenen hämodynamischen Faktoren konnte nicht nachgewiesen werden. Die Odds-Ratio-Analyse (sowohl die bivariate als auch die multivariate) zeigte eine grenzwertig positive OR bezüglich des  $dP/dt$  mean PA mit dem Kombinationsendpunkt, eine statistische Signifikanz konnte nicht erreicht werden. Weitere hämodynamische Parameter zeigten auch keine statistisch relevante Odds-Ratio. Diese fehlende statistische Signifikanz ist eine weitere Limitierung der prognostischen Wertigkeit des  $dP/dt$  mean PA.

Die Ergebnisse der Studie scheinen sich in einem weiteren Punkt zu widersprechen: Ein höherer Wert des  $dP/dt$  mean PA bedeutet einen höheren PAm mit gleichzeitig höherer PVR und schlechterer Compliance. Gleichzeitig hat aber die Patientengruppe mit erhöhten  $dP/dt$  mean PA-Werten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung des 6MGT und des NT-proBNP nach Einleitung einer spezifischen PAH-Therapie. Das bedeutet, dass Menschen mit PAH, die einen niedrigen  $dP/dt$  mean PA aufwiesen, weniger Chancen hatten, ihren 6MGT und ihr NT-proBNP zu verbessern, obwohl hämodynamisch ihre pulmonale Zirkulation mit besseren Bedingungen gekoppelt war.

Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür liegt am ehesten darin, dass die Gruppe von Patienten mit erhöhten  $dP/dt$  mean PA-Werten, die auch besser auf die Medikation ansprachen, eine bessere systolische RV-Funktion ( $dP/dt$  mean RV) und eine bessere ventrikuloarterielle Kopplung (höhere RV-FAC als Marker einer besseren Kopplung) zeigten. Wird berücksichtigt, dass der  $dP/dt$  mean PA ein Mischparameter aus PVR,  $dP/dt$  mean RV und der ventrikuloarteriellen Kopplung ist, kann daraus geschlossen werden, dass hiermit etwas anderes repräsentiert wird. Ein höherer Wert des  $dP/dt$  mean PA anerkennt einen Teil der PAH-Patienten mit einer erhöhten Nachlast (erhöhter PVR) aber gleichzeitig noch ausreichender rechtventrikulärer Pumpfunktion (erhöhter  $dP/dt$  mean RV) sowie einer besseren ventrikuloarteriellen Kopplung (höhere RV-FAC).

Es ist auch nachvollziehbar, warum der  $dP/dt$  mean PA höhere AUC als die anderen Parameter hat: Er ist ein Marker der RV-Funktion, des PVR und der VAK und damit deutlich repräsentativer für die gesamte Funktion der pulmonalen Zirkulation. Die Wertigkeit dieses Parameters liegt darin, dass er, obwohl er kein neues Element des Windkessel-Modells ist und keine neue Aspekte der kardiovaskulären Zirkulation zeigt, adäquat und statisch signifikant die vaskuläre und ventrikuläre Funktionen und möglicherweise deren Kopplung beschreibt.

Da die Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation eine Senkung der Nachlast und eine Steigerung der rechtsventrikulären Kontraktilität (vgl. Kapitel 1.4) verursacht, tritt bei Patienten mit besserer VAK und kontraktiven Reserven logischerweise eine hämodynamische

Verbesserung auf, deren Manifestation der Anstieg der Gehstrecke des 6MGT und die Senkung des NT-proBNPs ist. Diese hämodynamische Verbesserung nach Einleitung einer spezifischen PAH-Medikation kann anhand der Daten der vorliegenden Studie und infolge der fehlenden Rechtsherzkatheteruntersuchung-Kontrolle (nach Einleitung einer spezifischen PAH-Therapie) nicht bestätigt werden.

Die Patienten, die einen niedrigen dP/dt mean PA aufweisen, müssen entweder eine niedrige Nachlast oder eine fortgeschrittene Rechtsherzinsuffizienz mit Erschöpfung der Kontraktionsreserven oder eine schlechtere Kopplung haben. Aus diesen möglichen Szenarien kann die niedrige Nachlast ausgeschlossen werden, da die Nachlasterhöhung eine unverzichtbare Voraussetzung für die Diagnose der PAH ist und die vorliegende Studie nur PAH-Patienten eingeschlossen hat. Die fortgeschrittene Rechtsherzinsuffizienz oder die schlechtere Kopplung sind die mögliche Erklärung dieser fehlenden Ansprechbarkeit. Diese Ergebnisse der Studie widersprechen den aktuellen Daten der Literatur nicht. Der dP/dt mean PA und der dP/dt mean RV sind hämodynamische Parameter, die die systolische rechtsventrikuläre Pumpfunktion repräsentieren. Sowohl in klinischen Studien als auch in verschiedenen Registern (108) konnte gezeigt werden, dass die Rechtsherzinsuffizienz ein deutlich signifikanter prognostischer Marker ist, insbesondere dann, wenn sie mit anderen vaskulären Eigenschaften verglichen wird. Hohe Werte von dP/dt PA und dP/dt RV, die mit einer klinischen Besserung assoziiert sind, weisen darauf hin, dass eine Rechtsherzinsuffizienz nicht manifest ist.

Wenn ergänzend dazu betrachtet wird, dass die Mehrheit der Patienten dieser Studie (98%) eine Monotherapie hatten, könnte überlegt werden, dass Patienten mit einem niedrigen dP/dt mean PA vorzeitig mit einer Kombinationstherapie behandelt werden sollten, um eine klinische Verbesserung unter spezifischen PAH-Medikation zu beobachten.

#### **4.9 Überlegungen zu den statistischen Analysen**

In dieser Studie (ergänzend zu dem Korrelationskoeffizient  $r$ ) wurde die statistische Signifikanz mit einem  $R^2$  über 0,5 und  $p < 0,05$  definiert, wie das typischerweise in statistischen Analysen der Fall ist. Theoretisch können aber auch niedrigere  $R^2$ -Werte (aber nicht  $< 0,1$ ) statistisch relevant sein. Um diese Frage zu beantworten, ist eine Kreuzvalidierung (Out-of-Sample-Test) erforderlich. Eine solche Evaluation in dieser Studie durchzuführen wäre aber nicht unproblematisch. Zuerst sollen die unabhängigen Parameter der Regression miteinander keine Korrelation haben, das ist hier nicht der Fall (z.B. PVR und mittlerer Druck der Pulmonalarterie, siehe auch Gleichung III, Kapitel 1.2.1.2.2). Zweitens hat eine solche Auswertung eine Bedeutung nur in der bivariaten Analyse der vaskulären und der ventrikulären Eigenschaften mit dem dP/dt mean PA (die



Ausgangsparameter haben immer einen  $R^2 < 0,06$ ). Der Nachweis einer statistischen Relevanz in diesen bivariaten Analysen hat aber eine eingeschränkte Aussagekraft, weil eine multivariate Analyse durchgeführt worden ist.

Als Beispiel hat der Parameter Ea in der bivariaten Analyse der vaskulären Eigenschaften mit dem dP/dt mean PA möglicherweise eine statistische Signifikanz erreicht ( $r + 0,65$ ,  $R^2 0,42$ ,  $p < 0,001$ ). Um festzustellen, ob diese Korrelation auch tatsächlich relevant ist, wäre eine Kreuzvalidierung notwendig. Aber auch in dem Fall, in dem die Kreuzvalidierung eine statistische Signifikanz bestätigt hätte, wäre dieser Parameter in der multivariaten Analyse mit einem p von 0,09 statistisch nicht mehr signifikant. Die einzigen Parameter, die sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Analyse eine statistische Signifikanz haben, sind PAm, PVR, RV-FAC und dP/dt mean RV. Diese Parameter haben in der bivariaten Analyse einen  $R^2$  über 0,5.

Der dP/dt mean PA hatte zusätzlich ein AUC von 0,73 in der ROC-Kurve-Analyse, was statistisch relevant ist und eine akzeptable Diskrimination aufweist, auf der anderen Seite ist die Odds-Ratio mit 1,01 nicht relevant. Die ROC-Analyse ist bei Analysen mit einem kontinuierlichen unabhängigen Parameter und binären abhängigen Parameter eine adäquate und gut etablierte Methode, um die prognostische Validität vorherzusagen(109). In der vorliegenden Studie treffen für die ROC-Analyse diese Voraussetzungen genau zu, da der dP/dt mean PA ein kontinuierlicher Parameter und der Kombinationsendpunkt binär ist (entweder gleichzeitige Verbesserung des 6MGT und des NT-proBNPs oder nicht). Die Odds-Ratio-Analyse ist genauso gut etabliert, kann aber besser bei epidemiologischen Studien von ätiologischen Risikofaktoren appliziert werden, wobei die Verwendung bei Studien von prädiktiven Marker nicht unproblematisch ist (109). Um festzustellen, ob der dP/dt mean PA die Verbesserung des 6MGT und des NT-proBNPs adäquat vorhersagen kann (prädiktive Applikation), ist die Verwendung der Odds Ratio deshalb eingeschränkt.

#### **4. 10 Limitationen**

Die größte Limitierung der vorliegenden Studie besteht darin, dass sie retrospektiv ist. Obwohl die Behandlung der Patienten nach gewissen Leitlinien durchgeführt worden ist, haben die Daten nicht die Aussagekraft einer doppelblind multizentrischen, randomisierten Studie. Die Anzahl der Patienten ist relativ gering (142 Patienten, bzw. 115 für den 6-Minuten-Gehtest). Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte nur einmalig und zwar mit Flüssigkeitskathetern, die bekannte Einschränkungen haben: Eine direkte Messung der kardialen Volumina ist nicht möglich. Eine gleichzeitige Darstellung der Veränderungen der Druck- und der Volumenkurve i. S. eines PV-Loops wurde nicht dokumentiert. Eine

Kontrolle der Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Bestätigung der theoretischen Überlegung und der klinisch beobachteten Unterschiede ist nicht vorgenommen worden.

Die ventrikuloarterielle Kopplung ist für die Beziehung RV-PA deutlich weniger untersucht (107), die Effektivität der PAH-Medikation diesbezüglich noch weniger. . Die Verwendung der arteriellen Elastance unabhängig von der ventrikulären Elastance ist umstritten, da sie keine echte vaskuläre Eigenschaft repräsentiert.

Zusätzlich berücksichtigt der  $dP/dt$  mean PA weder die geometrischen Faktoren des rechten Ventrikels noch der Pulmonalarterie. Eine Korrelation mit der pulsatilen Komponente der pulmonalen Zirkulation konnte nicht untersucht werden, da die arterielle Impedanz nicht gemessen worden ist.

Eine Korrelation mit anderen echokardiographisch bestimmten Parametern (außer der RV-FAC) konnte nicht bestätigt werden.

Der Parameter  $dP/dt$  mean PA zeigte keine direkte klinische Korrelation, weder mit den klinischen und ergospirometrischen Daten noch mit dem 6MGT oder dem NT-proBNP. Die ROC-Kurven-Analyse war statistisch relevant für den Kombinationsendpunkt, die Odds-Ratio für den gleichen Endpunkt aber nicht.

Weitere randomisierte Studien in diese Richtung scheinen daher notwendig.

## 5 Zusammenfassung

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene Krankheit mit Dyspnoe als Hauptsymptom. Die zugrundeliegenden histologischen Veränderungen verursachen ein breites Spektrum hämodynamischer Nachfolgen und insbesondere eine Druckerhöhung der Pulmonalarterie sowie eine Steigung des pulmonal vaskulären Widerstands. Um die Diagnose sicher zu stellen und die Behandlung zu optimieren, gewinnt die Interaktion der verschiedenen hämodynamischen Parameter mehr Aufmerksamkeit. Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, welche pathophysiologische und prognostische Rolle die mittlere Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie (dP/dt mean PA) bei Patienten mit PAH hat.

Es wurde eine retrospektive Analyse von insgesamt 142 Patienten mit PAH der Nizza Gruppe 1 durchgeführt. Weiters erfolgte eine statistische Auswertung der Korrelationen des dP/dt mean PA mit vaskulären und ventrikulären Parametern sowie Ausgangsparametern. Zusätzlich wurde nach  $17 \pm 2,3$  Wochen spezifischer PAH-Therapie eine ROC- und eine Odds-Ratio-Analyse durchgeführt, um die prognostische Rolle des dP/dt mean PA zu erläutern.

Eine statistische Signifikanz konnte für die Regressionsanalysen des dP/dt mean PA mit dem systolischen Druck der Pulmonalarterie ( $r +0,75$ ,  $R^2 0,56$ ,  $p <0,001$ ), dem pulmonal vaskulären Widerstand ( $r +0,71$ ,  $R^2 0,51$ ,  $p <0,001$ ), der Druckanstiegsgeschwindigkeit des rechten Ventrikels ( $r +0,73$ ,  $R^2 0,53$ ,  $p <0,001$ ) und der echokardiographisch bestimmten rechtsventrikulären Flächenänderung (RV-FAC) ( $r +0,72$ ,  $R^2 0,51$ ,  $p <0,001$ ) ermittelt werden. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonalarterie hatte mit einem Bereich unter der Kurve (AUC) von 0,73 in der ROC-Kurven Analyse die höchste Aussagefähigkeit bezüglich der gleichzeitigen Steigerung des 6MGT und der Senkung des NT-proBNPs.

Diese Befunde sprechen dafür, dass der dP/dt mean PA nicht nur ein Produkt der erhöhten Nachlast ist, sondern auch einen Marker der ventrikulären Kontraktilität und wahrscheinlich der ventrikuloarteriellen Kopplung darstellt und möglicherweise auch eine prognostische Rolle in der Nachbeobachtung der Patienten hat.

In der vorliegenden Studie gab es Einschränkungen. Die wichtigsten davon sind die begrenzte Zahl von Patienten, die retrospektive Planung der Analyse und die Abwesenheit paralleler Messungen von Druck und Volumen vor und nach der Einleitung einer spezifischen PAH-Therapie. Hier bedarf es größerer und randomisierter Analysen, um diese Einschränkungen aufzuheben.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Humbert M, Stibon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G: Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Critic Care Med* .173.1023–1030 (2006)
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB: Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* . 62. D42–D50 (2013)
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* . 37. 67–119. (2015)
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H: Pulmonary arterial pressure during rest and excersice in healthy subjects. *Eur Respir J*. 34.888–894.(2009)
5. Vachiety JL, Adir Y, Barbara JA, Champion HC, Coglan JG, Cottin V, DeMarci T, Galiè N, Ghio S, Gibs JS, Martinez FJ, Semigran MI, Simmonneau G, Wells AU, Seeger W: Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 62.D100–D108. (2013)
6. Galiè N, Torbicki A, Barst R: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* . 25. 2243–2278. (2004)
7. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *JACC*. 54. 43–54.(2009)
- 8.Simonneau G, Gatzoulis MA, Adataia, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62. D34–D41.(2013)
9. Erdmann E.: *Klinische Kardiologie*. pp. 309–334. Springer 2011
- 10.Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM: Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 43. 25–32. (2004)

11. Tudor RM, Stacher E, Robinson J, Kumar R, Graham BB: Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 34(4).639–50.(2013)
  
12. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P . Braunwald's heart disease. pp. 1969–1718. Elsevier 2012.
  
13. Westerof N, Stergiopoulos N, Noble M. Snapshots of Hemodynamics. pp. 3-68. Springer 2010.
  
14. Westerof N, Stergiopoulos N, Noble M. Snapshots of Hemodynamics. pp. 139-214. Springer 2010.
  
15. Montalescot G, Drobinski G, Meurin P, Maclouf J, Sotirov I, Philippe F, Choussat R, Morin E, Thomas D : Effects of prostacyclin on the pulmonary vascular tone and cardiac contractility of patients with pulmonary hypertension secondary to end-stage heart failure. *Am J Cardiol.*82 (6).749–55.(1998)
  
16. Amann-Vesti B, Thalhammer C. Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie. pp. 18–33. Thieme Verlag, 2015.
  
17. Douwes JM, Roofthoof MT, Bartelds B, Talsma MD, Hillege HL, Berger RM: Pulsatile haemodynamic parameters are predictors of survival in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 168 (2).1370–1377. (2013)
  
18. Frank O : Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zeitschrift für Biologie.* 37. 483–526. (1899)
  
19. Souza R: Assessment of compliance in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* . 29. 1603–1604. (2008)
  
20. Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N: Total arterial inertance as fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol.* 276. H81–H88. (1999)
  
21. Randall OS, van den Bos GC, Westerhof N: Systemic compliance: does it play a role in the genesis of essential hypertension? *Cardiovascular Res* . 18. 455–462. (1984)
  
22. Ioannou CV, Morel DR, Katsamouris AN, Katranitsa S, Startchik I, Kalangos A, Westerhof N., Stergiopoulos N: Left ventricular hypertrophy induced by reduced aortic compliance. *J Vasc Res* .46. 417–25.(2009)
  
23. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM : The Right Ventricle in Pulmonary Hypertension . *JACC* 62 (25).D22–33.(2013)

24. Sajan I, Manlhiot C, Reyes J, McCrindle BW, Humpl T, Friedberg MK: Pulmonary arterial capacitance in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: relation to pulmonary vascular resistance, exercise capacity, and survival. *Am Heart J*.162 (3).562–568. (2011)
25. Kossaify A: Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the “Right Way” to Explore the Forgotten Chamber. *Clin Med Insights Cardiol*. 9. 65–75.(2015)
26. Tenderich G, Koerner MM, Stuetgen B, Hornik L, Mirow N, Morshuis M, Mannebach H, Minami K, Koerfer R : Does preexisting elevated pulmonary vascular resistance (transpulmonary gradient > 15 mm Hg or > 5 wood) predict early and long -term results after orthotopic heart transplantation? *Transplant Proc* .4: 1130–1131.(1998)
27. Bundesärztekammer: Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz-und Herz-Lungen-Transplantation.. [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/Herz-Lunge\\_09122013.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Herz-Lunge_09122013.pdf).( 2013)
28. Bshouty Z: Vascular compromise and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: Model predictions. *Can Respir J* . 19 (3). 209–215.(2012)
29. Wasserman K, Bottler J, Van Kessel A: Factors affecting the pulmonary capillary flow pulse in man. *J Appl Physiol* . 21. 890-900.(1966)
30. Tedford, RJ: Determinants of right ventricular afterload (2013 Grover Conference series). *Pulm. Circ*. 4.211–219.( 2014)
31. Sniderman AD, Fitchett DH: Vasodilators and pulmonary arterial hypertension: the paradox of therapeutic success and clinical failure. *Int J Cardiol* .20.173–181.(1988)
32. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA: Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*.62.105–1116.( 1980)
33. Vonk Noordegraaf A, Haddad F, Bogaard HJ, Hassoun PM: Noninvasive imaging in the assessment of the cardiopulmonary vascular unit. *Circulation*. 131(10). 899–913. (2015)
34. Badano LP, Gingham C, Easaw J, Muraru D, Grillo MT, Lancellotti P, Pinamonti B, Coghlan G, Marra MP, Popescu BA, De Vita S : Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *European Journal of Echocardiography*.11. 27–37.(2010).

35. Lee N, Taylor MD, Banerjee RK: Right ventricle-pulmonary circulation dysfunction: a review of energy-based. approach . *Bio Medical Engineering On Line*. 14. S8.(2015)
36. Brittain EL, Hemnes AR, Keebler M, Lawson M, Byrd BF 3d. ,DiSalvo T: Right ventricular plasticity and functional imaging. *Pulm Circ*. 2 (3). 309–326.(2012).
37. Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR: Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* .13.194–204.(2000).
38. Li M, Scott DE, Shandas R, Stenmark KR, Tan W: High pulsatility flow induces adhesion molecule and cytokine mRNA expression in distal pulmonary artery endothelial cells. *AnnBiomed Eng*. 37 (6).1082–1092. (2009)
39. Hine R: Right Ventricular Function and Failure: A Review. *The Yale Journal Of Biology and Medicine*.64 . 295–307.(1991)
40. Bellofiore A, Chesler NC: Methods for measuring right ventricular function and hemodynamic coupling with the pulmonary vasculature. *Ann Biomed Eng*. 41(7). 1384–1398. (2013)
41. Monroe RG, Gamble WJ, LaFarge CG, Kumar AE, Stark J, Sanders GL, Phornphutkul C, Davis M : The Anrep effect reconsidered. *J Clin Invest*. 51.2573–2583. (1972).
42. Bristow MR, Zisman LS, Lowes BD, Abraham WT, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF, Lynch DM, Quaipe RA: The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest*. 114.101-106.(1998).
43. Quaipe RA, Chen MY, Lynch D, Badesch DB, Groves BM, Wolfel E, Robertson AD, Bristow MR, Voelkel NF: Importance of right ventricular end-systolic regional wall stress in idiopathic pulmonary hypertension: a new method for estimation of right ventricular wall stress. *Eur J Med Res*.11.214–220.(2006).
44. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P: Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 64 (1).41–51. (2014)
45. Wong YY, Ruiter G, Lubberink M, Raijmakers PG, Knaapen P, Marcus JT, Boonstra A, Lammertsma AA, Westerhof N, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A: Right ventricular failure in idiopathic pulmonary arterial hypertension is associated with inefficient myocardial oxygen utilization. *Circ Heart Fail*. 4. 700–706.(2011)

46. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, Houston T, Champion HC, Lechtzin N, Wigley FM, Girgis RE, Hassoun PM: Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 182 (2). 252–60. (2010)
47. Watts JA, Marchick MR, Kline JA: Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail.* 16.250–259. (2010).
48. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, St Aubin C, Webster L, Rebeyka IM, Ross DB, Light PE, Dyck JR, Michelakis ED: Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation.* 116.238–248.(2007)
49. Pasipoularides A: Right and left ventricular diastolic pressure-volume relation: a comprehensive review.*J Cardiovasc Transl Res.* 6 (2). 239–252.(2013)
50. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero ML: Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* .89.1733–1744.(1994)
51. Naeije R, Brimiouille S, Dewachter L: Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ.* 4 (3).395–406.(2014)
52. Vonk Noordegraaf A, Westerhof N: Describing right ventricular function. *Eur Respir J.* 41(6).1419–1423. (2013)
53. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K: Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine left ventricle. *Am. J. Physiol* .14.773–780. (1983)
54. Fesler P, Pagnamenta A, Rondelet B, Kerbaul F, Naeije R : Effects of sildenafil on hypoxic pulmonary vascular function in dogs. *J Appl Physiol* .101(4).1085–1090.(2006)
55. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, Deible C, Kosaraju V, Bunner C, Mathier MA, Lacomis J, Champion HC, Simon MA: RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart.* 101(1).37–43.(2015)
56. Michelfelder EC, Vermilion RP, Ludomirsky A, Beekman RH, Lloyd TR: Comparison of simultaneous Doppler- and catheter-derived right ventricular dP/dt in hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol.* 77 (2). 212–4.(1996)



57. Singbal Y, Vollbon W, Huynh LT, Wang WY, Ng AC, Wahi S: Exploring Noninvasive Tricuspid dP/dt as a Marker of Right Ventricular Function. *Echocardiography*. 32 (9).1347–1351.(2015)
58. Sade LE, Ozin B, Ulus T, Açikel S, Pirat B, Bilgi M, Uluçam M, Müderrisoğlu H: Right ventricular contractile reserve in mitral stenosis: implications on hemodynamic burden and clinical outcome. *Int J Cardiol*. 135 (2).193–201. (2009)
59. Demirkol S, Unlü M, Arslan Z, Baysan O, Balta S, Kurt IH, Küçük U, Celik T: Assessment of right ventricular systolic function with dP/dt in healthy subjects: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 13(2).103–107.(2013)
60. Ameloot K, Palmers PJ, Vande Bruaene A, Gerits A, Budts W, Voigt JU, Delcroix M : Clinical value of echocardiographic Doppler-derived right ventricular dp/dt in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 15(12).1411–1419. (2014)
61. Harada Y, Sugawara M, Beppu T, Higashidate M, Nakata S, Imai Y: Principle of a noninvasive method of measuring Max(dP/dt) of the left ventricle: theory and experiments. *Heart Vessels*. 3(1).25–32.(1987)
62. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D : Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 27. 2588–2605.(2006)
63. Lee HY, Oh BH: Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 74(11).2257–62.(2010).
64. Vennin S, Mayer A, Li Y, Fok H, Clapp B, Alastruey J, Chowienzyk P: Noninvasive calculation of the aortic blood pressure waveform from the flow velocity waveform: a proof of concept. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 309(5). 969–976.(2015)
65. Lammers S, Scott D, Hunter K, Tan W, Shandas R, Stenmark KR: Mechanics and Function of the Pulmonary Vasculature: Implications for Pulmonary Vascular Disease and Right Ventricular Function. *Compr Physiol*. 2 (1).295–319.(2012)
66. Hunter KS, Albiez JA, Lee PF, Lanning CJ, Lammers SR, Hofmeister SH, Kao PH, Qi H, Stenmark KR, Shandas R: In-vivo measurement of proximal pulmonary artery elastic modulus in the neonatal calf model of pulmonary hypertension: Development and ex-vivo validation. *J Appl Physiol*. 108(4). 968–975.(2010)
67. Tartièrè JM, Tabet JY, Logeart D, Tartièrè-Kesri L, Beauvais F, Chavelas C, Cohen Solal A: Noninvasively determined radial dP/dt is a predictor of mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 155 (4).758–63.(2008)

68. Zeydabadijad M. Echokardiographie des Rechten Herzens. pp. 28–62. . Thieme Verlag 2006
69. Paul R. : Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* . 174. 1034–1041.(2006)
70. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, Mondillo S: Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance.*Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 16 (1).47–52. (2015)
- 71.Holley AB, Cheatham JG, Jackson JL, Moores LK, Villines TC: Novel quantitative echocardiographic parameters in acute PE.*J Thromb Thrombolysis*. 28 (4). 506–12. (2009)
- 72.Alberto M : Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*. 195 .19–26.(2015)
73. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD: Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*. 24 (5).452–456.(2007)
74. Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H et al : Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* .54.1971–1981.(2009)
75. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ : Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*.117(23).3010–3019.(2008)
76. Freeman GL, Colston JT: Role of ventriculovascular coupling in cardiac response to increased contractility in closed-chest dogs. *J Clin Invest*.86 (4).1278–1284.(1990)
77. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ: Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet*.358.1119–1123.(2001)
78. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 371.2093–2100. (2008)

79. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* .346.896–903. (2002)
80. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Koliakos G, Sfetsios T, Dimitroula H, Settas L: N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biochemical marker in the evaluation of bosentan treatment in systemic-sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol*. 27 (5).655–658.(2008)
81. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 127.809–818.(2013)
82. Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, Chan M, Beardsworth A, Barst RJ. PHIRST Study Group: Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *Am Coll Cardiol*. 60 (8).768–74.(2012)
83. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ: Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* .119.2894–2903.(2009)
84. Sagawa K: The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation*. 63.1223–1227.(1981)
85. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* . 369.330–340. (2013)
86. Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, Weimann G, Grimminger F: Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J*. 36 (4).792–799. (2010)
87. Semen K, Yelisyeyeva O, Jarocka-Karpowicz I, Kaminsky D, Solovey L, Skrzydlewska E, Yavorskyi O : Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: Evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability. *Redox Biol*. 7. 48–57.(2016)
88. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyrna M, Simonneau G: The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* .353.2148–2157. (2005)

89. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ: Treprostinil Study Group : Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.*165 (6).800–804.(2002)
90. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ: Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.* 28 (6).1195–1203.(2006)
91. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W : Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 55 (18).1915–1922.(2010)
92. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W: Aerosolized Iloprost Randomized Study Group..Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.*347(5).322–329. (2002)
93. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW: Primary Pulmonary Hypertension Study Group.. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 334(5). 296–301.(1996)
94. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y :Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology.* 120(3).157–65.(2011)
95. Fox BD, Shimony A, Langleben D :Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.*108(8).1177–1182.(2011)
96. YapLB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM: The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem.* 37(10). 847–856.(2004)
97. Simeoni S, Lippi G, Puccetti A, Montagnana M, Tinazzi E, Prati D, Corrocher R, Lunardi C: N-terminal pro-BNP in sclerodermic patients on bosentan therapy for PAH. *Rheumatol Int.*28 (7).657–660.(2008)

98. Goto K, Arai M, Watanabe A, Hasegawa A, Nakano A, Kurabayashi M: Utility of echocardiography versus BNP level for the prediction of pulmonary arterial pressure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J.* 51(5).343–347 (2010)
99. Schuurin MJ, van Riel AC, Vis JC, Duffels MG, van Dijk AP, de Bruin-Bon RH, Zwinderman AH, Mulder BJ, Bouma BJ :New predictors of mortality in adults with congenital heart disease and pulmonary hypertension: Midterm outcome of a prospective study.*Int J Cardiol.* 181.270–276. (2015)
100. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G: Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.*34 (6).1219–1263. (2009)
101. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, Krichman A, Liou TG, Raskob GE, Wason P, Feldkircher K, Turner M, McGoon MD: The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest.* 139(1).128–137. (2011)
102. Okumura K, Kato H, Honjo O, Breitling S, Kuebler WM, Sun M, Friedberg MK: Carvedilol improves biventricular fibrosis and function in experimental pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl).* 93(6).663–674.(2015)
103. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA: The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 186(5).428–433. (2012)
104. Chung CS, Strunc A, Oliver R, Kovács SJ:Diastolic ventricular-vascular stiffness and relaxation relation: elucidation of coupling via pressure phase plane-derived indexes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 291(5).2415–2423.(2006)
105. Hubbard JW, Cox RH, Sanders BJ, Lawler JE: Changes in cardiac output and vascular resistance during behavioral stress in the rat. *Am J Physiol.* 251.82–90.(1986)
106. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, Decante B, Denault AY, Wu J, Hervé P, Humbert M, Darteville P, Verhoye JP, Mercier O, Fadel E: Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload.*European Heart Journal-Cardiovascular Imaging.*14.1140–1149.(2013)
107. Guazzi M, Naeije R, Arena R, Corrà U, Ghio S, Forfia P, Rossi A, Cahalin LP, Bandera F, Temporelli P: Echocardiography of Right Ventriculoarterial Coupling Combined With

Cardiopulmonary Exercise Testing to Predict Outcome in Heart Failure. *Chest*. 148 (1). 226–234. (2015)

108. Haddad F, Spruijt OA, Denault AY, Mercier O, Brunner N, Furman D, Fadel E, Bogaard HJ, Schnittger I, Vrtovec B, Wu JC, de Jesus Perez V, Vonk-Noordegraaf A, Zamanian RT: Right Heart Score for Predicting Outcome in Idiopathic, Familial or Drug- and Toxin-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 8(6).627–638. (2015)

109. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P: Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol*. 159.882-890. (2004)

## 7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Schmeißer, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Herrn Dr. med. Ulrich Krüger danke ich besonders für die Betreuung und ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Dr. Wolf danke ich für die zielgerichtete statistische Betreuung meiner Arbeit. Seine wertvollen Anregungen und Ratschläge habe ich immer geschätzt.

Bei meiner Familie möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

## 8 EHRENERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**„Pathophysiologische und prognostische Bedeutung der  
Druckanstiegsgeschwindigkeit der Pulmonarterie (dP/dt mean PA) bei  
Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie“**

in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. A. Schmeißer ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 18.01.2018

(Theodoros Sinanis)



## 9 DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES

### Schulbildung:

1990 - 1996	Grundschule in Chania, Kreta, Griechenland
1996 - 1999	Gymnasium in Chania, Kreta, Griechenland
1999 - 2002	3. Griechisches Lyzeum, Chania, Kreta, Griechenland
2002	Apolyterium (entspricht dem deutschen Abitur)

### Hochschulstudium:

2002 - 2008	Studium der Humanmedizin, Kapodistrias Universität Athen, Griechenland
-------------	---

### Staatsexamina:

06/2008	Griechisches Diplom der Medizin
04/2009	Anerkennung der Approbation als Arzt in Deutschland

### Forschung und Lehre:

10/2013	Poster PH-DACH Herbstsymposium Individuelles Gehbandergospirometrie-Protokoll für PAH- Patienten mit stark eingeschränkter Leistungsfähigkeit
---------	---

### Publikationen

1. Sinanis T., Krüger U., Schöls WH. Platypnea orthodeoxea in a Patient with PAH. J Med Cases. 2017;8(6):187-190. doi: <https://doi.org/10.14740/jmc2840e>

### Berufserfahrung:

05/2009-10/2010	Assistenzarzt, Klinik für Innere Medizin, Klinikum Landau a.d. Isar
10/2010-06/2011	Assistenzarzt, Klinik für Innere Medizin, ev. Klinikum Duisburg
06/2011-04/2017	Assistenzarzt, Klinik für Kardiologie, Herzzentrum Duisburg
11/2015	Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie
05/2017 bis heute	Oberarzt, Klinik für Kardiologie, St. Marienhospital Hamm

### Fort-/Weiterbildungen:

09/2009	Sonographie Grundkurs, München
06/2010	Echokardiographie und Dopplersonographie Grundkurs, Berlin

03/2011	Kompaktkurs Intensivmedizin, Bad Segeberg
11/2012	Sachkunde der Herzschrittmacher-Therapie, Ratingen
03/2015	Echokardiographie und Dopplersonographie Aufbaukurs, Berlin
05/2016	Farbduplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße
09/2016	Sachkunde der ICD-Therapie, Köln

**Fortbildungen als Referent:**

10/2013	Poster PH-DACH Herbstsymposium Individuelles Gehbandergospirometrie-Protokoll für PAH-Patienten mit stark eingeschränkter Leistungsfähigkeit
04/2015	Rechtsherzkatheter bei pulmonaler Hypertonie, Duisburg
04/2016	Rechtsherzkatheter bei pulmonaler Hypertonie, Duisburg

**Kenntnisse:**

Sprache:	Deutsch (C1-Zertifikat), Griechisch (Muttersprache), Englisch (C2-Zertifikat), Französisch
EDV:	MS Office- und Internet-Kenntnisse

Hamm, 18.01.2018

Theodoros Sinanis

## 10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich zwischen einer gesunden Pulmonalarterie, einer Vasokonstriktion und einer Pulmonalarterie mit fortgeschrittenem Remodeling	10
Abbildung 2: Druck-Volumen-Beziehung und Beispiele der Reaktion zur Compliance.	11
Abbildung 3: Vergleich zwischen dem Windkessel-Phänomen im kardiovaskulären System und dem Windkessel der Feuerwehr.	12
Abbildung 4: Beziehung der Compliance der Pulmonalarterie und des PVR	14
Abbildung 5: Darstellung des rechten Ventrikels (RV) im MRT und im TTE .	16
Abbildung 6: Graphische Darstellung des normalen RV und des RV mit PAH .	18
Abbildung 7: PV-Loop mit Berechnung der Ees und der Ea.	20
Abbildung 8: Darstellung der echokardiographischen Bestimmung der TAPSE, der Abschätzung des systolischen PA-Drucks durch die max. Geschwindigkeit der Regurgitation der TK und der RV-FAC	33
Abbildung 9: Graphische Darstellung einer Berechnung des $dp/dt$ mean PA aus einer Druckkurve der Rechtsherzkatheteruntersuchung	35
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Selektion der Patienten für die weitere statistische Analyse.	38
Abbildung 11: Graphische Darstellung des Zusammenhangs des $dp/dt$ mean PA und der Compliance der Pulmonalarterie, des PVR und des PA s.	44
Abbildung 12: Graphische Darstellung des Zusammenhangs des pulmonal vaskulären Widerstands und der Compliance der Pulmonalarterie	46
Abbildung 13: Graphische Darstellung des Zusammenhangs des $dp/dt$ mean PA und des $dp/dt$ mean RV und der RV-Flächen-EF	49
Abbildung 14: Effektivität der PAH-Therapie bei Patienten mit PAH der Nizza-Gruppe 1.	54
Abbildung 15: Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des 6MGT.	57
Abbildung 16: Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des NT-proBNP.	59
Abbildung 17: Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des Kombinationsendpunktes.	61
Tabelle 1: Diagnose der pulmonalen Hypertonie und hämodynamische Klassifikation	5
Tabelle 2. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft der Kardiologie, 2015	6
Tabelle 3: Differenzierung der Studienkohorte anhand der Nizza-Klassifikation.	38
Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Studienpopulation	39
Tabelle 5: Klassifikation der Studienkohorte anhand der WHO-Klassifikation	39

Tabelle 6: Häufigste Begleiterkrankungen bei den Patienten der Nizza-Gruppe 1	40
Tabelle 7: Ätiologie der PAH bei den Patienten der Nizza-Gruppe 1.	41
Tabelle 8: Medikation der Patientenkohorte.	42
Tabelle 9: Bivariate Analyse der vaskulären Parameter der PA mit dP/dt mean PA.	44
Tabelle 10: Multivariate Analyse der vaskulären Parameter der PA mit dP/dt mean PA.	47
Tabelle 11: Bivariate Analyse der rechtsventrikulären Parameter und des dP/dt mean PA.	49
Tabelle 12: Multivariate Analyse der rechtsventrikulären Parameter und des dP/dt mean PA.	51
Tabelle 13: Klinische Faktoren und statistischer Zusammenhang mit dP/dt mean PA	53
Tabelle 14: Klinische Parameter im Zeitverlauf.	54
Tabelle 15: Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des 6MGT.	56
Tabelle 16: Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des NT-proBN.	58
Tabelle 17: Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des Kombinationsendpunktes.	60

## 11 ANLAGE

### 11. 1 ROC-Analyse

#### 11.1.1 ROC-Analyse der Veränderungen des 6-Minuten-Gehtests

**Tabelle A:** Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des 6MGT. AUC = area under the curve, 95 % lower und 95 % upper =Unter- und Obergrenzen der 95 %-Konfidenzintervalle. Einheiten in Klammern. N= 115 Patienten.

Parameter	AUC	95% lower	95% upper	Cutt off (Einheiten)	Sensitivität	Spezifität
<b>PVR</b>	0,69	0,59	0,79	4,3 (W.E.)	0,75	0,54
<b>RVs</b>	0,68	0,57	0,78	49,5(mmHg)	0,71	0,54
<b>dP/dt RV</b>	0,66	0,56	0,76	217(mmHg/s.)	0,69	0,54
<b>dP/dt PA</b>	0,66	0,56	0,76	203(mmHg/s.)	0,67	0,56
<b>TKs</b>	0,66	0,54	0,77	51,5 (mmHg)	0,77	0,53
<b>Ea</b>	0,65	0,55	0,75	0,51(mmHg/ml)	0,67	0,54
<b>RV-FAC</b>	0,64	0,52	0,76	36,25 (%)	0,61	0,60
<b>PAs.</b>	0,64	0,53	0,74	51,5(mmHg)	0,71	0,56
<b>PA m</b>	0,63	0,52	0,73	33,5(mmHg)	0,65	0,56
<b>RVd.</b>	0,61	0,51	0,72	2,5(mmHg)	0,58	0,56
<b>PA d</b>	0,60	0,49	0,70	20,5(mmHg)	0,54	0,51
<b>RVendd.</b>	0,60	0,5	0,71	8,5(mmHg)	0,49	0,66
<b>RA</b>	0,56	0,45	0,67	7,5(mmHg)	0,60	0,46
<b>Größe</b>	0,54	0,43	0,65	167,5 (cm)	0,57	0,61
<b>RC time</b>	0,52	0,40	0,63	9,3 (1/Sek.)	0,52	0,61
<b>WHO Kl.</b>	0,51	0,40	0,62	2,75	0,53	0,56
<b>HF</b>	0,51	0,40	0,62	73,5 (Schläge/Min.)	0,54	0,66
<b>Gewicht</b>	0,47	0,36	0,58			
<b>TAPSE</b>	0,46	0,35	0,58			
<b>Alter</b>	0,45	0,34	0,56			
<b>VO<sub>2</sub></b>	0,44	0,30	0,59			
<b>AO-Sätt.</b>	0,44	0,32	0,54			
<b>PETCO<sub>2</sub></b>	0,43	0,29	0,62			
<b>PC</b>	0,43	0,32	0,54			
<b>PA-Sätt.</b>	0,42	0,31	0,53			
<b>RA-Sätt.</b>	0,39	0,28	0,51			
<b>SV</b>	0,38	0,27	0,48			
<b>VO<sub>2</sub> soll</b>	0,37	0,23	0,51			
<b>MvO<sub>2</sub></b>	0,37	0,27	0,49			
<b>C PA</b>	0,34	0,24	0,44			

### 11.1.2 ROC-Analyse der Veränderungen des NT-proBNP

**Tabelle B:** Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des NT-proBNP

AUC = area under the curve, 95 % lower und 95 % upper = 95 %-Konfidenzintervalle.

Einheiten in Klammern. N= 142 Patienten.

Parameter	AUC	95% lower	95% upper	Cutt off (Einheiten)	Sensitivität	Spezifität
dP/dt PA	0,68	0,59	0,77	209 (mmHg/s.)	0,62	0,66
RV s.	0,67	0,58	0,76	49,5 (mmHg)	0,69	0,57
dP/dt RV	0,66	0,57	0,75	213(mmHg/s.)	0,64	0,54
RV-FAC	0,65	0,54	0,75	36,25 (%)	0,62	0,65
PVR	0,65	0,56	0,74	4,7 (W.E.)	0,62	0,56
PA m	0,64	0,55	0,73	32,5(mmHg)	0,63	0,56
PA s	0,64	0,55	0,73	52,5(mmHg)	0,63	0,59
Ea	0,61	0,52	0,71	0,51(mmHg/ml)	0,64	0,54
PA d	0,60	0,50	0,69	20,5(mmHg)	0,54	0,62
HF	0,55	0,46	0,65	71,5(Schläge/Min.)	0,59	0,47
TK s	0,54	0,44	0,65	55,5(mmHg)	0,57	0,54
RC time	0,54	0,44	0,63	8,8(1/Sek.)	0,64	0,45
RA	0,52	0,43	0,62	7,5(mmHg)	0,59	0,43
Größe	0,52	0,42	0,61	163,5(cm)	0,64	0,38
TAPSE	0,51	0,41	0,61	16,5 (mm)	0,53	0,43
RV endd.	0,49	0,39	0,58			
Gewicht	0,47	0,37	0,56			
WHO Kl.	0,46	0,36	0,56			
VO <sub>2</sub>	0,45	0,33	0,58			
SV	0,45	0,36	0,55			
RV d.	0,44	0,34	0,54			
AO-Sätt.	0,41	0,32	0,51			
PETCO <sub>2</sub>	0,41	0,25	0,58			
PC	0,40	0,29	0,50			
Alter	0,39	0,30	0,48			
C PA	0,39	0,29	0,48			
MvO <sub>2</sub>	0,39	0,30	0,48			
VO <sub>2</sub> soll	0,38	0,26	0,49			
RA-Sätt.	0,37	0,27	0,46			
PA-Sätt.	0,34	0,25	0,43			

### 11.1.3 ROC-Analyse der Veränderungen des Kombinationsendpunktes

**Tabelle C** : Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich des Kombinationsendpunktes

AUC = area under the curve, 95 % lower und 95 % upper = 95 %-Konfidenzintervalle.

Einheiten in Klammern. N = 115 Patienten

Parameter	AUC	95% lower	95% upper	Cutt off (Einheiten)	Sensitivität	Spezifität
<b>dP/dt PA</b>	0,73	0,63	0,82	204 (mmHg/s.)	0,76	0,56
<b>dP/dt RV</b>	0,72	0,62	0,81	228(mmHg/s.)	0,73	0,59
<b>RV s.</b>	0,70	0,61	0,80	50,5(mmHg)	0,74	0,57
<b>PVR</b>	0,68	0,58	0,78	5,1(W.E.)	0,65	0,57
<b>PA s.</b>	0,68	0,58	0,78	52,5(mmHg)	0,76	0,52
<b>RV-FAC</b>	0,68	0,57	0,79	36,25(%)	0,71	0,62
<b>PA m.</b>	0,67	0,57	0,77	35,5(mmHg)	0,61	0,59
<b>Ea</b>	0,65	0,55	0,76	0,59(mmHg/ml)	0,63	0,41
<b>PA d.</b>	0,62	0,51	0,72	21,5(mmHg)	0,57	0,62
<b>TKs.</b>	0,59	0,47	0,70	59,5(mmHg)	0,57	0,57
<b>RA</b>	0,56	0,45	0,66	7,5(mmHg)	0,63	0,48
<b>HF</b>	0,56	0,45	0,67	72,5(Schläge/Min.)	0,59	0,57
<b>RV d.</b>	0,55	0,44	0,65	3,5(mmHg)	0,48	0,64
<b>RV endd.</b>	0,55	0,45	0,66	8,5(mmHg)	0,48	0,61
<b>Größe</b>	0,53	0,42	0,63	167,5(cm)	0,52	0,51
<b>TAPSE</b>	0,53	0,42	0,64	17,5(mm)	0,49	0,51
<b>RC time</b>	0,52	0,41	0,62	9,3(1/Sek.)	0,54	0,56
<b>VO<sub>2</sub></b>	0,49	0,35	0,63			
<b>WHO Kl.</b>	0,48	0,38	0,59			
<b>Gewicht</b>	0,47	0,34	0,55			
<b>PETCO<sub>2</sub></b>	0,47	0,29	0,66			
<b>Alter</b>	0,42	0,31	0,53			
<b>SV</b>	0,42	0,31	0,52			
<b>PC</b>	0,41	0,31	0,52			
<b>MvO<sub>2</sub></b>	0,38	0,27	0,48			
<b>PA-Sätt.</b>	0,38	0,27	0,48			
<b>AO-Sätt.</b>	0,39	0,29	0,49			
<b>C PA</b>	0,39	0,23	0,43			
<b>RA-Sätt.</b>	0,37	0,27	0,48			
<b>VO<sub>2</sub> soll</b>	0,36	0,23	0,49			

## 11.2 Odds- Ratio

### 11.2.1 Bivariate Odds Ratio des Kombinationsendpunktes

**Tabelle D :** Bivariate Odds-Ratio der verschiedenen hämodynamischen Parameter mit dem Kombinationsendpunkt. AUC = area under the curve, 95 % lower und 95 % upper = 95 %-Konfidenzintervalle. Einheiten in Klammern. N = 115 Patienten

<b>Kombinationsendpunkt</b>			
<b>Parameter</b>	<b>OR</b>	<b>95%lower</b>	<b>95%upper</b>
<b>Ea</b>	9,47	2,23	39,4
<b>PVR</b>	1,3	1,11	1,47
<b>RV-FAC</b>	1,1	1,02	1,18
<b>RVendd</b>	1,08	0,97	1,21
<b>RA</b>	1,06	0,97	1,16
<b>PAd</b>	1,05	1	1,09
<b>PAm</b>	1,05	1,02	1,09
<b>RV s</b>	1,04	1,02	1,06
<b>TAPSE</b>	1,04	0,97	1,11
<b>PAs</b>	1,03	1,01	1,05
<b>HF</b>	1,02	0,99	1,05
<b>RVd</b>	1,02	0,94	1,1
<b>TKs</b>	1,02	1	1,04
<b>RC time</b>	1,02	0,9	1,16
<b>Größe</b>	1,01	0,97	1,05
<b>dP/dt mean PA</b>	1,01	1,01	1,02
<b>dP/dt mean RV</b>	1,01	1	1,01

### 11.2.2 Multivariate Odds Ratio des Kombinationsendpunktes

**Tabelle E :** Multiariate Odds-Ratio der verschiedenen hämodynamischen Parameter mit dem Kombinationsendpunkt. AUC = area under the curve, 95 % lower und 95 % upper = 95 %-Konfidenzintervalle. Einheiten in Klammern. N = 115 Patienten



<b>Kombinationsendpunkt</b>			
<b>Parameter</b>	<b>OR</b>	<b>95%lower</b>	<b>95%upper</b>
<b>Ea</b>	2,47	0,35	7,44
<b>RVd</b>	1,3	0,99	1,71
<b>RC time</b>	1,13	0,59	2,17
<b>Größe</b>	1,08	0,96	1,2
<b>RV s</b>	1,06	0,94	1,18
<b>PAd</b>	1,06	0,83	1,36
<b>TAPSE</b>	1,05	0,89	1,22
<b>PVR</b>	1,04	0,35	3,05
<b>RA</b>	1,04	0,82	1,32
<b>HF</b>	1,02	0,94	1,12
<b>TKs</b>	1,01	0,98	1,04
<b>dP/dt mean PA</b>	1,01	1	1,04
<b>dP/dt mean RV</b>	1,01	1	1,02
<b>RVendd</b>	0,97	0,68	1,3
<b>PAs</b>	0,97	0,77	1,22
<b>RV-FAC</b>	0,92	0,76	1,01
<b>PAm</b>	0,88	0,61	1,27

