

Aus der Missioklinik im Klinikum Würzburg Mitte
Akademisches Lehrkrankenhaus der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Abteilung für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held

**Charakterisierung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie
als Folge einer Linksherzerkrankung**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Simon Joseph Weiner
aus Bamberg

Würzburg, Mai 2020



Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Wurmb

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 9. November 2020

Der Promovend ist Arzt.

In Dankbarkeit
Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Die Physiologie der Lungenstrombahn	1
1.2	Pulmonale Hypertonie.....	1
1.2.1	Definition und Klassifikation	1
1.2.2	Epidemiologie	3
1.2.3	Diagnostik	4
1.3	Postkapilläre pulmonale Hypertonie.....	6
1.3.1	Definitionen.....	6
1.3.2	Ätiologie.....	7
1.3.3	Pathophysiologie.....	8
1.4	Linksherzerkrankungen.....	9
1.4.1	Überblick.....	9
1.4.2	Systolische Herzinsuffizienz	10
1.4.3	Diastolische Herzinsuffizienz	10
1.4.4	Herzinsuffizienz mit mild eingeschränkter Ejektionsfraktion.....	11
1.4.5	Erkrankungen der linksseitigen Herzklappen.....	11
1.5	Therapieoptionen bei pulmonaler Hypertonie	12
1.5.1	Therapeutische Grundüberlegungen	12
1.5.2	Therapie der Grunderkrankung.....	13
1.5.3	Spezifische Therapie bei pulmonal-arterieller Hypertonie.....	15
1.5.4	Therapieoptionen bei postkapillärer pulmonaler Hypertonie	16
1.6	Aktuelle Bedeutung und ökonomische Überlegungen zur PH.....	17
1.7	Fragestellung dieser Arbeit	19
2.	Material und Methoden.....	20
2.1	Praktische Durchführung.....	20
2.1.1	Stellungnahme der Ethik-Kommission	20
2.1.2	Praktisches Vorgehen.....	20
2.1.3	Einschlusskriterien.....	20
2.1.4	Ausschlusskriterien	21
2.1.5	Auswahl des analysierten Patientenkollektivs.....	21
2.1.6	Auswahl einer Kontrollgruppe	21
2.1.7	Standardisierung bei der Datenerfassung.....	21
2.1.8	Zeitlicher Rahmen.....	22
2.2	Gesammelte Parameter und Untersuchungsdaten	22
2.2.1	Anamnestische Angaben	22
2.2.2	6-Minuten-Gehtest.....	22

2.2.3	Echokardiographie.....	23
2.2.4	Spiroergometrie	23
2.2.5	Rechtsherzkatheter.....	24
2.2.6	Laborwerte.....	24
2.3	Statistische Auswertung.....	24
2.3.1	Vergleich zwischen zwei Kollektiven.....	24
2.3.2	Statistische Methoden.....	25
3.	Ergebnisse	26
3.1	Charakterisierung der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie.....	26
3.1.1	Anthropometrie, WHO-Funktionsklasse und Komorbiditäten.....	26
3.1.2	Hämodynamik.....	28
3.1.3	Leistungsfähigkeit und maximale Sauerstoffaufnahme.....	29
3.1.4	Echokardiographische Messparameter.....	29
3.1.5	NT-pro-BNP	30
3.2	Vergleich der pc-PH-Patienten mit einer Kontrollgruppe von Patienten mit Linksherzerkrankung, aber ohne PH (LHDoPH).....	31
3.3	Unterteilung des pc-PH Kollektivs in eine isolierte und eine kombinierte Form der postkapillären PH	34
3.3.1	Häufigkeit von Ipc-PH und Cpc-PH.....	34
3.3.2	Vergleich der Ipc-PH und Cpc-PH Gruppe	34
3.4	Ätiologie der postkapillären PH	39
3.5	Subgruppenanalysen	40
3.5.1	pc-PH infolge HFrEF	40
3.5.2	pc-PH infolge HFpEF	41
3.5.3	pc-PH infolge eines Klappenvitiums.....	44
3.6	Datenanalyse und Charakterisierung der postkapillären PH gemäß aktueller Empfehlung der WHO-Weltkonferenz 2018.....	47
3.6.1	Aktualisierter Grenzwert des mittleren Pulmonalarteriendruckes.....	47
3.6.2	Aktualisierte Definitionskriterien für Ipc-PH und Cpc-PH	47
3.6.3	Ergebnisse der Datenauswertung anhand der aktualisierten Empfehlungen der WHO-Weltkonferenz 2018	50
3.7	Eingeleitete Therapie	51
3.7.1	Übersicht über die Therapie.....	51
3.7.2	Operative Therapie des ursächlichen Klappenvitiums	51
3.7.3	PH-spezifische Therapie.....	52
3.8	Follow Up Daten	54
3.8.1	Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke.....	54
3.8.2	Veränderung der Ejektionsfraktion.....	56
3.8.3	Veränderung des Parameters E/E'	58

3.8.4	Veränderung der Fläche des rechten Vorhofs	59
3.8.5	Veränderung der Fläche des linken Vorhofs.....	61
3.8.6	Veränderung des Quotienten RA/LA.....	62
4.	Diskussion.....	64
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	64
4.1.1	Charakteristika der PH 2 - Patienten.....	64
4.1.2	Vergleich mit der Kontrollgruppe.....	64
4.1.3	Ipc-PH und Cpc-PH	66
4.1.4	Non-valvuläre Herzinsuffizienz.....	68
4.1.5	Klappenvitien	69
4.1.6	Subgruppenanalysen	70
4.1.7	Phänotypisierung der PH 2 - Patienten.....	71
4.1.8	Pathophysiologie der postkapillären PH	73
4.1.9	Therapie und Krankheitsmanagement.....	74
4.1.10	Beobachtungen bei Wiedervorstellung	77
4.2	Diskussion und Kritik der Methodik	80
4.2.1	Gewähltes Studiendesign und Datenakquisition	80
4.2.2	Methodische Limitationen	81
5.	Zusammenfassung.....	84
6.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	86
7.	Tabellenverzeichnis	89
8.	Abbildungsverzeichnis.....	92
9.	Literaturverzeichnis	93
10.	Anhang.....	108
10.1	Charakterisierung der postkapillären PH nach der aktualisierten WHO-Empfehlung der PH-Weltkonferenz 2018	108
10.2	Subgruppenanalysen der postkapillären PH nach der aktualisierten WHO-Empfehlung der PH-Weltkonferenz 2018	112

1. Einleitung

1.1 Die Physiologie der Lungenstrombahn

Der Blutfluss im Lungenkreislauf führt vom rechten Ventrikel des Herzens über den Truncus pulmonalis in die Pulmonalarterienhauptstämme und die sich zunehmend verzweigenden Arterien der pulmonalen Strombahn. Während die anderen Stromgebiete im menschlichen Körper Arteriolen mit dicken Schichten glatter Muskelzellen als Widerstandsgefäße aufweisen, findet man in der Lunge Arteriolen ohne diese Muskelschicht [82]. Daneben sind sowohl der Perfusionswiderstand als auch der Blutdruck in den Pulmonalgefäßen deutlich geringer als im großen Körperkreislauf. Untersuchungen von Kovacs et al. 2009 nennen als Wert für den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) $14 \pm 3,3$ mmHg [65]. Der mPAP zeigt unter physiologischen Verhältnissen nur geringe Schwankungen und ist weitgehend unabhängig von Alter, Geschlecht und Herkunft einer Person oder Körperposition bei Messung [65].

Allerdings gibt es Erkrankungen, die zu einem Anstieg des Blutdrucks im Lungenkreislauf führen. Diese Erkrankungen können verschiedene Ursachen haben und sind unter dem Begriff pulmonale Hypertonie zusammengefasst. Gemäß Definition spricht man seit dem 01.01.2019 von pulmonaler Hypertonie, wenn der pulmonalarterielle Mitteldruck in Ruhe 21 mmHg oder mehr beträgt [37, 112]. Der zuvor über Jahrzehnte gültige Grenzwert lag bei 25 mmHg [35].

1.2 Pulmonale Hypertonie

1.2.1 Definition und Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie ist eine Erkrankung der Lungengefäße und wird über einen erhöhten Blutdruck im Lungenkreislauf definiert.

Eine erste Fallbeschreibung dieses Krankheitsbildes wurde im Jahr 1865 unter dem Begriff „Endarteriitis pulmonalis deformans“ von Julius Klob in Wien publiziert [64]. Auf dessen Arbeit bezog sich im Jahr 1891 Ernst von Romberg mit seiner Beschreibung

1. Einleitung

des Krankheitsbildes bei einem jungen Mann in Leipzig [99]. Paul Wood verwendete 1958 in London erstmals den Begriff „Primäre Pulmonale Hypertonie“ [126].

Bis heute wurden insgesamt sechs WHO Konferenzen zur pulmonalen Hypertonie abgehalten. Bereits bei der ersten in Genf (1973) definierte man das Krankheitsbild als Vorliegen eines pulmonalen arteriellen Mitteldrucks von über 25 mmHg [49]. Die zweite WHO Konferenz 1998 in Evian führte den Begriff *pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)* ein [98]. Über die dritte (2003 in Venedig) und vierte (2008 in Dana Point) WHO Konferenz wurde die Einteilung der PH entwickelt und ausgebaut. Die fünfte WHO Konferenz zur pulmonalen Hypertonie in Nizza (2013) führte schließlich zur Nizza-Klassifikation [111], welche bei der sechsten WHO Konferenz 2018 (ebenfalls in Nizza) weiter angepasst wurde [37]. Die wichtigste Neuerung der sechsten WHO Konferenz war allerdings, dass zum 01.01.2019 der Grenzwert der pulmonalen Hypertonie auf mPAP 21 mmHg abgesenkt wurde [37].

Unterschieden werden nach Nizza-Klassifikation insgesamt 5 Gruppen der pulmonalen Hypertonie, die in Tabelle 1 dargestellt sind [112].

Tabelle 1: Hauptgruppen der pulmonalen Hypertonie, basierend auf der Nizza-Klassifikation von 2018 [112]

- 1. Pulmonal-Arterielle Hypertonie (PAH)**
- 2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen**
- 3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie**
- 4. Pulmonale Hypertonie durch Pulmonalarterienverengungen**
- 5. Pulmonale Hypertonie unklarer und/oder multifaktorieller Genese**

Diese grobe Einteilung der Nizza-Klassifikation gibt schon einen guten Überblick über die Möglichkeiten der Entstehung eines pulmonalen Hypertonus anhand des Ursprungsortes [111]. Eine pulmonale Hypertonie der Gruppe 1 oder pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine Erkrankung, die primär von den Arterien der Lungenstrombahn ausgeht [29]. Diese ist abzugrenzen von einer PH der Gruppe 2, der eine Linksherzerkrankung zugrunde liegt [111]. Dabei handelt es sich hämodynamisch immer um eine postkapilläre pulmonale Hypertonie (pc-PH), der Ursprungsort des Lungenhochrucks liegt im linken Herzen, also hinter dem

1. Einleitung

Kapillarnetz der Lungenstrombahn [28]. Eine PH der Gruppe 3 entsteht als Folge einer Lungenerkrankung, Hypoxie oder dem Aufenthalt in großer Höhe [109]. Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) sind hierfür Beispiele. Als eine PH der Gruppe 4 bezeichnet man eine chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) [111]. Eine Lungenembolie ist meist der Auslöser dieses Krankheitsbildes, die PH entsteht in der Folge durch einen chronifizierten Verschluss von Lungengefäßen durch Blutgerinnsel und eine konsekutive bindegewebige Umwandlung [73]. Unter Gruppe 5 werden schließlich verschiedene Entitäten zusammengefasst, zum Teil ist der genaue Mechanismus hinter diesen Formen auch noch unbekannt [111]. Beispiele für eine PH der Gruppe 5 sind PH - Erkrankungen als Folge einer hämatologischen Grunderkrankung.

1.2.2 Epidemiologie

Es ist nicht bekannt, wie häufig eine pulmonale Hypertonie tatsächlich auftritt. Die Größenordnung der Inzidenz- und Prävalenzzahlen kann nur anhand ausgewerteter Registerdaten abgeschätzt werden.

Am umfassendsten ist die epidemiologische Datenlage zur PAH, also der PH Gruppe 1 nach Nizza-Klassifikation. McGoan et al. 2013 liefern hierzu eine Übersicht über vorhandene Registerdaten bezüglich Prävalenz und Inzidenz [72]. Humbert et al. 2006 stützen sich auf Daten eines nationalen französischen Registers und schätzen die Prävalenz der PAH auf 15,0 / 1 Mio. und die jährliche Inzidenz auf 2,4 / 1 Mio. der Erwachsenen [58]. In Schottland wird eine jährliche Inzidenz der PAH von Peacock et al. 2007 auf 7,1 / 1 Mio. geschätzt [89]. Ling et al. 2012 beziffern die Inzidenz der PAH in Großbritannien mit 1,1 / 1 Mio. und die Prävalenz mit 6,6 / 1 Mio. [68]. Diese exemplarisch aufgeführten Zahlen verdeutlichen, dass Inzidenz und Prävalenz wohl bei nur wenigen Fällen pro Million liegen. Damit handelt es sich bei der PAH um ein eher seltenes Krankheitsbild.

Für die anderen Nizza-Gruppen ist die Datenlage rar. Es wird vermutet, dass die postkapilläre pulmonale Hypertonie die mit Abstand häufigste Form ist. Eine Linksherzerkrankung könnte bei 65 – 80% aller PH-Fälle ursächlich sein [52, 104]. Unter den Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz liegt die Prävalenz der PH bei bis zu 60%, unter den Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz bei bis zu 70%. Eine symptomatische Aortenklappenstenose geht in bis zu 65% der Fälle mit

1. Einleitung

einer PH einher, eine schwere symptomatische Mitralklappenerkrankung in nahezu allen Fällen [4, 87, 121].

Eine Lungenerkrankung stellt die zweithäufigste Ätiologie der PH dar. Besonders bei Patienten mit schwerer interstitieller Lungenerkrankung oder schwerer COPD sind hohe PH-Prävalenzen beschrieben [109].

Eine chronisch-thrombembolische Form der PH (CTEPH) betrifft 0,8% der Patienten nach dem Primäreignis einer Lungenembolie [7]. Ein Jahr nach dem Ereignis finden sich bei 44% der Betroffenen Anzeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion und bei 3,1 – 5,1% eine manifeste PH [90, 95]. Tiede et al. 2014 vermuteten, dass die CTEPH aufgrund einhergehender Morbidität und Mortalität bis 2025 weiter an Bedeutung gewinnen werde und appellierten an eine erhöhte Sensibilisierung für dieses Krankheitsbild [116]. Held et al. stellten 2014 ein Follow-Up-Konzept für Lungenemboliepatienten vor, das über Telefoninterviews und bei Auffälligkeiten zusätzlich per Echokardiographie und kardiopulmonaler Leistungsdiagnostik versuchen sollte, die Patienten zu detektieren, die eine CTEPH entwickelten [50].

Als pulmonale Hypertonie der Hauptgruppe 5 fasst man einige Sonderformen der Erkrankung zusammen, die logischerweise noch seltener als die eben beschriebenen Krankheitsbilder auftreten.

Hoepfer et al. 2014 betonen, dass das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie ein wichtiges Thema weltweit darstellt und vermehrt Aufwand betrieben werden müsse, um Präventionsmaßnahmen und Behandlungsmöglichkeiten für die verschiedenen PH-Formen zu entwickeln [55].

1.2.3 Diagnostik

Das klinische Bild einer pulmonalen Hypertonie besteht vor allem aus unspezifischen Symptomen wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Schwäche, thorakalem Engegefühl oder Synkopen [35]. Das Auftreten dieser Symptome bereits in Ruhe spricht für ein schon fortgeschrittenes Krankheitsgeschehen [35].

Lassen Symptome des Patienten und körperliche Untersuchung eine pulmonale Hypertonie möglich erscheinen, kann die Echokardiographie weiterhelfen, diesen Verdacht zu erhärten. Mithilfe verschiedener Scores lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH objektivieren. Ist das Beschwerdebild nicht durch eine

1. Einleitung

andere Herz- oder Lungenerkrankung erklär- und therapierbar, oder liegt der Verdacht einer schweren Form der PH vor, sollte der Patient zügig einem spezialisierten Zentrum zugeführt werden [35]. Dort kann die weitere Diagnostik durchgeführt werden, wobei der Rechtsherzkatheterbefund die zentrale Rolle zur Diagnosestellung einnimmt. In Zusammenschau mit der Echokardiographie kann durch den Rechtsherzkatheter die Hämodynamik des Patienten beurteilt werden. Untersuchungen wie der 6-Minuten-Gehtest oder die Spiroergometrie testen die Leistungsfähigkeit des Patienten. Weitere diagnostische Schritte werden je nach Phase des diagnostischen Prozesses und nach dem Diagnosealgorithmus entsprechender Leitlinien ausgewählt [35, 102].

Außerdem sollte jeder PH-Patient hämodynamisch anhand der Nizza-Klassifikation und seiner dominierenden Komponente klassifiziert werden, da diese Klassifizierung therapeutisch relevant ist [35].

Tabelle 2 fasst die diagnostischen Verfahren zusammen, die gemäß den Arbeitsgruppen PH der Deutschen Kardiologischen Gesellschaft sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, angelehnt an die europäischen ESC/ERS-Leitlinie [111], einen Stellenwert für die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie besitzen und angewendet werden können [102, 103].

Tabelle 2: Diagnostische Untersuchungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie [102]

Elektrokardiogramm (EKG)
Röntgen-Thorax-Aufnahme
Echokardiographie
Lungenfunktionstest
Arterielle bzw. kapilläre Blutgasanalyse
Ventilations/Perfusions-Szintigraphie
Hochauflösende Computertomographie mit Kontrastmittel
Kardiale Magnetresonanztomographie
Blutuntersuchungen inklusive immunologischen Labors
Abdomen-Ultraschall
Rechtsherzkatheter und ggf. Vasoreagibilitätstestung
Pulmonalis-Angiographie

1.3 Postkapilläre pulmonale Hypertonie

1.3.1 Definitionen

Nachdem bisher die pulmonale Hypertonie im Allgemeinen beschrieben wurde, soll es in diesem Abschnitt explizit die postkapilläre pulmonale Hypertonie sein, die im Mittelpunkt steht. Bei der postkapillären pulmonalen Hypertonie handelt es sich um eine PH der Gruppe 2 nach Nizza-Klassifikation (vgl. Tabelle 1).

Sie war bis 01.01.2019 definiert durch das Vorliegen eines pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (PAWP) von über 15 mmHg und von präkapillären Formen der pulmonalen Hypertonie abzugrenzen. Neben einem PAWP > 15 mmHg musste das allgemeine Kriterium zur Diagnose einer pulmonalen Hypertonie (mPAP \geq 25 mmHg) ebenfalls erfüllt sein [35]. Darüberhinaus konnte mithilfe des diastolischen Druckgradienten (DPG) und des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) eine isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (Ipc-PH) von einer kombinierten postkapillären pulmonalen Hypertonie (Cpc-PH) abgegrenzt werden. Die Kriterien hierfür (Ipc-PH bei DPG < 7 mmHg und/oder PVR \leq 3 WU; Cpc-PH bei DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU [35]) erlaubten allerdings nicht für alle Fälle eine eindeutige Zuordnung, da für einen Patienten auch jeweils nur ein Kriterium zutreffend sein konnte. Für diese uneindeutigen Fälle gab es von Rosenkranz et al. die Empfehlung, Patienten nur beim Erfüllen beider Kriterien einer Cpc-PH zuzuordnen. Traf jeweils ein Kriterium zu, war diesem Patienten eine Ipc-PH zuzuordnen [102, 105].

Die Abgrenzung von Ipc-PH und Cpc-PH ersetzte die vormalige Differenzierung der Kategorien „passive“ und reaktive „out-of-proportion“ PH, welche durch den transpulmonalen Druckgradienten (TPG) charakterisiert wurden [34]. Im Gegensatz zum TPG wird der DPG weniger vom Volumenstatus des Patienten beeinflusst und ist zudem aussagekräftiger hinsichtlich der Prognose der Erkrankung [42].

1. Einleitung

Tabelle 3: Definitionen verschiedener PH-Formen [35, 102, 112]

	ESC/ERS Leitlinien von 2015	Nizza-Konferenz 2018
Pulmonale Hypertonie (PH)	mPAP \geq 25 mmHg	mPAP $>$ 20 mmHg
Präkapilläre PH Postkapilläre PH	PAWP \leq 15 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	PAWP \leq 15 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg
lpc-PH Cpc-PH	DPG $<$ 7 mmHg und/oder PVR \leq 3 WU DPG \geq 7 mmHg und PVR $>$ 3 WU	PVR $<$ 3 WU PVR \geq 3 WU

Seit dem 01.01.2019 gelten, wie für die pulmonale Hypertonie im Allgemeinen, auch für die postkapilläre Unterform etwas abgeänderte Definitionen. So spricht man gemäß Nizza-Konferenz von 2018 von einer postkapillären pulmonalen Hypertonie, wenn ein mPAP $>$ 20 mmHg sowie ein PAWP $>$ 15 mmHg vorliegen [112]. Isoliert postkapilläre Form (lpc-PH) und kombiniert prä- und postkapilläre Form (Cpc-PH) werden nur noch anhand des PVR unterschieden: lpc-PH bei PVR $<$ 3 WU, Cpc-PH bei PVR \geq 3 WU [112, 120]. Die relevanten Definitionen werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

1.3.2 Ätiologie

Eine pulmonale Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung kann durch verschiedene Pathologien des linken Herzens verursacht sein. Die Nizza-Klassifikation von 2018 nimmt eine weitere Unterteilung der PH Gruppe 2 wie folgt vor (siehe Tabelle 4):

Tabelle 4: Übersicht über die Unterteilung der PH Gruppe 2, Ausschnitt aus der Nizza-Klassifikation von 2018 [112]

2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
2.1 Diastolische Linksherzinsuffizienz
2.2 Systolische Linksherzinsuffizienz
2.3 Herzklappenerkrankungen
2.4 Angeborene/erworbene kardiovaskuläre Bedingungen, die zu einer postkapillären PH führen

1. Einleitung

Neben der systolischen (HFrEF) und diastolischen (HFpEF) Herzinsuffizienz sind besonders die linksseitigen Herzklappenerkrankungen hervorzuheben, da diese Entitäten am häufigsten sind. Auf die potentiell ätiologisch zugrundeliegenden Linksherzpathologien wird in Abschnitt 1.4 detaillierter eingegangen.

Es ist wichtig, zu unterscheiden, ob die Linksherzerkrankung die Entwicklung der pulmonalen Hypertonie verursacht hat, oder ob es sich bei pulmonaler Hypertonie und Linksherzerkrankung um Komorbiditäten handelt, die unabhängig voneinander entstanden sind [52].

1.3.3 Pathophysiologie

Der zentrale Pathomechanismus bei der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie als Folge einer Linksherzerkrankung ist die passive retrograde Weiterleitung von erhöhten Füllungsdrücken des linken Herzens über die Lungenstrombahn [48, 48, 104, 119].

Ausgangspunkt ist also zunächst eine Druckerhöhung im linken Herzen. Diese kann bedingt sein durch eine systolische oder diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels [48]. Eine erhöhte Vorlast führt zu Füllungsbehinderung und Kontraktionsschwäche, und damit schließlich auch zu einer erhöhten Nachlast, also einer Druckbelastung des Pumpsystems. Diese Druckerhöhung kann durch eine belastungsinduzierte Mitralklappeninsuffizienz und eine verminderte Compliance des linken Vorhofes verstärkt werden [70]. Die Erhöhung des hydrostatischen Druckes in den Lungenvenen kann zu einer Permeabilitätsstörung der alveolo-kapillären Membran und in der Folge zu einem interstitiellen Ödem führen, was auch als *alveolo-capillary stress failure* bezeichnet wird [45]. Entsteht durch eine kurzzeitige Druckerhöhung in der Lungenstrombahn lediglich ein reversibles Barotrauma der alveolären Kapillaren, kommt es zu einer pulmonalen Hypertonie rein postkapillärer Genese [104]. Diese kann bei Chronifizierung der rechtsventrikulären Spannungserhöhung und Dilatation der Kammer zu einer Dysfunktion des rechten Herzens führen [104].

Gleichzeitig kann durch eine chronifizierte pulmonalvenöse Stauung eine Reihe weiterer Faktoren getriggert werden. [104, 119]. Als wichtig zu nennen sind hier die geringere Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, die Desensibilisierung des ANP-

1. Einleitung

Systems sowie eine erhöhte Expression von Endothelin 1 [44, 76]. Hypoxie fördert zudem die Vasokonstriktion der Lungengefäße [31]. In der Folge verstärken diese Konstriktion der Pulmonalarterien und induzierte Remodelingvorgänge in den kleinen Widerstandsgefäßen der Lunge die Druckerhöhung in der pulmonalen Zirkulation auf jene Weise, wie man sie dem Pathomechanismus der präkapillären pulmonalen Hypertonie zuschreibt [104].

Endpunkt der pathophysiologischen Veränderungen der postkapillären Hypertonie ist zusammenfassend eine voranschreitende Dysfunktion des rechten Herzens.

1.4 Linksherzerkrankungen

1.4.1 Überblick

Das Feld der Herzerkrankungen ist weit und enthält unter anderem die koronare Herzkrankheit, das akute Koronarsyndrom, die Herzinsuffizienz, Klappenvitien, Kardiomyopathien, die Myokarditis und Endokarditis. Auf den Begriff der Linksherzerkrankungen wird an dieser Stelle kurz eingegangen, da er die Basis für eine postkapilläre PH darstellt. Im linken Herzen sammelt sich über die Pulmonalvenen das aus der Lungenstrombahn kommende Blut, weshalb die postkapilläre PH auch als pulmonalvenöse PH bezeichnet wird.

Die postkapilläre pulmonale Hypertonie kann über einen längeren Zeitraum entstehen, wenn der linke Ventrikel nicht mehr in der Lage ist, das vom Körper benötigte Blutvolumen zu fördern und es zu einem Druckanstieg im linken Vorhof kommt. Man spricht von einer Herzinsuffizienz (HI) und unterscheidet den akuten vom chronischen Verlauf, sowie die systolische Herzinsuffizienz im Sinne einer Pumpstörung von der diastolischen Herzinsuffizienz als eine Ventrikelfüllungsstörung bei erhaltener Pumpfunktion [92]. Die jeweiligen Krankheitsbilder finden sich unter den Punkten 1.4.2 und 1.4.3 genauer erläutert. Daneben gibt es eine Zwischenform zwischen der systolischen und diastolischen Form, auf die in Punkt 1.4.4 weiter eingegangen wird.

1. Einleitung

Ebenfalls kann eine Dysfunktion von Mitralklappe oder Aortenklappe eine pulmonalvenöse PH verursachen. Auf diese Klappenvitien wird in Punkt 1.4.5 eingegangen.

1.4.2 Systolische Herzinsuffizienz

Für die Diagnose systolische Linksherzinsuffizienz muss ein Patient (i) typische Symptome und klinische Zeichen, sowie (ii) eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $< 40\%$ aufweisen. Das Krankheitsbild wird deshalb auch als *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) bezeichnet [92]. Pathognomonisch für dieses Krankheitsbild ist also eine verringerte Auswurfleistung, eine Pumpschwäche des linken Ventrikels.

In den westlichen Ländern hat die Herzinsuffizienz eine Prävalenz von 1-2 % der Erwachsenen. Die Prävalenz steigt mit dem Alter an, bei den Über-70-Jährigen beträgt die Prävalenz mindestens 10 % [9, 77, 92]. Dass es sich bei der Herzinsuffizienz um ein schweres Krankheitsgeschehen handelt, wird bei Betrachtung der Prognose deutlich: 5 Jahre nach Erstdiagnose beträgt die Überlebensrate nach Bleumink et al. 2004 nur 35 % [9]. 2013 gab es in Deutschland knapp 400.000 stationäre Behandlungsfälle wegen Herzinsuffizienz [20]. Etwa jeder zweite Herzinsuffizienzfall ist die Folge einer Myokardischämie [11].

Es können je nach Schwere der Erkrankung gemäß der New York Heart Association vier Stadien NYHA I – IV der Herzinsuffizienz unterschieden werden. Diese Klassifikation hat sowohl prognostische als auch therapeutische Relevanz [92].

1.4.3 Diastolische Herzinsuffizienz

Schwieriger zu diagnostizieren ist die diastolische Linksherzinsuffizienz oder *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF), für die ein Patient folgende Kriterien erfüllen muss: (i) typische Symptome und klinische Zeichen, (ii) LVEF $\geq 50\%$, und (iii) eine BNP-Erhöhung (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml) sowie mindestens eines von zwei zusätzlichen Symptomen ((a) Hypertrophie des linken Ventrikels und/oder Erweiterung des linken Atriums; (b) diastolische Dysfunktion) [92]. Beschreiben lässt sich die diastolische Herzinsuffizienz am besten als eine Störung

1. Einleitung

der Ventrikelrelaxation und -füllung in der Diastole. Während der Systole ist der linke Ventrikel aber noch in der Lage, mindestens 50 % des Blutvolumens auszuwerfen. Verglichen mit HFrEF – Patienten sind Patienten mit HFpEF älter und häufiger weiblich. In der Vorgeschichte findet sich häufig eine arterielle Hypertonie oder Vorhofflimmern [88, 92]. Anhand der Symptome kann auch dieses Krankheitsbild in die NYHA-Klassen I – IV unterteilt werden [92].

1.4.4 Herzinsuffizienz mit mild eingeschränkter Ejektionsfraktion

Als weitere Form gibt es die Herzinsuffizienz mit mild eingeschränkter Ejektionsfraktion, *heart failure with mid-range ejection fraction* (HFmrEF). Für diese gelten folgende Kriterien: (i) typische Symptome und klinische Zeichen, (ii) LVEF 40 - 49% und (iii) eine BNP-Erhöhung (BNP >35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml) sowie mindestens eines von zwei zusätzlichen Symptomen ((a) Hypertrophie des linken Ventrikels und/oder Erweiterung des linken Atriums; (b) diastolische Dysfunktion) [92]. Tschöpe et al. 2017 betonen, dass die HFmrEF ein Krankheitsbild darstellt, aus dem sich im Verlauf eine HFrEF oder HFpEF entwickeln kann, dem häufig aber auch potentiell behandelbare Auslöser wie ein Myokardinfarkt oder eine Myokarditis zugrunde liegen können [118].

1.4.5 Erkrankungen der linksseitigen Herzklappen

Die Mitralklappe trennt linken Vorhof von linkem Ventrikel, die Aortenklappe verschließt den linksventrikulären Ausflusstrakt zur Aorta. Beide Klappen können in ihrer Funktion gestört sein. Eine Erkrankung der Herzklappen kann angeboren oder erworben sein. Neben Anlagestörungen sind Kalzifizierungen und inflammatorische Prozesse häufig für die Entwicklung einer Herzklappendysfunktion verantwortlich. [26, 60]. Zentrale Rolle bei der Evaluierung einer Dysfunktion hat die Echokardiographie, bei der Morphologie und Funktion der Herzklappen in Echtzeit dargestellt werden können [121].

Der häufigste Herzklappenfehler in Europa, und auch Amerika, ist die Aortenklappenstenose [121]. Sie hat eine Prävalenz von 2 – 7 % bei Personen über 65 Jahren [60, 81]. Eine Vorstufe, die Aortenklappensklerose, ist in dieser

1. Einleitung

Altersgruppe mit einer Prävalenz von 30 % sogar noch deutlich häufiger [19]. Normalerweise beträgt die Öffnungsfläche der Aortenklappe 2 – 4 cm² [15]. Anhand der verbliebenen Klappenöffnungsfläche wird dann auch der Schweregrad einer Stenose eingeteilt [121]. Bei einer Aortenklappenstenose kommt es zu einem pathologischen Druckgradienten zwischen prä- und poststenotischem Abschnitt, was eine Druckbelastung des linken Ventrikels zur Folge hat [121].

Eine Insuffizienz der Aortenklappe hingegen bezeichnet den unvollständigen Schluss der Klappe während der Diastole. Dies führt zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels und erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druckwerten. Außerdem kann durch eine Aortenklappeninsuffizienz die Füllung der Koronararterien während der Diastole behindert sein [121].

Eine Insuffizienz der Mitralklappe ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Krankheitsbild unter den Klappenerkrankungen. Ihre Prävalenz liegt bei 1 – 2 % [60, 81]. Durch einen inkompletten Klappenschluss während der Systole kann es zu einem retrograden Fluss von Blut aus dem Ventrikel in den Vorhof kommen. Um das benötigte Herzzeitvolumen zu erhalten, muss der linke Ventrikel mehr Aufwand betreiben. Der Schweregrad einer Mitralklappeninsuffizienz kann am Ausmaß des pathologischen Rückflusses sowie an der erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion beurteilt werden [121]. Eine Mitralklappenstenose hingegen ist seltener und erschwert die Füllung des linken Ventrikels während der Diastole. Ab einer Klappenöffnungsfläche (KÖF) < 2 cm² spricht man hier von einer Stenose [121].

Den beschriebenen Formen der Klappenfehler ist gemeinsam, dass eine Dysfunktion des linken Ventrikels resultiert. Vielfach entwickelt sich so auch zusätzlich eine Form der Herzinsuffizienz [121]. Diese wiederum kann zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie führen.

1.5 Therapieoptionen bei pulmonaler Hypertonie

1.5.1 Therapeutische Grundüberlegungen

Für die Krankheitsentwicklung und –bewältigung des Patienten sind eine umfassende Aufklärung über die Erkrankung, die Prognose, mögliche Komplikationen sowie

1. Einleitung

technische und medikamentöse Behandlungsmethoden von zentraler Bedeutung. Versteht der Patient die Gründe für diagnostische und therapeutische Maßnahmen, akzeptiert er auch unangenehme und aufwändige Untersuchungen besser. Eine wichtige Rolle im Rahmen der Patientenedukation spielt in Deutschland der Selbsthilfeverein PH e.V. [82]. Er bietet auch Patienten untereinander die Möglichkeit, sich zu informieren und auszutauschen. Des Weiteren haben vor allem Ätiologie und Schweregrad der Erkrankung Bedeutung für die Behandlung [35].

Generelle Therapiemaßnahmen umfassen die Motivation des Patienten zu körperlicher Aktivität im Rahmen seiner krankheitsbedingten Möglichkeiten [34], Prävention von Infektionen wie Pneumonien [96], besondere Vorsicht und Beratung hinsichtlich Flugreisen [124], elektiver chirurgischer Eingriffe [75] und Schwangerschaftswunsch [21, 61].

Durch supportive Maßnahmen kann der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden. Hierzu zählt der Einsatz von Diuretika, um den rechten Ventrikel zu entlasten und dessen Funktion zu verbessern [16]. Eine Sauerstofftherapie kann die Sauerstoffsättigung im Blut erhöhen und sich positiv auswirken [124]. Durch orale Antikoagulation lässt sich dem erhöhten Risiko von venösen Thrombembolien begegnen [33]. Der Einsatz von Digitalis [97] und die Überwachung des Eisenstatus bei Anämie können gegebenenfalls sinnvoll sein [107].

Schließlich stehen abhängig von der Krankheitsätiologie verschiedene spezifische Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Im Fall einer PAH gibt es die Möglichkeit zur Mono- oder Kombinationsbehandlung mit spezifischen PAH-Medikamenten (siehe auch Punkt 1.5.3). Bei CTEPH ist die Option einer Pulmonalisendarteriektomie (PEA) zu prüfen. Dieses operative Verfahren ist aufwändig und technisch anspruchsvoll, verspricht aber exzellente Therapieergebnisse [63].

1.5.2 Therapie der Grunderkrankung

Therapieziel bei pulmonaler Hypertonie muss es sein, den erhöhten pulmonalarteriellen Druck zu senken und die Hämodynamik im kleinen Kreislauf zu optimieren. Sofern keine pulmonal-arterielle Hypertonie, sondern eine sekundäre Form der Erkrankung

1. Einleitung

vorliegt, ist dies im Optimalfall unter leitliniengerechter und optimierter Therapie der Grunderkrankung möglich.

In der Therapie der postkapillären pulmonalen Hypertonie hat die Senkung des erhöhten pulmonalvenösen Druckes therapeutische Priorität [82]. Konkret heißt dies, die Therapie der Herzinsuffizienz oder des Herzklappenvitiums steht im Mittelpunkt der Behandlung [105].

Bei einer systolischen Herzinsuffizienz sind abhängig vom NYHA-Stadium der Erkrankung verschiedene Medikamente indiziert [92]. Einen eindeutig lebensverlängernden Effekt haben bei chronischer Herzinsuffizienz Wirkstoffe der Substanzklassen ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, die Betablocker Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol und Nebivolol, Aldosteronantagonisten und Nephilysin-Inhibitoren; für Calcium-Sensitizer und Renin-Antagonisten ist die Studienlage noch unzureichend [78]. Für bestimmte Patienten spielt auch eine Resynchronisationstherapie oder die Versorgung mit Hilfsmitteln wie einem Herzschrittmacher oder einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator in den Überlegungen eine Rolle [92].

Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz gibt es für die diastolische Herzinsuffizienz keine effektiven Therapieempfehlungen. Noch für kein Medikament konnte bisher eine signifikante Senkung von Morbidität oder Mortalität bei diastolischer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden [6, 91, 115]. Die Empfehlungen beschränken sich auf symptomatische Therapien, um den Allgemeinzustand der Patienten zu verbessern [92].

Ist die postkapilläre pulmonale Hypertonie durch ein zugrundeliegendes Herzklappenvitium bedingt, ist dieses das primäre Behandlungsziel. Zur Verfügung stehen neben medikamentösen Therapien grundsätzlich kardiochirurgische Verfahren und minimalinvasive interventionelle Prozeduren, um die Funktion einer Herzklappe zu verbessern. Hierzu gehören zum Beispiel die interventionelle Mitralklappentherapie (MitraClip) [57] oder die *transcatheter aortic valve implantation* (TAVI) [22].

1. Einleitung

1.5.3 Spezifische Therapie bei pulmonal-arterieller Hypertonie

Zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) sind verschiedene Wirkstoffe zugelassen, die direkt auf die Lungengefäße wirken. Einen Überblick über die zugelassenen Medikamente gibt Tabelle 5.

Calciumkanalblocker wie Nifedipin oder Diltiazem können hochdosiert eingesetzt werden, wenn eine vorherige Vasoreaktivitätsprüfung positiv ausfällt. Dabei wird untersucht, ob sich der pulmonalarterielle Druck durch Stickstoffmonoxid oder Prostanoiden (Epoprostenol, Iloprost) bei erhaltenem oder verbessertem Herzzeitvolumen um mindestens 10 mmHg auf mindestens unter 40 mmHg senken lässt [101].

Die Klasse der Endothelin-Rezeptorantagonisten kann die Wirkung des endogenen Peptidhormons Endothelin an seinen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren verringern. Endothelin wird von Endothelzellen der Blutgefäße produziert und ist ein hochpotenter Vasokonstriktor [14].

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) verhindern, dass zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) durch die Phosphodiesterase-5 im Intrazellulärraum von Gefäßendothelzellen abgebaut wird. cGMP dient dort als *second messenger* von Stickstoffmonoxid und vermittelt dessen vasodilatatorische Wirkung [123]. PDE-5-Inhibitoren erhöhen also die Verfügbarkeit von cGMP in der Zelle. Ebendiesen Effekt nutzt auch der Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC) Riociguat, allerdings über die vermehrte Synthese von cGMP [67].

Die Analoga von Prostacyclin, das endogen in Endothelzellen aus Arachidonsäure gebildet wird, erweitern die Lungengefäße und verhindern, dass sich dort Mikrothromben bilden können. Das Hormon wirkt ebenfalls über G-Proteine [69]. Selexipag ist ein Agonist am Prostacyclin-Rezeptor (IP-Rezeptor) und vermittelt damit auch die Wirkung von Prostacyclin [113].

1. Einleitung

Tabelle 5: Übersicht über die zur Monotherapie der PAH zugelassenen Wirkstoffe [35]

Klasse	Wirkstoff
Calciumkanalblocker	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	Ambrisentan
	Bosentan
	Macitentan
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	Sildenafil
	Tadalafil
	Vardenafil
Guanylatcyclase-Stimulator	Riociguat
Prostazyklin-Analoga	Epoprostenol
	Iloprost
	Treprostinil
	Beraprost
IP-Rezeptor-Agonisten	Selexipag

1.5.4 Therapieoptionen bei postkapillärer pulmonaler Hypertonie

Bei Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund [35, 105].

Auch wenn es nach Leitlinie keine klare Empfehlung für die Anwendung spezifischer PAH-Medikamente bei postkapillärer pulmonaler Hypertonie gibt, wird diese in Einzelfällen erwogen. Verschiedene Therapieversuche wurden bereits ausgewertet und publiziert. Exemplarisch sei die Publikation von Bonderman et al. 2013 erwähnt. In einer Studie mit 201 Patienten mit systolischer Linksherzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass Riociguat PVR und Cardiac Index (CI) verbesserte und von den Patienten gut toleriert wurde. Der primäre Endpunkt der Studie wurde dennoch verfehlt, durch Riociguat konnte der mPAP über 16 Wochen nicht signifikant besser gesenkt werden als durch Placebo [10].

Mehrere Publikationen gibt es für Therapieversuche bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei diastolischer Herzinsuffizienz: Guazzi et al. konnten 2011 nachweisen, dass sich durch Sildenafilgabe gegenüber Placebo mPAP und Rechtsherzfunktion von 44 Patienten mit PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz nach 6 und 12 Monaten signifikant verbesserten [46].

1. Einleitung

Hoendermis et al. konnten 2015 dagegen bei 52 Patienten mit PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz keine Senkung des mPAP durch Sildenafil gegenüber Placebo nach 12 Monaten nachweisen [53]. Die RELAX-Studie konnte ebenfalls keine signifikante Verbesserung von Leistungsfähigkeit und klinischem Status bei 216 Patienten mit PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz durch Sildenafil gegenüber Placebo nach 24 Wochen nachweisen [93]. Auch durch Isosorbidmononitrat ließ sich in einer Studie von Redfield et al. 2015 bei 110 PH-Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz als Grunderkrankung keine signifikante Verbesserung hinsichtlich 6-Minuten-Gehstrecke, Lebensqualität oder Höhe des NTproBNP-Wertes nachweisen [94].

Auswertungen des COMPERA-Registers ergaben, dass bei Patienten mit PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz durch PH-spezifische Medikamente Verbesserungen erzielt werden können, allerdings war bei ihnen die Quote an Therapieabbrüchern höher als bei PAH-Patienten, wohl durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder fehlende Wirksamkeit [100].

1.6 Aktuelle Bedeutung und ökonomische Überlegungen zur PH

Die therapeutischen Möglichkeiten der pulmonalen Hypertonie haben in den letzten Jahren enorm zugenommen. Für die pulmonalarterielle Hypertonie existieren inzwischen verschiedene Substanzklassen, für die Therapieerfolge nachgewiesen wurden und deren Verwendung in der ECS/ERS – Leitlinie empfohlen wird [35].

Unklar ist dagegen nach wie vor die Frage, wie die optimale Therapie bei Patienten, deren pulmonale Hypertonie Folge einer Linksherzerkrankung ist, auszusehen hat. Bisher verspricht nur die optimale Therapie der zugrundeliegenden Linksherzerkrankung einen eindeutigen Benefit [105]. Oft ist das Therapieergebnis damit aber nicht zufriedenstellend. Gerne hätte man – analog zur PAH – Substanzklassen zur Verfügung, die diese Form der pulmonalen Hypertonie gezielt und effektiv behandeln und dem Patienten eine Verbesserung seines Gesundheitszustandes und seiner Lebensqualität ermöglichen. Publikationen zu Therapieversuchen von PAH-Medikamenten bei PH 2 – Patienten verliefen wie in 1.5.4 beschrieben teils ohne Erfolg [53, 93], teils zeigte sich aber durchaus, dass einzelne

1. Einleitung

Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie von solch einer Therapie profitieren könnten [46]. Besonders die Auswertung der Daten des COMPERA-Registers legt nahe, dass eine Vorselektion vonnöten sein könnte, um PH 2 – Patienten zu identifizieren, denen eine Therapie potentiell hilft [100]. Hierfür muss tiefergehend herausgearbeitet werden, welche Unterschiede es unter den PH 2 – Patienten gibt.

Als Grundlage für eine Therapieverbesserung wird ein verbessertes Verständnis der Pathomechanismen bei pulmonaler Hypertonie vonnöten sein. Die Zusammenhänge sind gerade bei postkapillärer pulmonaler Hypertonie komplex. Schon die Frage, ob Linksherzerkrankung und pulmonale Hypertonie bei einem Patienten in Kausalzusammenhang stehen oder als unabhängige Entitäten vorliegen, ist oft schwierig, aber hochrelevant [52]. Zudem könnten weitere Unterteilungen der postkapillären pulmonalen Hypertonie in Untergruppen (beispielsweise isolierte oder kombinierte Formen) hilfreich sein, um der heterogenen Krankheitsgruppe gerecht zu werden und dem einzelnen Patienten adäquat helfen zu können. Dem Studium der Hämodynamik, sowohl des einzelnen Patienten, als auch großer Patientenkollektive, kommt elementare Bedeutung zu, möchte man das Krankheitsverständnis verbessern. Die vorliegende Arbeit möchte hier ihren Beitrag leisten, indem durch eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse die Hämodynamik bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung analysiert wird.

Die Publikationen positiver Therapieversuche bei Patienten mit PH durch eine diastolische Herzinsuffizienz durch Guazzi et al. 2011, welche eine Senkung des mPAP sowie eine Verbesserung der Rechtsherzfunktion durch Sildenafil nachwies [46], oder durch Rosenkranz et al. 2015, wo sich eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke durch PAH-spezifische Medikamente zeigte [100], lassen durchaus vermuten, dass diese PAH-spezifischen Substanzen auch für einige PH 2 – Patienten letztlich eine effektive Therapie darstellen könnten. Für welche genau, ist jedoch noch nicht zufriedenstellend beantwortet.

1.7 Fragestellung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, das Kollektiv der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie in einer Spezialambulanz für Lungenhochdruck mithilfe einer retrospektiven Datenanalyse zu charakterisieren.

Konkret werden folgende Fragen untersucht:

- Wieviele Patienten hatten eine postkapilläre pulmonale Hypertonie?
- Welche anthropometrischen und hämodynamischen Charakteristika hatten die Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie?
- Was war die Ursache der postkapillären pulmonalen Hypertonie?
- Konnte hinsichtlich Leistungsfähigkeit und echokardiographischer Parameter ein Unterschied zwischen den Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie und einer Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit einer Linksherzerkrankung aber ohne pulmonalen Hypertonus, festgestellt werden?
- Wie unterschieden sich Patienten mit isolierter bzw. kombinierter Form der postkapillären pulmonalen Hypertonie bei Verwendung der Defintionskriterien gemäß Guideline einerseits und aktualisierter WHO-Empfehlung andererseits?
- Wie wurden die Patienten mit postkapillärer PH therapiert?
- Kam es zu erneuter Vorstellung der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie?
- Hinsichtlich welcher Parameter zeigte sich bei Wiedervorstellung ein Unterschied zu den Ausgangswerten?
- Welche Patienten zeigten eine Verbesserung bzw. Verschlechterung bei Wiedervorstellung?

2. Material und Methoden

2.1 Praktische Durchführung

2.1.1 Stellungnahme der Ethik-Kommission

Das Projektvorhaben wurde der zuständigen Ethik-Kommission der Universität Würzburg präsentiert. Die schriftliche Bestätigung, dass keine grundsätzlichen ethischen oder rechtlichen Bedenken vorliegen und ein Ethikvotum nicht erforderlich ist, liegt vor.

2.1.2 Praktisches Vorgehen

Zunächst wurden alle Patienten erfasst, die sich mit dem Verdacht einer pulmonalen Hypertonie zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.07.2015 in der Lungenhochdruckambulanz der Missionsärztlichen Klinik Würzburg vorgestellt hatten. Die Patienten hatten dort ein Work-Up entsprechend der ESC/ESR-Guidelines zur pulmonalen Hypertonie erhalten, an deren Ende eine Eingruppierung gemäß Nizza-Klassifikation von 2013 erfolgte, welche bei Projektstart die aktuell gültige Klassifikation war [111]. Von den Patienten wurden die Daten zur Person, anamnestische Angaben, Untersuchungsergebnisse, Diagnosen und eingeleitete Therapien erfasst und anonymisiert dokumentiert. Nach Abschluss der Dokumentation erfolgte die statistische Auswertung der gesammelten Daten. Insgesamt wurden Daten von 726 Patienten, die sich mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie in der Lungenhochdruckambulanz vorgestellt hatten, gesammelt.

2.1.3 Einschlusskriterien

Prinzipiell wurden bei der Rekrutierung alle Patienten nach Vollendung des 18. Lebensjahres, die sich mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie in der Lungenhochdruckambulanz der Missionsärztlichen Klinik Würzburg vorgestellt hatten, berücksichtigt. Es fand keine weitere Auswahl bezüglich des Geschlechtes, Alters, Begleiterkrankungen oder sonstiger Kriterien statt.

2. Material und Methoden

2.1.4 Ausschlusskriterien

Nicht berücksichtigt wurden Patienten, die die Einverständniserklärung zur Verwendung der erhobenen Daten nicht unterzeichneten.

2.1.5 Auswahl des analysierten Patientenkollektivs

Gesammelt wurden die Daten von 726 Patienten. Es fand folgende weitere Aufteilung statt: Von den 726 Patienten war bei 556 eine PH diagnostiziert worden, bei 170 war das Vorliegen einer PH entweder nichtinvasiv als unwahrscheinlich gesehen oder invasiv ausgeschlossen worden. Von den 556 Patienten, bei denen eine PH diagnostiziert worden war, lag bei 58 Patienten nach invasiver Diagnostik eine postkapilläre PH vor ($mPAP \geq 25$ mmHg, $PAWP \geq 15$ mmHg).

2.1.6 Auswahl einer Kontrollgruppe

Von den 726 erfassten Patienten konnte bei 170 keine pulmonale Hypertonie festgestellt werden. 63 dieser 170 Patienten hatten aber eine relevante Linksherzerkrankung, wie ein linksseitiges Klappenvitium oder eine Herzinsuffizienz. Die Daten dieser 63 Patienten wurden zusammengefasst und dienten für eine Analyse als Kontrollgruppe zu den PH 2 – Patienten.

2.1.7 Standardisierung bei der Datenerfassung

Aus Datenschutzgründen wurde jedem Patienten eine dreistellige laufende Nummer zugeordnet. Somit war jeder Patientenfall eindeutig erfasst und eine anonyme Datenauswertung möglich.

Für die Datenanalyse im Rahmen dieser Dissertation wurden die bei der ersten Patientenvorstellung ambulant und stationär erhobenen Parameter zu einem Baseline-Datensatz zusammengefasst und auf den Tag des durchgeführten Rechtsherzkatheters datiert. Neben der Erfassung allgemeiner und anamnestischer Angaben wurden, soweit vorhanden, Untersuchungsergebnisse folgender Untersuchungen in

2. Material und Methoden

den Datensatz aufgenommen: 6-Minuten-Gehtest, Blutgasanalyse, Spiroergometrie, Echokardiographie, Bodyplethysmographie, Laborkontrolle, Rechtsherzkatheter.

Stellten sich die Patienten nach Therapiebeginn erneut vor, wurden die dabei erhobenen Parameter für einen Datensatz der Follow Up - Daten erhoben. Dieser Follow Up - Datensatz wurde auf den Tag der Wiedervorstellung des Patienten datiert.

2.1.8 Zeitlicher Rahmen

Die Datenerhebung im Rahmen dieser Dissertation erstreckte sich von Mai 2014 bis Juli 2016. Die analysierten Daten wurden zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.07.2015 in der Lungenhochdruckambulanz und in der Abteilung für Innere Medizin der Missionsärztlichen Klinik Würzburg erfasst und dokumentiert.

2.2 **Gesammelte Parameter und Untersuchungsdaten**

2.2.1 Anamnestische Angaben

Zur Charakterisierung der Patienten wurden den Akten Daten und anamnestische Angaben entnommen, darunter Alter des Patienten, Geschlecht, Größe, Gewicht, WHO-Funktionsklasse, relevante Begleit- und Vorerkrankungen.

2.2.2 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest wurde bei allen Patienten im Funktionsbereich der Abteilung für Innere Medizin auf einer ebenen, geraden Strecke durchgeführt. Vor Beginn und unmittelbar nach Ende der Untersuchung wurde den Patienten Kapillarblut für eine Blutgasanalyse entnommen.

Wichtiger Messparameter beim 6-Minuten-Gehtest ist die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), die unter anderem von Geschlecht und Alter des Patienten abhängig ist. Wie vielfach nachgewiesen wurde, können gesunde, erwachsene Probanden in dieser Zeit > 600 m zurücklegen (z.B. 6MWD = 659 ± 62 m [13]).

2. Material und Methoden

2.2.3 Echokardiographie

Eine transthorakale Ultraschalluntersuchung des Herzens ermöglicht, die Auswirkungen einer PH am Herzen zu erkennen und den Pulmonalarteriendruck abzuschätzen [35]. Folgende Parameter werden im Rahmen dieser Arbeit analysiert: Die Fläche des rechten Vorhofs (RA) und linken Vorhofs (LA) kann im apikalen Vierkammerblick bestimmt und in cm^2 angegeben werden. Endsystolisch sind Werte von $\text{RA} < 20 \text{ cm}^2$ und $\text{LA} < 18 \text{ cm}^2$ normwertig [23, 30]. Der Quotient der rechtsatrialen zur linksatrialen Fläche RA/LA gibt das Verhältnis der Größe der beiden Vorhöfe zueinander wieder.

Die Ejektionsfraktion (EF) repräsentiert den Anteil des linksventrikulären enddiastolischen Blutvolumens, der während der Systole ausgeworfen wird. Ermittelte Normwerte liegen für die Berechnung der EF biplan mittels Scheibchensummationsmethode nach Simpson bei 59,2% für Männer und 58,1% für Frauen [24]. Die EF dient der Beurteilung der systolischen Funktion des linken Ventrikels.

Zur objektivierten Einschätzung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels wird die Gewebedopplerechokardiographie (TDI) eingesetzt, mit der die diastolische Exkursion des Mitralrings erfasst werden kann. Das Verhältnis von frühdiastolischer Mitraleinstromflussgeschwindigkeit (E) und Mitralringgeschwindigkeit (E') wird als E/E' bezeichnet. Ein erhöhter E/E' Index (normwertig < 8) spricht für erhöhte Füllungsdrücke des linken Ventrikels [25].

Die Bewegung der trikuspidalen Klappenebene (TAPSE) dient der Quantifizierung der rechtsventrikulären Pumpfunktion, Werte $< 22 \text{ mm}$ gelten als pathologisch [43].

2.2.4 Spiroergometrie

Mittels Spiroergometrie kann die kardiopulmonale Belastbarkeit getestet werden. Ein objektiver Parameter zur Messung der Leistungsfähigkeit ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) bei Maximalbelastung. Es handelt sich dabei um die Menge an Sauerstoff, die pro Zeiteinheit vom inhalierten Gas extrahiert wird [125]. Die verwendeten Werte wurden direkt gemessen. Es fand keine Berechnung aus anderen Größen, wie beispielsweise der maximalen Wattzahl, statt.

2. Material und Methoden

2.2.5 Rechtsherzkatheter

Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung dient der invasiven Diagnosestellung bei pulmonaler Hypertonie. Mittels eines über eine große Vene eingebrachten Swan-Ganz-Katheters können die Druckverhältnisse direkt im Herzen gemessen werden. Den Untersuchungsprotokollen wurden folgende Werte entnommen:

Der Druckverlauf in der Pulmonalarterie wird durch einen systolischen (sPAP), diastolischen (dPAP) und mittleren (mPAP) Pulmonalarteriendruck wiedergegeben. Der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP) repräsentiert den Druck im linken Vorhof. Alle Druckwerte sind in der Einheit mmHg angegeben. Die Messwerte des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) und des Herzzeitvolumens (HZV) wurden ebenfalls verwendet.

Der diastolische Druckgradient (DPG) wurde als Differenz von diastolischem Pulmonalarteriendruck und pulmonalarteriellem Verschlussdruck berechnet.

Normwertig beim gesunden Erwachsenen ist, nach Kovacs et al. 2009, ein mPAP von $14,0 \pm 3,3$ mmHg [65].

2.2.6 Laborwerte

Dem jeweiligen Laborausdruck wurde der Wert NT-pro-BNP entnommen. Dabei handelt es sich um einen abgespaltenen Teil des Prohormons, die spätere bioaktive Substanz ist das *brain natriuretic peptide* (BNP). Hauptbildungsort sind die Kardiomyozyten der Ventrikel, die das Hormon bei Dehnung sekretieren. Dies geschieht in erhöhtem Maße bei einer Herzinsuffizienz, oder auch lokal im Bereich um ein Infarktareal [47].

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Vergleich zwischen zwei Kollektiven

Verglichen wurden zwei Kollektive jeweils anhand anthropometrischer Daten, des Parameters 6MWD des 6-Minuten-Gehtests sowie der Parameter RA, LA, RA/LA, EF, E/E' der Echokardiographie.

2. Material und Methoden

2.3.2 Statistische Methoden

Die Erhebung der Daten und die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SPSS Statistics 23 (IBM, USA). Zur graphischen Darstellung wurden SPSS Statistics 23 und Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA) verwendet.

Jeder Parameter wurde einzeln durch QQ-Plot und Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung hin überprüft. Für alle Parameter werden die Kennzahlen Median und Interquartilsabstand in der Form Median (IQR) angegeben. Bei parametrisch verteilten Daten werden zusätzlich Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) in der Form $MW \pm SD$ angegeben.

Beim Vergleich unabhängiger Stichproben kam ein Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Beim Vergleich abhängiger Stichproben wurde ein Wilcoxon-Paarvergleichstest verwendet. Zum Vergleich einer Merkmalsausprägung zweier Gruppen wurden ein Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher genutzt.

Ein p-Wert $< 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen, ein p-Wert $< 0,01$ als statistisch hochsignifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie

3.1.1 Anthropometrie, WHO-Funktionsklasse und Komorbiditäten

Das untersuchte Kollektiv der Patienten mit postkapillärer PH umfasste 58 Patienten. Alle 58 Patienten erfüllten nach invasiver Messung mit $mPAP \geq 25$ mmHg und $PCWP > 15$ mmHg die hämodynamischen Kriterien einer postkapillären pulmonalen Hypertonie. Der jüngste Patient war bei Vorstellung 26 Jahre alt, der älteste 89 Jahre. Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs hat einen Median von 73 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten sind Frauen (72,4%), 27,6% der Patienten waren männlich. Die Verteilung der errechneten BMI-Werte der Patienten hatte ihren Median bei $30,5 \text{ kg/m}^2$. 32 Patienten (55,2%) wiesen einen $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ auf und galten damit formal als adipös. Der geringste errechnete BMI betrug $20,4 \text{ kg/m}^2$, der höchste $54,6 \text{ kg/m}^2$. 16 der Patienten (27,6%) konnten der WHO-Funktionsklasse II zugeordnet werden, 40 Patienten (69,0%) der WHO-Funktionsklasse III, 2 Patienten (3,4%) der WHO-Funktionsklasse IV.

43 der 58 Patienten (74,1%) hatten eine arterielle Hypertonie, was die häufigste Komorbidität war. Weitere häufige Komorbiditäten waren in absteigender Reihenfolge Adipositas (32 Patienten, 55,2 %), eine Schilddrüsenerkrankung (31 Patienten, 41,9%), wobei eine Hypothyreose am häufigsten war (8 Patienten, 13,8%), eine diastolische Herzinsuffizienz (31 Patienten, 41,9 %), Vorhofflimmern (28 Patienten, 48,3 %). Dahinter folgten eine Mitralklappeninsuffizienz (22 Patienten, 37,9%), eine Niereninsuffizienz (19 Patienten, 32,8%) sowie Diabetes mellitus (15 Patienten, 25,9%). Ein Schlafapnoesyndrom hatten 15 der Patienten (25,9%), eine KHK 14 (24,1%) und eine systolische Herzinsuffizienz 8 der Patienten (13,8%). Seltener waren eine COPD (7 Patienten, 12,1%), eine Aortenklappeninsuffizienz (7 Patienten, 12,1%), Asthma bronchiale (6 Patienten, 10,3%), eine Aortenklappenstenose (6 Patienten, 10,3%), eine interstitielle Lungenerkrankung (4 Patienten, 6,9%), eine Obesitashypoventilation (3 Patienten, 5,2%), eine hämatologische Erkrankung (2 Patienten, 3,4%) sowie eine Mitralklappenstenose (2 Patienten, 3,4%).

3. Ergebnisse

Tabelle 6: Anthropometrie, WHO-Funktionsklasse und Komorbiditäten der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58)

	Median (IQR) MW ± SD bzw. N (%)
Alter [Jahre]	73,0 (9,8) -
Weiblich	42 (72,4 %)
BMI [kg/m ²]	30,5 (7,4) -
WHO Funktionsklasse	
I	0
II	16 (27,6 %)
III	40 (69,0 %)
IV	2 (3,4 %)
Komorbiditäten	
systolische Herzinsuffizienz	8 (13,8 %)
diastolische Herzinsuffizienz	31 (53,4 %)
Mitralklappeninsuffizienz	22 (37,9 %)
Mitralklappenstenose	2 (3,4 %)
Aortenklappeninsuffizienz	7 (12,1 %)
Aortenklappenstenose	6 (10,3 %)
Vorhofflimmern	28 (48,3 %)
Adipositas	32 (55,2 %)
Hämatologische Erkrankung	2 (3,4 %)
Myeloproliferative Neoplasie	0
Obesitashypoventilation	3 (5,2 %)
Schlafapnoesyndrom	15 (25,9 %)
Arterielle Hypertonie	43 (74,1 %)
COPD	7 (12,1 %)
Interstitielle Lungenerkrankung	4 (6,9 %)
Asthma	6 (10,3 %)
KHK	14 (24,1 %)
Diabetes mellitus	15 (25,9 %)
Niereninsuffizienz	19 (32,8 %)
Schilddrüsenerkrankung	31 (41,9 %)
└ Hyperthyreose o. M. Basedow	6 (10,3 %)
└ Hypothyreose	8 (13,8 %)
└ Z. n. Strumektomie	5 (8,6 %)
└ Struma	3 (5,2 %)
└ Sonstige	2 (3,4 %)
Komorbiditäten pro Patient	5,5

Abbildung 1 zeigt die einzelnen Komorbiditäten in abnehmender Häufigkeit graphisch dargestellt sowie die Anzahl n der Patienten, die eine Komorbidität aufwiesen:

3. Ergebnisse

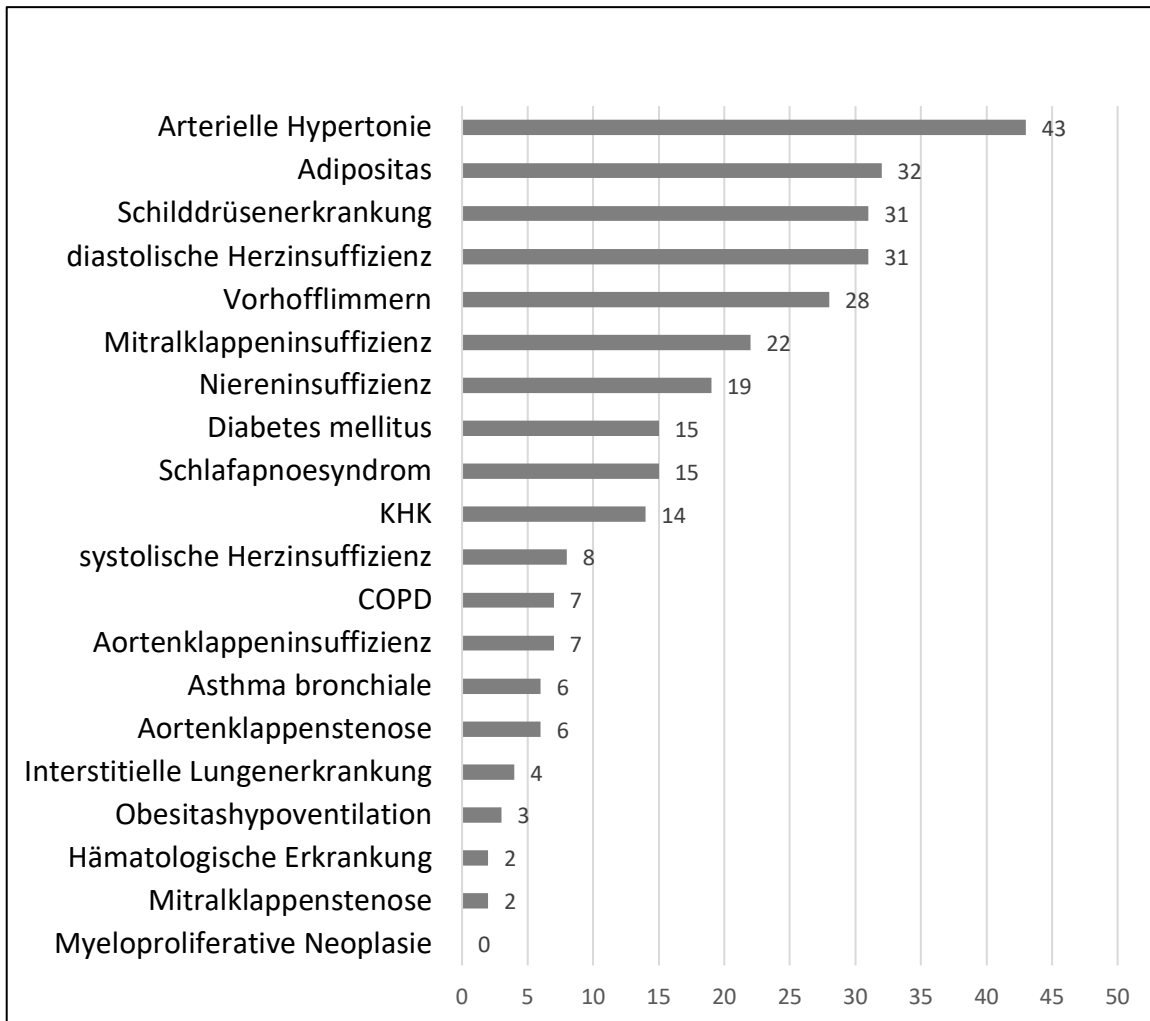


Abbildung 1: Häufigkeit der Komorbiditäten unter den Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58)

3.1.2 Hämodynamik

Bei allen 58 Patienten ist eine vollständige, invasiv bestimmte Hämodynamik vorliegend. Der Mittelwert der mittleren pulmonalarteriellen Druckwerte der 58 Patienten lag bei 38,0 mmHg. Der Median des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks im Kollektiv der 58 Patienten lag bei 20,0 mmHg. Der diastolische pulmonale Gradient hatte einen Mittelwert von 4,6 mmHg. Der Mittelwert des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes lag bei 319,5 dyn s cm⁻², was 4,0 WU entspricht. Der statistische Mittelwert des Herzzeitvolumens der 58 Patienten lag bei 4,9 l min⁻¹, der Mittelwert des Herzindex bei 2,5 l min⁻¹ m⁻².

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Hämodynamik der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58) nach invasiver Messung

	pc-PH Median (IQR) MW ± SD
mPAP [mmHg]	38,0 (13,8) 39,2 ± 9,3
PCWP [mmHg]	20,0 (5,3) -
DPG [mmHg]	5,0 (9,5) 4,6 ± 6,9
PVR [dyn s cm ⁻²]	314,0 (191,0) 319,5 ± 169,3
PVR [WU]	4,0 (2,3) 4,0 ± 2,1
HZV [l min ⁻¹]	4,8 (1,96) 4,9 ± 1,5
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	2,5 (0,9) 2,5 ± 0,6

3.1.3 Leistungsfähigkeit und maximale Sauerstoffaufnahme

Bei 57 der 58 Patienten wurde im Rahmen der Vorstellung ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Der Mittelwert der dabei zurückgelegten Gehstrecke beträgt 309,7 m. Bei 39 Patienten wurde im Rahmen der Vorstellung eine Spiroergometrie durchgeführt. Die erbrachte Maximalleistung der Patienten hatte dabei einen Mittelwert von 67,2 Watt. Der Mittelwert der maximalen Sauerstoffaufnahme der 39 Patienten lag bei 12,4 ml min⁻¹ kg⁻¹.

Tabelle 8: Leistungsfähigkeit der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58), gemessen in 6-Minuten-Gehtest und Spiroergometrie

	N	pc-PH Median (IQR) MW ± SD
6MWD [m]	57	300,0 (165,0) 309,7 ± 116,5
Leistung maximal [Watt]	39	66,0 (31,0) 67,2 ± 22,8
VO2 maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	39	12,5 (1,8) 12,4 ± 2,7

3.1.4 Echokardiographische Messparameter

Echokardiographisch wurde im Rahmen der Vorstellung bei 51 der 58 Patienten die Fläche des rechten Vorhofs bestimmt. Aus diesen Werten ergibt sich ein statistischer

3. Ergebnisse

Mittelwert von 24,1 cm². Bei 50 Patienten wurde die Fläche des linken Vorhofs bestimmt, der Median der hierbei ermittelten Werte lag bei 23,2 cm². Aus den gemessenen Flächen des rechten bzw. linken Vorhofs konnte im Anschluss für 49 Patienten der Quotient dieser beiden Werte RA/LA errechnet werden. Der Mittelwert der errechneten Quotienten lag bei 1,05. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde echokardiographisch bei 51 Patienten ermittelt. Der Median dieser Werte liegt bei 56,0%. Der linksventrikuläre Füllungsindex E/E' wurde bei 52 Patienten bestimmt, der Median der hier ermittelten Werte liegt bei 9,9. Der echokardiographische Messparameter TAPSE wurde bei 54 Patienten erfasst, der statistische Mittelwert lag bei 19,2 mm.

Tabelle 9: Echokardiographische Messparameter der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58)

	pc-PH	
	N	Median (IQR) MW ± SD
RA Fläche [cm ²]	51	23,3 (11,2) 24,1 ± 7,8
LA Fläche [cm ²]	50	23,2 (10,2) -
RA/LA Quotient	49	0,92 (0,54) 1,05 ± 0,46
EF [%]	51	56,0 (11,0) -
E/E'	52	9,9 (7,6) -
TAPSE [mm]	54	18,0 (9,3) 19,2 ± 5,7

3.1.5 NT-pro-BNP

Bei 52 der 58 Patienten wurde im Rahmen der Vorstellung das NT-pro-BNP laborchemisch bestimmt. Der Median der hierbei erfassten Werte betrug 2089 pg/ml.

Tabelle 10: NT-pro-BNP der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58)

	pc-PH	
	N	Median (IQR) MW ± SD
NT-pro-BNP [pg/ml]	52	2089 (2707) -

3.2 Vergleich der pc-PH-Patienten mit einer Kontrollgruppe von Patienten mit Linksherzerkrankung, aber ohne PH (LHDoPH)

Der Vergleich des Kollektivs der in 3.1 charakterisierten Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie auf der einen Seite und Patienten mit einer Linksherzerkrankung, aber ohne eine pulmonale Hypertonie (im Folgenden als LHDoPH bezeichnet) auf der anderen Seite, ergibt zunächst keinen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern Alter (Median 73,0 Jahre vs. 72,0 Jahre, $p = 0,304$), Geschlecht (weiblich 72,4% vs. 66,7%, $p = 0,556$) und BMI (Median 30,5 kg/m² vs. 27,6 kg/m², $p = 0,115$), sodass die beiden Gruppen hinsichtlich dieser Parameter als gleich angesehen werden können.

Die Gruppe LHDoPH konnte im 6-Minuten-Gehtest eine größere Gehstrecke zurücklegen als die Gruppe pc-PH (Mittelwert 370,2 m vs. 309,7 m). Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,001$). Siehe hierzu Abbildung 2a).

Ebenso unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der echokardiographisch bestimmten Fläche des rechten Vorhofs, der Median in der pc-PH-Gruppe war hochsignifikant höher als in der LHDoPH-Gruppe (23,3 cm² vs. 15,1 cm², $p < 0,001$), wie in Abbildung 2b) graphisch dargestellt.

Die echokardiographisch bestimmte Fläche des linken Vorhofs war in der pc-PH-Gruppe größer als in der LHDoPH-Gruppe (Median 23,2 cm² vs. 18,1 cm²), siehe auch Abbildung 2c). Dieser Unterschied war ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$).

Hinsichtlich des errechneten Quotienten der Flächen des rechten und linken Vorhofs gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Median 0,92 vs. 0,86, $p = 0,115$).

Hinsichtlich des Parameters der linksventrikulären Ejektionsfraktion, möglicher Indikator einer systolischen Herzinsuffizienz, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Median 56,0% vs. 58,0%, $p = 0,168$).

3. Ergebnisse

Der linksventrikuläre Füllungsindex E/E' zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen pc-PH und LHDoPH (9,9 vs. 9,7, $p = 0,683$).

Die echokardiographisch ermittelte TAPSE war in der pc-PH-Gruppe hochsignifikant niedriger als in der LHDoPH-Gruppe (Median 18,0 mm vs. 23,4 mm, $p < 0,001$), wie in Abbildung 2d) graphisch dargestellt wird.

Tabelle 11: Vergleich zwischen den Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (pc-PH) sowie der Kontrollgruppe von Patienten mit Linksherzerkrankung aber ohne PH (LHDoPH)

Zeigt	pc-PH		LHDoPH		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR) MW \pm SD	N	Median (IQR) MW \pm SD	
Alter [Jahre]	58	73,0 (9,8) -	63	72,0 (14,0) -	$p = 0,304$
Weiblich*	58	42 (72,4 %)*	63	42 (66,7 %)*	$p = 0,556^*$
BMI [kg/m ²]	58	30,5 (7,4) -	63	27,6 (9,5) -	$p = 0,115$
6MWD [m]	57	300,0 (165,0) 309,7 \pm 116,5	57	380,0 (140,0) 370,2 \pm 113,2	$p < 0,001$
RA [cm ²]	51	23,3 (11,2) 24,1 \pm 7,8	59	15,1 (9,6) -	$p < 0,001$
LA [cm ²]	50	23,2 (10,2) -	57	18,1 (6,9) -	$p < 0,001$
RA / LA	49	0,92 (0,54) 1,05 \pm 0,46	57	0,86 (0,30) -	$p = 0,115$
EF [%]	51	56,0 (11,0) -	59	58,0 (10,0) -	$p = 0,168$
E/E'	52	9,9 (7,6) -	55	9,7 (3,8) -	$p = 0,683$
TAPSE [mm]	54	18,0 (9,3) 19,2 \pm 5,7	61	23,4 (5,5) -	$p < 0,001$

* Für den nominalskalierten Parameter Geschlecht: weiblich ist die Anzahl x sowie in Klammern der Anteil x/n gegeben, für die das Merkmal zutrifft. Als p-Wert ist die 2-seitige Signifikanz des Chi-Quadrat-Tests angegeben.

3. Ergebnisse

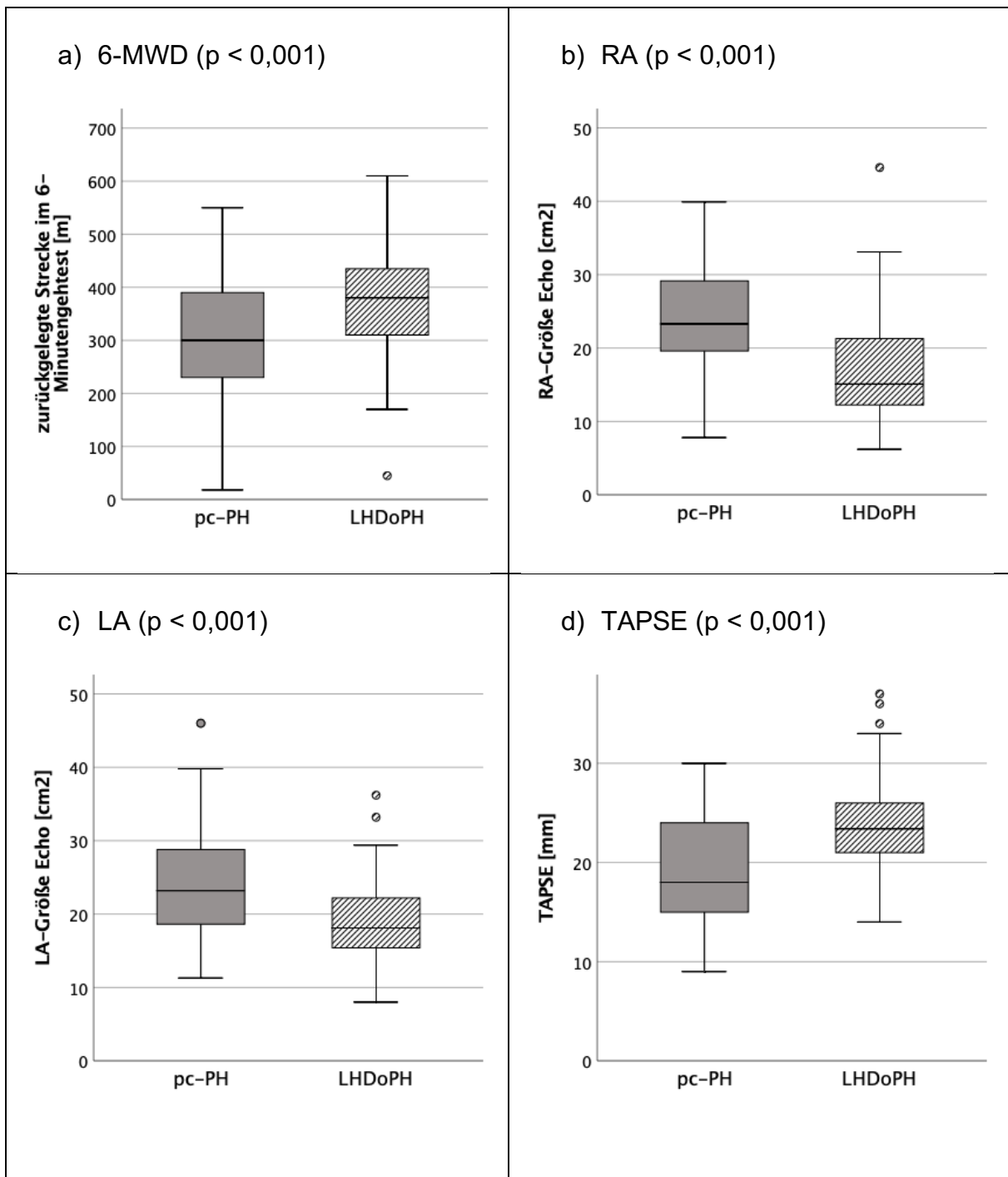


Abbildung 2: Echokardiographische Daten von Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (pc-PH) im Vergleich zu Patienten mit Linksherzerkrankung aber ohne PH (LHDoPH)

3. Ergebnisse

3.3 Unterteilung des pc-PH Kollektivs in eine isolierte und eine kombinierte Form der postkapillären PH

3.3.1 Häufigkeit von lpc-PH und Cpc-PH

Die zusammengestellten Daten erlaubten anhand der hämodynamischen Messparameter eine Unterteilung des Patientenkollektivs nach zwei Ausprägungsformen einer postkapillären PH: eine isolierte und eine kombinierte Form der postkapillären PH (lpc-PH bzw. Cpc-PH).

Wir konnten die pc-PH bei 38 von 58 Patienten (65,5 %) als lpc-PH, bei 20 von 58 Patienten (34,5 %) als Cpc-PH klassifizieren. Die lpc-PH war demnach im analysierten Patientenkollektiv häufiger als die Cpc-PH, wie Abbildung 3 veranschaulicht.

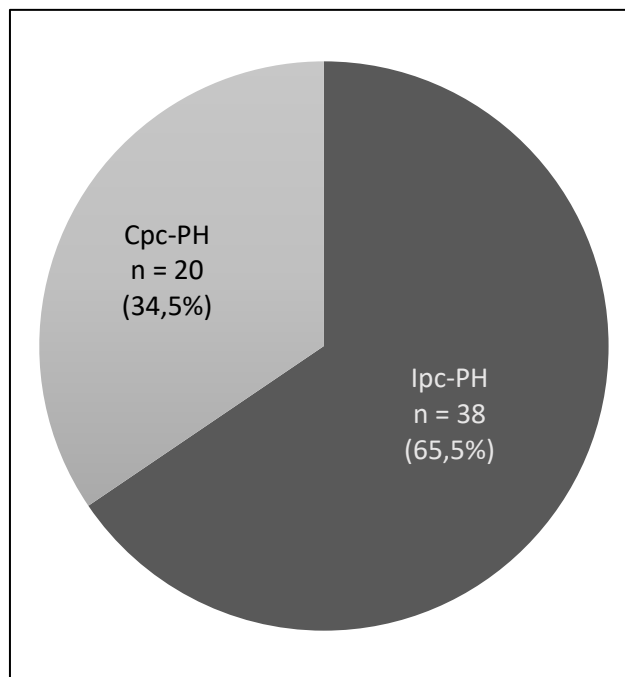


Abbildung 3: *Unterteilung der 58 Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung nach Hämodynamik in eine isolierte (lpc-PH) bzw. kombinierte (Cpc-PH) Form der postkapillären PH*

3.3.2 Vergleich der lpc-PH und Cpc-PH Gruppe

Nach der hämodynamischen Unterteilung der 58 Patienten in zwei Gruppen wurden diese beiden Gruppen getrennt ausgewertet und gegenübergestellt, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der untersuchten

3. Ergebnisse

Parameter gab. Die einzelnen Parameter für die Gruppen Ipc-PH und Cpc-PH sind in der folgenden Tabelle 12 gegenübergestellt:

Tabelle 12: Vergleich der Patienten mit isolierter (Ipc-PH) und kombinierter (Cpc-PH) Form PH infolge einer Linksherzerkrankung

	Ipc-PH		Cpc-PH		asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	n	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	
Alter [Jahre]	38	73,0 (12,5) -	20	74,0 (9,0) 73,1 ± 7,9	p = 0,390
Weiblich*	38	27 (71,1 %)*	20	15 (75,0 %)*	p = 0,749*
BMI [kg/m ²]	38	30,6 (7,1) -	20	30,0 (6,6) 29,8 ± 4,5	p = 0,381
WHO Funktionsklasse*	38		20		p = 0,415*
I		0*		0*	
II		10 (26,3 %)*		6 (30,0 %)*	
III		26 (68,4 %)*		14 (70,0 %)*	
IV		2 (5,3 %)*		0*	
Komorbiditäten*	38		20		
systolische Herzinsuffizienz		4 (10,5 %)*		4 (20,0 %)*	p = 0,320*
diastolische Herzinsuffizienz		23 (60,5 %)*		8 (40,0 %)*	p = 0,136*
Mitralklappeninsuffizienz		14 (36,8 %)*		8 (40,0 %)*	p = 0,814*
Mitralklappenstenose		2 (5,3 %)*		0*	p = 0,540*
Aortenklappeninsuffizienz		3 (7,9 %)*		4 (20,0 %)*	p = 0,219*
Aortenklappenstenose		3 (7,9 %)*		3 (15,0 %)*	p = 0,405*
Vorhofflimmern		17 (44,8 %)*		11 (55,0 %)*	p = 0,624*
Adipositas		22 (57,9 %)*		10 (50,0 %)*	p = 0,566*
Hämatologische Erkrankung		2 (5,3 %)*		0*	p = 0,540*
Myeloproliferative Neoplasie		0*		0*	-
Obesitashypoventilation		3 (7,9 %)*		0*	p = 0,544*
Schlafapnoe		12 (31,6 %)*		3 (15,0 %)*	p = 0,171*
Arterielle Hypertonie		29 (76,3 %)*		14 (70,0 %)*	p = 0,602*
COPD		5 (13,2 %)*		2 (10,0 %)*	p = 1,000*
Interstitielle Lungenerkrankung		3 (7,9 %)*		1 (5,0 %)*	p = 1,000*
Asthma		3 (7,9 %)*		3 (15,0 %)*	p = 0,405*
KHK		11 (28,9 %)*		3 (15,0 %)*	p = 0,338*
Diabetes mellitus		9 (23,7 %)*		6 (30,0 %)*	p = 0,602*
Niereninsuffizienz		15 (39,5 %)*		4 (20,0 %)*	p = 0,133*
Schilddrüsenerkrankung		14 (36,8 %)*		10 (50,0 %)*	p = 0,262*
└ Hyperthyreose o. M. Basedow		4 (10,5 %)*		2 (10,0 %)*	
└ Hypothyreose		3 (7,9 %)*		5 (25,0 %)*	
└ Z. n. Strumektomie		4 (10,5 %)*		1 (5,0 %)*	
└ Struma		1 (2,6 %)*		2 (10,0 %)*	
└ Sonstige		2 (5,3 %)*		0*	
mPAP [mmHg]	38	34,0 (12,0) 36,4 ± 8,8	20	46,0 (11,8) 44,6 ± 7,8	p = 0,001
PCWP [mmHg]	38	20,0 (6,0) -	20	20,0 (3,5) -	p = 0,448
DPG [mmHg]	38	2,0 (7,3) 1,1 ± 5,2	20	10,0 (4,0) -	p < 0,001
PVR [dyn s cm ⁻²]	38	254,5 (215,5) 250,9 ± 132,3	20	345,5 (300,8) -	p < 0,001
PVR [WU]	38	3,4 (2,8) 3,2 ± 1,7	20	4,3 (3,7) -	p < 0,001
HZV [l min ⁻¹]	38	4,8 (1,9) 5,0 ± 1,6	20	4,2 (2,1) 4,6 ± 1,2	p = 0,403
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	38	2,6 (1,0) 2,5 ± 0,6	20	2,4 (0,8) 2,4 ± 0,5	p = 0,343

3. Ergebnisse

6MWD [m]	37	305,0 (165,0) 318,4 ± 115,8	20	297,5 (202,5) 293,8 ± 119,0	p = 0,336
Leistung maximal [Watt]	28	65,5 (29,8) 65,0 ± 24,1	11	70,0 (34,0) 72,8 ± 19,1	p = 0,315
VO2 maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	28	12,3 (4,5) 12,0 ± 2,8	11	13,8 (3,2) 13,5 ± 2,4	p = 0,198
RA Fläche [cm ²]	32	23,0 (12,1) 23,3 ± 7,5	19	24,5 (11,0) 25,5 ± 8,1	p = 0,413
LA Fläche [cm ²]	31	23,2 (12,1) -	19	23,2 (9,2) 23,2 ± 5,1	p = 0,542
RA/LA Quotient	31	0,87 (0,53) 0,98 ± 0,46	18	1,20 (0,56) 1,16 ± 0,43	p = 0,081
EF [%]	32	56,5 (8,8) -	19	55,0 (15,0) 56,2 ± 11,5	p = 0,792
E/E'	34	11,3 (8,3) -	18	7,6 (3,9) -	p = 0,007
TAPSE [mm]	34	19,5 (9,3) 19,9 ± 5,7	20	17,5 (8,8) -	p = 0,243
NT-pro-BNP [pg/ml]	34	1864 (2650) -	18	2759 (2761) 3010 ± 2510	p = 0,248

* Für die nominalskalierten Parameter Geschlecht: weiblich und WHO-Klasse sind die Anzahl x sowie in Klammern der Anteil x/n gegeben, für die das Merkmal zutrifft. Als p-Wert ist die 2-seitige Signifikanz des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher angegeben.

Es konnte festgestellt werden, dass der mittlere pulmonalarterielle Druck in der Cpc-PH-Gruppe höher war als in der Ipc-PH-Gruppe (Mittelwert 44,6 mmHg vs. 36,4 mmHg). Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p = 0,001$) und ist in Abbildung 4a) graphisch dargestellt.

Der diastolische pulmonale Gradient DPG war in der Cpc-PH-Gruppe ebenfalls hochsignifikant höher als in der Ipc-PH-Gruppe (Median 10,0 mmHg vs. 2,0 mmHg, $p < 0,001$). Siehe hierzu auch Abbildung 4b).

Die Lungengefäßwiderstand PVR war in der Cpc-PH-Gruppe hochsignifikant höher als in der Ipc-PH-Gruppe (Median 4,3 WU vs. 3,4 WU, $p < 0,001$, vgl. Abbildung 4c)).

Der linksventrikuläre Füllungsindex E/E' war in der Ipc-PH-Gruppe höher als in der Cpc-PH-Gruppe (Median 11,3 vs. 7,6). Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,007$). Siehe hierzu auch Abbildung 4d).

Hinsichtlich der übrigen Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Ipc-PH und Cpc-PH festgestellt werden.

3. Ergebnisse

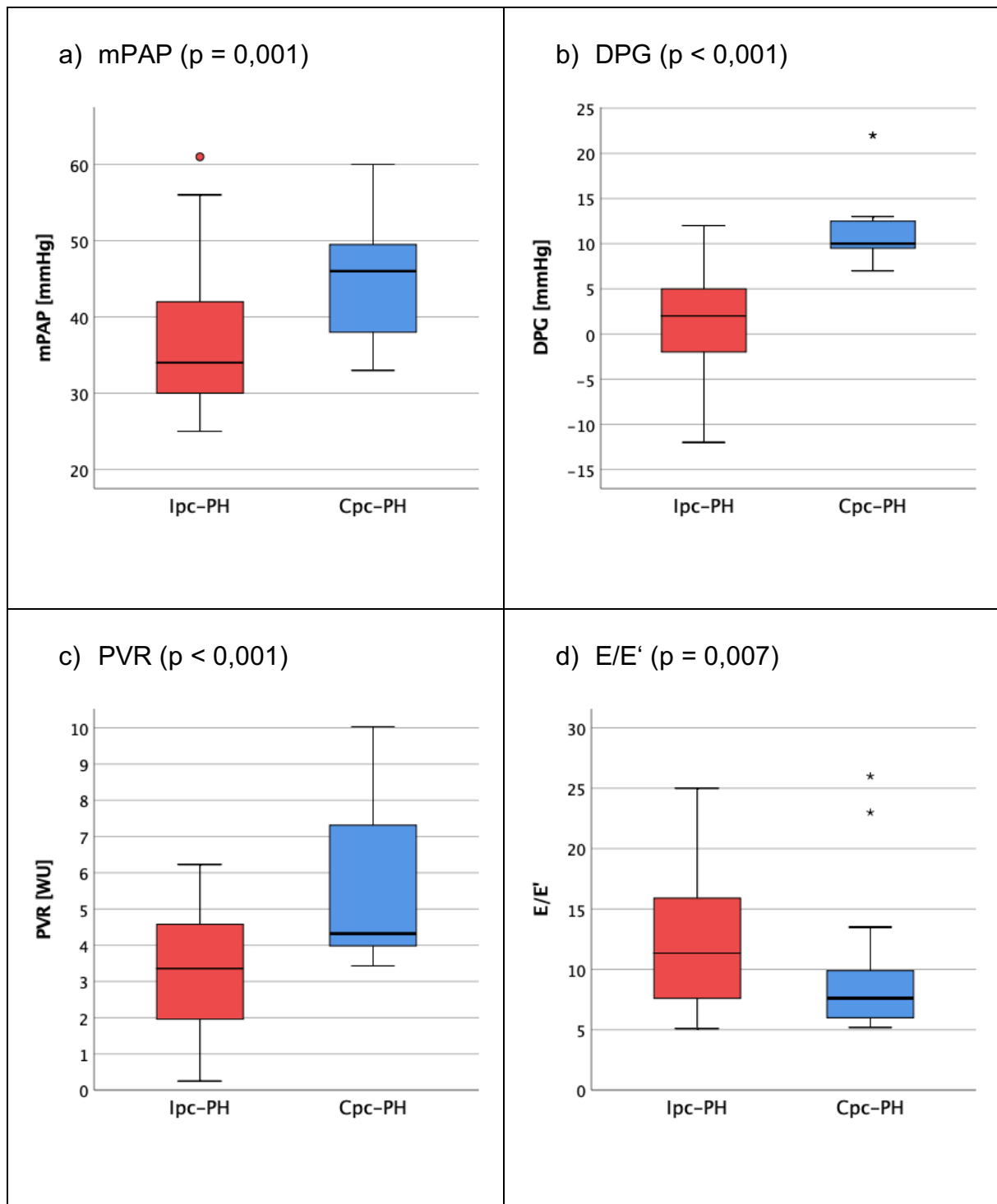


Abbildung 4: *Hämodynamische Daten von Patienten mit isolierter Form der postkapillären PH (lpc-PH) im Vergleich zu Patienten mit kombinierter Form der postkapillären PH (Cpc-PH)*

Die folgende Abbildung 5 stellt gesondert den Anteil der Patienten unter den 38 lpc-PH- bzw. 20 Cpc-PH-Patienten gegenüber, der eine bestimmte Komorbidität aufweist. Wie im Gesamtkollektiv der 58 pc-PH Patienten, ist auch in den jeweiligen

3. Ergebnisse

Untergruppen Ipc-PH bzw. Cpc-PH die arterielle Hypertonie die häufigste Komorbidität (29 von 38 in der Ipc-PH-Gruppe und 14 von 20 in der Cpc-PH-Gruppe). Die zweithäufigste Komorbidität in der Ipc-PH-Gruppe war die diastolische Herzinsuffizienz (23 von 38 Patienten), die zweithäufigste Komorbidität in der Cpc-PH-Gruppe war das Vorhofflimmern (11 von 20 Patienten). Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer bestimmten Komorbidität zwischen den Gruppen Ipc-PH bzw. Cpc-PH konnte nicht nachgewiesen werden.

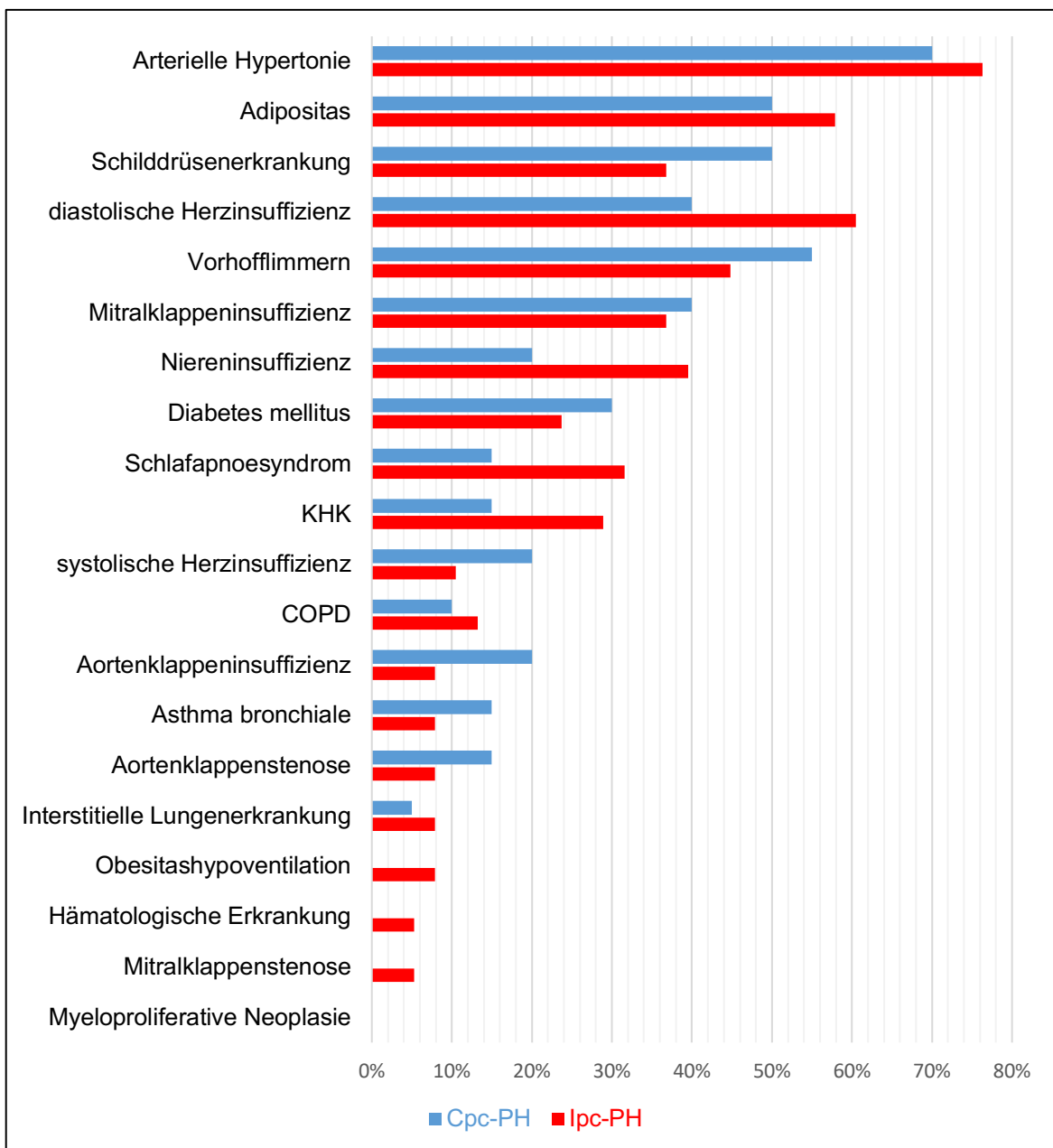


Abbildung 5: Häufigkeit der Komorbiditäten unter Patienten mit isolierter (Ipc-PH) und kombinierter (Cpc-PH) Form der postkapillären PH

3. Ergebnisse

3.4 Ätiologie der postkapillären PH

Bei jedem der 58 Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie wurde ermittelt, welche Linksherzerkrankung ursächlich für die Entwicklung der pulmonalen Hypertonie war.

Die häufigste Ursache der pulmonalen Hypertonie, nämlich bei 32 von 58 Patienten (55,2%), war eine diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF). Es folgten in absteigender Reihenfolge eine ursächliche Mitralklappeninsuffizienz (10 Patienten, 17,2%), eine systolische Herzinsuffizienz (7 Patienten, 12,1%) eine Aortenklappenstenose (5 Patienten, 13,2%), eine Aortenklappeninsuffizienz (3 Patienten, 5,2%) und eine Mitralklappenstenose (1 Patient 1,7%). Fasst man die Klappenvitien zusammen, war bei 19 der 58 Patienten (32,8%) ein Klappenvitium die Ursache der PH, bei 39 der 58 Patienten eine non-valvuläre Herzinsuffizienz (67,2%). Siehe hierzu auch Abbildung 6.

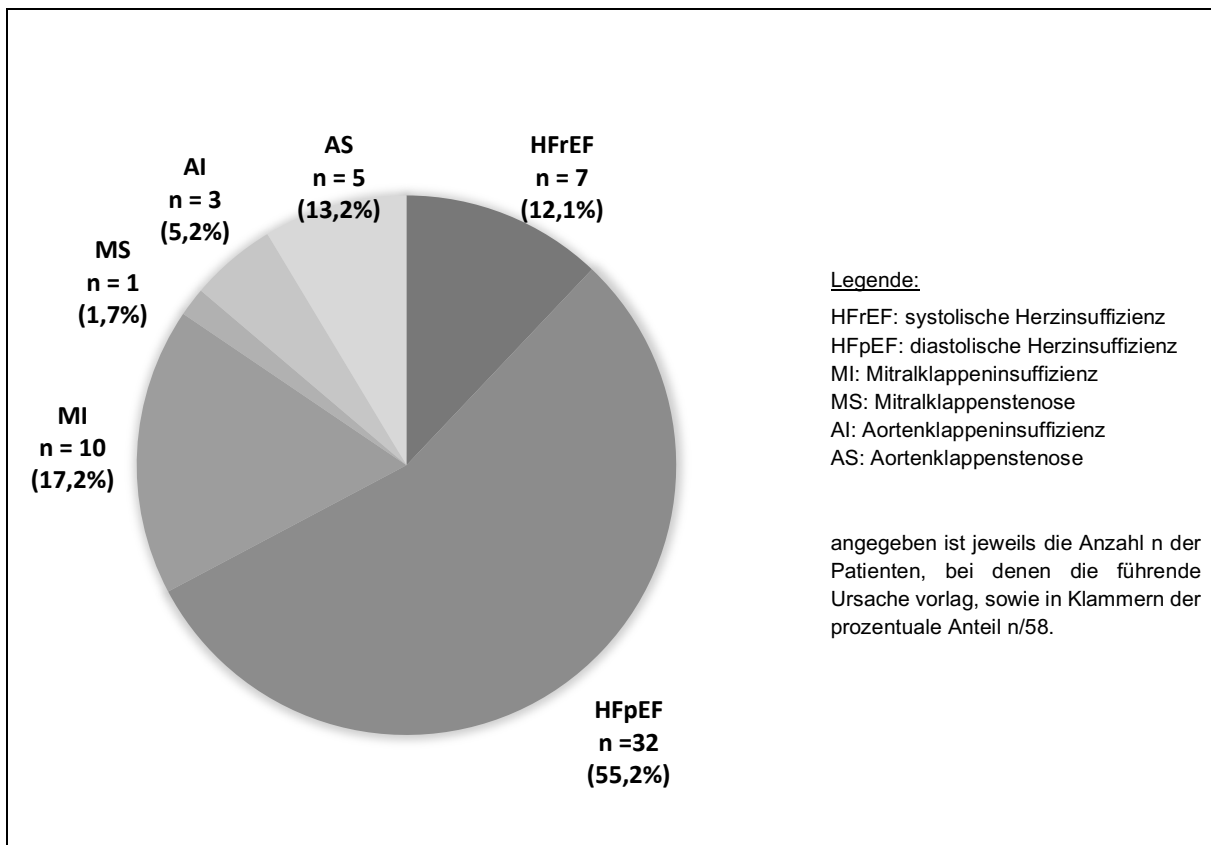


Abbildung 6: Ursachen der linkskardialen Dysfunktion bei Patienten mit PH

Für die Subgruppen lpc-PH bzw. Cpc-PH ergab sich ein ähnliches Verteilungsmuster der PH-Ursache. In beiden Subgruppen war die diastolische Herzinsuffizienz am

3. Ergebnisse

häufigsten (Ipc-PH: 23 von 38 Patienten, 60,5%; Cpc-PH: 9 von 20 Patienten, 45,0%). Am zweithäufigsten war jeweils der Anteil der Patienten, bei dem ein Klappenvitium ursächlich ist (Ipc-PH: 11 von 38 Patienten, 28,9%; Cpc-PH: 8 von 20 Patienten, 40,0%). Die Mitralklappeninsuffizienz war bei den Ipc-PH Patienten mit Abstand das häufigste Klappenvitium (bei 6 Patienten). Bei den Cpc-PH Patienten war die Mitralklappeninsuffizienz ebenfalls das häufigste Vitium (bei 4 Patienten). Einen Gesamtüberblick über die Häufigkeit der einzelnen ursächlichen Linksherzerkrankungen liefert die folgende Tabelle 13:

Tabelle 13: Führende Ursachen der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankung in den unterschiedlichen hämodynamischen Kategorien der postkapillären PH

	Führende ursächliche Komponente							
	non-valvuläre Herzinsuffizienz			Klappenvitien				
	HFrEF	HFpEF	∑HF	MI	MS	AI	AS	∑KV
pc-PH (N = 58)	7	32	39	10	1	3	5	19
Ipc-PH (n = 38)	4	23	27	6	1	1	3	11
Cpc-PH (n = 20)	3	9	12	4	-	2	2	8

Legende: pc-PH = postkapilläre pulmonale Hypertonie, Ipc/Cpc-PH = isolierte/kombinierte postkapilläre pulmonale Hypertonie, HFrEF = Heart Failure with reduced ejection fraction = systolische Herzinsuffizienz, HFpEF = Heart Failure with preserved ejection fraction = diastolische Herzinsuffizienz, HF = Heart Failure, MI = Mitralklappeninsuffizienz, MS = Mitralklappenstenose, AI = Aortenklappeninsuffizienz, AS = Aortenklappenstenose, KV = Klappenvitien

3.5 Subgruppenanalysen

3.5.1 pc-PH infolge HFrEF

Bei 7 der 58 Patienten ist die postkapilläre pulmonale Hypertonie auf eine systolische Herzinsuffizienz (HFrEF) zurückzuführen. Die erhobenen Parameter wurden für die Subgruppe dieser pc-PH-HFrEF Gruppe separat ausgewertet und erneut nach isolierter bzw. kombinierter pc-PH-Form analysiert und gegenübergestellt. Die folgende Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Resultate:

3. Ergebnisse

Tabelle 14: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer systolischen Herzinsuffizienz

	pc-PH (HF _r EF)		lpc-PH (HF _r EF)		Cpc-PH (HF _r EF)		asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	
mPAP [mmHg]	7	38,0 (19,0) 39,4 ± 9,6	4	33,0 (18,8) -	3	46,0 (-) -	p = 0,229
PCWP [mmHg]	7	20,0 (5,0) 21,0 ± 3,2	4	19,5 (5,5) -	3	24,0 (-) -	p = 0,114
DPG [mmHg]	7	7,0 (5,0) -	4	6,0 (9,0) -	3	11,0 (-) -	p = 0,057
PVR [dyn s cm ⁻²]	7	414,0 (287,0) 369,3 ± 200,5	4	329,5 (408,8) -	3	414,0 (-) -	p = 0,629
PVR [WU]	7	5,4 (3,4) 4,9 ± 2,6	4	5,6 (5,3) -	3	5,2 (-) -	p = 0,629
HZV [l min ⁻¹]	7	4,6 (4,0) 5,2 ± 2,7	4	5,4 (2,5) -	3	3,5 (-) -	p = 0,400
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	7	2,1 (1,4) 2,3 ± 0,7	4	2,4 (1,2) -	3	1,6 (-) -	p = 0,400
6MWD [m]	7	240,0 (130,0) -	4	245,0 (197,5) -	3	230,0 (-) -	p = 0,629
Leistung maximal [Watt]	2	49,0 (-) -	1	35,0 (-) -	1	63,0 (-) -	p = 1,000
VO ₂ maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	2	10,8 (-) -	1	10,8 (-) -	1	10,7 (-) -	p = 1,000
RA Fläche [cm ²]	7	29,9 (13,1) 28,7 ± 8,5	4	27,0 (18,3) -	3	29,9 (-) -	p = 0,629
LA Fläche [cm ²]	7	22,6 (11,2) 25,7 ± 10,3	4	25,2 (26,9) -	3	22,6 (-) -	p = 1,000
RA/LA Quotient	7	1,23 (1,08) 1,36 ± 0,71	4	1,12 (1,82) -	3	1,23 (-) -	p = 1,000
EF [%]	7	40,0 (23,0) 36 ± 12,1	4	34,5 (30,0) -	3	40,0 (-) -	p = 0,629
E/E'	6	7,4 (4,7) 8,7 ± 3,4	3	9,7 (-) -	3	6,5 (-) -	p = 0,100
TAPSE [mm]	7	17,0 (14,0) 16,7 ± 6,4	4	18,5 (12,8) -	3	14,0 (-) -	p = 0,629
NT-pro-BNP [pg/ml]	6	2926 (4746) 3381 ± 2438	4	3778 (5423) -	2	2926 (-) -	p = 1,000

Signifikante Unterschiede zwischen den lpc-PH- und Cpc-PH-Patienten innerhalb dieser Subgruppe mit einer systolischen Herzinsuffizienz als führender Ätiologie resultierten nicht. Die Fallzahl in dieser Subgruppe war allerdings mit maximal n = 7 sehr gering.

3.5.2 pc-PH infolge HF_rEF

Ebenso wie im vorherigen Abschnitt wurden die Daten der pc-PH-Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz als führender Ätiologie separat analysiert und werden in folgender Tabelle 15 wiedergegeben:

3. Ergebnisse

Tabelle 15: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz

	pc-PH (HFpEF)		lpc-PH (HFpEF)		Cpc-PH (HFpEF)		asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	
mPAP [mmHg]	32	36,5 (11,8) -	23	34,0 (11,0) -	9	43,0 (14,0) 44,3 ± 8,7	p = 0,022
PCWP [mmHg]	32	20,0 (4,8) -	23	20,0 (6,0) 20,9 ± 3,5	9	20,0 (1,0) -	p = 0,509
DPG [mmHg]	32	4,0 (8,5) 4,4 ± 7,6	23	2,0 (7,0) -	9	10,0 (7,5) -	p < 0,001
PVR [dyn s cm ⁻²]	32	279,0 (209,0) 295,1 ± 161,2	23	232,0 (224,0) 241,7 ± 130,0	9	334,0 (308,0) 420,0 ± 164,1	p = 0,007
PVR [WU]	32	3,5 (2,6) 3,7 ± 2,0	23	2,9 (3,1) 3,0 ± 1,6	9	4,2 (3,9) 5,3 ± 2,0	p = 0,007
HZV [l min ⁻¹]	32	4,7 (2,0) 4,8 ± 1,4	23	5,0 (2,0) 4,9 ± 1,5	9	4,3 (1,6) 4,8 ± 1,2	p = 0,902
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	32	2,5 (1,0) 2,5 ± 0,5	23	2,5 (1,0) 2,5 ± 0,6	9	2,5 (0,6) 2,5 ± 0,5	p = 0,869
6MWD [m]	32	325,0 (177,5) 315,4 ± 117,9	23	320,0 (175,0) 314,5 ± 121,6	9	330,0 (205,0) 317,8 ± 114,6	p = 0,902
Leistung maximal [Watt]	24	68,5 (26,0) 68,6 ± 21,6	18	66,0 (26,3) 65,6 ± 22,9	6	77,5 (27,5) 77,5 ± 25,6	p = 0,177
VO2 maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	24	12,5 (4,6) 12,5 ± 3,1	18	12,3 (5,1) 12,0 ± 3,1	6	13,2 (3,6) 13,9 ± 2,6	p = 0,280
RA Fläche [cm ²]	27	22,2 (9,8) 21,9 ± 6,0	18	22,4 (9,9) 22,4 ± 5,7	9	21,9 (8,1) 21,0 ± 6,8	p = 0,561
LA Fläche [cm ²]	27	22,1 (8,3) 23,0 ± 6,8	18	22,2 (6,4) 23,2 ± 7,2	9	18,7 (11,1) -	p = 0,820
RA/LA Quotient	27	0,92 (0,48) 1,00 ± 0,32	18	0,97 (0,41) 1,02 ± 0,34	9	0,83 (0,50) 0,95 ± 0,28	p = 0,705
EF [%]	27	57,0 (13,0) 59,2 ± 7,2	19	57,0 (8,0) 59,0 ± 6,7	8	57,5 (16,7) 59,8 ± 8,6	p = 1,000
E/E'	29	11,0 (7,7) 12,5 ± 6,2	20	11,9 (8,9) 13,7 ± 6,2	9	7,8 (5,5) 9,9 ± 5,5	p = 0,055
TAPSE [mm]	30	19,0 (9,5) 20,0 ± 6,1	21	21,0 (9,5) 20,7 ± 6,0	9	18,0 (9,5) 18,3 ± 6,4	p = 0,283
NT-pro-BNP [pg/ml]	28	2165 (2479) 2255 ± 2005	20	1821 (2490) 2044 ± 1762	8	2691 (2261) -	p = 1,000

Es zeigte sich hierbei, dass auch innerhalb der Subgruppe mit pc-PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz die Patienten mit einer hämodynamisch isolierten Form der pc-PH einen niedrigeren mittleren pulmonalarteriellen Druck hatten als die Patienten mit einer kombinierten Form der pc-PH (Median 34,0 mmHg vs. 43,0 mmHg). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,022) und ist in Abbildung 7a) graphisch dargestellt.

Der diastolische pulmonale Gradient DPG war innerhalb der Subgruppe der pc-PH-HFpEF bei Patienten mit hämodynamisch isolierter Erkrankung statistisch

3. Ergebnisse

hochsignifikant niedriger als bei Patienten mit hämodynamisch kombinierter Erkrankung (Median 2,0 mmHg vs. 10,0 mmHg, $p < 0,001$). Vergleiche hierzu auch Abbildung 7b). Der Lungengefäßwiderstand PVR war in dieser Subgruppe bei den Ipc-PH-HFpEF – Patienten hochsignifikant niedriger als bei den Cpc-PH-HFpEF – Patienten (Mittelwert 3,0 WU vs. 5,3 WU, $p = 0,007$). Dies wird in Abbildung 7c) veranschaulicht.

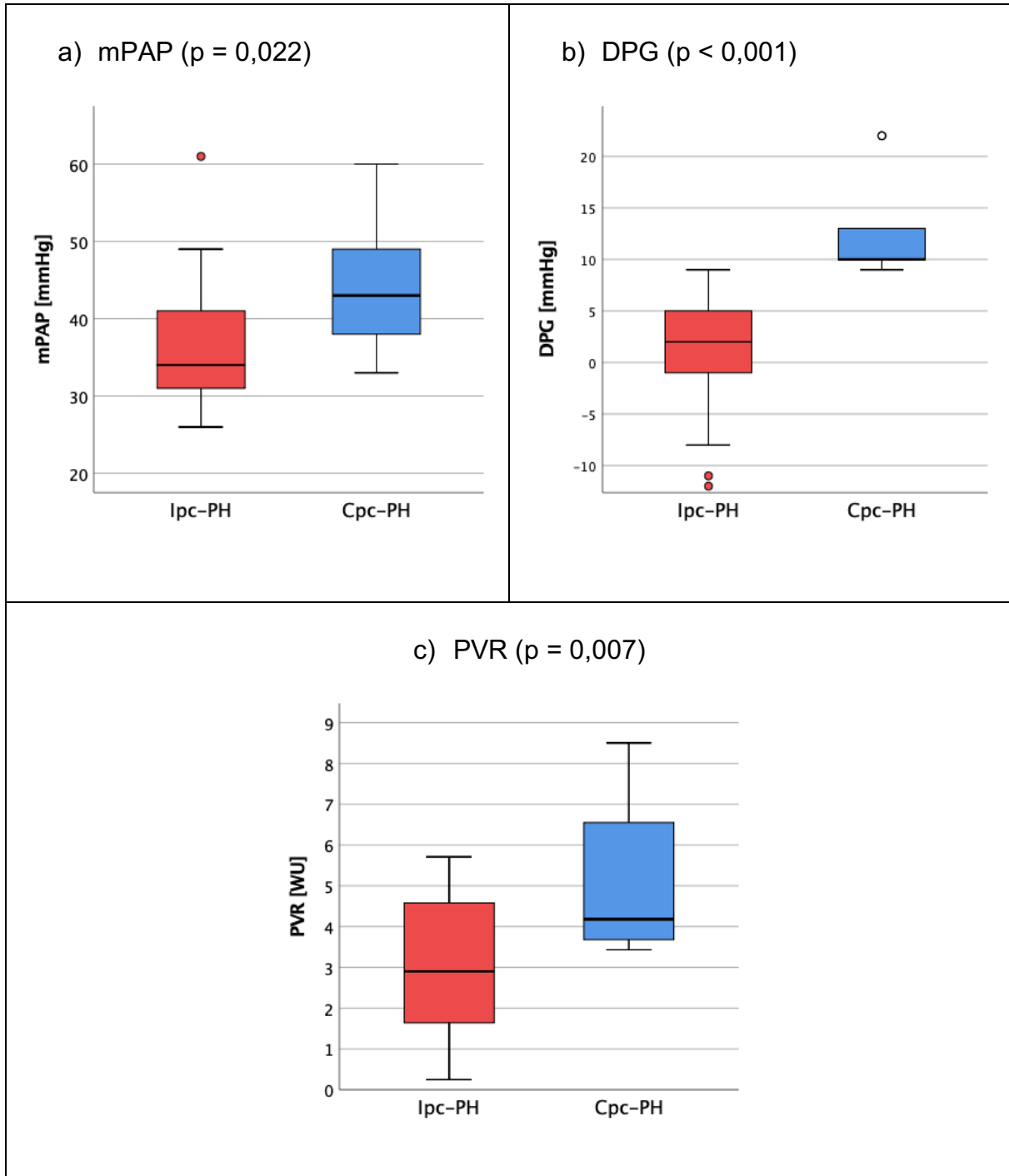


Abbildung 7: Hämodynamische Parameter im Vergleich zwischen Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz

3. Ergebnisse

Hinsichtlich der restlichen Parameter ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit isolierter bzw. kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz finden.

3.5.3 pc-PH infolge eines Klappenvitiums

Wie weiter oben beschrieben, war bei 19 der 58 Patienten ein Klappenvitium die führende Ätiologie der postkapillären pulmonalen Hypertonie. In Tabelle 16 erfolgt eine Darstellung der separaten Analyse der Parameter dieser Subgruppe sowie eine Gegenüberstellung von isolierter und kombinierter pc-PH innerhalb dieser Subgruppe.

Tabelle 16: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge eines Klappenvitiums

	pc-PH (KV)		lpc-PH (KV)		Cpc-PH (KV)		asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	
mPAP [mmHg]	19	38,0 (18,0) 40,0 ± 9,8	11	38,0 (15,0) 36,5 ± 9,6	8	47,5 (14,0) 44,8 ± 8,2	p = 0,075
PCWP [mmHg]	19	19,0 (8,0) 20,9 ± 5,5	11	20,0 (6,0) 22,2 ± 6,3	8	18,0 (7,5) 19,1 ± 3,8	p = 0,238
DPG [mmHg]	19	3,5 (11,3) 4,1 ± 6,1	11	0,0 (6,0) 0,5 ± 4,8	8	10,0 (3,0) 9,7 ± 2,0	p = 0,002
PVR [dyn s cm ⁻²]	19	333,0 (104,5) -	11	269,0 (153,0) 251,9 ± 104,9	8	345,5 (271,5) -	p = 0,011
PVR [WU]	19	4,2 (1,3) -	11	3,4 (1,9) 3,1 ± 1,3	8	4,3 (3,4) -	p = 0,011
HZV [l min ⁻¹]	19	4,8 (1,9) 4,8 ± 1,6	11	4,8 (1,6) 5,0 ± 1,3	8	4,5 (2,1) 4,6 ± 1,0	p = 0,717
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	19	2,6 (0,9) 2,5 ± 0,5	11	2,7 (1,0) 2,7 ± 0,6	8	2,3 (0,8) 2,4 ± 0,4	p = 0,370
6MWD [m]	18	292,5 (193,5) 311,8 ± 123,1	10	295,0 (143,8) 335,7 ± 109,2	8	247,5 (273,8) 281,9 ± 140,1	p = 0,274
Leistung maximal [Watt]	13	57,0 (46,0) 67,4 ± 25,7	9	57,0 (47,5) 67,0 ± 27,0	4	65,0 (50,8) -	p = 0,825
VO2 maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	13	13,0 (3,9) 12,6 ± 2,3	9	12,5 (3,8) 12,2 ± 2,4	4	14,1 (3,8) -	p = 0,414
RA Fläche [cm ²]	17	26,6 (13,3) 25,7 ± 9,1	10	25,7 (17,9) 23,8 ± 9,9	7	28,1 (14,6) 28,4 ± 7,7	p = 0,364
LA Fläche [cm ²]	16	26,2 (12,5) -	9	31,7 (17,7) -	7	24,9 (9,1) 24,1 ± 4,8	p = 0,210
RA/LA Quotient	15	0,87 (0,54) 0,99 ± 0,51	9	0,68 (0,49) 0,74 ± 0,30	6	1,24 (0,94) 1,36 ± 0,56	p = 0,018
EF [%]	17	57,0 (7,5) -	9	57,0 (7,0) -	8	57,0 (10,3) 58,4 ± 11,4	p = 0,888
E/E'	17	9,5 (8,3) -	11	10,6 (9,1) 13,8 ± 9,5	6	7,8 (8,3) -	p = 0,350
TAPSE [mm]	17	17,0 (7,5) 18,8 ± 4,5	9	17,0 (8,5) 18,8 ± 4,7	8	17,0 (7,5) 18,9 ± 4,6	p = 0,888
NT-pro-BNP [pg/ml]	18	2055 (3158) -	10	1864 (2305) -	8	2763 (3153) 3260 ± 2853	p = 0,408

3. Ergebnisse

Innerhalb dieser Subgruppe wiesen die Patienten mit isolierter postkapillärer pulmonaler Hypertonie einen niedrigeren diastolischen pulmonalen Gradienten als die Patienten mit kombinierter postkapillärer pulmonaler Hypertonie auf (Mittelwert 0,5 mmHg vs. 9,7 mmHg). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ($p = 0,002$) und wird in Abbildung 8a) graphisch veranschaulicht.

Die Ipc-PH Patienten dieser Subgruppe wiesen außerdem einen niedrigeren Lungengefäßwiderstand auf als die Cpc-PH Patienten dieser Subgruppe (Median 3,4 WU vs. 4,3 WU). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,011$). Siehe hierzu auch Abbildung 8b).

Darüberhinaus fand sich bei den Ipc-PH Patienten dieser Subgruppe ein niedrigerer RA/LA-Quotient als bei den Cpc-PH Patienten dieser Subgruppe (Mittelwert 0,68 vs. 1,24), was statistisch signifikant war ($p = 0,018$; vgl. Abbildung 8c)).

3. Ergebnisse

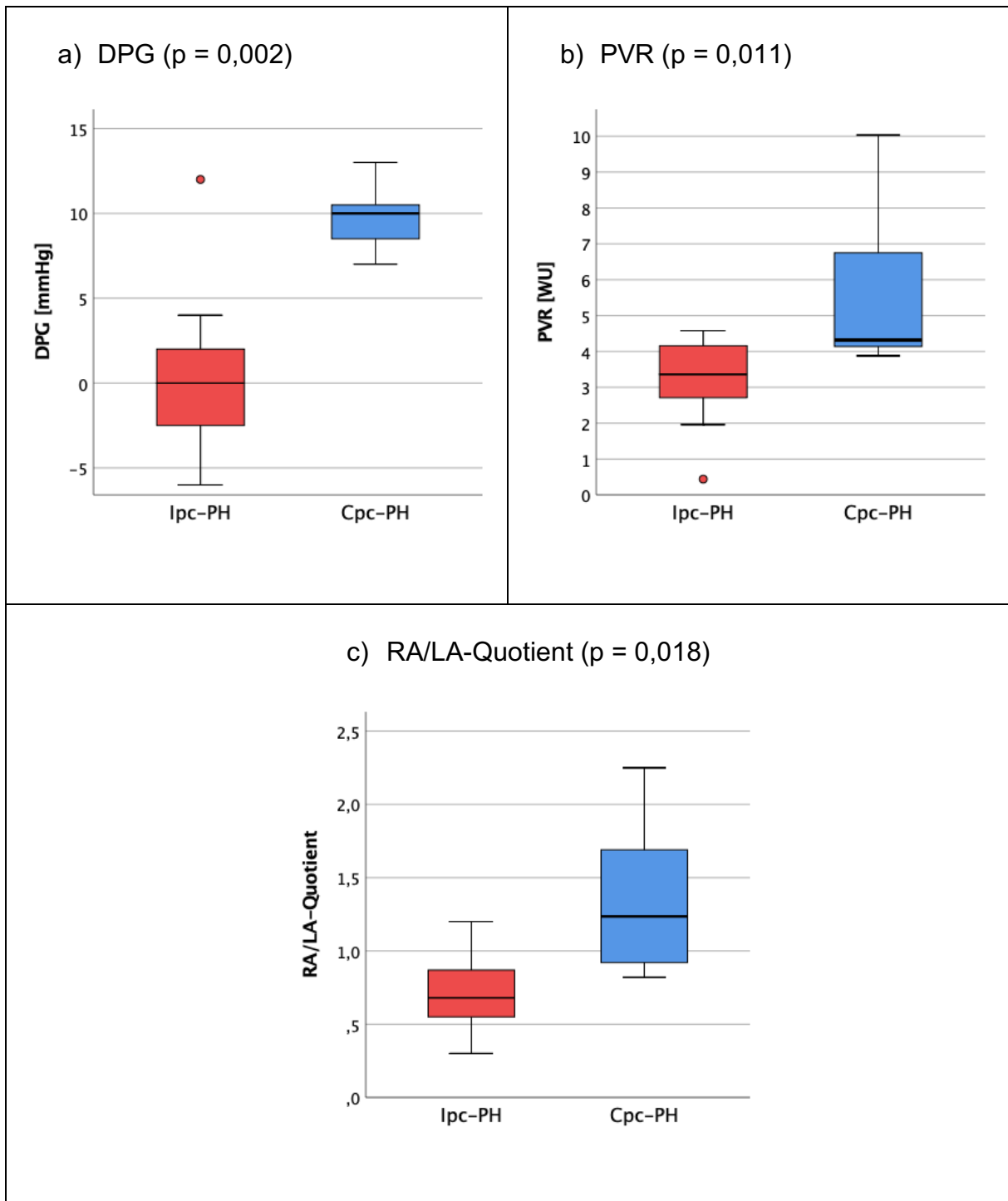


Abbildung 8: *Hämodynamische und echokardiographische Daten im Vergleich zwischen Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge eines Klappenvitiums*

Die Auswertung der übrigen Parameter innerhalb dieser Subgruppe mit einem Klappenvitium als führender Ätiologie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen isolierter und kombinierter postkapillärer PH-Form.

3.6 Datenanalyse und Charakterisierung der postkapillären PH gemäß aktueller Empfehlung der WHO-Weltkonferenz 2018

3.6.1 Aktualisierter Grenzwert des mittleren Pulmonalarteriendruckes

Unter den insgesamt analysierten 726 Patienten finden sich 556 Patienten mit einem mittleren Pulmonalarteriendruck $mPAP \geq 25$ mmHg, was das Definitionskriterium einer pulmonalen Hypertonie gemäß ESC/ERS-Leitlinien von 2015 darstellt [35]. Bei 32 weiteren Patienten wurde ein $mPAP$ zwischen 21 und 24 mmHg gemessen. Diese erfüllen somit gemäß aktualisierter Definition der pulmonalen Hypertonie (Nizza-Konferenz 2018 [112]) ebenfalls das Kriterium zur Diagnosestellung, nicht aber gemäß alter Definition (ESC/ERS-Leitlinien 2015 [35]), vergleiche hierzu Tabelle 17.

Unter den 32 Patienten, die gemäß neuer Definition eine pulmonale Hypertonie aufweisen, wurde bei einem Patienten ein $PAWP > 15$ mmHg gemessen, sodass bei diesem Patienten eine postkapilläre pulmonale Hypertonie vorliegt. Die deutliche Mehrzahl, nämlich 31 dieser 32 Patienten, hatte einen $PAWP \leq 15$ mmHg (Mittelwert $9,3 \pm 4,3$ mmHg).

Tabelle 17: Gegenüberstellung der Definitionen von pulmonaler Hypertonie (PH) und postkapillärer pulmonaler Hypertonie gemäß ESC/ERS-Leitlinien 2015 und Nizza-Konferenz 2018 sowie der Anzahl der Patienten („N“), die das jeweilige Definitionskriterium erfüllen

	ESC/ERS Leitlinien von 2015 [35]	Nizza-Konferenz 2018 [112]
Pulmonale Hypertonie (PH)	Definition: $mPAP \geq 25$ mmHg N = 556	Definition: $mPAP > 20$ mmHg N = 588
Postkapilläre PH (pc-PH)	Definition: zusätzlich $PAWP > 15$ mmHg N = 58	Definition: zusätzlich $PAWP > 15$ mmHg N = 59

3.6.2 Aktualisierte Definitionskriterien für Ipc-PH und Cpc-PH

Unterteilt man die (gemäß ESC/ERS-Leitlinien von 2015) 58 Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie weiter anhand der ESC/ERS-Leitlinien 2015 und der Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz von 2016 in eine isolierte (Ipc-PH) und eine kombinierte (Cpc-PH) Form der pulmonalen Hypertonie, lassen sich 38 Patienten der Ipc-PH zuordnen. Dies entspricht 65,5% der 58 Patienten mit $mPAP \geq$

3. Ergebnisse

25 mmHg. Demgegenüber stehen 20 lpc-PH-Patienten (entsprechend 34,5%), wenn man der Unterteilung der 58 Patienten mit mPAP \geq 25 mmHg die Definitionskriterien der Nizza-Konferenz von 2018 zugrunde legt. Das Verhältnis kehrt sich von 20 zu 38 um in ein Verhältnis von 38 zu 20 zugunsten der Cpc-PH-Gruppe. Dies wird in Tabelle 18 dargestellt:

Tabelle 18: Unterteilung der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie (pc-PH) gemäß ESC/ERS-Leitlinien von 2015 in isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (lpc-PH) und kombinierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (Cpc-PH) gemäß ESC/ERS-Leitlinien 2015 [35] und Kölner Konsensus Konferenz 2016 [103] beziehungsweise gemäß Nizza-Konferenz 2018 [120] mit jeweiliger Angabe der Anzahl der Patienten („n“) und graphischer Darstellung

	ESC/ERS Leitlinien von 2015	
pc-PH	Definition: mPAP \geq 25 mmHg, PAWP > 15 mmHg N = 58	
	ESC/ERS Leitlinien 2015 Kölner Konsensus Konferenz 2016	Nizza-Konferenz 2018
lpc-PH	Definition: DPG < 7 mmHg und/oder PVR \leq 3 WU n = 38	Definition: PVR < 3 WU n = 20
Cpc-PH	Definition: DPG \geq 7 mmHg und PVR > 3 WU n = 20	Definition: PVR \geq 3 WU n = 38

3. Ergebnisse

Bei der Aufstellung in Tabelle 18 nicht berücksichtigt ist der in Abschnitt 3.6.1 erwähnte Patient mit mPAP zwischen 21 und 24 mmHg und PAWP > 15 mmHg, der ebenfalls zur postkapillären PH zu zählen wäre. Dieser ist mit einem PVR < 3 WU der lpc-PH zuzuordnen, sodass gemäß Nizza-Konferenz von 2018 21 der nach neuen Kriterien 59 pc-PH-Patienten eine lpc-PH aufweisen. Dies entspricht 35,6%. Es ergibt sich somit folgendes Bild, wie in Tabelle 19 dargestellt:

Tabelle 19: Unterteilung der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie (pc-PH) gemäß Nizza-Klassifikation von 2018 in isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (lpc-PH) und kombinierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (Cpc-PH) gemäß ESC/ERS-Leitlinien 2015 [35] und Kölner Konsensus Konferenz 2016 [103] beziehungsweise gemäß Nizza-Konferenz 2018 [120] mit jeweiliger Angabe der Anzahl der Patienten („n“) und graphischer Darstellung

	Nizza-Konferenz 2018	
pc-PH	Definition: mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg N = 59	
	ESC/ERS Leitlinien 2015 Kölner Konsensus Konferenz 2016	Nizza-Konferenz 2018
lpc-PH	Definition: DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WU n = 39	Definition: PVR < 3 WU n = 21
Cpc-PH	Definition: DPG ≥ 7 mmHg und PVR > 3 WU n = 20	Definition: PVR ≥ 3 WU n = 38

3. Ergebnisse

3.6.3 Ergebnisse der Datenauswertung anhand der aktualisierten Empfehlungen der WHO-Weltkonferenz 2018

Eine tabellarische Auflistung der Datenanalyse unter Berücksichtigung der aktualisierten Empfehlungen der WHO-Weltkonferenz von 2018 findet sich im Anhang dieser Arbeit, Tabellen A 1 – A 5. Auch nach Auswertung gemäß der aktualisierten Empfehlungen unterscheiden sich Ipc-PH- und Cpc-PH-Patienten hochsignifikant hinsichtlich hämodynamischer Parameter wie dem mittleren Pulmonalarteriendruck mPAP (Ipc-PH: $34,0 \pm 9,5$; Cpc-PH: $41,2 \pm 8,0$; $p < 0,001$), nicht aber hinsichtlich Parametern der funktionellen Kapazität: 6MWD (Ipc-PH: $316,6 \pm 112,8$ m; Cpc-PH: $306,0 \pm 119,8$ m; $p = 0,336$), Leistung (Ipc-PH: $63,6 \pm 23,0$ W; Cpc-PH: $69,7 \pm 22,9$; $p = 0,466$), maximale Sauerstoffaufnahme (Ipc-PH: $11,8 \pm 3,2$ ml min⁻¹ kg⁻¹; Cpc-PH: $12,8 \pm 2,4$ ml min⁻¹ kg⁻¹; $p = 0,358$).

3. Ergebnisse

3.7 Eingeleitete Therapie

3.7.1 Übersicht über die Therapie

Die eingeleitete Therapie der 58 Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie wird zunächst hinsichtlich Ätiologie (HFrEF, HFpEF, Klappenvitium) und Hämodynamik (Ipc-PH und Cpc-PH) separat dargestellt. Einen Gesamtüberblick liefert Tabelle 17, in den folgenden Unterkapiteln wird auf einige Aspekte im Detail eingegangen.

Tabelle 20: Übersicht über die eingeleitete Therapie der PH – Patienten in den Untergruppen nach Ursache und hämodynamischer Subgruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung

Führende Ätiologie	pc-PH (N = 58)							
	HFrEF (N = 7)		HFpEF (N = 32)		Klappenvitium (N = 19)			
	Hämodynamische Klassifizierung				OP Indikation (N = 6)		Ø OP Indikation (N = 13)	
	Ipc-PH (N = 4)	Cpc-PH (N = 3)	Ipc-PH (N = 23)	Cpc-PH (N = 9)	Ipc-PH (N = 3) 3x MI	Cpc-PH (N = 3) 1x MI 1x AI 1x AS	Ipc-PH (N = 8) 3x MI 1x MS 1x AI 3x AS	Cpc-PH (N = 5) 3x MI 1x AI 1x AS
OP durchgeführt	-	-	-	-	3	3	-	-
Medikamentöse Therapie mit								
ACE-Hemmer/AT ₁ -Antagonist	4	2	20	7	2	3	7	4
β-Blocker	3	2	17	3	1	2	7	4
Aldosteronantagonist	2	2	8	4	-	-	3	2
Diuretikum	3	3	19	7	2	3	6	5
PH-sepazifische Medikation mit								
Sildenafil	1	-	1	1	-	-	1	1
Tadalafil	-	-	1	1	-	-	-	1
Bosentan	1	-	-	-	-	-	-	-

3.7.2 Operative Therapie des ursächlichen Klappenvitiums

Bei 6 der 19 Patienten, deren führende Ursache der pc-PH ein Klappenvitium war, wurde die Indikation zur operativen Therapie gestellt. Davon waren 3 Patienten als Ipc-PH und 3 Patienten als Cpc-PH klassifiziert. Die 3 Ipc-PH-Patienten hatten alle eine Mitralklappeninsuffizienz. Unter den 3 Cpc-PH-Patienten war das Klappenvitium in einem Fall eine Mitralklappeninsuffizienz, in einem Fall eine Aortenklappeninsuffizienz,

3. Ergebnisse

in einem Fall eine Aortenklappenstenose. Bei allen 6 Patienten mit OP-Indikation wurde die OP auch durchgeführt.

Die 13 Patienten mit Klappenvitium als führender Ätiologie, aber ohne OP-Indikation ließen sich in 8 Fällen als lpc-PH (darunter 3x Mitralklappeninsuffizienz, 1x Mitralklappenstenose, 1x Aortenklappeninsuffizienz, 3x Aortenklappenstenose als ursächliches Klappenvitium), in 5 Fällen als Cpc-PH (darunter 3x Mitralklappeninsuffizienz, 1x Aortenklappeninsuffizienz, 1x Aortenklappenstenose als ursächliches Klappenvitium), klassifizieren.

3.7.3 PH-spezifische Therapie

9 der 58 Patienten (15,5 %) des pc-PH Kollektivs erhielten eine Medikation mit einem PH-spezifischen Medikament, das zur Therapie der PAH zugelassen ist. Dabei handelte es sich in 5 Fällen um Sildenafil, in 3 Fällen um Tadalafil, in einem Fall um Bosentan. Die führende Ätiologie der 3 Patienten war in 6 Fällen eine non-valvuläre Herzinsuffizienz, davon in 2 Fällen eine systolische Herzinsuffizienz (HFrEF; hämodynamisch jeweils als lpc-PH klassifiziert), in 4 Fällen eine diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF; in 2 Fällen als lpc-PH, in 2 Fällen als Cpc-PH klassifiziert). In 3 Fällen war die führende Ätiologie eine valvulär bedingte Linksherzerkrankung, jeweils ohne OP-Indikation. In einem Fall lag eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz vor, die Hämodynamik konnte als Cpc-PH klassifiziert werden. In einem Fall handelte es sich um eine mittelgradige Aortenklappenstenose, die Hämodynamik entsprach einer lpc-PH. In einem Fall handelte es sich um eine mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz, die Hämodynamik konnte als Cpc-PH klassifiziert werden.

Von den 2 PH-HFrEF-Patienten hatten zudem beide eine Therapie mit ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist, β -Blocker und Diuretika, einer der beiden erhielt zudem einen Aldosteronantagonisten. Von den 4 PH-HFpEF-Patienten hatten 2 (1 lpc-PH, 1 Cpc-PH) eine zusätzliche Medikation mit einem Aldosteronantagonisten, 2 Patienten (beide lpc-PH) mit einem Diuretikum. Zudem erhielten 2 (1 lpc-PH, 1 Cpc-PH) der 4 PH-HFpEF-Patienten einen ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, 2 (1 lpc-PH, 1 Cpc-PH) einen β -Blocker.

3. Ergebnisse

Abbildung 9 zeigt die 9 Patienten, die eine PH-spezifische Medikation mit einem zur Therapie der PAH zugelassenen Medikament erhielten, im Einzelnen mit deren führender Ätiologie, hämodynamischer Klassifizierung, sowie das Medikament, das sie erhielten.

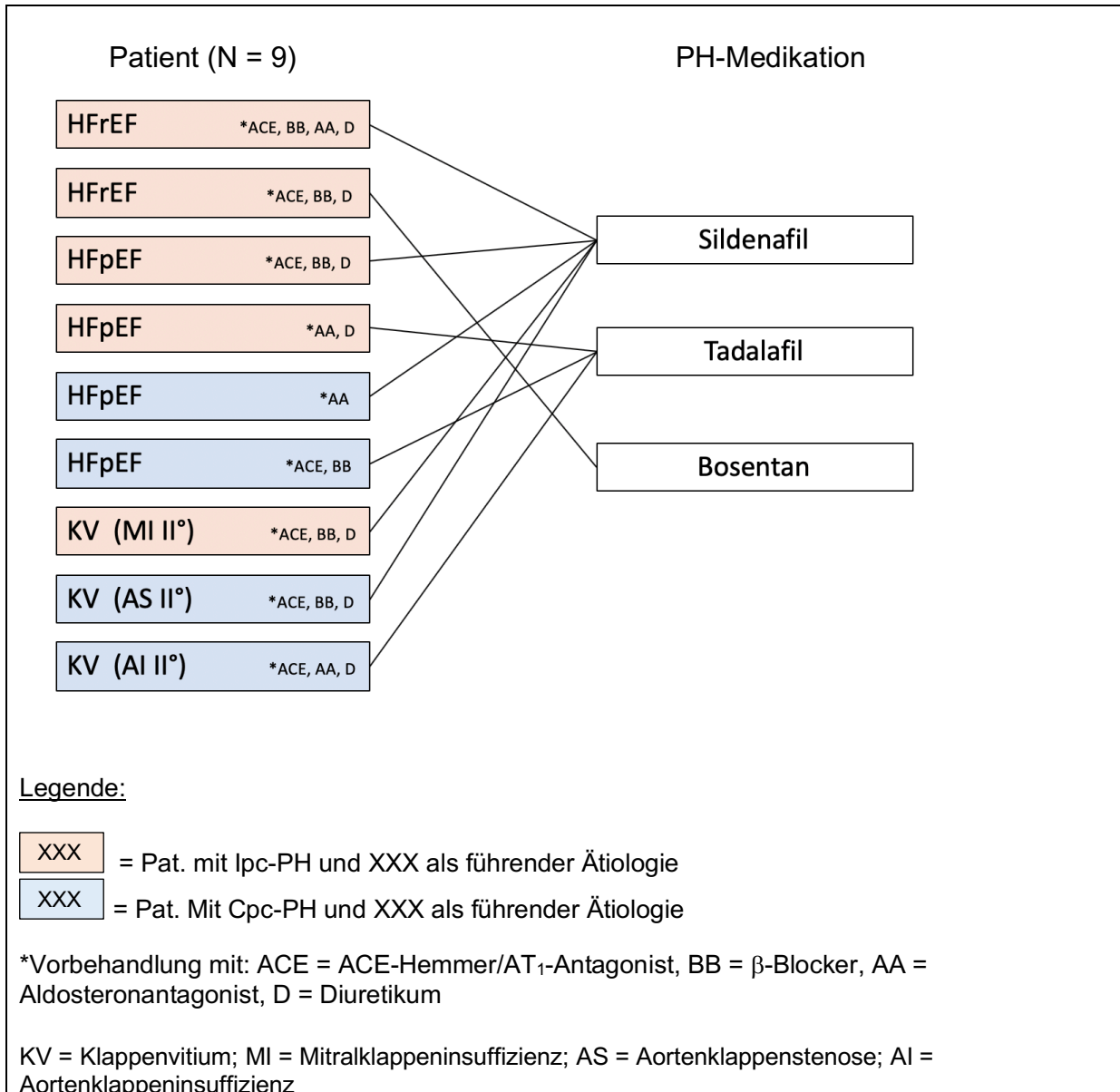


Abbildung 9: Übersicht über die 9 Patienten, die einen Therapieversuch mit einem PAH-spezifischen Medikament erhielten

3.8 Follow Up Daten

3.8.1 Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke

Bei insgesamt 41 Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie konnte zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung zur ersten Folgeuntersuchung erneut die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest ermittelt werden.

Tabelle 21 stellt die Gehstrecke zu den Zeitpunkten T0 (Zeitpunkt der Erstuntersuchung) und T1 (Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung, im Durchschnitt 7,2 Monate nach Erstuntersuchung) für das Gesamtkollektiv sowie verschiedene Subgruppen gegenüber.

Weder für das Gesamtkollektiv noch in den einzelnen Subgruppen ergab die Datenanalyse eine signifikante Änderung der Gehstrecke zum Zeitpunkt T1 gegenüber den Baseline-Daten.

3. Ergebnisse

Tabelle 21: Vergleich des Parameters 6-Minuten-Gehstrecke je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten)

	6MWD [m] Zeitpunkt T0		6MWD [m] Zeitpunkt T1		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR)	N	Zeitpunkt T1 Median (IQR)	
pc-PH	57	300,0 (165,0)	41	340,0 (135,0)	p = 0,066
lpc-PH	37	305,0 (165,0)	27	340,0 (120,0)	p = 0,054
Cpc-PH	20	297,5 (202,5)	14	305,0 (162,5)	p = 0,507
pc-PH-HFrEF	7	240,0 (130,0)	6	327,5 (145,0)	p = 0,463
lpc-PH-HFrEF	4	245,0 (197,5)	4	350,0 (125,0)	p = 0,144
Cpc-PH-HFrEF	3	230,0 (-)	2	177,5 (-)	p = 0,655
pc-PH-HFpEF	32	325,0 (177,5)	23	340,0 (130,0)	p = 0,105
lpc-PH-HFpEF	23	320,0 (175,0)	15	350,0 (145,0)	p = 0,107
Cpc-PH-HFpEF	9	330,0 (205,0)	8	305,0 (120,0)	p = 0,398
pc-PH-KV	18	292,5 (193,5)	12	325,0 (166,3)	p = 0,965
lpc-PH-KV	10	295,0 (143,8)	8	325,0 (137,5)	p = 0,866
Cpc-PH-KV	8	247,5 (273,8)	4	357,5 (316,3)	p = 0,715
pc-PH-KV mit operativer Therapie	5	330,0 (182,5)	3	280,0 (80,0)	p = 0,180
lpc-PH-KV mit operativer Therapie	2	290,0 (-)	2	260,0 (-)	-
Cpc-PH-KV mit operativer Therapie	3	330,0 (-)	1	280,0 (-)	-
pc-PH mit PH-spezifischer Medikation	9	250,0 (172,5)	8	350,0 (153,5)	p = 0,235
lpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	5	250,0 (122,5)	5	340,0 (145,0)	p = 0,176
Cpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	4	287,5 (190,0)	3	375,0 (-)	p = 0,655

3. Ergebnisse

3.8.2 Veränderung der Ejektionsfraktion

Bei 31 Patienten konnte bei Wiedervorstellung erneut die linksventrikuläre Ejektionsfraktion echokardiographisch ermittelt werden. Tabelle 22 fasst die Ergebnisse für das Gesamtkollektiv sowie verschiene Subgruppen zusammen.

Tabelle 22: Vergleich des Parameters Ejektionsfraktion je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten)

	EF [%] Zeitpunkt T0		EF [%] Zeitpunkt T1		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR)	N	Zeitpunkt T1 Median (IQR)	
pc-PH	51	56,0 (11,0)	31	60,0 (12,0)	p = 0,049
lpc-PH	32	56,5 (8,8)	19	61,0 (24,0)	p = 0,055
Cpc-PH	19	55,0 (15,0)	12	59,0 (8,8)	p = 0,414
pc-PH-HFrEF	7	40,0 (23,0)	5	47,0 (36,0)	p = 0,225
lpc-PH-HFrEF	4	34,5 (30,0)	4	40,0 (29,0)	p = 0,465
Cpc-PH-HFrEF	3	40,0 (-)	1	71,0 (-)	-
pc-PH-HFpEF	27	57,0 (13,0)	17	64,0 (15,5)	p = 0,064
lpc-PH-HFpEF	19	57,0 (8,0)	9	73,0 (15,0)	p = 0,063
Cpc-PH-HFpEF	8	57,5 (16,7)	8	61,0 (8,0)	p = 0,673
pc-PH-KV	17	57,0 (7,5)	9	56,0 (10,3)	p = 0,515
lpc-PH-KV	9	57,0 (7,0)	6	60,5 (8,9)	p = 0,345
Cpc-PH-KV	8	57,0 (10,3)	3	55,0 (-)	p = 1,000
pc-PH-KV mit operativer Therapie	5	55,0 (20,0)	3	55,0 (-)	p = 1,000
lpc-PH-KV mit operativer Therapie	2	62,0 (-)	2	54,3 (-)	p = 0,655
Cpc-PH-KV mit operativer Therapie	3	53,0 (-)	1	55,0 (-)	-
pc-PH mit PH-spezifischer Medikation	9	55,0 (28,5)	7	55,0 (17,0)	p = 0,752
lpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	5	53,0 (39,5)	4	52,0 (33,8)	p = 0,461
Cpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	4	63,5 (24,5)	3	56,0 (-)	p = 0,655

Die Analyse ergab im Gesamtkollektiv der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie eine statistisch signifikante Verbesserung der EF zum Zeitpunkt T1

3. Ergebnisse

gegenüber der Baseline (Median 60,0% vs. 56,0%, $p = 0,049$). Diese Entwicklung des Parameters EF ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt. Die linke Abbildung zeigt die 31 Datenpaare zum Zeitpunkt T0 und T1. Die rechte Abbildung gibt für jedes Datenpaar wieder, um welchen Betrag sich ein Datenpaar gegenüber T0 veränderte.

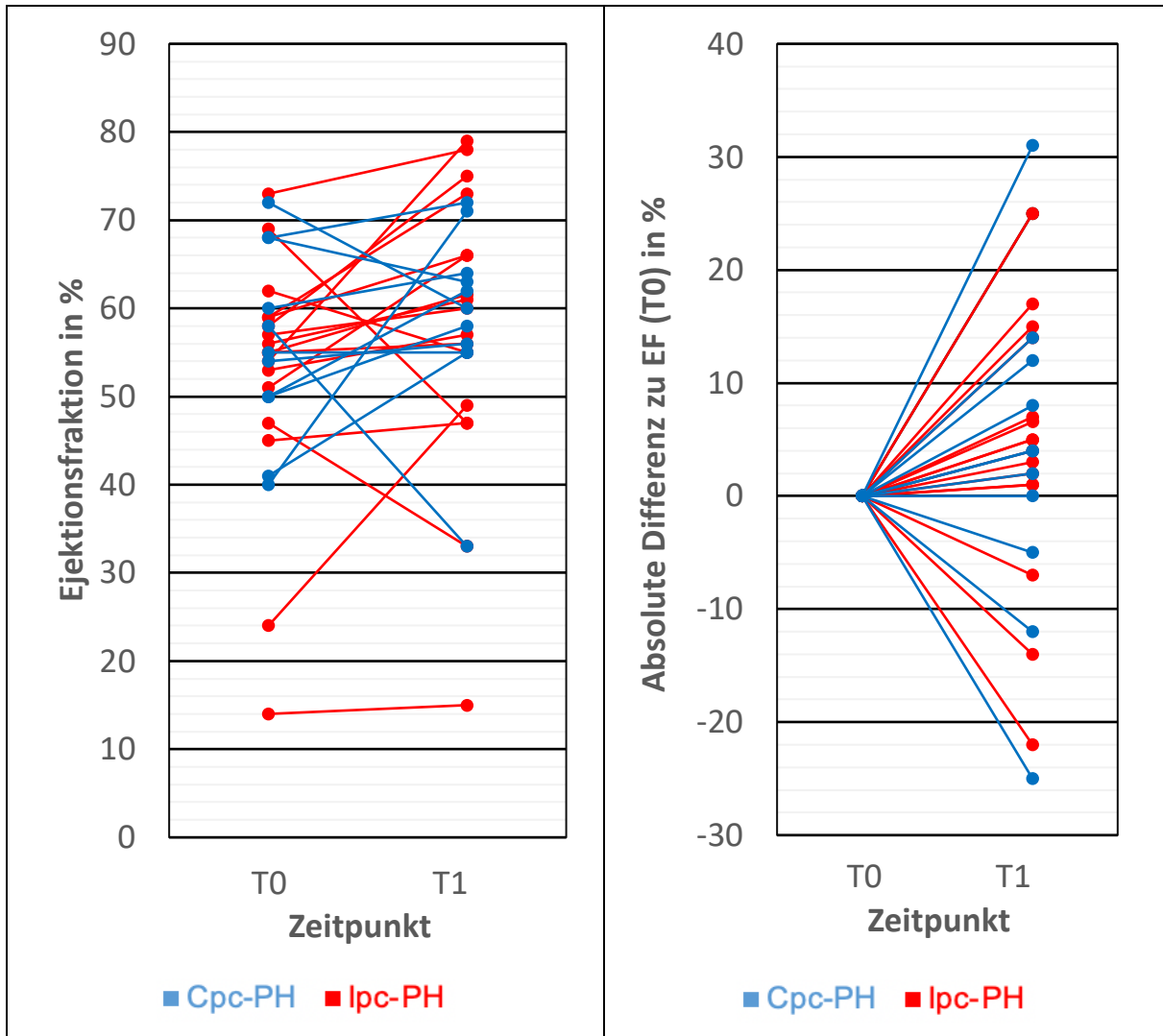


Abbildung 10: Vergleich des Parameters Ejektionsfraktion zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten): dargestellt sind die einzelnen Datenpaare (links) sowie die absolute Differenz (rechts)

Für die einzelnen Subgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt T1 gegenüber dem Zeitpunkt T0.

3. Ergebnisse

3.8.3 Veränderung des Parameters E/E'

Bei 31 der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie konnte der linksventrikuläre Füllungsindex zum Zeitpunkt T1 erneut echokardiographisch ermittelt werden. Das Ergebnis der Analyse dieser Daten ist in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23: Vergleich des Parameters E/E' je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten)

	E/E' Zeitpunkt T0		E/E' Zeitpunkt T1		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR)	N	Zeitpunkt T1 Median (IQR)	
pc-PH	52	9,9 (7,6)	31	9,8 (5,7)	p = 0,840
lpc-PH	34	11,3 (8,3)	20	10,2 (5,4)	p = 0,796
Cpc-PH	18	7,6 (3,9)	11	7,9 (6,1)	p = 0,374
pc-PH-HFrEF	6	7,4 (4,7)	3	12,0 (10,0)	p = 0,180
lpc-PH-HFrEF	3	9,7 (-)	3	12,0 (10,0)	p = 0,180
Cpc-PH-HFrEF	3	6,5 (-)	-	-	-
pc-PH-HFpEF	29	11,0 (7,7)	20	8,6 (4,2)	p = 0,698
lpc-PH-HFpEF	20	11,9 (8,9)	12	9,5 (4,8)	p = 0,476
Cpc-PH-HFpEF	9	7,8 (5,5)	8	7,9 (3,8)	p = 0,735
pc-PH-KV	17	9,5 (8,3)	8	12,5 (9,4)	p = 0,553
lpc-PH-KV	11	10,6 (9,1)	5	11,7 (7,7)	p = 0,786
Cpc-PH-KV	6	7,8 (8,3)	3	13,2 (11,6)	p = 0,180
pc-PH-KV mit operativer Therapie	4	16,0 (27,9)	3	17,5 (-)	p = 0,655
lpc-PH-KV mit operativer Therapie	3	25,0 (-)	2	16,3 (-)	p = 0,655
Cpc-PH-KV mit operativer Therapie	1	5,8 (-)	1	18,0 (-)	-
pc-PH mit PH-spezifischer Medikation	9	7,8 (3,5)	5	8,0 (11,4)	p = 0,068
lpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	5	7,6 (6,0)	2	10,5 (-)	p = 0,180
Cpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	4	7,9 (3,6)	3	7,8 (-)	p = 0,180

3. Ergebnisse

Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des linksventrikulären Füllungsindex zum Zeitpunkt T1 gegenüber der Baseline zum Zeitpunkt T0 ergaben sich weder für das Gesamtkollektiv noch für die einzelnen Subgruppen.

3.8.4 Veränderung der Fläche des rechten Vorhofs

Für 40 der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie konnte die Fläche des rechten Vorhofs RA zum Zeitpunkt T1 der Wiedervorstellung echokardiographisch erneut ermittelt und mit den Ausgangsdaten verglichen werden. Einen Ergebnisüberblick liefert Tabelle 24.

Die Größe des rechten Vorhofs der pc-PH-Patienten war zum Zeitpunkt T1 statistisch signifikant geringer als zum Zeitpunkt T0 (Median 19,5 cm² vs. 23,3 cm², p = 0,011). Dieses Ergebnis war auch in der Subgruppe der Patienten mit Cpc-PH infolge eines Klappenvitiums (Median 25,3 cm² vs. 28,1 cm², p = 0,043) sowie in der Subgruppe der Patienten, die eine PH-spezifische Therapie mit einem zur Behandlung der PAH zugelassenen Medikament erhielten (Median 22,6 cm² vs. 22,7 cm², p = 0,035) jeweils statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

Tabelle 24: Vergleich des Parameters RA je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten)

	RA [cm ²] Zeitpunkt T0		RA [cm ²] Zeitpunkt T1		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR)	N	Zeitpunkt T1 Median (IQR)	
pc-PH	51	23,3 (11,2)	40	19,5 (10,5)	p = 0,011
lpc-PH	32	23,0 (12,1)	25	18,7 (8,2)	p = 0,063
Cpc-PH	19	24,5 (11,0)	15	22,3 (12,6)	p = 0,064
pc-PH-HFrEF	7	29,9 (13,1)	6	24,5 (9,0)	p = 0,075
lpc-PH-HFrEF	4	27,0 (18,3)	4	21,9 (9,2)	p = 0,144
Cpc-PH-HFrEF	3	29,9 (-)	2	27,1 (-)	p = 0,180
pc-PH-HFpEF	27	22,2 (9,8)	21	18,7 (8,0)	p = 0,356
lpc-PH-HFpEF	18	22,4 (9,9)	13	18,7 (6,3)	p = 0,202
Cpc-PH-HFpEF	9	21,9 (8,1)	8	16,9 (13,4)	p = 0,866
pc-PH-KV	17	26,6 (13,3)	13	18,2 (12,8)	p = 0,065
lpc-PH-KV	10	25,7 (17,9)	8	16,8 (14,1)	p = 0,735
Cpc-PH-KV	7	28,1 (14,6)	5	25,3 (10,4)	p = 0,043
pc-PH-KV mit operativer Therapie	4	22,9 (14,0)	3	14,2 (-)	p = 0,655
lpc-PH-KV mit operativer Therapie	2	20,8 (-)	2	11,6 (-)	-
Cpc-PH-KV mit operativer Therapie	2	22,9 (-)	1	14,2 (-)	-
pc-PH mit PH-spezifischer Medikation	9	22,7 (14,0)	9	22,6 (8,6)	p = 0,035
lpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	5	22,7 (13,7)	5	22,6 (9,3)	p = 0,223
Cpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	4	28,7 (20,1)	4	23,8 (9,4)	p = 0,109

Die Entwicklung des Parameters RA der pc-PH-Patienten ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt. Die linke Abbildung zeigt die 40 Datenpaare zum Zeitpunkt T0 und T1. Die rechte Abbildung gibt für jedes Datenpaar wieder, um welchen Betrag sich ein Datenpaar gegenüber T0 veränderte.

3. Ergebnisse

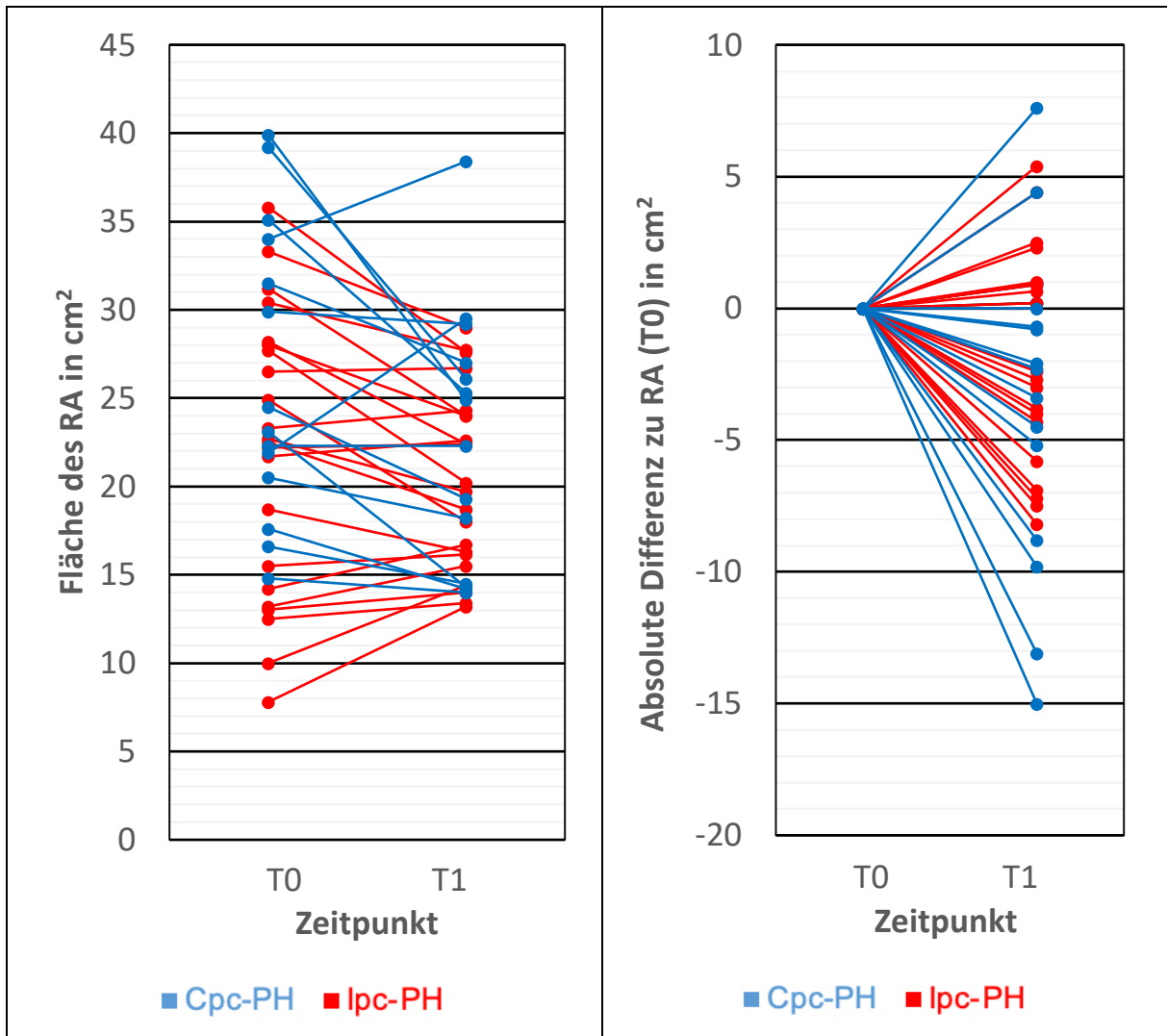


Abbildung 11: Vergleich des Parameters RA zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten): dargestellt sind die einzelnen Datenpaare (links) sowie die absolute Differenz (rechts)

3.8.5 Veränderung der Fläche des linken Vorhofs

Die Auswertung der Analyse der echokardiographischen Bestimmung der Größe des linken Vorhofs ist in Tabelle 25 wiedergegeben. Zum Zeitpunkt T1 konnten für 39 Patienten der Parameter LA erneut erhoben werden.

3. Ergebnisse

Tabelle 25: Vergleich des Parameters LA je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten)

	LA [cm ²] Zeitpunkt T0		LA [cm ²] Zeitpunkt T1		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR)	N	Zeitpunkt T1 Median (IQR)	
pc-PH	50	23,2 (10,2)	39	22,7 (8,8)	p = 0,396
lpc-PH	31	23,2 (12,1)	24	22,4 (9,1)	p = 0,070
Cpc-PH	19	23,2 (9,2)	15	23,8 (8,5)	p = 0,600
pc-PH-HFrEF	7	22,6 (11,2)	6	25,7 (8,7)	p = 0,600
lpc-PH-HFrEF	4	25,2 (26,9)	4	26,3 (11,3)	p = 0,715
Cpc-PH-HFrEF	3	22,6 (-)	2	22,9 (-)	p = 0,655
pc-PH-HFpEF	27	22,1 (8,3)	21	21,8 (7,1)	p = 0,246
lpc-PH-HFpEF	18	22,2 (6,4)	13	21,5 (6,3)	p = 0,153
Cpc-PH-HFpEF	9	18,7 (11,1)	8	23,0 (8,3)	p = 0,799
pc-PH-KV	16	26,2 (12,5)	12	24,6 (15,3)	p = 0,721
lpc-PH-KV	9	31,7 (17,7)	7	23,7 (18,0)	p = 0,249
Cpc-PH-KV	7	24,9 (9,1)	5	25,5 (23,1)	p = 0,273
pc-PH-KV mit operativer Therapie	3	26,6 (-)	3	23,7 (-)	-
lpc-PH-KV mit operativer Therapie	1	24,1 (-)	2	23,7 (-)	-
Cpc-PH-KV mit operativer Therapie	2	28,5 (-)	1	21,1 (-)	-
pc-PH mit PH-spezifischer Medikation	9	25,7 (11,9)	9	26,7 (6,0)	p = 0,889
lpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	5	25,7 (23,5)	5	26,7 (11,7)	p = 0,500
Cpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	4	25,0 (9,4)	4	26,2 (21,9)	p = 0,285

Statistisch signifikante Unterschiede in der Größe des linken Vorhofs zum Zeitpunkt T1 gegenüber dem Zeitpunkt T0 ließen sich weder für das Gesamtkollektiv der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie, noch für die einzelnen Subgruppen ermitteln.

3.8.6 Veränderung des Quotienten RA/LA

Für 39 der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie konnte zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung T1 erneut der Quotient aus der Fläche der beiden Vorhöfe

3. Ergebnisse

berechnet werden. Tabelle 26 stellt diesen Parameter für das Gesamtkollektiv sowie die einzelnen Subgruppen dar.

Tabelle 26: Vergleich des Parameters RA/LA je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten)

	RA/LA Zeitpunkt T0		RA/LA Zeitpunkt T1		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR)	N	Zeitpunkt T1 Median (IQR)	
pc-PH	49	0,92 (0,54)	39	0,88 (0,40)	p = 0,508
lpc-PH	31	0,87 (0,53)	24	0,86 (0,36)	p = 0,926
Cpc-PH	18	1,20 (0,56)	15	0,97 (0,42)	p = 0,278
pc-PH-HFrEF	7	1,23 (1,08)	6	0,94 (0,36)	p = 0,345
lpc-PH-HFrEF	4	1,12 (1,82)	4	0,86 (0,32)	p = 0,465
Cpc-PH-HFrEF	3	1,23 (-)	2	1,21 (-)	p = 0,655
pc-PH-HFpEF	27	0,92 (0,48)	21	0,98 (0,37)	p = 0,722
lpc-PH-HFpEF	18	0,97 (0,41)	13	0,99 (0,37)	p = 0,721
Cpc-PH-HFpEF	9	0,83 (0,50)	8	0,91 (0,44)	p = 1,000
pc-PH-KV	15	0,87 (0,54)	12	0,84 (0,33)	p = 0,646
lpc-PH-KV	9	0,68 (0,49)	7	0,83 (0,32)	p = 0,248
lpc-PH-KV	6	1,24 (0,94)	5	0,88 (0,49)	p = 0,144
pc-PH-KV mit operativer Therapie	2	0,74 (-)	3	0,65 (-)	-
lpc-PH-KV mit operativer Therapie	1	0,55 (-)	2	0,49 (-)	-
Cpc-PH-KV mit operativer Therapie	1	0,92 (-)	1	0,67 (-)	-
pc-PH mit PH-spezifischer Medikation	9	1,11 (0,86)	9	0,90 (0,31)	p = 0,208
lpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	5	1,11 (0,69)	5	0,99 (0,17)	p = 0,686
Cpc-PH mit PH-spezifischer Medikation	4	1,17 (1,43)	4	0,71 (0,47)	p = 0,285

Statistisch signifikante Unterschiede des Quotienten RA/LA zum Zeitpunkt T1 gegenüber dem Zeitpunkt T0 konnten weder für das Gesamtkollektiv der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie, noch für die einzelnen Subgruppen registriert werden.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Charakteristika der PH 2 - Patienten

Wie unsere Daten zeigen, sind die PH 2 – Patienten ein eher älteres Patientenkollektiv (Median 73 Jahre) und in der Mehrzahl weiblich (72,4 %). Sie zeigen ein breites Spektrum an Komorbiditäten. Dabei ist das Vorliegen einer Linksherzerkrankung natürlich nicht verwunderlich. Interessant ist allerdings, dass zum Teil mehrere Komponenten einer Linksherzerkrankung vorliegend waren. Entsprechend anspruchsvoll ist die Identifizierung der jeweils ätiologisch führenden Komponente in Bezug auf die PH – Erkrankung. Auswertungen verschiedener PH-Register-Daten geben für das Patientenalter bei Diagnosestellung 65 ± 15 Jahre (COMPERA [54]), 50 ± 15 Jahre (US REVEAL [8, 32]), 52 ± 15 Jahre (französisches Register [58, 59]) oder 50 ± 17 Jahre (PH-Register des United Kingdoms und Irlands [68]) an. Das Alter bei Diagnosestellung liegt also jeweils unter dem Alter unseres Patientenkollektivs. Allerdings ist zu bedenken, dass die genannten Register PAH-Patienten umfassen, also Patienten mit einer PH der Gruppe 1. PAH-Patienten sind das am häufigsten und am genauesten untersuchte Patientenkollektiv unter PH-Patienten, für sie ist die Anzahl an Registerdaten am größten und die Evaluierung am ausführlichsten. Wie auch in unserem Kollektiv ist die Mehrzahl der Patienten in genannten Registern weiblich: 60% (COMPERA [54]), 80% (US REVEAL [8, 32]), 62% (französisches Register [58, 59]) und 70% (PH-Register des United Kingdoms und Irlands [68]).

4.1.2 Vergleich mit der Kontrollgruppe

Gegenüber einer Kontrollgruppe von Patienten mit einer Linksherzdysfunktion aber ohne pulmonalen Hypertonus (LHDoPH) waren die PH 2 – Patienten in ihrer Leistungsfähigkeit hochsignifikant eingeschränkt. Sie konnten innerhalb von 6 Minuten nur eine geringere Gehstrecke zurücklegen ($p < 0,001$). Dies lässt sich nicht auf Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht oder BMI zurückführen, da die genannten Parameter in beiden Gruppen gleich verteilt waren. Somit lässt sich ableiten, dass die pulmonale Hypertonie funktionell relevant ist.

4. Diskussion

Vergleiche beider genannten Gruppen sind bereits vorbeschrieben. Vielfach findet man in der Literatur analog zu unserem Ergebnis die Feststellung, dass PH 2 – Patienten gegenüber LHDoPH – Patienten weniger belastbar sind und eine stärkere Symptomausprägung zeigen [17, 44, 119]. Nach Kjaergaard et al. 2007 unterscheiden sie sich auch hinsichtlich der Prognose. Patienten, die infolge der Linksherzerkrankung einen pulmonalen Hypertonus entwickelt hatten, zeigten eine erhöhte Mortalität [62].

In unserer Analyse zeigten sich bei den PH 2 - Patienten in der Echokardiographie stärker dilatierte Vorhöfe gegenüber der LHDoPH – Gruppe ($p < 0,001$ sowohl für LA als auch für RA) sowie eine geringere TAPSE ($p < 0,001$). Während eine stärkere Dilatation des rechten Vorhofs und eine stärkere Reduktion der TAPSE als Auswirkung der pulmonalen Hypertonie zu verstehen sind, ist die stärkere Dilatation des linken Vorhofs in der PH 2 – Gruppe ein Hinweis darauf, dass die Linksherzerkrankung stärker ausgeprägt ist und es möglicherweise deshalb zur pulmonalen Hypertonie kommt.

Der Grund hierfür ist unklar, zwei Erklärungsansätze erscheinen grundsätzlich möglich: Zum einen wäre es möglich, dass die PH 2 – Patienten eine schwerere Linksherzerkrankung hatten, und dadurch der linke Vorhof auch stärker dilatiert war. Zum anderen wäre plausibel, dass die pulmonale Hypertonie vermehrt zu Vorhofflimmern führen könnte, was konsekutiv eine Dilatation des linken Vorhofs bewirkt. Hierfür würde die Beobachtung von Olsson et al. 2013 sprechen, dass sich bei 25,1 % von 239 eingeschlossenen Patienten mit pulmonaler Hypertonie innerhalb von 5 Jahren neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern manifestierte [83].

Hinsichtlich der Parameter E/E' und EF als Indikatoren der diastolischen und systolischen Herzfunktion gelang kein Nachweis eines Unterschiedes zwischen den Gruppen PH 2 bzw. LHDoPH. Dies ist insofern interessant, als es das Vorliegen einer schwereren Linksherzerkrankung in der PH 2 – Gruppe unwahrscheinlicher macht. Natürlich muss bedacht werden, dass auch die relativ geringen Fallzahlen (zwischen 51 und 59) für das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes verantwortlich sein könnten.

4. Diskussion

4.1.3 Ipc-PH und Cpc-PH

Wie bereits dargelegt, werden die Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie in je eine Gruppe mit isolierter bzw. kombinierter Form der Erkrankung klassifiziert. Die Ipc-PH ist - bei Klassifikation nach der zuletzt und zum Zeitpunkt der Analyse gültigen Guidelines zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie nach diastolischem Druckgradienten und pulmonal-vaskulären Widerstand [35, 103] - gemäß unserer Analyse das häufigere Krankheitsbild gegenüber der Cpc-PH. Der Cpc-PH liegen ein erhöhter diastolischer pulmonaler Gradient und ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand zugrunde.

Bei Klassifikation der postkapillären PH nach der aktualisierten Empfehlung der WHO [112, 120], die sich nicht am diastolischen Druckgradienten, sondern nur am pulmonal-vaskulären Widerstand orientiert, kehrt sich das Häufigkeitsverhältnis zugunsten der Cpc-PH um.

Welche Rolle die Unterscheidung zwischen Ipc-PH und Cpc-PH prognostisch spielt, ist nicht abschließend geklärt. Gerges et al. 2013 konnten nachweisen, dass erhöhte DPG-Werte mit einer schlechteren Prognose der PH 2 – Patienten einhergehen [42]. Dagegen wird von Tampakakis et al. 2015 deklariert, erhöhte DPG-Werte - die wichtiger Teil der Definition einer Cpc-PH sind [35] - seien kein Prädiktor bezüglich des Überlebens von PH-LHD – Patienten [114].

Unsere Arbeit enthält Hinweise darauf, dass es einige wichtige Unterschiede zwischen Patienten mit einer isolierten bzw. kombinierten Form der PH geben könnte. Hinsichtlich der anthropometrischen Parameter Alter, Geschlecht und BMI sind die Subgruppen Ipc-PH und Cpc-PH ähnlich zusammengesetzt. Die von uns gezeigten hochsignifikanten Unterschiede bei DPG und PVR waren zu erwarten, da anhand dieser Parameter in die Subgruppen selektiert wurde.

Interessant ist aber der hochsignifikante Unterschied des mittleren pulmonalarteriellen Druckes. Der mPAP der Cpc-PH - Subgruppe ist mit $44,6 \pm 7,8$ mmHg höher als der mPAP der Ipc-PH – Subgruppe mit $36,4 \pm 8,8$ mmHg ($p = 0,001$). Bezüglich der Höhe pulmonalarterieller Drücke konnte bereits von Bursi et al. 2012 eine starke Assoziation erhöhter sPAP – Werte mit einer erhöhten Mortalität nachgewiesen werden [12]. Geht man davon aus, dass die Höhe des mPAP mit der Schwere der PH – Erkrankung korreliert, kann man eine schwerere Krankheitsausprägung bei Cpc-PH – Patienten

4. Diskussion

folgern. Dies spricht für die These, dass sich aus einer Linksherzerkrankung erst eine lpc-PH, dann - bei entsprechender Empfänglichkeit - eine Cpc-PH entwickeln kann. Ein signifikanter Unterschied in der Leistungsfähigkeit der Patienten konnte von uns zwar nicht nachgewiesen werden. Dennoch konnte die lpc-PH – Subgruppe im Trend eine weitere Strecke im 6-Minuten-Gehtest zurücklegen als die Cpc-PH – Subgruppe (Mittelwerte 318,4 m vs. 293,8 m). Der NT-proBNP-Spiegel war im Trend unter den Cpc-PH-Patienten höher als unter den lpc-PH-Patienten (Median 2759 pg/ml vs. 1864 pg/ml). Die TAPSE war unter den Cpc-PH-Patienten im Trend stärker eingeschränkt als unter den lpc-PH-Patienten (Median 17,5 mm vs. 19,5 mm). Bei höherer Fallzahl wäre womöglich ein signifikanter Unterschied in der 6-Minuten-Gehstrecke, des NT-proBNP oder der TAPSE nachweisbar gewesen.

Ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lpc-PH und Cpc-PH konnte hinsichtlich des linksventrikulären Füllungsindex E/E' registriert werden ($p = 0,007$). Die diastolische linksventrikuläre Funktion war in der lpc-PH – Subgruppe stärker beeinträchtigt, was zunächst überrascht. Unser Vergleich zwischen allen PH 2 – Patienten und den Patienten mit Linksherzerkrankung aber ohne pulmonalen Hypertonus hatte keinen Unterschied hinsichtlich E/E' ergeben (9,9 vs. 9,7; $p = 0,683$). Es scheint also, dass es nicht das Vorliegen der pulmonalen Hypertonie ist, was die Beeinträchtigung des linksventrikulären Füllungsindex bewirkt.

Bei Blick in die Literatur finden sich zwei vorgeschlagene Scoring-Systeme, die zur hämodynamischen Differenzierung verschiedener PH-Formen anhand echokardiographischer Parameter helfen sollen. Sie unterscheiden zwar nicht zwischen lpc-PH und Cpc-PH, könnten aber dennoch in diesem Zusammenhang interessant sein: D'Alto et al. evaluierten ein Scoring-System zur Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH anhand echokardiographischer Parameter, welches unter anderem E/E' enthält [18]. Ein linksventrikulärer Füllungsindex $E/E' > 10$ wird dabei als einer der Prädiktoren für das Vorliegen einer postkapillären PH propagiert, nachdem eine Voranalyse erhöhte E/E' -Werte für Patienten mit postkapillärer PH-Form gezeigt hatte (postkapilläre PH: $14,0 \pm 5,0$; präkapilläre PH: $6,8 \pm 2,4$; $p = 0,00001$) [18]. Desweiteren entwickelten Opatowsky et al. bereits zuvor ein Scoring-System, das ebenfalls den linksventrikulären Füllungsindex E/E' beinhaltet und als *Cut off* ebenfalls den Wert 10 vorschlägt [86]. Ein $E/E' \leq 10$ dient dabei als ein Faktor, der für das Vorliegen einer präkapillären Komponente der PH spricht [86]. Auch hier hatte eine

4. Diskussion

Voranalyse kleinere E/E'-Werte für Patienten mit präkapillärer PH-Komponente gezeigt ($7,2 \pm 4,6$ vs. $13,0 \pm 6,6$; $p < 0,0001$) [86].

Unsere Cpc-PH-Patienten weisen eine gemischte prä- und postkapilläre Komponente der PH auf. Die präkapilläre Komponente könnte es sein, die den hochsignifikant niedrigeren linksventrikulären Füllungsindex gegenüber den lpc-PH-Patienten reflektiert

Assad et al. 2016 stellten bei Analyse von 2817 Personen mit pulmonalem Hypertonus fest, dass Cpc-PH – Patienten im Mittel 6 Jahre jünger und schwerer erkrankt waren als lpc-PH – Patienten [3]. Hierbei muss in Erwägung gezogen werden, dass bei genannter Studie in der Cpc-PH – Gruppe möglicherweise zum Teil eine Mischpathologie aus PH 2 und PAH (PH Gruppe 1) oder PH 2 und CTEPH (PH Gruppe 4) vorlag. Wir fanden bei uns hinsichtlich des Alters, des Geschlechtes, des BMI und der Komorbiditäten keinen Unterschied zwischen unserer lpc-PH- und Cpc-PH Gruppe, sodass unsere Analyse tatsächlich einen Vergleich der beiden Untergruppen der PH darstellt.

Zusammenfassend spiegelte sich die schwerere Ausprägung des pulmonalen Hypertonus in der Cpc-PH - Subgruppe bei uns anhand des signifikant höheren mPAP und PVR sowie anhand der im Trend geringeren 6-Minuten-Gehstrecke, des im Trend höheren NT-proBNP und der im Trend geringeren TAPSE wider.

4.1.4 Non-valvuläre Herzinsuffizienz

Im Rahmen der Arbeit wurde herausgearbeitet, welche Linksherzerkrankung dem pulmonalen Hypertonus am häufigsten zugrunde liegt. Unsere Analyse zeigte, dass eine non-valvuläre Herzinsuffizienz bei mehr als der Hälfte (67,2 %) der Patienten die führende Ätiologie war. Dabei war die diastolische Linksherzinsuffizienz (55,2 %) deutlich führend gegenüber der systolischen Form (12,1 %).

Gerber et al. 2015 beobachteten über 10 Jahre hinweg eine Kohorte von über 144.000 Personen in den USA in Bezug auf eine Herzinsuffizienz. Sie stellten dabei fest, dass HFpEF im Vergleich zu HFrEF proportional häufiger war [39]. Lam et al. 2009 entdeckten bei 83 % von 244 Patienten mit HFpEF echokardiographische Zeichen einer PH [66]. Daneben konnten Gerges et al. 2015 bei 77 % von 219 Patienten mit

4. Diskussion

HFpEF eine PH mittels Rechtsherzkatheter diagnostizieren [40]. Man kann also davon ausgehen, dass bei Patienten mit reduzierter diastolischer Linksherzfunktion die Prävalenz eines pulmonalen Hypertonus hoch ist. Hoepfer et al. sahen 2016 die pulmonale Hypertonie bei diastolischer Linksherzinsuffizienz als wichtiges Thema weiterer Forschungsarbeiten, da die therapeutischen Versorgungsmöglichkeiten dieser Patienten derzeit unbefriedigend seien [56].

Den eben erwähnten Publikationen ist gemeinsam, dass Patienten mit Linksherzerkrankung ausgewählt und anschließend auf das Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus untersucht wurden. Die PH war dabei prognoseverschlechternd gegenüber dem isolierten Vorliegen einer Linksherzerkrankung. Dies wurde sowohl für die HFpEF [66], als auch für die HFrEF [1] (hier am Beispiel von 108 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die mit einer eingeschränkten systolischen Funktion des linken Ventrikels einhergeht), gezeigt.

Unser Analyseansatz war ein anderer. Es wurden Patienten mit dem Verdacht einer pulmonalen Hypertonie auf eine zugrundeliegende Linksherzerkrankung hin untersucht. Bei 67,2 % der Patienten, die eine postkapilläre pulmonale Hypertonie zeigten, war die Erkrankung auf eine systolische oder diastolische Form der non-valvulären Herzinsuffizienz zurückzuführen.

4.1.5 Klappenvitien

Unsere Zahlen konnten zeigen, dass Klappenvitien in der Genese einer PH-LHD häufig sind. In unserem Kollektiv war ein Klappenvitium in 32,8 % der PH 2 – Fälle ursächlich, wobei besonders zwei Krankheitsbilder hervorstachen: am häufigsten fanden wir eine Mitralklappeninsuffizienz (17,2 %), gefolgt von einer Aortenklappenstenose (8,6 %). Beschreibungen dieser beiden Ätiologien einer PH finden sich auch in der Literatur wieder. Eine Aortenklappeninsuffizienz und Mitralklappenstenose waren bei uns ebenfalls als im Individualfall zur PH führende Ätiologie zu finden, mit 3 bzw. 1 von 58 Fällen aber deutlich seltener.

Walls et al. 2008 beschreiben, dass auch nach geglückter Reparatur von funktionell eingeschränkten Mitralklappen bei PH-Patienten oft erhöhte pulmonalarterielle

4. Diskussion

Druckwerte persistieren [122]. Tracy et al. 1990 konnten durch operative Korrektur von PH – ursächlichen Aortenklappenstenosen in vielen Fällen postoperativ eine Verringerung der PAP – Werte feststellen, dokumentierten aber ebenfalls weiterhin bestehende erhöhte Druckwerte gegenüber gesunden Personen [117]. Eine neuere Studie von Alushi et al. 2019 zeigte bei 617 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, darunter 520 mit einer pulmonalen Hypertonie, dass sich nach Durchführung einer TAVI im follow-up bei 46% eine Senkung des Pulmonalarteriendruckes feststellen ließ [2].

Die drei genannten Studien unterschieden dabei nicht, ob eine lpc-PH oder Cpc-PH vorlag. Zwei der Studien erschienen bereits, bevor es die Unterteilung überhaupt gab. Interessant wäre es, zu untersuchen, ob die erhöhten pulmonalarteriellen Druckwerte bei Cpc-PH Patienten vielleicht nach Klappenkorrektur häufiger persistieren, da es bei ihnen bereits zu einem nicht mehr reversiblen Remodeling in der Lungenstrombahn gekommen sein könnte. Hingegen könnten die erhöhten pulmonalarteriellen Druckwerte bei lpc-PH Patienten nach Klappenkorrektur eher noch reversibel sein, wenn nur ein transmittierter erhöhter Füllungsdruck vorliegt (erhöhter linksventrikulärer Druck → erhöhter linksatrialer Druck → erhöhter pulmonalvenöser Druck → erhöhter pulmonalarterieller Druck), jedoch noch kein Remodeling im Sinne irreversibler Gewebeveränderungen der Lungenarterien.

4.1.6 Subgruppenanalysen

Einzelne Subgruppenanalysen des PH 2 – Kollektivs bestätigten zum Teil die Beobachtungen des Gesamtkollektivs, zum Teil ergaben sich aber auch ergänzende Aspekte. Auffällig war, dass die Differenz zwischen den lpc-PH- und Cpc-PH-Patienten hinsichtlich der Höhe des mPAP in allen ätiologischen Subgruppen (HF_rEF, HF_pEF und KV) beobachten ließ. Signifikant war das Ergebnis allerdings nur in der Subgruppe pc-PH infolge HF_pEF ($p = 0,022$). In den Subgruppen pc-PH infolge HF_rEF und pc-PH infolge Klappenvitium ergab sich jeweils kein signifikanter Unterschied, was mutmaßlich der zu geringen Fallzahl zuzuschreiben war. Die Tendenz war jedoch auch in diesen beiden Subgruppen vorhanden. Dies könnte dafür sprechen, dass es bei allen Formen der Linksherzerkrankung zu einer pathophysiologischen Sequenz von Linksherzerkrankung über lpc-PH zu Cpc-PH kommen kann.

4. Diskussion

Desweiteren konnte für die Subgruppe pc-PH infolge Klappenvitium nachgewiesen werden, dass der RA/LA-Quotient in der Cpc-PH (KV) – Subgruppe signifikant höher war als in der lpc-PH (KV) – Gruppe. Bei einem Mittelwert von 1,36 bedeutet dies für die Cpc-PH (KV) – Gruppe, dass der rechte Vorhof größer war als der linke. In der lpc-PH (KV) – Gruppe (Mittelwert 0,74) war dagegen der linke Vorhof größer.

Diese Beobachtung ist vor dem Hintergrund der von Mysore et al. 2018 veröffentlichten Ergebnisse, welche durch Auswertung der Daten von 124 PH-Patienten nachweisen konnten, dass ein erhöhter RAVI/LAVI-Quotient mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [79], prognostisch durchaus interessant. Zudem könnte der erhöhte RA/LA-Quotient auch folgendermaßen interessant und bedeutungsvoll sein: Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit Linksherzerkrankung eigentlich die Therapie der Linksherzerkrankung im Vordergrund steht, werden Patienten mit PH in Folge einer Linksherzerkrankung eigentlich eher selten oder gar nicht in einer Spezialambulanz für Lungenhochdruck vorgestellt. Da aber Patienten mit Cpc-PH eher eine schlechtere Prognose als lpc-PH-Patienten aufweisen [42] und sich somit nun die Auffassung durchsetzt, dass nicht lpc-PH-Patienten, sondern Cpc-PH-Patienten von studiengebundenen Therapien mit Lungengefäßwiderstandmodulatoren profitieren könnten [120], so könnte ein rechtskardialer Phänotyp (u.a. erkennbar an einem erhöhten RA/LA-Quotienten) in der Echokardiographie bei Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung Anlass zur weiteren invasiven Abklärung einer PH bei Linksherzerkrankung geben.

4.1.7 Phänotypisierung der PH 2 - Patienten

Viele Autoren nennen bei Beschreibung der PH-LHD den Begriff Phänotyp. Die hämodynamische Phänotypisierung des Patienten spiele die zentrale Rolle bei der Frage, welchem PH-Typ seine Erkrankung entspreche.

Gerne wird die PH-LHD in einem hämodynamischen Kontinuum, zwischen einer reinen Linksherzerkrankung und einer iPAH (als typisch präkapilläre und von den Lungengefäßen selbst ausgehende Krankheit) liegend, gesehen.

Opitz et al. 2016 beschreiben dieses Kontinuum ausgehend von einer typischen iPAH, über eine atypische iPAH, hin zu einer PH-HFpEF [85]. Sie verglichen 226 PH-HFpEF – Patienten mit 560 iPAH – Patienten, alle Daten stammten aus dem COMPERA-

4. Diskussion

Register. Die iPAH – Patienten unterteilten sie weiter in eine typische iPAH-Form, wenn weniger als 3 Risikofaktoren für eine Linksherzerkrankung vorlagen, und eine atypische iPAH-Form, bei Vorliegen von 3 oder mehr Risikofaktoren. Die Risikofaktoren definierten sie analog den Kriterien der AMBITION-Studie [36]. Opitz et al. 2016 kommen zu dem Schluss, dass die Merkmale einer typischen iPAH (hoher TPG, hoher DPG, hoher PVR, hohes Ansprechen auf zielgerichtete PAH-Therapie), über die atypische iPAH, hin zur PH-HFpEF kontinuierlich abnehmen. Gleichzeitig einhergehend beschreiben sie einen kontinuierlichen Anstieg des Risikoprofils der Patienten (Alter, Adipositas, Arterielle Hypertonie, Diabetes, Vorhofflimmern) und ein erhöhtes Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei gezielter PAH-Therapie [85].

Ein Vergleich der Beobachtungen von Opitz et al. 2016 mit unseren Ergebnissen ist nur bedingt möglich, da wir keine PAH Patienten, sondern ausschließlich PH 2 – Patienten untersuchten. Unsere Cpc-PH – Gruppe liegt in der Gesamtschau hämodynamisch näher bei der atypischen iPAH Gruppe von Opitz et al. 2016 als unsere Ipc-PH Gruppe. Noch weiter entfernt davon liegt unsere Kontrollgruppe der LHDoPH-Patienten. Auch mit unseren Analysen lassen sich die Überlegungen der kontinuierlichen Übergänge zwischen den Gruppen gut nachvollziehen.

Ein etwas anderer Ansatz des Gedankens eines pathophysiologischen Kontinuums findet sich bei Mehra et al. 2016. Diese sehen die Ipc-PH als Ausgangsform der PH-LHD, die bei Persistieren in eine Cpc-PH übergeht [74]. Als Ursache dieses Fortschreitens sehen sie eine passive (erhöhte linkskardiale Füllungsdrücke) und eine aktive (eigenständige Pulmonalgefäßerkrankung) Komponente [74]. Das Auftreten der aktiven Komponente definiere schließlich das Bild der Cpc-PH [74]. In dieser Interpretation von Mehra et al. 2016 wäre eine Ipc-PH als Vorstufe, eine Cpc-PH schließlich als Chronifizierung und Aggravation des Krankheitsbildes PH-LHD zu verstehen. Unser Ergebnis, der hochsignifikant höhere mPAP der Cpc-PH – gegenüber der Ipc-PH – Subgruppe als Merkmal der stärkeren Krankheitsausprägung, würde zu dieser Theorie passen.

Interessant ist in diesem Kontext die Frage, ob wirklich jede Ipc-PH potentiell in eine Cpc-PH und eine gravierende Rechtsherzdysfunktion übergeht. Rosenkranz et al.

4. Diskussion

2015 sehen den Schlüssel zu dieser Frage in zwei Faktoren: es seien zum ersten die Anfälligkeit des Patienten gegenüber einer eigenständigen Pulmonalgefäßerkrankung und zum zweiten der Faktor ‚Zeit‘ entscheidend [104]. Der erste Faktor, die Anfälligkeit des Patienten, werde von genetischer Prädisposition, Stressoren in der Umwelt und Komorbiditäten beeinflusst [104].

Es deckt sich mit unseren Beobachtungen, dass die Darstellung der verschiedenen PH – Formen als dynamisches Kontinuum ein geeigneteres Modell zu sein scheint als ein Kategorisieren anhand harter Cut-off-Werte. Wir konnten feststellen, dass die Ermittlung einer führenden ursächlichen Komponente oft schwierig war und dass diese in vielen Fällen von anderen Komorbiditäten begleitet war. Dass die Klassifizierung und Kategorisierung multifaktorieller Krankheiten in immer älter werdenden Gesellschaften individuell geschehen und mit dynamischen Kriterien erfolgen muss, schlossen auch Hoeper et al. 2013 bei Auswertung des COMPERA-Registers [54]. Unser untersuchtes Patientenkollektiv mit höherem Alter (Median 73,0 Jahre) und zahlreichen Komorbiditäten (im Durchschnitt mehr als 5 Komorbiditäten pro PH 2 – Patient) spiegelt dies wider.

4.1.8 Pathophysiologie der postkapillären PH

Unsere Überlegungen aus Kapitel 4.1.2 zum Unterschied zwischen LHDoPH von PH-LHD – Patienten sowie die Skizzierung der Theorie eines hämodynamischen Kontinuums in Kapitel 4.1.7 werfen die Frage auf, was pathophysiologisch letztlich eine postkapilläre PH verursacht. Es wäre möglich, dass es analog zum Übergang einer lpc-PH in eine Cpc-PH auch Faktoren gibt, die den Übergang einer LHDoPH in eine pc-PH bedingen, wobei die Linksherzerkrankung zunächst die Ursache der lpc-PH ist. Allerdings muss aufgrund eines unserer Ergebnisse die Frage aufkommen, ob nicht im Entstehen einer postkapillären PH doch eine eigenständige, zusätzliche Vaskulopathie eine Rolle spielen könnte: Die Gruppen LHDoPH und pc-PH zeigten keinen Unterschied hinsichtlich EF und E/E' als Indikatoren der systolischen bzw. diastolischen Herzinsuffizienz. Hier könnte die Lösung sein, dass pc-PH – Patienten eben doch zusätzlich zur Linksherzerkrankung den Prozess einer Vaskulopathie durchlaufen haben.

4. Diskussion

Ein anderer Ansatz wäre es, von einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz auszugehen, die die Hämodynamik bei non-valvulärer Herzinsuffizienz zusätzlich verschlechterte. Dann könnte der fehlende Nachweis eines Unterschiedes hinsichtlich EF und E/E' wieder ohne den Faktor einer zusätzlichen, eigenständigen Vaskulopathie erklärt werden.

4.1.9 Therapie und Krankheitsmanagement

Als primäres Therapieziel einer postkapillären pulmonalen Hypertonie nennen die ESC/ERS – Leitlinien von 2015 die Einflussnahme auf die zugrundeliegende Linksherzerkrankung [35]. Konkret bedeutet dies, die Herzinsuffizienz oder Herzklappenerkrankung optimal zu therapieren. Im Falle eines Klappenvitiums ist dabei zu evaluieren, ob eine operative Sanierung der dysfunktionalen Herzklappe indiziert ist. Zur medikamentösen Therapie einer Herzinsuffizienz gehört neben Auswahl der geeigneten Substanz auch ein suffizientes Aufdosieren der jeweiligen Substanz bis zur Zieldosis [92].

Mit unserer detaillierten Erfassung der medikamentösen Therapie konnten wir nachweisen, dass das Etablieren einer suffizienten Herzinsuffizienztherapie sowie das Prüfen einer möglichen OP-Indikation in allen ätiologischen Gruppen (HF_rEF, HF_pEF, Klappenvitium) sowie hämodynamischen Formen (Ipc-PH, Cpc-PH) die Grundlage bildete.

Die ESC/ERS – Leitlinien von 2015 betonen, dass es für die Therapie einer PH 2 mit spezifischen, zur PAH – Therapie zugelassenen Medikamenten keine Evidenz gibt [35]. Nur bei Patienten, die eine PH 2 mit schwerer zusätzlicher präkapillärer Komponente vorweisen, kann eine Therapie mit spezifischen PH – Medikamenten als individuelle Therapieentscheidung erwogen werden [84].

Aktuell laufen Studien, die den Effekt von PAH-spezifischen Medikamenten bei PH 2 – Patienten untersuchen wollen. Die derzeit laufende Studie SERENADE (registriert bei ClinicalTrials.gov, *identifier number* NCT03153111) schließt Patienten mit einem PAWP > 15 mmHg, einer LVEF ≥ 40% und erhöhten NT-proBNP Werten ein und untersucht, ob unter Macitentan-Therapie nach 24 Wochen eine Senkung des NT-proBNPs erreicht werden kann. Die ebenfalls derzeit laufende PASSION-Studie

4. Diskussion

(registriert bei clinicaltrialsregister.eu, Eudra-CT Number 2017-003688-37) untersucht, ob eine Tadalafil-Therapie bei Patienten mit HFpEF sowie einem mPAP > 25 mmHg, einem PAWP > 15 mmHg und einem PVR > 3 WU einen Einfluss auf die Zeit bis zur nächsten Herzinsuffizienz-assoziierten Hospitalisierung oder auf die Zeit bis zum Tod hat.

Wir fanden in unserem Patientenkollektiv 9 PH 2 – Patienten, die einen individuellen Therapieversuch mit spezifischen PH – Medikamenten erhielten. Darunter fanden sich Patienten mit HFrEF, HFpEF und Klappenvitium als führender Ätiologie. Es handelte sich um 5 Ipc-PH- und 4 Cpc-PH Patienten. Dies scheint zunächst den eben erwähnten ESC/ERS Leitlinien zu widersprechen, die einen solchen Therapieversuch nur für Patienten mit präkapillärer Komponente vorsehen. Zu beachten ist dabei allerdings, dass Patienten, obwohl sie formal einer Ipc-PH-Form entsprechen, dennoch Anzeichen einer präkapillären Komponente der PH besitzen können. Hinweise auf eine präkapilläre Komponente wie hoher DPG oder hoher PVR führten nach Empfehlung der Kölner Konsensus Konferenz von 2016 noch nicht zwangsläufig zur Klassifikation als Cpc-PH [105]. Seit der Nizza-Konferenz 2018 ist jedoch alleine der PVR entscheidend für die Eingruppierung in Ipc-PH und Cpc-PH [112]. Dies war in unserer Analyse noch nicht berücksichtigt worden, da zum Zeitpunkt des Projektstartes noch die oben erwähnten Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz von 2016 Gültigkeit besaßen und von uns angewandt wurden. Es fand deshalb eine Nachanalyse entsprechend den Definitionskriterien der postkapillären PH aus der aktuellen WHO-Empfehlung [120] statt, deren Ergebnisse im Anhang dieser Arbeit beigefügt sind.

Alle 9 Patienten, bei denen ein individueller Therapieversuch mit spezifischen PH – Medikamenten durchgeführt wurde, erhielten zuvor eine umfassende medikamentöse Herzinsuffizienztherapie bzw. die Abklärung der OP-Bedürftigkeit der zugrundeliegenden Klappenerkrankung. Auffällig ist, dass 8 der 9 Patienten, die einen Therapieversuch mit spezifischer PH – Medikation erhielten, ein Medikament der Substanzklasse der 5-Phosphodiesterase-Inhibitoren erhielten. Therapieversuche mit dieser Substanzklasse sind in der Literatur mehrfach beschrieben. Hoendermis et al. 2015 unternahmen im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 52 PH – Patienten bei HFpEF als Grunderkrankung einen Therapieversuch mit Sildenafil [53].

4. Diskussion

Alle eingeschlossenen Patienten hatten einen mPAP > 25 mmHg, einen PAWP > 15 mmHg sowie eine LVEF \geq 45% (48), können also unter postkapilläre PH infolge einer HFpEF klassifiziert werden. Gegenüber Placebo konnten sie unter Sildenafil-Therapie weder eine Senkung des Pulmonalarteriendruckes, noch eine klinische Verbesserung der Patienten dokumentieren [53]. Auch Redfield et al. 2013 konnten in einer randomisierten, kontrollierten Studie an 216 HFpEF-Patienten keinen Vorteil von Sildenafil gegenüber Placebo nachweisen [93]. Hier wurde allerdings nicht selektiert, ob die HFpEF-Patienten einen manifesten pulmonalen Hypertonus hatten. Eine Publikation von Guazzi et al. 2011 zeigt, dass aber mit 5-Phosphodiesterase-Hemmern durchaus Therapieerfolge bei PH 2 – Patienten möglich sind [46]. Die Studie mit 44 PH – Patienten infolge HFpEF war ebenfalls randomisiert, kontrolliert und beschrieb nach 6 und 12 Monaten Sildenafil-Therapie jeweils niedrigere PAP – Werte und eine verbesserte Rechtsherzfunktion [46]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse zeigen, dass die Vorselektion der PH 2 – Patienten eine Rolle auf das Outcome nach Therapie mit 5-Phosphodiesterase-Inhibitoren zu spielen scheint. Insofern scheint auch die Definition der postkapillären PH in lpc-PH und Cpc-PH nach dem pulmonal-vaskulären Widerstand bisheriger Evidenz und pathophysiologischen Überlegungen zu folgen und auf die evidenzbasierte Weiterentwicklung therapeutischer Optionen ausgerichtet zu sein.

Die Kölner Konsensus Konferenz 2016 nennt 4 Voraussetzungen, die einen Therapieversuch mit spezifischer PH – Medikation bei PH 2 Patienten sinnvoll erscheinen lassen: Ausschluss reversibler Ursachen der Herzinsuffizienz, leitliniengerechte und evidenzbasierte Therapie der Grunderkrankung, Anstreben der Zieldosierungen bei medikamentösen Therapieformen und eine effektive Volumenkontrolle [105]. Sind diese Kriterien über mindestens 12 Wochen stabil erfüllt, halten sie die Erwägung einer gezielten PH-Therapie insbesondere für Cpc-PH – Patienten gerechtfertigt [105].

Hinsichtlich einer zugrundeliegenden Klappenerkrankung besteht eine Indikation zur operativen Therapie in der Regel dann, wenn es sich um ein hochgradiges, symptomatisches Klappenvitium handelt [19]. Symptomatisch war die Klappenerkrankung bei unseren 19 pc-PH-KV-Patienten dadurch, dass sie Symptome wie Dyspnoe verursachte. Zudem war sie für den pulmonalen Hypertonus

4. Diskussion

verantwortlich. Durch den echokardiographischen Nachweis der Hochgradigkeit des Klappenvitiums wurde bei 6 Patienten dann die Indikation zum Klappenersatz gestellt und durchgeführt. Dabei kommt die Frage auf, wie es zur Klassifikation der 13 Patienten kam, deren pc-PH zwar auf ein Klappenvitium zurückgeführt wurde, dessen Hochgradigkeit in der Folge aber nicht bestätigt und damit keine OP-Indikation ausgesprochen werden konnte. Durch das Negieren der OP-Indikation unterbleibt das laut ESC/ERS – Leitlinien von 2015 indizierte Behandeln der Ursache [35]. Bei den angesprochenen 13 Patienten bestand zwar hämodynamisch gesichert eine postkapilläre PH sowie ein suggestiv verantwortliches Klappenvitium, möglicherweise war aber das Klappenvitium letztendlich gar nicht ursächlich, sondern lediglich eine begleitende oder modulierende Komponente. Unter diesen 13 Patienten waren 8 mit einer lpc-PH. Bei diesen könnte womöglich eine (zum Zeitpunkt der Diagnostik nicht signifikant nachweisbare) non-valvuläre Herzinsuffizienz, oder sogar eine eigenständige Vaskulopathie der Lungengefäße im Sinne einer präkapillären Komponente (ohne dass hämodynamisch die Kriterien zur Klassifikation als Cpc-PH erfüllt waren) vorgelegen haben. Letzteres erscheint bei den 5 Cpc-PH-KV-Patienten (also mit Nachweis einer präkapillären Komponente) ohne OP-Indikation sogar noch wahrscheinlicher. Unter dieser Annahme gäbe es dann die Möglichkeit eines anderen Therapieversuches statt der nicht-indizierten Herzklappenoperation: Ein (nicht-leitlinienkonformer) Therapieversuch mit einem eigentlich zur Therapie der PAH zugelassenen Medikament bei mutmaßlich relevanter präkapillärer PH-Komponente. So erhielten 3 der 13 Patienten in der Folge auch tatsächlich einen solchen Therapieversuch, 2 Patienten mit Sildenafil, ein Patient mit Tadalafil. Bei ihnen war das Klappenvitium jeweils als mittelgradig eingestuft worden: eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz mit lpc-PH, eine mittelgradige Aortenklappenstenose mit Cpc-PH sowie eine mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz mit Cpc-PH.

4.1.10 Beobachtungen bei Wiedervorstellung

Aus den Daten bei Wiedervorstellung wurde ein Datensatz mit Follow Up Daten akquiriert. Hieran sollte untersucht werden, welche Parameter durch welche Therapieform (Therapie der Grunderkrankung, spezifische PAH-Therapie) eventuell verbessert werden konnten. Zudem sollte untersucht werden, ob einzelne PH 2 –

4. Diskussion

Subgruppen (Ipc-PH, Cpc-PH, ursächliche Linksherzerkrankung HFpEF/ HFrEF/ KV) vielleicht mehr profitierten als andere.

Unsere Analyse ergab, dass sich zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung der Median der Ejektionfraktion von 56,0% auf 60,0% signifikant verbessert hatte ($p = 0,049$). Hinsichtlich der einzelnen Subgruppen ergaben sich zwar keine signifikanten Ergebnisse, allerdings war auffällig, sich vor allem die Ipc-PH - Patienten im Trend verbesserten (LVEF 56,5% auf 61,0%). Dies war für die Cpc-PH – Patienten nicht der Fall. Womöglich wäre mit einer größeren Fallzahl der Nachweis einer signifikanten Verbesserung der EF der Ipc-PH – Gruppe gelungen. Unsere Daten lassen zumindest die Beobachtung festhalten, dass sich die Ipc-PH – Patienten hinsichtlich der Ejektionsfraktion tendenziell mehr verbesserten als die Cpc-PH – Patienten. Interessanterweise war bei weiterer Subgruppenanalyse tendenziell die größte Verbesserung der EF unter jenen Ipc-PH – Patienten zu verzeichnen, die als Ursache eine HFpEF hatten. Man könnte also vermuten, dass die Therapie der Grunderkrankung diese Verbesserung bei den Cpc-PH – Patienten nicht bewirken konnte, da bei ihnen bereits eine weitere pathophysiologische Komponente, das irreversible Remodeling der Lungengefäße, eingetreten war.

Auch erwähnenswert ist auf jeden Fall die Tatsache, dass sich die Patienten, die einen Therapieversuch mit einem spezifischen, für die PAH zugelassenem Medikament erhielten, hinsichtlich der EF scheinbar nicht verbesserten. Der Median lag sowohl zum Zeitpunkt T0 als auch zum Zeitpunkt T1 bei 55%. Hier wäre eine Verbesserung auch nicht zu erwarten gewesen, da die Sildenafil-Therapie wohl keinen Einfluss auf die Grunderkrankung, die Herzinsuffizienz, nehmen kann.

Diese Ergebnisse sind in erster Linie als Verbesserung der systolischen Linksherzfunktion zu werten. Laut Leitlinie soll eine Therapie der zugrundeliegenden Linksherzerkrankung im Vordergrund stehen [35], zumindest die linksventrikuläre Pumpfunktion betreffend waren die therapeutischen Maßnahmen hier erfolgreich.

Im Trend zeigten die PH-Patienten bei Wiedervorstellung zudem eine Verbesserung der 6-Minuten-Gestrecke (von 300,0 m auf 340,0 m), wobei die Verbesserung im Trend vor allem die Ipc-PH-Patienten betraf (von 305,0 m auf 340,0 m) und weniger die

4. Diskussion

CpcPH-Patienten (von 297,5 m auf 305,0 m). Möglicherweise wäre bei größerer Fallzahl hier auch eine signifikante Verbesserung nachweisbar gewesen.

Im Trend zeigten also vor allem die lpc-PH-Patienten eine verbesserte Leistungsfähigkeit, und dieser Trend konnte für alle Subgruppen (HF_rEF, HF_pEF, KV) registriert werden. Möglicherweise hatten auch hier die Cpc-PH Patienten durch das mutmaßlich additive, irreversible Remodeling der Lungenarterien weniger die Möglichkeit zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit.

Eine weitere signifikante Verbesserung zeigte sich bei Wiedervorstellung hinsichtlich der Größe des rechten Vorhofs ($p = 0,011$). Die Subgruppenanalysen konnten zeigen, dass sich tendenziell die Patienten mit einem Klappenvitium als führender Ursache am meisten verbesserten, insbesondere die Cpc-PH – Patienten mit einem Klappenvitium als Ursache. Für diese ergab sich eine signifikante Abnahme von RA ($p = 0,043$). Auch signifikant war die RA-Abnahme für die Subgruppe der Patienten, die mit einem zur PAH-Therapie zugelassenen Medikament therapiert worden waren ($p = 0,035$). Hier steht das Signifikanzniveau mit einem p -Wert von 0,035 scheinbar in Widerspruch zu der nur minimalen Veränderung des Medians (22,6 vs. 22,7 cm²), was sich aber methodenbedingt auflösen lässt: Der p -Wert wurde per Mann-Whitney-U – Test berechnet und auf Korrektheit überprüft. Andere Kennzahlen, welche in der Tabelle nicht aufgeführt sind, spiegeln die signifikante Verbesserung deutlicher wider als die Median-Werte. So nimmt der Mittelwert von 25,7 cm² auf 21,7 cm² ab, womit sich die Verbesserung des Wertes nachvollziehen lässt.

Wie Abbildung 11 auf S. 57 darstellt, zeigten sich sowohl unter den lpc-PH- als auch unter den Cpc-PH-Patienten jeweils sowohl Verschlechterungen als auch Verbesserungen hinsichtlich der Größe des rechten Vorhofs. Ob und wie sehr sich ein Patient hinsichtlich des Parameters RA verbessern konnte, scheint also von anderen Faktoren abhängig zu sein als von der hämodynamischen Einteilung in lpc- und Cpc-PH.

Malik et al. 2015 betonen, dass die Aussagekraft der Größe des rechten Vorhofs nicht unterschätzt werden sollte und auf ein rechtskardiales Problem hindeuten kann [71]. Pathophysiologisch münden die verschiedenen Formen der postkapillären pulmonalen Hypertonie in einer Rechtsherz – Dysfunktion [45, 119]. Sallach et al. 2009 weisen dem *right atrial volume index* (RAVI), einem echokardiographischen Parameter, der

4. Diskussion

das Volumen des rechten Vorhofs repräsentiert, Bedeutung bei der Beurteilung der systolischen Funktion des rechten Herzens zu [108]. Der Parameter sei reproduzierbar und ein Prädiktor für eine höhere Hospitalisierungsrate und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [108].

Unsere Beobachtung, eine signifikante Verringerung der Fläche des rechten Vorhofs in der Echokardiographie, ist also durchaus interessant und könnte für einen therapeutischen Erfolg sprechen.

Wie schon Guazzi et al. 2011 eine Senkung des mPAP bei pc-PH – Patienten durch eine PAH-spezifische Therapie nachweisen konnten, konnten wir eine signifikante Abnahme der Größe des rechten Vorhofs bei pc-PH – Patienten durch eine PAH-spezifische Therapie zeigen.

4.2 Diskussion und Kritik der Methodik

4.2.1 Gewähltes Studiendesign und Datenakquisition

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer retrospektiven Datenanalyse. Mit dem Zusammentragen von Daten, die bereits zuvor in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg erhoben worden waren, wurde ein Datensatz zur hämodynamischen Beschreibung und Charakterisierung von Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie erstellt.

Eine retrospektive Kohortenstudie weist Charakteristika auf, die bei Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen. Euser et al. 2009 erwähnen die Möglichkeit, mit diesem Studiendesign Hypothesen zu entwickeln oder zu bekräftigen [27]. Als Limitierung nennen sie die für dieses Studiendesign eingeschränkte Aussagekraft bezüglich des Beleges von Kausalzusammenhängen und die Anfälligkeit für ungewollte Effekte wie Bias und Confounder [27].

Die Grundlage dieser Arbeit bildete ein Datensatz, der 726 Patienten umfasste. Allen Patienten gemeinsam war die Vorstellung in der Missionsärztlichen Klinik mit dem Verdacht einer pulmonalen Hypertonie. Bei 556 Patienten wurde die Diagnose PH

4. Diskussion

gestellt, bei 170 eine PH ausgeschlossen. Die 556 Patienten mit PH wurden gemäß der Nizza-Klassifikation einer der 5 PH-Hauptgruppen zugeordnet.

Alle verwendeten Daten wurden aus Patientenakten und Untersuchungsprotokollen extrahiert und in eine Datenbank übernommen. Daraus ergibt sich die Möglichkeit von Übertragungsfehlern, die die Aussagekraft der Arbeit einschränken könnten. Die Datenbank wurde vor Auswertung auf inhaltliche Plausibilität hin überprüft, um gravierende Datenübertragungsfehler auszuschließen.

Die ESC/ERS-Leitlinien von 2015 unterteilen die PH 2 weiter in eine isolierte und eine kombinierte Form der postkapillären pulmonalen Hypertonie. Sie legen dieser Unterteilung den DPG und PVR zugrunde [35]. Bereits angesprochen wurde, dass nach den dortigen Kriterien nicht alle Patienten eindeutig den Kategorien Ipc-PH bzw. Cpc-PH zuzuordnen sind. Diesen Patientenanteil schätzen Gerges et al. 2016 als 28,7 % [41]. Wir folgten bei der Zuteilung primär den Empfehlungen von Rosenkranz et al. 2016 [103]. In einer Nachanalyse wendeten wir die aktuellen WHO-Definitionen der Nizza-Konferenz von 2018 an [112, 120], die eine eindeutige Zuteilung der Patienten zu Ipc-PH oder Cpc-PH erlauben.

4.2.2 Methodische Limitationen

Das gewählte Vorgehen erlaubt nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Prävalenz der PH 2. Rosenkranz et al. 2015 schätzen, dass 65 – 80 % aller PH – Fälle ätiologisch auf eine Linksherzerkrankung zurückzuführen sind [104].

Bei uns wurde dagegen nur bei 58 von 726 Patienten mit PH-Verdacht eine postkapilläre Form der Erkrankung festgestellt. Dieser Widerspruch begründet sich am ehesten in einem Selektions-Bias: In der Regel werden die Patienten in einer PH-Spezialambulanz vorgestellt, bei denen der Verdacht einer PAH oder CTEPH und damit einer spezifischen Therapiemöglichkeit besteht.

Außerdem muss beachtet werden, dass bei einer längeren Zeitspanne der Datenerfassung auch die Diskussion um Definitionen und Grenzwerte einen Einfluss auf die Ergebnisse und ihre Bewertung haben können. Einige Definitionen waren mehrfach geändert und angepasst worden. Seit der Dana Point Konferenz 2008 wurde

4. Diskussion

auf die Definition einer Belastungs-PH bei mPAP – Werten > 30 mmHg verzichtet [110]. Wie Kovacs et al. 2009 zeigen, ist der mittlere pulmonalarterielle Druck von Belastungslevel und Alter abhängig und ein Anstieg über 30 mmHg nicht automatisch pathologisch [65]. Nun wird über die Rückkehr zur Definition der Belastungs-PH diskutiert [80], was unter anderem auf wissenschaftliche Unsicherheit und Datenleere zurückgeführt werden kann und die Wichtigkeit von Datenanalysen wie dieser unterschreibt.

Über die Rolle des Begriffs Borderline – PH bei mPAP – Werten zwischen 20 und 25 mmHg wird in der Dana Point- und Nizza-Klassifikation diskutiert [110, 111]. Für einige PH – Subgruppen ist durchaus beschrieben, dass eine Borderline – PH ein frühes Indiz einer Lungengefäßerkrankung sein kann und der Begriff durchaus seine Berechtigung hat (z.B. Bae et al. 2012 [5]). Es wurde zudem evaluiert, ob ein Herabsetzen des Grenzwertes zur pulmonalen Hypertonie auf 20 mmHg zumindest für einige PH-Formen sinnvoll ist [112]. 20 mmHg wäre gemäß der Daten von Kovacs et al. 2009 der logische Grenzwert, wenn man ihn anhand der Berechnung Mittelwert + 2 Standardabweichungen herleiten möchte [65]. In der Nizza-Klassifikation von 2018 wurde das Herabsetzen des Grenzwertes auf einen mPAP > 20 mmHg schließlich vollzogen, was vor allem auf die PAH und die Möglichkeit einer früheren Diagnosestellung der aPAH bei Kollagenosen intendiert [112]. Das vorliegende Projekt startete unter den Kriterien der Nizza-Klassifikation von 2013 [111] sowie den ESC/ERS-Guidelines von 2015 [35], welche zu diesem Zeitpunkt die aktuell gültigen waren. Was die neuen Nizza-Kriterien 2018 für die postkapilläre PH bedeuten, ist noch unklar [106]. Wir entschieden uns, auch im weiteren Verlauf an diesen Kriterien festzuhalten, da sämtliche Therapiedaten für die PAH für den alten Grenzwert von 25 mmHg vorliegen und der Bereich eines mPAPs zwischen 21 und 24 mmHg hinsichtlich einer therapeutischen Relevanz aktuell unklar ist [35, 38, 106]. Analog zum mPAP-Grenzwert hielten wir auch an der alten Klassifikation in lpc-PH und Cpc-PH anhand von PVR und DPG fest [35, 103]. Dennoch führten wir eine ergänzende Analyse nach den aktuellen Empfehlungen der PH-Weltkonferenz von 2018 [112, 120] durch.

Diese Beispiele zeigen, wie die Änderung von Definitionen während einer längeren Zeitspanne der Datenerfassung Einfluss auf die Ergebnisse und deren Interpretation nehmen können.

4. Diskussion

Unsere Kontrollgruppe LHDoPH enthielt 63 Patienten mit einer Linksherzerkrankung. Allerdings waren sowohl 40 Patienten enthalten, bei denen invasiv ein mPAP < 25 mmHg gemessen worden war, als auch 23 Patienten, bei denen nach nichtinvasiven Kriterien eine PH als unwahrscheinlich gesehen und von einer invasiven Evaluation abgesehen worden war. Damit war bei 23 Patienten nicht invasiv bewiesen worden, dass keine pulmonale Hypertonie vorliegt.

Es ist vorbeschrieben, dass aufgrund einer fehlenden Trikuspidalklappeninsuffizienz in 10% der Fälle die Diagnose einer PH nur im Goldstandard Rechtsherzkatheter, nicht aber bei alleiniger echokardiographischer Evaluation detektiert werden kann [51]. Somit ist nicht sicher auszuschließen, dass bei den erwähnten 23 Patienten ohne invasive Diagnostik nicht doch eine pulmonale Hypertonie vorlag.

5. Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung wird allgemein als die häufigste Form der pulmonalen Hypertonie angesehen. Allerdings sind die Zusammenhänge und Besonderheiten dieser Erkrankung noch nicht umfassend verstanden. Die vorliegende Arbeit versucht, Patienten mit diesem Krankheitsbild zu charakterisieren. Insbesondere hämodynamische Gesichtspunkte stehen dabei im Mittelpunkt. In Form einer retrospektiven Datenanalyse wurden Daten von 726 Patienten untersucht. Dabei konnten 58 Patienten mit einer postkapillären Form der PH identifiziert werden. Durch deskriptive Statistik wurde dieses Kollektiv zunächst beschrieben und anschließend mit einer Kontrollgruppe verglichen. Teil der Charakterisierung waren unter anderem Anthropometrie, Komorbiditäten, Leistungsfähigkeit, invasiv und nichtinvasiv gemessene Hämodynamik.

Ätiologisch führten wir die Erkrankung am häufigsten auf eine diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF) zurück (55,2 %), gefolgt von einem Klappenvitium (32,8 %). Als häufigstes Klappenvitium wurde eine Mitralinsuffizienz für 17,2 % der PH 2 – Fälle verantwortlich eingeordnet. Wir diskutierten, ob ein Teil dieser Patienten fehlklassifiziert wurde, da nicht allen Patienten mit einem Klappenvitium als vermeintlich führender Ätiologie auch die Indikation zur operativen Klappentherapie gestellt wurde. 6 von 19 dieser Patienten erhielten eine kardiochirurgische Sanierung der dysfunktionalen Herzklappe.

Gegenüber einer Kontrollgruppe von Patienten mit Linksherzerkrankung, aber ohne pulmonalen Hypertonus, zeigten die PH 2 – Patienten eine verringerte 6-Minuten-Gehstrecke ($p < 0,001$) und nach echokardiographischen Gesichtspunkten dilatierte Vorhöfe LA und RA sowie eine geringere TAPSE (jeweils $p < 0,001$).

Nach Hämodynamik in eine isolierte und eine kombinierte Form der postkapillären PH unterteilt, zeigten die Cpc-PH - Patienten gegenüber den Ipc-PH – Patienten einen erhöhten mPAP (44,6 vs. 36,4 mmHg, $p = 0,001$). Der E/E'-Index der Ipc-PH-Patienten war mit 11,3 höher als der E/E'-Index der Cpc-PH-Patienten mit 7,6 ($p = 0,007$). Zudem wiesen die Cpc-PH-Patienten gegenüber den Ipc-PH-Patienten eine im Trend stärker eingeschränkte Gehstrecke (293,8 m vs. 318,4 m), ein im Trend höheres NT-proBNP

5. Zusammenfassung

(2759 pg/ml vs. 1864 pg/ml) und eine im Trend geringere TAPSE (17,5 mm vs. 19,5 mm) auf. In Anbetracht der bisherigen Erkenntnis, dass Patienten mit einer Cpc-PH gegenüber Patienten mit Ipc-PH eine ungünstigere Prognose haben, wir nun in der Analyse für beide Kollektive zwar hämodynamische Unterschiede aber nicht signifikant unterschiedliche Werte für die Parameter der funktionellen Kapazität fanden, könnte es ein Hinweis darauf sein, dass bei künftigen Studien zu Therapien der postkapillären PH als Endpunkte nicht die Parameter der funktionellen Kapazität wie die 6-Minuten-Gehstrecke, sondern eher harte Endpunkte wie Mortalität und Rehospitalisierungsrate gewählt werden sollten.

Es wird angenommen, dass die kombinierte Erkrankungsform der Triggerung einer zusätzlichen pulmonalen Vaskulopathie im Sinne eines irreversiblen Remodelings entspricht und potentiell für eine Therapie mit spezifischen Medikamenten der PAH-Therapie infrage kommt. Da Cpc-PH-Patienten einen höheren rechts-linksatrialen Flächen-Quotienten haben und andererseits eben eher Cpc-PH-Patienten für künftige Therapiestudien in Frage zu kommen scheinen, könnte in der Praxis ein erhöhter rechts-linksatrialer Flächenindex für eine weitere - auch invasive - Abklärung bei Patienten mit PH und Linksherzerkrankung Anlass geben.

In der Therapie der postkapillären pulmonalen Hypertonie fand am häufigsten eine Therapieanpassung der zugrundeliegenden Linksherzdysfunktion statt. Dies stellt auch das leitlinienkonforme Vorgehen dar. Bei 9 der 58 PH 2 – Patienten konnte ein Therapieversuch mit einem spezifischen PH-Medikament nachvollzogen werden. In 8 Fällen handelte es sich dabei um einen 5-Phosphodiesterase-Inhibitor.

Bei Wiedervorstellung konnte bei den PH-Patienten eine Verbesserung der Ejektionsfraktion von 56,0% auf 60,0% nachgewiesen werden ($p = 0,049$), wobei diese Verbesserung insbesondere auf Verbesserung im Trend der Ipc-PH-Patienten zurückzuführen war (56,5% auf 61,0%). Außerdem konnten wir zeigen, dass sich die Fläche des rechten Vorhofs von 23,3 cm² auf 19,5 cm² verringert hatte ($p = 0,011$), was vor allem bei den Patienten mit einer kombinierten pc-PH und einem Klappenvitium als mutmaßlicher Ursache ($p = 0,043$) sowie bei den Patienten, die eine PH-spezifische Medikation mit einem zur PAH-Therapie zugelassenen Medikament erhalten hatten ($p = 0,035$), deutlich war.

6. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

∅	nicht / kein(e)
6MWD	<i>6-minute-walking-distance</i> ; zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ANP	atriales natriuretisches Peptid
aPAH	assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie; Untergruppe der PH – Gruppe 1 bei bestimmten Grunderkrankungen
AS	Aortenklappenstenose
AT1	Angiotensin 1
BMI	<i>body mass index</i>
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	<i>cardiac index</i> ; Herzindex
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
Cpc-PH	kombinierte postkapilläre pulmonale Hypertonie
CTEPH	chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie
dPAP	diastolischer Pulmonalarteriendruck
DPG	<i>diastolic pressure gradient</i> ; diastolischer Druckgradient
E/E'	frühdiastolischer Mitraleinstrom / frühdiastolische Exkursion des Mitralklappenannulus; Linksventrikulärer Füllungsindex
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HF	<i>heart failure</i>
HFmrEF	<i>heart failure with mid-range ejection fraction</i>
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i> ; diastolische Herzinsuffizienz
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i> ; systolische Herzinsuffizienz
HI	Herzinsuffizienz

6. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

HZV	Herzzeitvolumen
ILD	<i>interstitial lung disease</i>
iPAH	idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
Ipc-PH	isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie
IP-Rezeptor	Prostazyklinrezeptor
IQR	Interquartilenabstand
KHK	koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
KV	Klappenvitium
LA	linkes Atrium; linksatrial
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LHD	<i>left heart disease</i> ; Linksherzerkrankung
LHDoPH	Linksherzerkrankung ohne pulmonale Hypertonie
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M.	Morbus
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MitraClip	interventionelles Verfahren zur Mitralklappentherapie
mPAP	mittlerer Pulmonalarteriendruck
MS	Mitralklappenstenose
MW	Mittelwert
NT-pro-BNP	N-terminales Ende des pro - B-Typ – natriuretischen Peptids
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAH	pulmonalerterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarteriendruck
PAWP	pulmonalerterieller Verschlussdruck
pc-PH	postkapilläre pulmonale Hypertonie
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PDE-5	Phosphodiesterase 5
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PH	pulmonale Hypertonie
PH 2	pulmonale Hypertonie der Hauptgruppe 2 nach Nizza-Klassifikation
PH-LHD	pulmonale Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung
PVR	<i>pumonary vascular resistance</i> ; Lungengefäßwiderstand

6. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

RA	Rechtes Atrium; rechtsatrial
RAVI	rechtsatrialer Volumenindex
SD	Standardabweichung
sGC	<i>soluble guanylyl cyclase</i>
sPAP	systolischer Pulmonalarteriendruck
T0	Zeitpunkt 0; <i>baseline</i>
T1	Zeitpunkt 1; <i>follow-up</i>
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TAVI	<i>transcatheter aortic valve intervention</i>
TDI	<i>tissue doppler imaging</i>
TPG	<i>transpulmonary pressure gradient</i>
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	<i>World Health Organization</i>

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauptgruppen der pulmonalen Hypertonie, basierend auf der Nizza-Klassifikation von 2018 [112]	2
Tabelle 2: Diagnostische Untersuchungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie [102].....	5
Tabelle 3: Definitionen verschiedener PH-Formen [35, 102, 112]	7
Tabelle 4: Übersicht über die Unterteilung der PH Gruppe 2, Ausschnitt aus der Nizza-Klassifikation von 2018 [112]	7
Tabelle 5: Übersicht über die zur Monotherapie der PAH zugelassenen Wirkstoffe [35].....	16
Tabelle 6: Anthropometrie, WHO-Funktionsklasse und Komorbiditäten der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58)	27
Tabelle 7: Hämodynamik der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58) nach invasiver Messung	29
Tabelle 8: Leistungsfähigkeit der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58), gemessen in 6-Minuten-Gehstest und Spiroergometrie	29
Tabelle 9: Echokardiographische Messparameter der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58).....	30
Tabelle 10: NT-pro-BNP der Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58).....	30
Tabelle 11: Vergleich zwischen den Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (pc-PH) sowie der Kontrollgruppe von Patienten mit Linksherzerkrankung aber ohne PH (LHDoPH)	32
Tabelle 12: Vergleich der Patienten mit isolierter (Ipc-PH) und kombinierter (Cpc-PH) Form PH infolge einer Linksherzerkrankung.....	35
Tabelle 13: Führende Ursachen der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankung in den unterschiedlichen hämodynamischen Kategorien der postkapillären PH	40
Tabelle 14: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer systolischen Herzinsuffizienz	41

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 15: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz.....	42
Tabelle 16: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge eines Klappenvitiums.....	44
Tabelle 17: Gegenüberstellung der Definitionen von pulmonaler Hypertonie (PH) und postkapillärer pulmonaler Hypertonie gemäß ESC/ERS-Leitlinien 2015 und Nizza-Konferenz 2018 sowie der Anzahl der Patienten („N“), die das jeweilige Definitionskriterium erfüllen	47
Tabelle 18: Unterteilung der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie (pc-PH) gemäß ESC/ERS-Leitlinien von 2015 in isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (lpc-PH) und kombinierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (Cpc-PH) gemäß ESC/ERS-Leitlinien 2015 [35] und Kölner Konsensus Konferenz 2016 [103] beziehungsweise gemäß Nizza-Konferenz 2018 [120] mit jeweiliger Angabe der Anzahl der Patienten („n“) und graphischer Darstellung	48
Tabelle 19: Unterteilung der Patienten mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie (pc-PH) gemäß Nizza-Klassifikation von 2018 in isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (lpc-PH) und kombinierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (Cpc-PH) gemäß ESC/ERS-Leitlinien 2015 [35] und Kölner Konsensus Konferenz 2016 [103] beziehungsweise gemäß Nizza-Konferenz 2018 [120] mit jeweiliger Angabe der Anzahl der Patienten („n“) und graphischer Darstellung	49
Tabelle 20: Übersicht über die eingeleitete Therapie der PH – Patienten in den Untergruppen nach Ursache und hämodynamischer Subgruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung	51
Tabelle 21: Vergleich des Parameters 6-Minuten-Gehstrecke je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten).....	55

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 22: Vergleich des Parameters Ejektionsfraktion je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten).....	56
Tabelle 23: Vergleich des Parameters E/E' je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten).....	58
Tabelle 24: Vergleich des Parameters RA je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten)	60
Tabelle 25: Vergleich des Parameters LA je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten)	62
Tabelle 26: Vergleich des Parameters RA/LA je nach Ursache und hämodynamischer Untergruppe der PH infolge einer Linksherzerkrankung zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten).....	63

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Häufigkeit der Komorbiditäten unter den Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (N = 58).....	28
Abbildung 2:	Echokardiographische Daten von Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (pc-PH) im Vergleich zu Patienten mit Linksherzerkrankung aber ohne PH (LHDoPH)	33
Abbildung 3:	Unterteilung der 58 Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung nach Hämodynamik in eine isolierte (Ipc-PH) bzw. kombinierte (Cpc-PH) Form der postkapillären PH.....	34
Abbildung 4:	Hämodynamische Daten von Patienten mit isolierter Form der postkapillären PH (Ipc-PH) im Vergleich zu Patienten mit kombinierter Form der postkapillären PH (Cpc-PH)	37
Abbildung 5:	Häufigkeit der Komorbiditäten unter Patienten mit isolierter (Ipc-PH) und kombinierter (Cpc-PH) Form der postkapillären PH.....	38
Abbildung 6:	Ursachen der linkskardialen Dysfunktion bei Patienten mit PH.....	39
Abbildung 7:	Hämodynamische Parameter im Vergleich zwischen Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz.....	43
Abbildung 8:	Hämodynamische und echokardiographische Daten im Vergleich zwischen Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge eines Klappenvitiums.....	46
Abbildung 9:	Übersicht über die 9 Patienten, die einen Therapieversuch mit einem PAH-spezifischen Medikament erhielten.....	53
Abbildung 10:	Vergleich des Parameters Ejektionsfraktion zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten): dargestellt sind die einzelnen Datenpaare (links) sowie die absolute Differenz (rechts).....	57
Abbildung 11:	Vergleich des Parameters RA zu den Zeitpunkten T0 (Baseline-/Erstuntersuchung) und T1 (Follow Up-/Folgeuntersuchung nach 7,2 Monaten): dargestellt sind die einzelnen Datenpaare (links) sowie die absolute Differenz (rechts).....	61

9. Literaturverzeichnis

1. Abramson S. (1992) *Pulmonary Hypertension Predicts Mortality and Morbidity in Patients with Dilated Cardiomyopathy*. *Annals of internal medicine* 116(11):888
2. Alushi B., Beckhoff F., Leistner D., Franz M., Reinthaler M., Stähli B., Morguet A., Figulla H., Doenst T., Maisano F., Falk V., Landmesser U., Lauten A. (2019) *Pulmonary Hypertension in Patients With Severe Aortic Stenosis. Prognostic Impact After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Pulmonary Hypertension in Patients Undergoing TAVR*. *JACC. Cardiovascular imaging* 12(4):591–601
3. Assad T., Hemnes A., Larkin E., Glazer A., Xu M., Wells Q., Farber-Eger E., Sheng Q., Shyr Y., Harrell F., Newman J., Brittain E. (2016) *Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension*. *Journal of the American College of Cardiology* 68(23):2525–2536
4. Badesch D., Champion H., Sanchez M., Hoeper M., Loyd J., Manes A., McGoon M., Naeije R., Olschewski H., Oudiz R., Torbicki A. (2009) *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. *Journal of the American College of Cardiology* 54(1 Suppl):S55-66
5. Bae S., Sagar R., Bolster M., Chung L., Csuka M., Derk C., Domsic R., Fischer A., Frech T., Goldberg A., Hinchcliff M., Hsu V., Hummers L., Schiopu E., Mayes M., McLaughlin V., Molitor J., Naz N., Furst D., Maranian P., Steen V., Khanna D. (2012) *Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis. Results from the PHAROS registry*. *Annals of the rheumatic diseases* 71(8):1335–1342
6. Bavishi C., Chatterjee S., Ather S., Patel D., Messerli F. (2015) *Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis*. *Heart failure reviews* 20(2):193–201
7. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R., Silingardi M., Poggio R., Taliani M., Ageno W. (2006) *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism*. *Chest* 130(1):172–175
8. Benza R., Miller D., Barst R., Badesch D., Frost A., McGoon M. (2012) *An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry*. *Chest* 142(2):448–456

9. Literaturverzeichnis

9. Bleumink G., Knetsch A., Sturkenboom M., Straus S., Hofman A., Deckers J., Witteman J., Stricker B. (2004) *Quantifying the heart failure epidemic. Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study*. European heart journal 25(18):1614–1619
10. Bonderman D., Ghio S., Felix S., Ghofrani H.-A., Michelakis E., Mitrovic V., Oudiz R., Boateng F., Scalise A.-V., Roessig L., Semigran M. (2013) *Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study*. Circulation 128(5):502–511
11. Braunwald E. (2013) *Heart failure*. JACC. Heart failure 1(1):1–20
12. Bursi F., McNallan S., Redfield M., Nkomo V., Lam C., Weston S., Jiang R., Roger V. (2012) *Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study*. Journal of the American College of Cardiology 59(3):222–231
13. Camarri B., Eastwood P., Cecins N., Thompson P., Jenkins S. (2006) *Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years*. Respiratory medicine 100(4):658–665
14. Channick R., Simonneau G., Sitbon O., Robbins I., Frost A., Tapson V., Badesch D., Roux S., Rainisio M., Bodin F., Rubin L. (2001) *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. A randomised placebocontrolled study*. The Lancet 358(9288):1119–1123
15. Christen T., Lerch R., Trindade P. (2006) *Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen*. Swiss Medical Forum 6(26):626–632
16. Cohn J. (2001) *Optimal diuretic therapy for heart failure*. The American journal of medicine 111(7):577
17. Corte T., McDonagh T., Wort S. (2012) *Pulmonary hypertension in left heart disease. A review*. International Journal of Cardiology 156(3):253–258
18. D'Alto M., Romeo E., Argiento P., Pavelescu A., Melot C., D'Andrea A., Correr A., Bossone E., Calabro R., Russo M., Naeije R. (2015) *Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension*. Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography 28(1):108–115
19. Daniel W., Baumgartner H., Gohlke-Bärwolf C., Hanrath P., Horstkotte D., Koch K., Mügge A., Schäfers H., Flachskampf F. (2006) *Klappenvitien im*

9. Literaturverzeichnis

- Erwachsenenalter*. Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society 95(11):620–641
20. Deutsche Herzstiftung e. V. (2015) 27. *Deutscher Herzbericht*, Frankfurt
21. Duarte A., Thomas S., Safdar Z., Torres F., Pacheco L., Feldman J., DeBoisblanc B. (2013) *Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience*. Chest 143(5):1330–1336
22. Eggebrecht H., Mehta R. (2016) *Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014. On its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly?* EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 11(9):1029–1033
23. Eichstädt H., Felix R., Zeitler E. (2013) *Herz Grosse Gefäße: Diagnostik mit bildgebenden Verfahren*. Springer, Berlin Heidelberg
24. Erbel R., Schweizer P., Henn G., Meyer J., Effert S. (1982) *Apical two-dimensional echocardiography: normal values for single- and bi-plane determination of left ventricular volume and ejection fraction*. Deutsche medizinische Wochenschrift 107(49):1872–1877
25. Erbel R., Neumann T., Zeidan Z., Bartel T., Buck T. (2002) *Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz*. Herz 27(2):99–106
26. Eriksen H., Satta J., Risteli J., Veijola M., Väre P., Soini Y. (2006) *Type I and type III collagen synthesis and composition in the valve matrix in aortic valve stenosis*. Atherosclerosis 189(1):91–98
27. Euser A., Zoccali C., Jager K., Dekker F. (2009) *Cohort studies: prospective versus retrospective*. Nephron. Clinical practice 113(3):c214-7
28. Fang J.C., DeMarco T., Givertz M.M., Borlaug B.A., Lewis G.D., Rame J.E., Gomberg-Maitland M., Murali S., Frantz R.P., McGlothlin D., Horn E.M., Benza R.L. (2012) *World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult - a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. The Journal of Heart and Lung Transplantation 31(9):913–933
29. Farber H., Loscalzo J. (2004) *Pulmonary arterial hypertension*. The New England journal of medicine 351(16):1655–1665

9. Literaturverzeichnis

30. Flachskampf F. (2011) *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. Thieme, Stuttgart
31. Freyhaus H. ten, Dagnell M., Leuchs M., Vantler M., Berghausen E., Caglayan E., Weissmann N., Dahal B., Schermuly R., Ostman A., Kappert K., Rosenkranz S. (2011) *Hypoxia enhances platelet-derived growth factor signaling in the pulmonary vasculature by down-regulation of protein tyrosine phosphatases*. American journal of respiratory and critical care medicine 183(8):1092–1102
32. Frost A., Badesch D., Barst R., Benza R., Elliott C., Farber H., Krichman A., Liou T., Raskob G., Wason P., Feldkircher K., Turner M., McGoon M. (2011) *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
33. Fuster V., Steele P., Edwards W., Gersh B., McGoon M., Frye R. (1984) *Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis*. Circulation 70(4):580–587
34. Galie N., Hoeper M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J.-L., Barbera J., Beghetti M., Corris P., Gaine S., Gibbs J., Gomez-Sanchez M., Jondeau G., Klepetko W., Opitz C., Peacock A., Rubin L., Zellweger M., Simonneau G. (2009) *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. European heart journal 30(20):2493–2537
35. Galie N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L., Trindade P., Zompatori M., Hoeper M., Aboyans V., Vaz Carneiro A., Achenbach S., Agewall S., Allanore Y., Asteggiano R., Paolo Badano L., Albert Barbera J., Bouvaist H., Bueno H., Byrne R., Carerj S., Castro G., Erol C., Falk V., Funck-Brentano C., Gorenflo M., Granton J., lung B., Kiely D., Kirchhof P., Kjellstrom B., Landmesser U., Lekakis J., Lionis C., Lip G., Orfanos S., Park M., Piepoli M., Ponikowski P., Revel M.-P., Rigau D., Rosenkranz S., Voller H., Luis Zamorano J. (2016) *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary*

9. Literaturverzeichnis

- Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).* European heart journal 37(1):67–119
36. Galiè N., Barberà J., Frost A., Ghofrani H.-A., Hoeper M., McLaughlin V., Peacock A., Simonneau G., Vachiery J.-L., Grünig E., Oudiz R., Vonk-Noordegraaf A., White R., Blair C., Gillies H., Miller K., Harris J., Langley J., Rubin L. (2015) *Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension.* The New England journal of medicine 373(9):834–844
37. Galiè N., McLaughlin V., Rubin L., Simonneau G. (2019) *An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension.* The European respiratory journal 53(1)1802148
38. Galiè N., Channick R., Frantz R., Grünig E., Jing Z., Moiseeva O., Preston I., Pulido T., Safdar Z., Tamura Y., McLaughlin V. (2019) *Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension.* The European respiratory journal 53(1)1801889
39. Gerber Y., Weston S., Redfield M., Chamberlain A., Manemann S., Jiang R., Killian J., Roger V. (2015) *A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010.* JAMA internal medicine 175(6):996–1004
40. Gerges M., Gerges C., Pistritto A.-M., Lang M., Trip P., Jakowitsch J., Binder T., Lang I. (2015) *Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival.* American journal of respiratory and critical care medicine 192(10):1234–1246
41. Gerges M., Gerges C., Lang I. (2016) *How to define pulmonary hypertension due to left heart disease.* The European respiratory journal 48(2):553–555
42. Gerges C., Gerges M., Lang M., Zhang Y., Jakowitsch J., Probst P., Maurer G., Lang IM. (2013) *Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension.* Chest 143(3):758–766
43. Grünig E., Ley S. (2008) *Echocardiography and magnetic resonance imaging in patients suffering from pulmonary arterial hypertension.* Deutsche medizinische Wochenschrift 133 Suppl 6:S173-5
44. Guazzi M., Borlaug B. (2012) *Pulmonary hypertension due to left heart disease.* Circulation 126(8):975–990

9. Literaturverzeichnis

45. Guazzi M., Naeije R. (2017) *Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives*. Journal of the American College of Cardiology 69(13):1718–1734
46. Guazzi M., Vicenzi M., Arena R., Guazzi M. (2011) *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. A target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study*. Circulation 124(2):164–174
47. Hall C. (2004) *Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP*. European journal of heart failure 6(3):257–260
48. Harvey R., Enson Y., Ferrer M. (1971) *A Reconsideration of the Origins of Pulmonary Hypertension*. Chest 59(1):82–94
49. Hatano S., Strasser T. (1975) *Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting. Report on a WHO meeting*. World Health Organization, Geneva
50. Held M., Hesse A., Gött F., Holl R., Hübner G., Kolb P., Langen H., Romen T., Walter F., Schäfers H., Wilkens H., Jany B. (2014) *A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH. A prospective observational registry study*. BMC pulmonary medicine 14:141
51. Held M., Linke M., Jany B. (2014) *Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie*. Deutsche medizinische Wochenschrift 139(30):1511–1517
52. Held M., Rosenkranz S. (2015) *Pulmonale Hypertonie bei Lungen- und Linksherzerkrankungen*. Der Pneumologe 12:410-416
53. Hoendermis E., Liu L., Hummel Y., van der Meer P., Boer R. de, Berger R., van Veldhuisen D., Voors A. (2015) *Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. A randomized controlled trial*. European heart journal 36(38):2565–2573
54. Hoepfer M., Huscher D., Ghofrani H., Delcroix M., Distler O., Schweiger C., Grunig E., Staehler G., Rosenkranz S., Halank M., Held M., Grohé C., Lange T., Behr J., Klose H., Wilkens H., Filusch A., Germann M., Ewert R., Seyfarth H.-J., Olsson K., Opitz C., Gaine S., Vizza C., Vonk-Noordegraaf A., Kaemmerer H., Gibbs J., Pittrow D. (2013) *Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry*. International Journal of Cardiology 168(2):871–880

9. Literaturverzeichnis

55. Hoepfer M., Humbert M., Souza R., Idrees M., Kawut S., Sliwa-Hahnle K., Jing Z.-C., Gibbs J. (2016) *A global view of pulmonary hypertension*. The Lancet Respiratory Medicine 4(4):306–322
56. Hoepfer M., Lam C., Vachiery J.-L., Bauersachs J., Gerges C., Lang I., Bonderman D., Olsson K., Gibbs J., Dorfmueller P., Guazzi M., Galiè N., Manes A., Handoko M., Vonk-Noordegraaf A., Lankeit M., Konstantinides S., Wachter R., Opitz C., Rosenkranz S. (2017) *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research*. European heart journal 38(38):2869–2873
57. Horstkotte J., Boekstegers P. (2017) *Interventionelle Therapie der Mitralklappe. MitraClip® – Indikationen und Vorgehen 2017*. Aktuelle Kardiologie 6(04):283–290
58. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V., Yaïci A., Weitzenblum E., Cordier J.-F., Chabot F., Dromer C., Pison C., Reynaud-Gaubert M., Haloun A., Laurent M., Hachulla E., Simonneau G. (2006) *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. American journal of respiratory and critical care medicine 173(9):1023–1030
59. Humbert M., Sitbon O., Yaïci A., Montani D., O'Callaghan D., Jaïs X., Parent F., Savale L., Natali D., Günther S., Chaouat A., Chabot F., Cordier J.-F., Habib G., Gressin V., Jing Z.-C., Souza R., Simonneau G. (2010) *Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension*. The European respiratory journal 36(3):549–555
60. Iung B., Baron G., Butchart E., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O., Tornos P., Vanoverschelde J.-L., Vermeer F., Boersma E., Ravaut P., Vahanian A. (2003) *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. European heart journal 24(13):1231–1243
61. Jaïs X., Olsson K., Barbera J., Blanco I., Torbicki A., Peacock A., Vizza C., Macdonald P., Humbert M., Hoepfer M. (2012) *Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era*. The European respiratory journal 40(4):881–885
62. Kjaergaard J., Akkan D., Iversen K., Kjoller E., Køber L., Torp-Pedersen C., Hassager C. (2007) *Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure*. The American Journal of Cardiology 99(8):1146–1150

9. Literaturverzeichnis

63. Klepetko W., Mayer E., Sandoval J., Trulock E., Vachiery J.-L., Dartevelle P., Pepke-Zaba J., Jamieson S., Lang I., Corris P. (2004) *Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 43(12 Suppl S):73S-80S
64. Klob J (1865) *Endarteriitis pulmonalis deformans. Kleine pathologisch - anatomische Mittheilungen aus der Prosectur des Rudolfs-Spitals. XXI. Jahrgang, 8.11.1865, pp357-361* Kleine pathologisch - anatomische Mittheilungen aus der Prosectur des Rudolfs-Spitals. Wochenblatt, Zeitschrift der k k Gesellschaft der Ärzte in Wien (21:367-361)
65. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. (2009) *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review*. European Respiratory Journal 34(4):888–894
66. Lam C., Roger V., Rodeheffer R., Borlaug B., Enders F., Redfield M. (2009) *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study*. Journal of the American College of Cardiology 53(13):1119–1126
67. Leuchte H., Behr J., Ewert R., Ghofrani H., Grunig E., Halank M., Held M., Klose H., Rosenkranz S., Schermuly R., Wilkens H., Hoeper M. (2015) *Riociguat: stimulator of soluble guanylate-cyclase. New mode of action for the treatment of pulmonary arterial and non operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Pneumologie 69(3):135–143
68. Ling Y., Johnson M., Kiely D., Condliffe R., Elliot C., Gibbs J., Howard L., Pepke-Zaba J., Sheares K., Corris P., Fisher A., Lordan J., Gaine S., Coghlan J., Wort S., Gatzoulis M., Peacock A. (2012) *Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland*. American journal of respiratory and critical care medicine 186(8):790–796
69. Machherndl S., Kneussl M., Baumgartner H., Schneider B., Petkov V., Schenk P., Lang I. (2001) *Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost*. European Respiratory Journal 17(1):8–13
70. Magne J., Lancellotti P., Pierard L. (2010) *Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation*. Circulation 122(1):33–41

9. Literaturverzeichnis

71. Malik S., Kwan D., Shah A., Hsu J. (2015) *The right atrium. Gateway to the heart-anatomic and pathologic imaging findings*. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 35(1):14–31
72. McGoon M., Benza R., Escribano-Subias P., Jiang X., Miller D., Peacock A., Pepke-Zaba J., Pulido T., Rich S., Rosenkranz S., Suissa S., Humbert M. (2013) *Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries*. Journal of the American College of Cardiology 62(25 Suppl):D51-9
73. McNeil K., Dunning J. (2007) *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)*. Heart (British Cardiac Society) 93(9):1152–1158
74. Mehra P., Mehta V., Sukhija R., Sinha A., Gupta M., Girish M., Aronow W. (2019) *Pulmonary hypertension in left heart disease*. Archives of Medical Science 15(1):262-273
75. Meyer S., McLaughlin V., Seyfarth H.-J., Bull T., Vizza C., Gomberg-Maitland M., Preston I., Barbera J., Hassoun P., Halank M., Jais X., Nickel N., Hoeper M., Humbert M. (2013) *Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey*. The European respiratory journal 41(6):1302–1307
76. Moraes D., Colucci W., Givertz M. (2000) *Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Heart Failure. The Role of the Endothelium in Pathophysiology and Management*. Circulation 102(14):1718–1723
77. Mosterd A., Hoes A. (2007) *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart 93(9):1137–1146
78. Müller-Werdan U., Werdan K. (2016) *Chronische Herzinsuffizienz. Die Zahl der Patienten steigt, aber auch die differenzierter Therapien*. Deutsches Ärzteblatt 113(25):A1207-1214
79. Mysore M., Bilchick K., Ababio P., Ruth B., Harding W., Breathett K., Chadwell K., Patterson B., Mwansa H., Jeukeng C., Kwon Y., Kennedy J., Mihalek A., Mazimba S. (2018) *Right atrial to left atrial volume index ratio is associated with increased mortality in patients with pulmonary hypertension*. Echocardiography 35(11):1729–1735
80. Naeije R., Saggar R., Badesch D., Rajagopalan S., Gargani L., Rischard F., Ferrara F., Marra A., D'Alto M., Bull T., Saggar R., Grünig E., Bossone E. (2018) *Exercise-Induced Pulmonary Hypertension. Translating Pathophysiological Concepts Into Clinical Practice*. Chest 154(1):10–15

9. Literaturverzeichnis

81. Nkomo V., Gardin J., Skelton T., Gottdiener J., Scott C., Enriquez-Sarano M. (2006) *Burden of valvular heart diseases. A population-based study.* The Lancet 368(9540):1005–1011
82. Olschewski H., Olschewski A. (2011) *Pulmonale Hypertonie*, 2. Aufl. UNI-MED, Bremen
83. Olsson K., Nickel N., Tongers J., Hoeper M. (2013) *Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension.* International Journal of Cardiology 167(5):2300–2305
84. Opitz C., Rieth A., Rosenkranz S. (2017) *Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen.* Der Klinikarzt 46(08):382–388
85. Opitz C., Hoeper M., Gibbs J., Kaemmerer H., Pepke-Zaba J., Coghlan J., Scelsi L., D'Alto M., Olsson K., Ulrich S., Scholtz W., Schulz U., Grunig E., Vizza C., Staehler G., Bruch L., Huscher D., Pittrow D., Rosenkranz S. (2016) *Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum.* Journal of the American College of Cardiology 68(4):368–378
86. Opatowsky A., Ojeda J., Rogers F., Prasanna V., Clair M., Moko L., Vaidya A., Afilalo J., Forfia P. (2012) *A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension.* Circulation. Cardiovascular imaging 5(6):765–775
87. Oudiz R. (2007) *Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease.* Clinics in chest medicine 28(1):233-41
88. Owan T., Hodge D., Herges R., Jacobsen S., Roger V., Redfield M. (2006) *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction.* The New England journal of medicine 355(3):251–259
89. Peacock A., Murphy N., McMurray J., Caballero L., Stewart S. (2007) *An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension.* The European respiratory journal 30(1):104–109
90. Pengo V., Lensing A., Prins M., Marchiori A., Davidson B., Tiozzo F., Albanese P., Biasiolo A., Pegoraro C., Iliceto S., Prandoni P. (2004) *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism.* The New England journal of medicine 350(22):2257–2264
91. Pitt B., Pfeffer M., Assmann S., Boineau R., Anand I., Claggett B., Clausell N., Desai A., Diaz R., Fleg J., Gordeev I., Harty B., Heitner J., Kenwood C., Lewis E., O'Meara E., Probstfield J., Shaburishvili T., Shah S., Solomon S., Sweitzer N.,

9. Literaturverzeichnis

- Yang S., McKinlay S. (2014) *Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction*. *The New England journal of medicine* 370(15):1383–1392
92. Ponikowski P., Voors A., Anker S., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., Gonzalez-Juanatey J., Harjola V.-P., Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J., Pieske B., Riley J., Rosano G., Ruilope L., Ruschitzka F., Rutten F., van der Meer P. (2016) *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *European journal of heart failure* 18(8):891–975
93. Redfield M., Chen H., Borlaug B., Semigran M., Lee K., Lewis G., LeWinter M., Rouleau J., Bull D., Mann D., Deswal A., Stevenson L., Givertz M., Ofili E., O'Connor C., Felker G., Goldsmith S., Bart B., McNulty S., Ibarra J., Lin G., Oh J., Patel M., Kim R., Tracy R., Velazquez E., Anstrom K., Hernandez A., Mascette A., Braunwald E. (2013) *Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction. A randomized clinical trial*. *JAMA* 309(12):1268–1277
94. Redfield M., Anstrom K., Levine J., Koepp G., Borlaug B., Chen H., LeWinter M., Joseph S., Shah S., Semigran M., Felker G., Cole R., Reeves G., Tedford R., Tang W., McNulty S., Velazquez E., Shah M., Braunwald E. (2015) *Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. *The New England journal of medicine* 373(24):2314–2324
95. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H., Juhlin-Dannfelt A., Jorfeldt L. (1999) *Pulmonary embolism. A follow-up study of the relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects*. *Journal of Internal Medicine* 245(6):601–610
96. Rich S., Dantzker D., Ayres S., Bergofsky E., Brundage B., Detre K., Fishman A., Goldring R., Groves B., Koerner S. (1987) *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. *Annals of internal medicine* 107(2):216–223
97. Rich S., Seidlitz M., Dodin E., Osimani D., Judd D., Genthner D., McLaughlin V., Francis G. (1998) *The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension*. *Chest* 114(3):787–792
98. Rich S. (1998) *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension*. World Health Organization, Evian

9. Literaturverzeichnis

99. Romberg E. (1891) *Ueber Sklerose der Lungenarterie*. Deutsches Archiv für klinische Medizin 48:197-206
100. Rosenkranz S., Hoepfer M., Huscher D., Pittrow D., Opitz C. (2015) *Targeted Therapy of Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Safety and Efficacy in Comparison to IPAH in COMPERA*. Circulation 132:A19944
101. Rosenkranz S. (2007) *Pulmonal arterielle Hypertonie*. Clinical Research in Cardiology Supplements 2(2):101–119
102. Rosenkranz S., Baldus S., Grünig E., Hoepfer M., Klose H., Opitz C. (2016) *ESC Pocket Guidelines: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Version 2015. Version 2015*. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald
103. Rosenkranz S., Ghofrani H., Grünig E., Klose H., Olschewski H., Hoepfer M. (2016) *Kölner Konsensus Konferenz zur pulmonalen Hypertonie 2016*. Deutsche Medizinische Wochenschrift 141(S 01):S1-S3
104. Rosenkranz S., Gibbs J., Wachter R., Marco T. de, Vonk-Noordegraaf A., Vachiery J.-L. (2016) *Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension*. European heart journal 37(12):942–954
105. Rosenkranz S., Lang I., Blindt R., Bonderman D., Bruch L., Diller G., Felgendreher R., Gerges C., Hohenforst-Schmidt W., Holt S., Jung C., Kindermann I., Kramer T., Kubler W., Mitrovic V., Riedel A., Rieth A., Schmeisser A., Wachter R., Weil J., Opitz C. (2016) *Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016*. Deutsche medizinische Wochenschrift 141(S 01):S48-S56
106. Rosenkranz S., Diller G.-P., Dumitrescu D., Ewert R., Ghofrani H., Grünig E., Halank M., Held M., Kaemmerer H., Klose H., Kovacs G., Konstantinides S., Lang I., Lange T., Leuchte H., Mayer E., Olschewski A., Olschewski H., Olsson K., Opitz C., Schermuly R., Seeger W., Wilkens H., Hoepfer M. (2019) *Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie. Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*. Deutsche medizinische Wochenschrift 144(19):1367–1372
107. Ruitter G., Lanser I., Man F. de, van der Laarse W., Wharton J., Wilkins M., Howard L., Vonk-Noordegraaf A., Voskuyl A. (2014) *Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension*. Rheumatology 53(2):285–292

9. Literaturverzeichnis

108. Sallach J., Tang W., Borowski A., Tong W., Porter T., Martin M., Jasper S., Shrestha K., Troughton R., Klein A. (2009) *Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis*. JACC. Cardiovascular imaging 2(5):527–534
109. Seeger W., Adir Y., Barbera J., Champion H., Coghlan J., Cottin V., Marco T. de, Galie N., Ghio S., Gibbs S., Martinez F., Semigran M., Simonneau G., Wells A., Vachey J.-L. (2014) *Pulmonary hypertension in chronic lung diseases*. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir 42 Suppl 1:142–152
110. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M., Channick R., Delcroix M., Denton C., Elliott C., Gaine S., Gladwin M., Jing Z.-C., Krowka M., Langleben D., Nakanishi N., Souza R. (2009) *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 54(1 Suppl):S43-54
111. Simonneau G., Gatzoulis M., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A., Gomez Sanchez M., Krishna Kumar R., Landzberg M., Machado R., Olschewski H., Robbins I., Souza R. (2013) *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 62(25 Suppl):D34-41
112. Simonneau G., Montani D., Celermajer D., Denton C., Gatzoulis M., Krowka M., Williams P., Souza R. (2019) *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. The European Respiratory Journal 53(1):1801913
113. Sitbon O., Channick R., Chin K., Frey A., Gaine S., Galie N., Ghofrani H.-A., Hoeper M., Lang I., Preiss R., Rubin L., Di Scala L., Tapson V., Adzerikho I., Liu J., Moiseeva O., Zeng X., Simonneau G., McLaughlin V. (2015) *Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. The New England journal of medicine 373(26):2522–2533
114. Tampakakis E., Leary P., van Selby N., Marco T. de, Cappola T., Felker G., Russell S., Kasper E., Tedford R. (2015) *The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease*. JACC. Heart failure 3(1):9–16
115. Tannenbaum S., Sayer G. (2015) *Advances in the pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction*. Current opinion in cardiology 30(3):250–258

9. Literaturverzeichnis

116. Tiede H., Hoepfer M., Richter M., Cacheris W., Hinzmann B., Mayer E. (2014) *Global burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). An epidemiological analysis*. European Respiratory Journal 44(Suppl 58):P2326
117. Tracy G., Proctor M., Hizny C. (1990) *Reversibility of pulmonary artery hypertension in aortic stenosis after aortic valve replacement*. The Annals of thoracic surgery 50(1):89–93
118. Tschöpe C., Pieske B. (2017) *Heart failure with mid-range EF (HFmrEF): a mildly reduced EF does not imply a mild disease*. Heart and metabolism (74):8–12
119. Vachiery J.-L., Adir Y., Barbera J., Champion H., Coghlan J., Cottin V., Marco T. de, Galie N., Ghio S., Gibbs J., Martinez F., Semigran M., Simonneau G., Wells A., Seeger W. (2013) *Pulmonary hypertension due to left heart diseases*. Journal of the American College of Cardiology 62(25 Suppl):D100-8
120. Vachiéry J.-L., Tedford R., Rosenkranz S., Palazzini M., Lang I., Guazzi M., Coghlan G., Chazova I., Marco T. de (2019) *Pulmonary hypertension due to left heart disease*. The European respiratory journal 53(1):1801897
121. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M., Baron-Esquivias G., Baumgartner H., Borger M., Carrel T., Bonis M. de, Evangelista A., Falk V., lung B., Lancellotti P., Pierard L., Price S., Schafers H.-J., Schuler G., Stepinska J., Swedberg K., Takkenberg J., OPELL U. von, Windecker S., Zamorano J., Zembala M. (2012) *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. European heart journal 33(19):2451–2496
122. Walls M., Cimino N., Bolling S., Bach D. (2008) *Persistent pulmonary hypertension after mitral valve surgery: does surgical procedure affect outcome?* The Journal of heart valve disease 17(1):1-9
123. Watanabe H., Ohashi K., Takeuchi K., Yamashita K., Yokoyama T., Tran Q.-K., Satoh H., Terada H., Ohashi H., Hayashi H. (2002) *Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension*. Clinical pharmacology and therapeutics 71(5):398–402
124. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M., Mammosser M., Pelletier A. (1985) *Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. The American review of respiratory disease 131(4):493–498
125. Wonisch M., Fruhwald F.M., Hofmann P., Hödl R., Klein W., Kraxner W., Maier R., Pokan R., Smekal G., Watzinger N. (2003) *Spiroergometrie in der*

9. Literaturverzeichnis

Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie. Journal für Kardiologie 10(9):383-390

126. Wood P. (1958) *Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor.* British Heart Journal 20:557-570

10. Anhang

10.1 Charakterisierung der postkapillären PH nach der aktualisierten WHO-Empfehlung der PH-Weltkonferenz 2018

Tabelle A 1: Vergleich der Patienten mit isolierter (Ipc-PH) und kombinierter (Cpc-PH) Form PH infolge einer Linksherzerkrankung:

	Ipc-PH		Cpc-PH		asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	n	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	
Alter [Jahre]	20	73,0 (15,0) 67,6 ± 13,8	38	73,5 (9,0) 72,6 ± 7,3	p = 0,354
Weiblich*	20	13 (65,0 %)*	38	29 (76,3 %)*	p = 0,359*
BMI [kg/m ²]	20	31,6 (7,9) 33,3 ± 9,0	38	30,0 (6,4) 30,3 ± 5,1	p = 0,182
WHO Funktionsklasse*	20		38		p = 0,603*
I		0*		0*	
II		4 (20,0 %)*		12 (31,6 %)*	
III		15 (75,0 %)*		25 (65,8 %)*	
IV		1 (5,0 %)*		1 (2,6 %)*	
Komorbiditäten*	20		38		
systolische Herzinsuffizienz		3 (15,0 %)*		5 (13,2 %)*	p = 1,000*
diastolische Herzinsuffizienz		13 (65,0 %)*		18 (47,4 %)*	p = 0,201*
Mitralklappeninsuffizienz		5 (25,0 %)*		17 (44,7 %)*	p = 0,141*
Mitralklappenstenose		1 (5,0 %)*		1 (2,6 %)*	p = 1,000*
Aortenklappeninsuffizienz		1 (5,0 %)*		6 (15,8 %)*	p = 0,403*
Aortenklappenstenose		1 (5,0 %)*		5 (13,2 %)*	p = 0,653*
Vorhofflimmern		3 (15,0 %)*		12 (31,6 %)*	p = 0,354*
Adipositas		13 (65,0 %)*		19 (50,0 %)*	p = 0,275*
Hämatologische Erkrankung		2 (10,0 %)*		0*	p = 0,115*
Myeloproliferative Neoplasie		0*		0*	-
Obesitashypoventilation		2 (10,0 %)*		1 (2,6 %)*	p = 0,271*
Schlafapnoe		8 (40,0 %)*		7 (18,4 %)*	p = 0,074*
Arterielle Hypertonie		14 (70,0 %)*		29 (76,3 %)*	p = 0,602*
COPD		2 (10,0 %)*		5 (13,2 %)*	p = 1,000*
Interstitielle Lungenerkrankung		3 (15,0 %)*		1 (2,6 %)*	p = 0,114*
Asthma		2 (10,0 %)*		4 (10,5 %)*	p = 1,000*
KHK		6 (30,0 %)*		8 (21,1 %)*	p = 0,525*
Diabetes mellitus		5 (25,0 %)*		10 (26,3 %)*	p = 0,913*
Niereninsuffizienz		8 (40,0 %)*		11 (28,9 %)*	p = 0,394*
Schilddrüsenerkrankung		7 (35,0 %)*		17 (44,7 %)*	p = 0,375*
└ Hyperthyreose o. M. Basedow		3 (15,0 %)*		3 (7,9 %)*	
└ Hypothyreose		0*		8 (21,1 %)*	
└ Z. n. Strumektomie		2 (10,0 %)*		3 (7,9 %)*	
└ Struma		1 (5,0 %)*		2 (5,3 %)*	
└ Sonstige		1 (5,0 %)*		1 (2,6 %)*	
mPAP [mmHg]	20	31,0 (9,0) 34,0 ± 9,5	38	41,5 (14,0) 41,2 ± 8,0	p < 0,001
PCWP [mmHg]	20	20,0 (4,0) 21,8 ± 4,9	38	20,0 (6,3) 20,1 ± 3,3	p = 0,269
DPG [mmHg]	20	1,0 (9,3) 0,0 ± 6,4	38	7,0 (7,0) 7,1 ± 5,9	p < 0,001
PVR [dyn s cm ⁻²]	20	144,0 (142,0) 135,9 ± 73,4	38	345,5 (139,0) 396,7 ± 134,9	p < 0,001
PVR [WU]	20	1,8 (1,8) 1,7 ± 0,9	38	4,3 (1,7) 5,0 ± 1,7	p < 0,001

10. Anhang

HZV [l min ⁻¹]	20	5,5 (2,5) 5,6 ± 1,9	38	4,2 (1,6) 4,5 ± 1,0	p = 0,017
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	20	3,0 (1,1) 2,8 ± 0,6	38	2,3 (0,7) 2,3 ± 0,4	p = 0,005
6MWD [m]	20	305,0 (190,0) 316,6 ± 112,8	37	300,0 (160,0) 306,0 ± 119,8	p = 0,336
Leistung maximal [Watt]	16	66,0 (35,3) 63,6 ± 23,0	23	67,0 (32,0) 69,7 ± 22,9	p = 0,466
VO2 maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	16	12,3 (4,4) 11,8 ± 3,2	23	12,6 (3,9) 12,8 ± 2,4	p = 0,358
RA Fläche [cm ²]	17	21,8 (12,6) 21,4 ± 6,9	34	25,5 (9,6) 25,5 ± 7,9	p = 0,101
LA Fläche [cm ²]	16	23,1 (12,9) 28,8 ± 16,8	34	23,7 (8,7) 24,0 ± 6,7	p = 0,560
RA/LA Quotient	16	0,76 (0,42) 0,83 ± 0,34	33	1,17 (0,58) 1,15 ± 0,47	p = 0,012
EF [%]	17	57,0 (8,0) 54,5 ± 13,9	34	55,0 (11,3) 55,8 ± 11,3	p = 0,596
E/E'	19	11,1 (5,3) 12,7 ± 5,1	33	7,8 (7,8) 11,7 ± 7,9	p = 0,061
TAPSE [mm]	19	21,0 (8,0) 21,0 ± 5,0	35	17,0 (9,0) 18,2 ± 5,9	p = 0,086
NT-pro-BNP [pg/ml]	17	994 (3331) 2378 ± 2896	35	2328 (2062) 2756 ± 2174	p = 0,175

* Für die nominalskalierten Parameter Geschlecht: weiblich und WHO-Klasse sind die Anzahl x sowie in Klammern der Anteil x/n gegeben, für die das Merkmal zutrifft. Als p-Wert ist die 2-seitige Signifikanz des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher angegeben.

10. Anhang

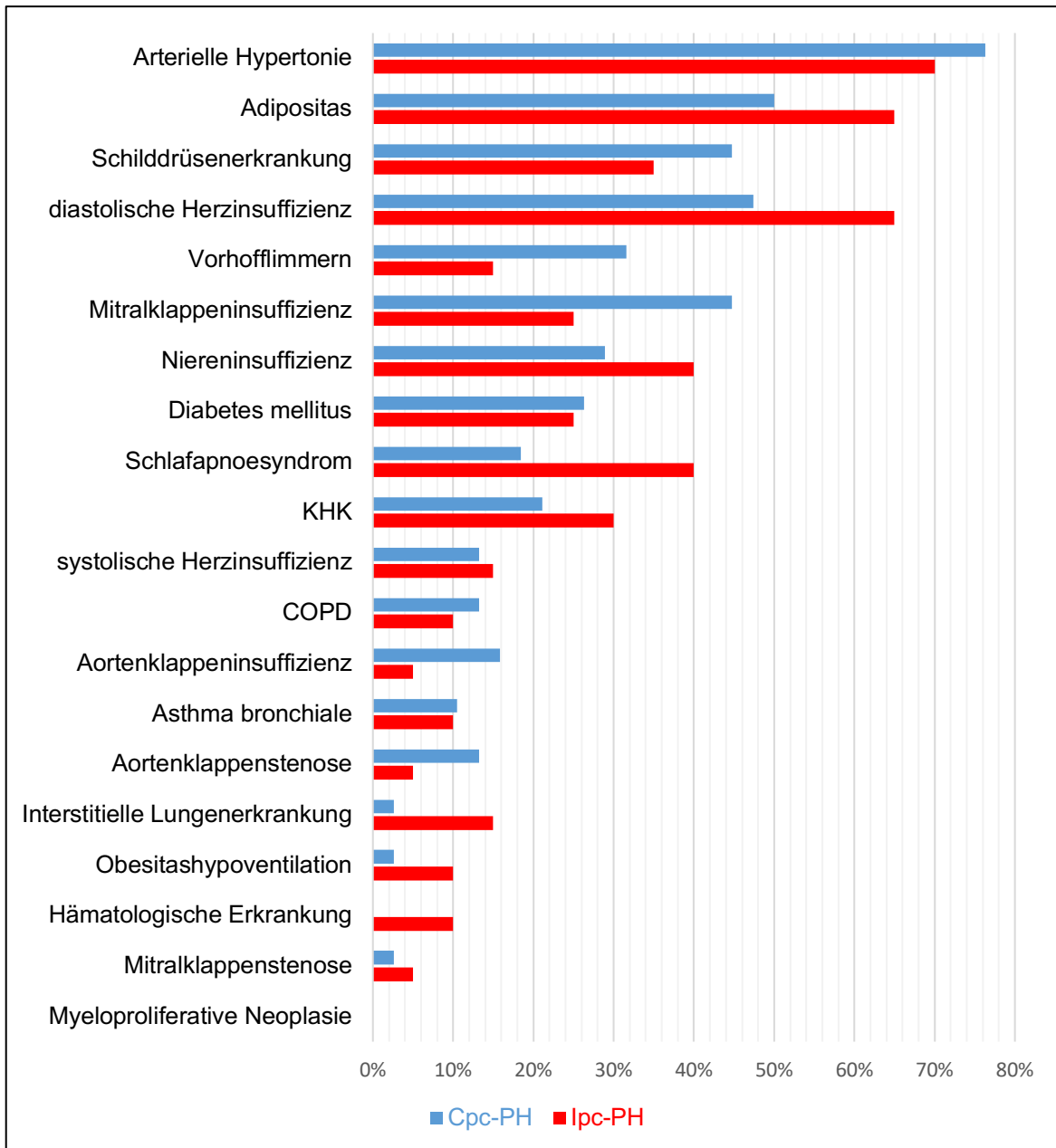


Abbildung A 1: Häufigkeit der Komorbiditäten unter Patienten mit isolierter (Ipc-PH) und kombinierter (Cpc-PH) Form der postkapillären PH

10. Anhang

Tabelle A 2: Führende Ursachen der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankung in den unterschiedlichen hämodynamischen Kategorien der postkapillären PH:

	Führende ursächliche Komponente							
	non-valvuläre Herzinsuffizienz			Klappenvitien				
	HFrEF	HFpEF	∑HF	MI	MS	AI	AS	∑KV
pc-PH (N = 58)	7	32	39	10	1	3	5	19
lpc-PH (n = 20)	2	13	15	3	1	-	1	5
Cpc-PH (n = 38)	5	19	24	7	-	3	4	14

Legende: pc-PH = postkapilläre pulmonale Hypertonie, lpc/Cpc-PH = isolierte/kombinierte postkapilläre pulmonale Hypertonie, HFrEF = Heart Failure with reduced ejection fraction = systolische Herzinsuffizienz, HFpEF = Heart Failure with preserved ejection fraction = diastolische Herzinsuffizienz, HF = Heart Failure, MI = Mitralklappeninsuffizienz, MS = Mitralklappenstenose, AI = Aortenklappeninsuffizienz, AS = Aortenklappenstenose, KV = Klappenvitien

10. Anhang

10.2 Subgruppenanalysen der postkapillären PH nach der aktualisierten WHO-Empfehlung der PH-Weltkonferenz 2018

Tabelle A 3: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer systolischen Herzinsuffizienz:

	pc-PH (HFrEF)		lpc-PH (HFrEF)		Cpc-PH (HFrEF)		asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	
mPAP [mmHg]	7	38,0 (19,0) 39,4 ± 9,6	2	31,0 (-) 31,0 ± 7,1	5	46,0 (16,0) 42,8 ± 8,7	p = 0,121
PCWP [mmHg]	7	20,0 (5,0) 21,0 ± 3,2	2	21,0 (-) 21,0 ± 2,8	5	20,0 (6,5) 21,0 ± 3,6	p = 0,696
DPG [mmHg]	7	7,0 (5,0) 6,6 ± 5,6	2	1,0 (-) 1,0 ± 8,5	5	9,0 (5,5) 8,8 ± 2,8	p = 0,241
PVR [dyn s cm ⁻²]	7	414,0 (287,0) 369,3 ± 200,5	2	121,5 (-) 121,5 ± 126,6	5	448,0 (197,0) 468,4 ± 115,5	p = 0,053
PVR [WU]	7	5,4 (3,4) 4,9 ± 2,6	2	1,5 (-) 1,5 ± 1,6	5	5,6 (2,5) 5,9 ± 1,4	p = 0,053
HZV [l min ⁻¹]	7	4,6 (4,0) 5,2 ± 2,7	2	7,2 (-) 7,2 ± 4,1	5	3,9 (2,8) 4,3 ± 1,5	p = 0,245
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	7	2,1 (1,4) 2,3 ± 0,7	2	2,8 (-) 2,8 ± 0,9	5	2,0 (1,3) 2,2 ± 0,7	p = 0,245
6MWD [m]	7	240,0 (130,0) 278,6 ± 102,9	2	360,0 (-) 360,0 ± 169,7	5	230,0 (100,0) 246,0 ± 63,5	p = 0,245
Leistung maximal [Watt]	2	49,0 (-) 49,0 ± 19,8	-	-	2	49,0 (-) 49,0 ± 19,8	-
VO2 maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	2	10,8 (-) 10,8 ± 0,1	-	-	2	10,8 (-) 10,8 ± 0,1	-
RA Fläche [cm ²]	7	29,9 (13,1) 28,7 ± 8,5	2	20,4 (-) 20,4 ± 5,2	5	29,9 (12,9) 31,1 ± 6,8	p = 0,439
LA Fläche [cm ²]	7	22,6 (11,2) 25,7 ± 10,3	2	26,3 (-) 26,3 ± 0,6	5	22,2 (6,8) 20,6 ± 4,1	p = 0,053
RA/LA Quotient	7	1,23 (1,08) 1,36 ± 0,71	2	0,76 (-) 0,76 ± 0,18	5	1,56 (0,94) 1,67 ± 0,56	p = 0,053
EF [%]	7	40,0 (23,0) 36 ± 12,1	2	24,0 (-) 24,0 ± 12,7	5	40,0 (16,5) 38,2 ± 9,2	p = 0,845
E/E'	6	7,4 (4,7) 8,7 ± 3,4	2	12,4 (-) 12,4 ± 3,7	4	6,9 (1,5) 6,8 ± 0,8	p = 0,064
TAPSE [mm]	7	17,0 (14,0) 16,7 ± 6,4	2	21,5 (-) 21,5 ± 3,5	5	14,0 (11,0) 14,4 ± 5,9	p = 0,118
NT-pro-BNP [pg/ml]	6	2926 (4746) 3381 ± 2438	2	3439 (-) 3439 ± 4074	4	2926 (3884) 3352 ± 2091	p = 1,000

10. Anhang

Tabelle A 4: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge einer diastolischen Herzinsuffizienz:

	pc-PH (HFpEF)		lpc-PH (HFpEF)		Cpc-PH (HFpEF)		asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	
mPAP [mmHg]	32	36,5 (11,8) 38,7 ± 9,2	13	31,0 (8,0) 33,5 ± 9,4	19	41,0 (13,0) 42,3 ± 7,3	p = 0,001
PCWP [mmHg]	32	20,0 (4,8) 20,5 ± 3,1	13	20,0 (6,0) 21,1 ± 3,8	19	20,0 (4,0) 20,2 ± 2,6	p = 0,684
DPG [mmHg]	32	4,0 (8,5) 4,4 ± 7,6	13	2,0 (9,5) -0,3 ± 6,5	19	6,0 (7,0) 7,7 ± 6,8	p = 0,002
PVR [dyn s cm ⁻²]	32	279,0 (209,0) 295,1 ± 161,2	13	131,0 (97,0) 138,5 ± 68,6	19	366,0 (168,0) 385,8 ± 124,7	p < 0,001
PVR [WU]	32	3,5 (2,6) 3,7 ± 2,0	13	1,6 (1,2) 1,7 ± 0,9	19	4,6 (2,1) 4,8 ± 1,6	p < 0,001
HZV [l min ⁻¹]	32	4,7 (2,0) 4,8 ± 1,4	13	5,5 (2,0) 5,3 ± 1,8	19	4,2 (1,6) 4,6 ± 1,1	p = 0,173
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	32	2,5 (1,0) 2,5 ± 0,5	13	2,9 (1,2) 2,7 ± 0,7	19	2,4 (0,6) 2,4 ± 0,4	p = 0,116
6MWD [m]	32	325,0 (177,5) 315,4 ± 117,9	13	320,0 (195,0) 313,9 ± 111,1	19	330,0 (165,0) 316,5 ± 125,3	p = 0,924
Leistung maximal [Watt]	24	68,5 (26,0) 68,6 ± 21,6	11	66,0 (22,0) 64,3 ± 19,6	13	70,0 (32,5) 72,2 ± 23,3	p = 0,434
VO2 maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	24	12,5 (4,6) 12,5 ± 3,1	11	12,1 (4,6) 11,6 ± 3,4	13	12,6 (3,2) 13,2 ± 2,6	p = 0,235
RA Fläche [cm ²]	27	22,2 (9,8) 21,9 ± 6,0	10	21,8 (10,7) 20,9 ± 6,2	17	22,3 (8,3) 22,6 ± 6,0	p = 0,407
LA Fläche [cm ²]	27	22,1 (8,3) 23,0 ± 6,8	10	21,9 (5,6) 21,6 ± 5,4	17	22,1 (9,8) 23,9 ± 7,5	p = 0,633
RA/LA Quotient	27	0,92 (0,48) 1,00 ± 0,32	10	0,97 (0,33) 1,00 ± 0,30	17	0,92 (0,53) 1,00 ± 0,33	p = 0,960
EF [%]	27	57,0 (13,0) 59,2 ± 7,2	11	58,0 (7,0) 59,6 ± 5,8	16	56,0 (16,3) 58,9 ± 8,2	p = 0,473
E/E'	29	11,0 (7,7) 12,5 ± 6,2	12	11,0 (4,5) 12,0 ± 4,6	17	10,0 (13,0) 12,8 ± 7,2	p = 0,757
TAPSE [mm]	30	19,0 (9,5) 20,0 ± 6,1	13	22,0 (9,0) 21,5 ± 5,2	17	18,0 (12,5) 18,9 ± 6,6	p = 0,231
NT-pro-BNP [pg/ml]	28	2165 (2479) 2255 ± 2005	10	813 (2624) 1460 ± 1447	18	2337 (2439) 2697 ± 2168	p = 0,103

10. Anhang

Tabelle A 5: Darstellung von Hämodynamik, funktioneller Kapazität, echokardiographischer Daten und NT-pro-BNP der Patienten mit isolierter und kombinierter Form der postkapillären PH infolge eines Klappenvitiums:

	pc-PH (KV)		Ipc-PH (KV)		Cpc-PH (KV)		asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	N	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	n	Median (IQR) MW ± SD	
mPAP [mmHg]	19	38,0 (18,0) 40,0 ± 9,8	5	31,0 (19,0) 36,4 ± 11,8	14	41,0 (14,0) 41,2 ± 9,1	p = 0,265
PCWP [mmHg]	19	19,0 (8,0) 20,9 ± 5,5	5	20,0 (11,0) 24,0 ± 8,0	14	18,0 (8,25) 19,8 ± 4,1	p = 0,160
DPG [mmHg]	19	3,5 (11,3) 4,1 ± 6,1	5	-1,0 (11,5) 0,4 ± 7,0	14	7,0 (9,5) 5,5 ± 5,3	p = 0,139
PVR [dyn s cm ⁻²]	19	333,0 (104,5) 341,9 ± 173,5	5	157,0 (182,0) 136,3 ± 92,7	14	334,5 (64,3) 385,9 ± 154,5	p = 0,008
PVR [WU]	19	4,2 (1,3) 4,3 ± 2,2	5	2,0 (2,3) 1,7 ± 1,2	14	4,2 (0,8) 4,8 ± 1,9	p = 0,008
HZV [l min ⁻¹]	19	4,8 (1,9) 4,8 ± 1,6	5	5,6 (2,9) 5,6 ± 1,5	14	4,5 (1,5) 4,5 ± 0,9	p = 0,116
CI [l min ⁻¹ m ⁻²]	19	2,6 (0,9) 2,5 ± 0,5	5	3,0 (0,7) 3,1 ± 0,3	14	2,3 (0,7) 2,4 ± 0,4	p = 0,005
6MWD [m]	18	292,5 (193,5) 311,8 ± 123,1	5	270,0 (166,0) 306,4 ± 122,7	13	300,0 (225,0) 313,9 ± 128,2	p = 0,657
Leistung maximal [Watt]	13	57,0 (46,0) 67,4 ± 25,7	5	51,0 (55,5) 62,0 ± 31,9	8	66,0 (41,8) 70,8 ± 22,7	p = 0,306
VO2 maximal [ml min ⁻¹ kg ⁻¹]	13	13,0 (3,9) 12,6 ± 2,3	5	12,5 (4,7) 12,4 ± 2,8	8	13,4 (4,0) 12,7 ± 2,2	p = 0,770
RA Fläche [cm ²]	17	26,6 (13,3) 25,7 ± 9,1	5	24,9 (12,7) 21,9 ± 8,2	12	29,3 (16,3) 27,3 ± 9,3	p = 0,206
LA Fläche [cm ²]	16	26,2 (12,5) 29,8 ± 15,6	4	35,8 (52,3) 42,1 ± 28,5	12	25,3 (10,0) 25,7 ± 6,1	p = 0,225
RA/LA Quotient	15	0,87 (0,54) 0,99 ± 0,51	4	0,59 (0,32) 0,54 ± 0,18	11	0,96 (0,69) 1,15 ± 0,50	p = 0,009
EF [%]	17	57,0 (7,5) 57,1 ± 10,9	4	59,0 (26,3) 52,3 ± 15,8	13	57,0 (7,5) 58,6 ± 9,4	p = 0,955
E/E'	17	9,5 (8,3) 12,6 ± 8,8	5	14,0 (11,9) 14,4 ± 6,9	12	7,8 (4,7) 11,8 ± 9,7	p = 0,246
TAPSE [mm]	17	17,0 (7,5) 18,8 ± 4,5	4	18,5 (9,8) 18,8 ± 5,1	13	16,0 (7,5) 18,9 ± 4,6	p = 1,000
NT-pro-BNP [pg/ml]	18	2055 (3158) 2971 ± 2959	5	1348 (7749) 3791 ± 4418	13	2104 (2136) 2655 ± 2347	p = 0,961

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held gilt mein Dank für die Möglichkeit der Promotion zu diesem interessanten Thema, seine Anregungen und die Begleitung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Frau Dr. biol. hum. Gudrun Hübner danke ich für ihr stets offenes Ohr und ihre Ratschläge im Entstehungsprozess dieser Arbeit.

Dem Team der Lungenhochdruckambulanz der Missioklinik um Frau Sieglinde Wächter danke ich für die unkomplizierte Hilfsbereitschaft.

Meinen Studienkollegen und -freunden danke ich für viele schöne Momente und die Motivation zum Durchhalten.

Johanna Winkler danke ich für ihre stetige Unterstützung und das Verschönern meines Alltages.

Zuletzt danke ich meinen Eltern Maria und Dr. med. Klaus Weiner, ohne die weder mein Studium noch diese Promotionsarbeit möglich gewesen wären. Ihnen ist die Arbeit gewidmet.