

Untersuchungen zu verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie  
– eine retrospektive Analyse

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Céline Marchand  
aus Bad Nauheim

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Campus Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim

Gutachter/in: Prof. Dr. Markus Schönburg

Gutachter/in: Prof. Dr. Birgit Aßmus

Tag der Disputation: 06.06.2025

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Definition der pulmonalen Hypertonie	1
1.2. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	3
1.3. Physiologie und Pathophysiologie	5
1.4. Klinik der pulmonalen Hypertonie	9
1.5. Diagnostik der pulmonalen Hypertonie	10
1.6. Therapie der pulmonalen Hypertonie	13
1.7. Ziel der Arbeit	17
2. Material und Methoden	18
2.1. Patientenkollektiv	18
2.2. Untersuchungen	18
2.3. Parameter	19
2.4. Statistik	21
3. Ergebnisse	22
3.1. Patientencharakteristika	22
3.2. Alte und neue Klassifikation	26
3.3. Auftreten der pulmonalen Hypertonie	30
3.4. Art der pulmonalen Hypertonie	30
3.4.1. Bezug zur Diagnosegruppe	31
3.4.2. Bezug zu Medikamenteneinnahme	31
3.4.3. Bezug zu <i>NYHA</i> -Klassifikation	32
3.4.4. Bezug zu Parametern aus der Rechtsherzkatheter- Untersuchung	33
3.4.4.1. Belastungstoleranz	33
3.4.4.2. Ejektionsfraktion	34
3.4.4.3. Alter	35
3.4.4.4. Druckwerte im kleinen Kreislauf	36
3.5. Stresstests bei pulmonaler Hypertonie	45
3.5.1. Auswirkungen auf Vasoreagibilität	46
3.5.1.1. Nitroglycerin	48
3.5.1.2. Iloprost	48

3.5.1.3. Sildenafil	48
3.5.2. Belastungshämodynamik	49
3.6. Sterblichkeit	51
3.7. Überlebenswahrscheinlichkeiten	59
4. Diskussion	64
4.1. Methodenkritik	64
4.2. Vergleich alte und neue Definition der pulmonalen Hypertonie	65
4.3. Sterblichkeit und Überleben	67
4.4. Medikamentöse Testung	70
4.5. Andere relevante Ergebnisse	73
4.6. Schlussfolgerung	74
5. Zusammenfassung	76
6. Summary	78
7. Abbildungsverzeichnis	79
8. Tabellenverzeichnis	80
9. Literaturverzeichnis	81
10. Danksagung	108
11. Ehrenwörtliche Erklärung	109

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer: Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer

ARB: Angiotensin-Rezeptorantagonisten

bspw.: beispielsweise

bzw.: beziehungsweise

cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat

CI: *Cardiac Index*

CpcPH: kombiniert prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie

CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität

DPG: diastolischer Druckgradient

dsc-5:  $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$

EF: Ejektionsfraktion

EKG: Elektrokardiogramm

ERS: *European Respiratory Society*

ESC: *European Society for Cardiology*

ET-1: Endothelin-1

HFpEF: *heart failure with preserved ejection fraction*

HFrEF: *heart failure with reduced ejection fraction*

HF: Herzfrequenz

HPAH: hereditäre pulmonalerterielle Hypertonie

HZV: Herzzeitvolumen

IPAH: idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie

IpcPH: isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie

LV: linker Ventrikel

MAD: mittlerer arterieller Druck

MRA: Aldosteronantagonisten

NO: Stickstoffmonoxid

NT-proBNP: N-terminales pro *Brain Natriuretic Peptide*

NYHA: *New York Heart Association*

o.g.: oben genannt

OR: *Odds Ratio*

PAH: Pulmonalerterielle Hypertonie

PAPs/d/m: systolischer/diastolischer/mittlerer pulmonalerterieller Druck

PAWP/PCWP: pulmonalarterieller Wedgedruck/pulmonalkapillärer Wedgedruck

PCH: pulmonalkapilläre Hämangiomatose

PDE-5: Phosphodiesterase-5

PH: Pulmonale Hypertonie

PPHN: persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

PVOD: pulmonale veno-okklusive Erkrankung

PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand

RAPm: mittlerer rechtsatrialer Druck

RHK: Rechtsherzkatheter

RRs/d/m: systolischer/diastolischer/mittlerer Blutdruck nach Riva-Roci

RA: rechtes Atrium

RV: rechter Ventrikel

RVEF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

Sog.: sogenannt

SVR: systemischer Gefäßwiderstand

TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*

TPG: transpulmonaler Gradient

WE: *Wood* Einheit

WHO: *World Health Organization*

Die in dieser Hausarbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche und männliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

## 1. Einleitung

Die pulmonale Hypertonie ist eine schwere und progressive Erkrankung des pulmonalen Gefäßsystems, die bis heute häufig tödlich verläuft (Humbert et al., 2022). Durch den Anstieg des Blutdrucks im Lungenkreislauf kommt es zu einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie einer reduzierten Lebenserwartung (Rosenkranz et al, 2011). Erstmals beschrieben wurde diese Erkrankung 1891 durch den Arzt Ernst von Romberg. Jedoch konnten erst 1929 mit Einführung der Rechtsherzkatheteruntersuchung Veränderungen am rechten Herzen nachgewiesen werden (Fishman, 2004). Aktuell liegt die globale Prävalenz bei 1 % und bei den über 65-Jährigen beträgt sie sogar bis zu 10 %. Zu den häufigsten Ursachen für die Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie zählen Linksherzerkrankungen und Lungenerkrankungen (Hoeper et al, 2016).

### 1.1. Definition der pulmonalen Hypertonie

Seit dem ersten Treffen der *World Health Organisation* (WHO) zur primären pulmonalen Hypertonie (PH) in Genf 1973 wurde die Definition der PH zahlreiche Male diskutiert und überarbeitet (Simonneau et al., 2004). Im Jahr 1973 beschrieb die erste Definition eine PH ab einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (PAPm) von über 25 mmHg. Ab dem dritten WHO-Treffen zur PH in Venedig 2003 folgte die Definition für die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) mit einem PAPm von über 25 mmHg, einem pulmonalarteriellen Wedgedruck (PAWP) von kleiner gleich 15 mmHg, sowie einem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) von über 3 *Wood* Einheiten (WE). Seit Veröffentlichung der Leitlinien der *European Society for Cardiology* (ESC) und der *European Respiratory Society* (ERS) von 2009 wird eine weitere Unterteilung vorgenommen. Eine präkapilläre PH liegt vor, wenn  $\text{PAPm} \geq 25 \text{ mmHg}$  und  $\text{PAWP} \leq 15 \text{ mmHg}$  sind, und die postkapilläre PH, wenn  $\text{PAPm} \geq 25 \text{ mmHg}$  und  $\text{PAWP} \geq 15 \text{ mmHg}$  sind (Kovacs & Olschewski, 2021). Die aktuelle Definition ist den ESC/ERS Leitlinien von 2022 zu entnehmen, wonach PH mit  $\text{PAPm} > 20 \text{ mmHg}$ , präkapilläre PH mit  $\text{PAPm} > 20 \text{ mmHg}$ ,  $\text{PAWP} \leq 15 \text{ mmHg}$  und  $\text{PVR} > 2 \text{ WE}$ , isoliert postkapilläre PH (IpcPH) mit  $\text{PAPm} > 20 \text{ mmHg}$ ,  $\text{PAWP} > 15 \text{ mmHg}$  und  $\text{PVR} \leq 2 \text{ WE}$  und kombiniert prä- und postkapilläre PH (CpcPH) mit  $\text{PAPm} > 20 \text{ mmHg}$ ,  $\text{PAWP} > 15 \text{ mmHg}$  und  $\text{PVR} > 2 \text{ WE}$  definiert sind (Douschan et al., 2023).

Die letzten beiden Definitionen sind in Abbildung 1 im direkten Vergleich nebeneinander aufgeführt (Humbert et al., 2022).

Definitionen	ESC/ERS-PH-Leitlinien 2015	ESC/ERS-PH-Leitlinien 2022	Klinische Gruppen
PH	PAPm $\geq$ 25 mm Hg	PAPm $>$ 20 mm Hg	Alle
Präkapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mm Hg PAWP $\leq$ 15 mm Hg	PAPm $>$ 20 mm Hg PAWP $\leq$ 15 mm Hg PVR $>$ 2 WE	1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mm Hg PAWP $>$ 15 mm Hg	PAPm $>$ 20 mm Hg PAWP $>$ 15 mm Hg	2, 5
Isoliert postkapilläre PH (IpcPH)	DPG $<$ 7 mm Hg und/oder PVR $\leq$ 3 WE	PVR $<$ 2 WE	2
Kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH)	DGP $\geq$ 7 mm Hg und/oder PVR $>$ 3 WE	PVR $>$ 2 WE	2
Belastungs-PH		PAPm/HZV-Slope zwischen Ruhe und Belastung $>$ 3 mm Hg/l/min	

*PAPm* pulmonalarterieller Mitteldruck („mean pulmonary artery pressure“), *PAWP* pulmonalarterieller Wedge-Druck („pulmonary arterial wedge pressure“), *PVR* pulmonalvaskulärer Widerstand („pulmonary vascular resistance“), *DPG* diastolischer Druckgradient („diastolic pressure gradient“), *WE* Wood-Einheiten, *HZV* Herzzeitvolumen

**Abbildung 1: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie – ESC/ERS-Leitlinien 2022 im Vergleich zu 2015** (S. Rosenkranz, 2023). Der PAPm Cut-Off ist maßgeblich verändert. Zudem ist auch der Parameter DPG zur Einteilung der postkapillären PH dem PVR gewichen. Die Belastungs-PH hat wieder Einzug in die Definition gefunden.

Es konnte gezeigt werden, dass der PVR prognostisch aussagekräftiger ist als der diastolische Druckgradient (DPG), sodass dieser Parameter in der aktuellen Definition keine Anwendung mehr findet. (Palazzini et al., 2018; Tampakakis et al., 2015). Die Verwendung von PVR zeigte eine klare Risikostratifikation im Überleben, wohingegen die Anwendung von DPG keine signifikante Minimierung des Risikos aufwies (Baratto et al., 2022; Ibe et al., 2021; Maron, Brittan, et al., 2020). Zusätzlich wurde die Definition der PH durch die *Exercise* PH ergänzt, die Anwendung findet, wenn bei Belastung die PAPm/Herzzeitvolumen (HZV)-Differenz zwischen Ruhe und Belastung bei über 3 mmHg/L/min liegt. Obgleich laut den ESC-Leitlinien von 2015 eine PH bei Belastung nicht klar definiert sei und deshalb auch nicht verwendet werden sollte (Lau et al., 2015). Jedoch zeigte sich in mehreren Studien, dass die *Exercise* PH eine gute prognostische Aussagekraft hat (Douschan et al., 2022; Ho et al., 2020; Zeder et al., 2022). Die *Exercise* PH lässt auch unterschiedliche Aussagen über die Form der PH zu und zeigt folglich

unterschiedliche Ergebnisse zwischen prä- und postkapillärer PH. (Claeys et al., 2023; Hoeper & Rosenkranz, 2022; Karvasarski et al., 2023). In einer weiteren Studie wurden die entsprechenden Werte im Rechtsherzkatheter (RHK) unter Ruhe und unter Belastung untersucht. Diese zeigte, dass der Normalbereich der Werte in Ruhe und Belastung stark variiert und folglich relativ weit gefasst werden kann (Kovacs et al., 2009). Der normale PAPm sollte in Ruhe im Bereich von  $14 \pm 3$  mmHg und unter Belastung im Bereich von  $25,6 \pm 5,6$  mmHg liegen. Der physiologische PAWP liegt bei etwa  $7 \pm 3$  mmHg in Ruhe und bei  $15 \pm 8$  bei Belastung (Rosenkranz et al., 2011). Unter Berücksichtigung von zwei Standardabweichungen wird bei einem in Ruhe gemessenen PAPm Wert von  $\geq 14$  mmHg von einem abnormalen Wert ausgegangen, auch wenn sich je nach Quelle die Referenzwerte leicht unterscheiden (Vachiéry et al., 2019). In Hinblick auf den PVR gibt es immer wieder Uneinigkeit über die Festlegung eines Normwerts in Ruhe und bei Belastung, da dieser je nach Alter und Position des Oberkörpers eine Varianz bzw. Streuung aufweist. (Kovacs et al., 2012).

## **1.2. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie**

Die Klassifikation der PH wurde seit 1973 zahlreiche Male überarbeitet und seit 2008 nur noch geringfügig modifiziert (Simonneau et al., 2019). Die Unterteilung der PH erfolgt grundsätzlich nach der *Dana Point Classification* von 2008, bei der fünf Untergruppen abhängig von der Ätiologie erarbeitet wurden (Hoeper et al., 2010). Bis 2022 wurde die Klassifikation überarbeitet und ist in der aktuellen Form in Abbildung 2 dargestellt.

### **1. Gruppe: Pulmonalarterielle Hypertonie**

- 1.1. Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)
- 1.2. Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie (HPAH)
- 1.3. Medikamenten- und Toxin induzierte pulmonalarterielle Hypertonie
- 1.4. Pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit
  - 1.4.1. Bindegewebserkrankungen
  - 1.4.2. HIV-Infektion
  - 1.4.3. Portale Hypertension
  - 1.4.4. Angeborenen Herzfehlern
  - 1.4.5. Schistosomiasis

1.5. Pulmonalarterielle Hypertonie mit Eigenschaften venöser/kapillärer Beteiligung (PVOD/PCH)

1.6. Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN)

## **2. Gruppe: Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung**

2.1. Herzinsuffizienz

2.1.1. Mit erhaltender Ejektionsfraktion

2.1.2. Mit reduzierter Ejektionsfraktion

2.2. Herzklappenerkrankungen

2.3. Kongenitale/erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu postkapillärer pulmonaler Hypertonie führen

## **3. Gruppe: Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie**

3.1. Obstruktive Lungenerkrankungen oder Lungenemphysem

3.2. Restriktive Lungenerkrankungen

3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster

3.4. Hypoventilationssyndrome

3.5. Hypoxie ohne Lungenerkrankungen

3.6. Pulmonale Fehlentwicklungen

## **4. Gruppe: Pulmonale Hypertonie bei pulmonalarterieller Obstruktion**

4.1. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

4.2. Andere pulmonalarterielle Obstruktionen

## **5. Gruppe: Pulmonale Hypertonie bei unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen**

5.1. Hämatologische Erkrankungen

5.2. Systemische Erkrankungen

5.3. Metabolische Erkrankungen

5.4. Chronische Niereninsuffizienz mit oder ohne Hämodialyse

5.5. Pulmonale tumorthrombotische Mikroangiopathie

5.6. Fibrosierende Mediastinitis

**Abbildung 2: Aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie** (Humbert et al., 2022). Fokus dieser Arbeit liegt vor allem auf der 2. Gruppe mit PH bei Linksherzerkrankung.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich hauptsächlich auf die PH infolge von Linksherzerkrankungen, sodass diese detaillierter unterteilt wird. Die Gruppe 2 der *Dana Point Classification* ist die häufigste Entität der PH, wobei die wahre Prävalenz nur geschätzt werden kann auf etwa 60-85 % aller PH-Fälle (Aras et al., 2019; S. Rosenkranz, Gibbs, et al., 2016). Die PH infolge von Linksherzerkrankungen wird noch weiter unterteilt in die systolische Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, valvuläre Erkrankungen und Andere. (S. Rosenkranz, 2023) Unter der ersten Untergruppe versteht man systolische Dysfunktionen wie Herzinsuffizienzen mit reduzierter Ejektionsfraktion (*heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF*), wie zum Beispiel die dilatative Kardiomyopathie und die ischämische Kardiomyopathie (Douschan et al., 2023). Unter der zweiten Untergruppe mit diastolischer Dysfunktion versteht man Herzinsuffizienzen mit erhaltener Ejektionsfraktion (*heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF*), beispielsweise (bspw.) aufgrund von koronarer Herzerkrankung, arteriellem Hypertonus, diabetischer Kardiomyopathie oder *Pericarditis constrictiva* (Pieske et al., 2019). Die PH kann in bis zu 80 % der HFpEF Patienten prävalent sein und ist demnach eine nicht zu vernachlässigende Komponente der Herzinsuffizienz (Lam et al., 2009). Die dritte Untergruppe der valvulären Erkrankungen umfasst vor allem Mitralklappenstenose und -insuffizienz sowie Aortenklappenstenose und -insuffizienz (S. Rosenkranz et al., 2010). Zwischen 65 % bis 98 % der Patienten, die in diese Untergruppe fallen, haben in dieser Untergruppe eine PH (Tichelbäcker et al., 2019). Hierbei ist zu beachten, dass trotz kausaler Klappenkorrektur meist eine PH persistiert und medikamentös nur unzureichend behandelt werden kann, sodass diese Form mit einer schlechten Prognose und erhöhter Mortalität einhergeht (Bermejo et al., 2021; Maeder et al., 2018). Über die Hälfte der Patienten mit PH infolge Linksherzerkrankungen weisen auch eine Lungenerkrankung bzw. Hypoxie auf, sodass eine Überschneidung der beiden Klassifikationsgruppen im klinischen Alltag sehr häufig ist (Borlaug et al., 2024).

### **1.3. Physiologie und Pathophysiologie**

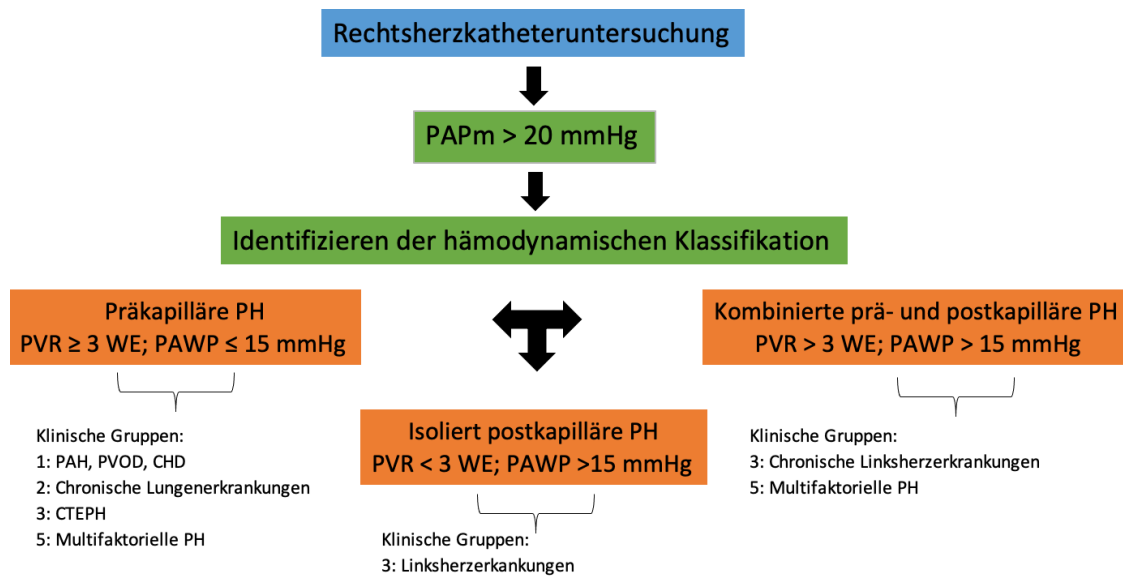
Der Kreislauf des pulmonalen Systems zählt zum Niederdrucksystem. Dies ist an den sehr dünnwandigen, pulmonalen Gefäßen erkennbar, die mit nur wenigen glatten Muskelzellen ausgestattet sind. Der mittlere arterielle Druck (MAD) im Lungenkreislauf liegt bei 10-15 mmHg und wird durch verschiedene autonome Mechanismen konstant gehalten (Grissmer et al., 2021). Aufgrund der anatomischen Nähe sind die Kapillaren dem

intraalveolären Druck direkt ausgesetzt, wodurch die Durchblutung der Gefäße vom intraalveolären Druck abhängig ist. Steigt der Druck in den Pulmonalarterien oder -venen, zum Beispiel im Rahmen körperlicher Belastung, kommt es zur druckpassiven Dehnung der Gefäße, sodass in Ruhe kollabierte Gefäße eröffnet werden (Pape et al., 2018). Darüber hinaus können Endothelzellen der pulmonalen Gefäße über anatomische Kontaktstellen untereinander kommunizieren und über biologische Mediatoren mit den glatten Gefäßmuskelzellen darunter interagieren. Dieser Mechanismus dient zur Regulation des Gefäßtonus und reguliert zusätzlich die Proliferation und Migration der glatten Gefäßmuskelzellen (Rosenkranz et al., 2011). Bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck in den Lungengefäßen kann außerdem eine zunehmende Vasokonstriktion kleiner Lungengefäße beobachtet werden. Dieses Phänomen wird als Euler-Liljestrand-Reflex bezeichnet und bewirkt letztendlich eine Nachlaststeigerung für das rechte Herz mit ventrikulärer Druckbelastung (Pape et al., 2018; Hughes, 2016).

Beim Großteil der PH-Formen findet sich eine ähnliche pathophysiologische Trias bestehend aus chronischer Vasokonstriktion, Mikrothrombosen und vaskulärem *Remodelling* (He et al., 2022). Es findet nicht nur ein *Remodelling* der Gefäße, sondern auch des rechten Ventrikels (RV) statt, der sich hierdurch an die veränderten Druckverhältnisse anpasst, um eine möglichst suffiziente Ejektion zu gewährleisten (D'Alto & Badagliacca, 2022). Das frühe Krankheitsstadium ist vor allem durch eine Vasokonstriktion der Gefäße gekennzeichnet, wohingegen es im späteren Krankheitsverlauf zu einem *Remodelling* der Gefäße kommt. Die Endstrecke der Erkrankung stellt die Chronifizierung dar, die aktuell nicht heilbar ist (C Huber et al., 2014). Die Phase des *Remodellings* wird histologisch hauptsächlich durch eine Intimafibrose, Hypertrophie der Media und durch *De-novo*-Muskularisation charakterisiert (Charalampopoulos et al., 2018). Die endotheliale Dysfunktion definiert sich nicht nur über vermehrte Vasokonstriktion und verminderte Vasodilatation, sondern auch durch eine Reduzierung antikoagulatorischer Faktoren, metabolische Veränderungen, die Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies, vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen und eine unadaptierte Freisetzung von Chemokinen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren (Humbert et al., 2019).

Die Linksherzerkrankungen stellen einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung einer PH dar. Dies lässt sich durch den zugrundeliegenden Pathomechanismus begründen. Durch den erhöhten linksatrialen Druck z. B. infolge einer Linksherzinsuffizienz,

kommt es zu einem passiven Blutrückstrom. Dies führt zu einem erhöhten PAP (Xiao et al., 2023). Diese passive PH ist nicht primär auf einen erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand zurückzuführen, sondern wird durch Druck- und Volumenbelastung, welche die Umbauprozesse hervorrufen, verursacht. Diese führen dann durch Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstands zu einem erhöhten Druck (Ghofrani et al., 2008). Das Zusammenspiel und die gegenseitige Verstärkung der Umbauprozesse mit endothelialer Dysfunktion, vaskulärer konstriktiver Reflexe und folglich *Remodelling* entspricht einem sich permanent verstärkenden Teufelskreis (Guazzi & Naeije, 2017; Olschewski, 2022). Je nach Entität der Linksherzerkrankung wird entsprechend der Klassifikation (Abbildung 2) in eine systolische Dysfunktion, diastolische Dysfunktion oder in eine valvuläre Erkrankung eingeteilt (Simonneau et al., 2009). Die Volumenüberladung resultiert zunächst in einer IpcPH, da diese sich zunächst rein über den passiven Rückstrom aufgrund des erhöhten linksatrialen Drucks definiert (Palazzini et al., 2018). Die Basis für eine CpcPH wird geschaffen durch einen weiteren Anstieg des PAP als Ergänzung zur passiven Komponente sowie durch die vaskulären Gefäßveränderungen in den Arteriolen, Venolen und Kapillaren der Lungengefäße (Adler et al., 2020; Maeder et al., 2018). Die verbleibende Suffizienz des Herzens ist unter anderem abhängig von der adaptiven Funktion des RV (Dandel, 2022). Zu berücksichtigen bei zukünftigen Beobachtungen ist die unterschiedliche Pathophysiologie der Ipc-PH und der Cpc-PH, da es sich hierbei um zwei verschiedene Entitäten handelt, was bei der Therapie immer bedacht werden muss (Houston & Tedford, 2017). Bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz ist es nötig zu berücksichtigen, dass durch die Diuretika-Einnahme die Füllungsdrücke und folglich der PAWP vermindert werden. Als Konsequenz kann trotz Vorliegen einer Herzinsuffizienz das Bild einer präkapillären PH entstehen (S. Rosenkranz, Gibbs, et al., 2016).



**Abbildung 3: Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Maron, Kovacs, et al., (2020).** Hier wird deutlich, dass die verschiedenen Ursachen unterschiedliche Formen der PH mit sich bringen und klar zwischen den Ursachen einer präkapillären und einer postkapillären PH differenziert werden kann.

Je nachdem, ob eine postkapilläre oder präkapilläre PH vorliegt, kann entsprechend der Pathophysiologie in die Gruppen der hämodynamischen Klassifikation (Abbildung 2) eingeteilt werden, wie in Abbildung 3 zu sehen ist. Ein typisches Beispiel der präkapillären PH ist die idiopathische PAH (Gruppe 1, Tabelle 1), die vor allem mit einer obliterativen Vaskulopathie schmaler Arteriolen einhergeht (Maeder et al., 2018). Den meisten präkapillären PHs liegen extrakardiale Ätiologien zugrunde, wie z. B. Lungenerkrankungen (Gruppe 3, Tabelle 1) zugrunde. Hier lassen sich weiter die chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder thromboembolische Ereignisse (Gruppe 4, Tabelle 1) nennen (Schunkert et al, 2005).

Bei der postkapillären PH wiederum kommt es zum Rückstau aufgrund der erhöhten linksseitigen Füllungsdrücke (A. M. Shah et al., 2014). Es liegt dann eine IpC oder eine Cpc mit präkapillärer Komponente vor, wenn ein erhöhter PVR vorliegt (Opitz et al., 2016). Die therapeutische Konsequenz der Einteilung in Ipc-PH und Cpc-PH ist noch nicht vollständig abzuschätzen, allerdings ist zu erwarten, dass bei den beiden Unterformen ein unterschiedliches Ansprechen auf gezielte PH-Therapien möglich ist (S. Rosenkranz, Baldus, et al., 2016).

## 1.4. Klinik der pulmonalen Hypertonie

Die PH zeigt sich klinisch mit sehr unspezifischen Symptomen, die meist auf die Dysfunktion des RV zurückzuführen sind. Dadurch können zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und der Diagnose Monate bis Jahre vergehen (Hoepfer, Ghofrani, et al., 2017). Die fast immer auftretende Belastungsdyspnoe wird begleitet von schneller Erschöpfbarkeit, Müdigkeit, Ödemen, Palpitationen, *Angina pectoris* Beschwerden und Synkopen. Seltener kommt es zu trockenem Husten, belastungsabhängiger Übelkeit und Erbrechen (Hoepfer et al., 2010). Mit progredientem Abfall der Leistung des RV kommt es zu einer Aggravation der Symptome. Dies resultiert in peripherer Ödem Bildung, gestauten Jugularvenen und Aszites (Humbert et al., 2022). In einigen wenigen Fällen lassen sich Hämoptysen und Heiserkeit beobachten. Diese Symptome werden primär durch strukturelle Gefäßveränderungen bedingt, welche selbst rupturieren oder den *N. laryngeus recurrens sinistra* komprimieren. Die Ruptur oder Dissektion größerer pulmonaler Gefäße kann eine kardiale Tamponade verursachen (Lau et al., 2015). Vor allem bei PH infolge einer Linksherzerkrankung sind entsprechende Symptome schwer von denen der Komorbiditäten zu unterscheiden (Aras et al., 2019). Für die Einteilung der verschiedenen Schweregrade wurde die Klassifikation der *New York Heart Association (NYHA)* I-IV bei Dyspnoe modifiziert (Schunkert et al, 2005).

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach A. J. Shah et al., aus dem Jahr 2022.**

NYHA	WHO Klassifikation PH
I	Patienten mit PH ohne Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Aktivität führt nicht zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkope.
II	Patienten mit PH mit leichten Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Die Patienten sind in Ruhe beschwerdefrei. Normale körperliche Aktivität führt bereits zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkope.
III	Patienten mit PH mit erheblichen Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Die Patienten sind in Ruhe beschwerdefrei. Bereits geringe körperliche Aktivität führt bereits zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.

IV	Patienten mit PH, die keinerlei körperliche Tätigkeiten ohne Beschwerden verrichten können. Die Patienten weisen Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz auf. Luftnot und Schwächegefühl können bereits in Ruhe vorhanden sein und werden bei Belastung verstärkt.
----	--

In einer von Gall et al., im Jahr 2017 durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass das Überleben innerhalb der verschiedenen Unterformen der PH nur geringgradig von der *NYHA*-Klasse abhängig ist und anderen Parametern unterlag bzw. es geeignetere Parameter gibt, die besser mit dem Überleben der Patienten korrelieren. Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv konnte ein 1-,3- und 5-Jahres Überleben von 85,5 %, 66,7 % und 53,6 % festgestellt werden (Gall et al., 2017). Die *NYHA*-Klasse kann aber vor allem bei der ergometrischen Rechtsherzkatheter-Untersuchung sicher die potenzielle Belastungsgrenze der Patienten voraussagen und ein sicheres Untersuchungssetting schaffen (Sun et al., 2001).

### **1.5. Diagnostik der pulmonalen Hypertonie**

Da sich die Klinik der PH meist nur unspezifisch darstellt erfordert es zusätzlich eine ergänzende Diagnostik in Hinblick auf ursächliche Erkrankungen und Nebenerkrankungen (S. Rosenkranz et al., 2018). Neben den Symptomen gibt es klinische Zeichen, die wegweisend für eine PH sein können. Hierzu zählen linksparasternale Pulsationen, ein dritter Herzton, ein diastolisches Herzgeräusch bei Pulmonalklappeninsuffizienz, eine akzentuierte Pulmonaliskomponente des zweiten Herztons und ein pansystolisches Herzgeräusch bei Trikuspidalklappeninsuffizienz (Kovacs et al., 2021; Leschke et al., 2009).

Als nichtinvasive diagnostisches Verfahren wurde die Echokardiografie etabliert, die aber bezüglich der Erfahrung des Untersuchers und des Geräts ihre Limitationen aufweist (Badesch et al., 2009; D'Alto et al., 2013; Fisher et al., 2009). Unabhängig von der Ätiologie der PH, führt diese zu einer Drucküberladung des rechten RV, die in der Echokardiografie anhand eines vergrößertem RV und einer verdickten Herzwand zu erkennen ist. Die echokardiografischen Parameter des RV ermöglichen eine Risikostratifizierung für die Entwicklung einer PH (Vicenzi et al., 2022). Die Echokardiografie ermöglicht es Aussagen über die Morphologie des linken Ventrikels (LV) zu treffen sowie die Herzklappen zu beurteilen, die bei pathologischen Veränderungen Auslöser einer PH sein

können. Typische echokardiografische Befunde bei einer PH können zum Beispiel eine vergrößerte RV/LV *Ratio* >1, ein abgeflachtes interventrikuläres Septum, eine dilatierte *Vena cava inferior*, ein vergrößerter rechter Vorhof und ein Perikarderguss sein (D'Alto & Badagliacca, 2022; Humbert et al., 2022). Weitere nicht-invasive Methoden sind das Elektrokardiogramm (EKG) und das Röntgen Thorax. Im EKG können ein p-pulmonale, also eine Hypertrophie des LV, ein Linkstyp, ein Linksschenkelblock und Vorhofflimmern/-flattern diagnostiziert werden. Im Röntgen Thorax können sich eine Vergrößerung des LV, Lungenstauungszeichen, Pleuraergüsse und *Kerley-B*-Linien zeigen (Lau et al., 2015; S. Rosenkranz, Gibbs, et al., 2016).

Neben den klassischen Methoden wurden zusätzliche Parameter etabliert. Durch den Einsatz von Biomarkern ist es möglich, die Diagnose zu erhärten und die Krankheitsschwere und Prognose besser abzuschätzen. Allen voran ist hierfür das *N-terminale pro Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) als Marker für myokardiale Dysfunktion, bzw. Dehnung oder Überlastung des Ventrikels zu nennen. Mit diesem Parameter können verschiedene Risikogruppen für die Entwicklung einer PH ermittelt werden. Ein niedriges Risiko haben Patienten mit einem NT-proBNP-Wert kleiner 300 pg/ml, ein moderates Risiko bei einem Wert von 300-1400 pg/ml und ein hohes Risiko bei einem Wert von über 1400 pg/ml (Zhang et al., 2022). Jedoch erfordert es weitere Studien, um die genaue Relevanz von NT-proBNP in der PH-Diagnostik zu ermitteln und Standards etablieren zu können (R. A. Lewis et al., 2020). Mithilfe der Lungenfunktionsdiagnostik lässt sich nicht mit ausreichender Sicherheit eine Lungengefäßerkrankung diagnostizieren, jedoch kann dies dazu dienen eine zugrunde liegende Lungenerkrankung (Gruppe 3, Tabelle 1) zu diagnostizieren (Badesch et al., 2009). Der 6-Minuten-Gehtest kann als prädiktiver Marker verwendet werden. Es wird sowohl die gemessene, zurückgelegte Strecke als auch die Erholung der HF innerhalb einer Minute gemessen. Eine niedrige Differenz der höchsten gemessenen Frequenz während der Belastung und der gemessenen Frequenz nach Belastung, korreliert mit einer schlechten Prognose (Galiè et al., 2018; Rezende et al., 2022).

Es wird vielfach an einem rein non-invasivem Algorithmus geforscht, um eine PH festzustellen. (Swinnen et al., 2023) Es konnte jedoch die RHK-Untersuchung als Goldstandard bisher nicht abgelöst werden, sodass die Diagnosestellung eine solche weiterhin er-

forderlich macht. Viele Studien bestätigen, dass die alleinige Echokardiografie nicht ausreicht, um die PH-Progression festzustellen (Farber et al., 2011; van de Veerdonk et al., 2024). Bonderman et al. (2011) konnte nachweisen, dass die Abwesenheit einer rechtsventrikulären Hypertrophie und ein normwertiges NT-pro-BNP eine präkapilläre PH recht sicher ausschließen können.

Goldstandard in der Diagnostik der PH ist die invasive RHK-Untersuchung, die in der Regel mittels eines *Swan-Ganz-Katheters* erfolgt. Mithilfe dieser Untersuchung können die Druckverhältnisse im rechten Herzen, im venösen System und im pulmonalen Kreislauf bestimmt und das HZV nach dem Thermodilutionsprinzip abgeschätzt werden (Hien, 2012). Der Einschwemmkatheter wird vorgeschoben, bis ein aufgeblasener Ballon an der Katheterspitze im Lumen einer gewählten mittelgroßen Pulmonalarterie zum Liegen kommt und diese verschließt, um dort die Untersuchung in Ruhe oder unter Belastung durchführen zu können. Houston & Tedford (2017) diskutieren die enorme Wichtigkeit einer einheitlichen Messung des PAWP in der diastolischen Herzaktion, um vergleichbare Werte in allen Patienten messen zu können. Für die Beurteilung sind die Druckwerte relevant, um den Schweregrad der Veränderung abzuschätzen zu können, aber auch die Druckkurven, die Hinweise auf ursächliche Klappenerkrankungen geben können (Bermejo et al., 2021). Relevante Messwerte aus der RHK-Untersuchung sind vor allem der PAPm und der PAWP. Weiterhin werden der systolische und diastolische pulmonalarterielle Druck (PAPs, PAPd), das HZV, der *Cardiac Index* (CI), der PVR, der transpulmonale Gradient (TPG) und DPG erhoben (Schunkert et al, 2005). Grundsätzlich sollten Patienten einer solch invasiven Diagnostik nur unter optimiertem Volumenstatus ausgesetzt werden (Lau et al., 2015). Im Rahmen des RHK kann mit den Patienten nun die ergometrische Belastungsuntersuchung durchgeführt werden, um auch eine latente PH diagnostizieren zu können. Während der Untersuchung können verschiedene Medikamente oral, inhalativ oder intravenös zugeführt werden. Bei der Reversibilitätsprüfung der PH wird dem Patienten innerhalb des RHK ein Vasodilatator, bspw. NO verabreicht. Dies ermöglicht es, eine Aussage zu treffen, ob die pulmonalvaskuläre Widerstandserhöhung partiell oder komplett reversibel oder irreversibel ist (Ghofrani et al, 2008)

## 1.6. Therapie der pulmonalen Hypertonie

Für die Therapie der PH infolge anderer zugrundeliegender Erkrankungen (Gruppe 2-5, Abbildung 2) gibt es gegenwärtig keine gesicherten zugelassenen Medikamente zur Behandlung (Schmidt et al., 2023). Aktuell beschränkt sich die Therapie auf symptommindernde Mittel und die Behandlungen der zugrundeliegenden Erkrankung (Riley et al., 2024). Medikamente, die bei präkapillären PHs zu einer Verbesserung prognoserelevanter Parameter, wie PVR, zu führen scheinen, sind bei postkapillären PHs bisher nicht erfolgsversprechend (Ltaief et al., 2023). Im Falle einer begleitenden Erkrankung, wie bspw. Diabetes Typ II scheint eine gute Einstellung als prognostisch günstig für den Verlauf der PH (Luongo et al., 2023). Erfolge mit PAH-spezifischer Medikation waren bisher nur bei der PAH (Gruppe 1, Abbildung 2) erfolgreich und sind daher auch nur für diese Gruppe empfohlen (Montani et al., 2013; Ghofrani et al., 2008). Die Anwendung bei fortgeschritteneren Krankheitsstadien erfolgt weiterhin *Off-Label* und ist aufgrund mangelnder Sicherheit nur schwierig durchzuführen und nur in Einzelfällen vertretbar (Hoepfer, Lam, et al., 2017).

Grundsätzlich werden bei allen Formen der PH präventive Maßnahmen empfohlen, die eine Aggravierung verhindern sollen. Es sollten Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza erfolgen sowie die Vermeidung einer Schwangerschaft angeraten werden, da diese das Mortalitätsrisiko steigert. Überwachte Bewegungstherapien, Trainingseinheiten und Sauerstofftherapie, vor allem in Höhenlagen oder Flugreisen, werden zunehmend in das Behandlungskonzept aufgenommen. Medikamentös werden vor allem Diuretika empfohlen, welche die Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz reduzieren können. (Hoepfer et al., 2010). Eine Besonderheit stellt die chronisch thromboembolische PH dar, die in vielen Fällen operativ erfolgreich behandelt werden kann (Galiè et al., 2019).

Grundstein der Therapie einer PH infolge von einer Linksherzerkrankung, auf welcher auch der Fokus dieser Arbeit liegt, besteht im Wesentlichen daraus die zugrunde liegende Erkrankung zu therapieren. Der Einsatz von spezifischen Medikamenten, die zur Behandlung der PAH (Gruppe 1, Tabelle 1) zugelassen sind, kann ebenfalls erwogen werden, wenn eine schwere präkapilläre Komponente vorliegt (Humbert et al., 2022). Die Empfehlungen für die PAH-spezifische Medikation gelten bisher nicht für die anderen Grup-

pen der *Dana Point Classification*, nichtsdestotrotz gibt es aktuelle Studien, die versuchen die verschiedenen Medikamentengruppen auf PH anderer Ätiologien anzuwenden (Lau et al., 2015). Grundsätzlich sollte sich die Behandlung an den PAP-Werten orientieren mit dem Ziel, diesen möglichst nah am Referenzwert einzustellen (Abraham et al., 2016).

Zurzeit werden zwei Möglichkeiten diskutiert, mit denen pharmakologisch in das Krankheitsgeschehen oder den Krankheitsprozess einzugreifen. Zum einen kann dies durch Aufhebung des Vasotonus durch Muskelrelaxation oder durch Beeinflussung des *Remodellings* durch antiinflammatorische Medikamente geschehen. Studien zeigten, dass Patienten mit einer positiven Reversibilitätstestung besonders gut auf die Therapie mit Vasodilatoren ansprechen und am meisten von der Anwendung profitieren. (Ghofrani et al., 2008). Genauer Ansatzpunkt der spezifischen Medikation für die PAH ist die Korrektur der endothelialen Dysfunktion durch Inhibierung des *Endothelin-Pathways*, der physiologischerweise zu einer Vasokonstriktion im präkapillären Bereich führt. Die Hemmung der Vasokonstriktion wird durch eine vermehrte Aktivierung der Prostacyclin und NO-Signalwege gesteigert. Diese führen zu einer Vasodilatation und verminderter Proliferation der glatten Muskelzellen (Riccardi et al., 2022, Inampudi et al., 2021).

Aus diesen pathophysiologischen und pharmakologischen Überlegungen folgen die Medikamentengruppen, die für die Behandlung der PH infolge von Linksherzerkrankungen potenziell in Frage kommen. Diese sind Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie Ambrisentan, Bosentan und Macitentan, die Prostacycline wie Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) wie Sildenafil und Tadalafil und Calciumkanalblocker wie Diltiazem und Nifedipin (Hassoun et al., 2021).

Endothelin-1 (ET-1) ist einer der potentesten Vasokonstriktoren im Körper. Dieses bindet an den ET-A Rezeptor, der vor allem auf der glatten Muskulatur von Gefäßen exprimiert wird. Neben der Funktion als Vasokonstriktor führen sie weiterhin zur Proliferation, Hypertrophie, Zellmigration und Fibrose der Gefäße. Im Unterschied hierzu führt der ET-B Rezeptor für ET-1 zu Vasodilatation und Antiproliferation durch Aktivierung von Prostacyclinen und NO. ET-1 Antagonisten können ET-A selektiv sein (Ambrisentan) oder beide Rezeptoren ansprechen (Bosentan) und so PAPm und PVR vermindern, *CI* verbessern und die Belastungsfähigkeit erhöhen (Lai et al., 2014). Macitentan verbessert

laut der REPAIR Studie nachweislich das RV-Schlagvolumen sowie den PVR. Diese positiven Effekte konnten innerhalb der Studie auch nach Ablauf eines Jahres noch nachgewiesen werden, allerdings ging die Therapie mit mehr Flüssigkeitsretention und Ödemen einher (Menadue et al., 2014). In der Studie ENABLE wurde Bosentan in Bezug auf die PH infolge von Linksherzerkrankungen als unwirksam beschrieben (Packer et al., 2017).

Die Anwendung intravenöser Prostacycline im Rahmen der PH-Therapie geht mit einem verbesserten *Outcome* einher. Es konnte nachgewiesen werden, dass sie bei allen Formen der PH mindestens kurzfristig zu einer verbesserten Hämodynamik, längerem Überleben und höherer Lebensqualität führt. Um die Handhabung zu erleichtern und die Infektionsgefahr einer intravenösen Anwendung zu reduzieren, wurde der Einsatz von inhalierbaren Prostaglandinen etabliert (Voswinckel et al., 2006). Bei der Anwendung inhalierbarer Prostacycline wie Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol konnte in den WHO-Klassen 1, 2 und 4 Verbesserungen in Bezug auf die WHO *NYHA* Klassifikation, Gehstrecke, Dyspnoe sowie Lebensqualität festgestellt werden (Orst et al., 2002a). Weitere Erkenntnisse zu dieser Medikamentengruppe als Neuerung bei der Therapie der PH gibt es seit der FIRST Studie von 1994, die zeigte, dass Epoprostenol keine Verbesserung der Belastungstoleranz sondern sogar eine erhöhte Morbidität bewirkt, nicht (Tichelbäcker et al., 2019).

Die PDE-5-Inhibitoren Sildenafil und Tadalafil, verbessern bei PAH die Gehstrecke, die WHO *NYHA* Klasse und reduzieren die Mortalität (Riccardi et al., 2022). Auch bei der PH infolge einer Linksherzerkrankung konnten Verbesserungen gezeigt werden, jedoch fehlen prospektive Langzeitstudien, die für eine sichere Empfehlung benötigt werden (Barnes et al., 2019). PDE-5-Inhibitoren erhöhen die antiproliferative und vasodilatierende Wirkung des endogenen NOs. Durch Hemmung der PDE-5 wird weniger zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) abgebaut, welches als *second messenger* für die Freisetzung von NO in den Gefäßendothelzellen führt (Montani et al., 2014). NO verringert den PAPm und den PVR, wobei bei inhalierter Applikation im Gegensatz zur intravenösen Anwendung die Vasodilatation selektiv pulmonal ist und keinen systemischen Effekt hat (Mandal et al., 2010).

Bei der inhalativen Therapie wurde verglichen, ob Prostacycline (Iloprost) oder PDE-5-Inhibitoren ein besserer *Outcome* haben. Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung mit inhaliertem Iloprost zu einer signifikanten Verbesserung des gemessenen PAP und PVR-Werte führt und der Anwendung mit inhaliertem NO überlegen ist (Hoepfer et al., 1999). Zusätzlich verbesserte Iloprost die Sauerstoffsättigung und zeigt somit gegenüber des inhalierten NO einen weiteren positiven Effekt (Hoepfer et al., 1999). Grundsätzlich hat die Anwendung mit inhalativen Medikamenten bei der PH eine bessere Wirkung und deutlich weniger systemische Nebenwirkungen (Agnihotri et al., 2022).

Calciumkanalantagonisten sind Wirkstoffe, die im menschlichen Körper zu einer systemischen Vasodilatation führen und deshalb auch in der Therapie der PAH eingesetzt werden können. Damit diese im Rahmen der PAH Anwendung finden können, müssen die Patienten bei der Vasoreagibilitätstestung zu den sog. Respondern zählen. Um dies herauszufinden, erfolgt zunächst eine Vasoreagibilitätstestung, die vorwiegend mit inhaliertem NO durchgeführt wird. Laut Studien bewirkt die Anwendung ein Herabstufen der WHO *NYHA* Klassifikation, eine Verbesserung der gemessenen hämodynamischen Parameter und geht auch klinisch mit weniger Dyspnoe einher (Montani et al., 2014). Neben der Symptomverbesserung konnte im Rattenmodell gezeigt werden, dass auch vaskuläres *Remodelling* selektiv in den Pulmonalgefäßen verbessert wird, ohne dass es dabei zu systemischen Nebenwirkungen kommt (Puikuan et al., 2006). Allerdings zeigte die Studie von Sitbon et al., aus dem Jahr 2005, dass weniger als 10 % der PAH Patienten einen langfristigen positiven Effekt durch eine Behandlung mit Calciumkanalblockern erfahren.

Der überwiegende Teil der aktuellen Leitlinien und Studien empfiehlt im Rahmen der PAH eine Kombinationstherapie mit mindestens zwei der oben genannten (o.g.) Medikamentengruppen mit verschiedenen Angriffspunkten (Pitre et al., 2022). Es konnte bei der Anwendung von Sacubitril/Valsartan eine Verbesserung der rechtsventrikulären Leistung gezeigt werden, was sich positiv auf den Outcome auswirkte bei PH Patienten (Zhang et al.; 2022). Hier konnte die Studie von Chin et al., aus dem Jahr 2021 feststellen, dass eine Therapie mittels Dreierkombination der zweifachen Kombination nicht überlegen ist. Generell sollte die inhalative Medikation anderen Applikationsformen bevorzugt werden, da mittels dieser eine gezieltere Therapie möglich ist und diese weniger toxisch und teuer ist (Hill et al., 2015).

Seit dem Jahr 2023 fand eine neue Medikamentengruppe Einzug in die Behandlung der PAH mit dem Medikament Sotatercept, einem Activin-Signalweg-Inhibitor. Über die Blockade dieses Signalwegs hemmt Sotatercept die pathologische Proliferation und das *Remodelling* (Hoepfer et al., 2023). Sotatercept konnte zuletzt aber auch in der Behandlung der Cpc-PH die Prognoseparameter PAP und PVR der untersuchten Patienten maßgeblich verbessern (Souza et al., 2024).

Neuere Studien aus den letzten Jahren zeigen, dass die Pulmonalarterien-Denervation einen Therapieerfolg bei PH Patienten zeigen kann in Bezug auf PAPm, PVR und CI (Salazar et al., 2023; Zheng et al., 2022; Zuo et al.; 2022). Zuletzt kann ab einem WHO *NYHA* III-IV Stadium und sehr schwerer therapierefraktärer PH auch die Lungentransplantation als *Ultima Ratio* in Betracht gezogen werden (Rosenkranz et al, 2011).

### **1.7. Ziel der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit, bei der es sich um eine retrospektive Studie handelt, befasst sich mit der PH, mit Fokus auf der Ipc-PH und der Cpc-PH infolge von Linksherzerkrankungen. Zunächst soll die Rolle der neuen Definition von 2022 im Vergleich zur vorherigen Definition der PH bzw. die damit einhergehende Relevanz des Cut-Off Werts erörtert werden. Dies erfolgt mithilfe einer Einteilung in eine PH-Gruppe mit einer Grenzgruppe mit  $PAPm \geq 20$  bis  $< 25$  mmHg und einer PH-Gruppe mit  $PAPm \geq 25$  mmHG gegenüber einem Kollektiv mit normalen Druckwerten mit  $PAPm < 20$  mmHg, da es in den letzten Jahren immer wieder Uneinigkeit über den Grenzwert PAPm gab. Dabei soll besonderes Augenmerk auf den Vergleich des Überlebens gerichtet werden. Außerdem soll das 10-Jahres Überleben der Patienten dargestellt werden und hierbei auf Unterschiede zwischen den beiden Unterformen Ipc-PH und Cpc-PH untersucht werden. In weiteren Zusammenhang soll auch bewertet werden, wie aussagekräftig die verschiedenen RHK-Parameter in Hinblick auf die Prognose der Patienten sind. Anschließend sollen Unterschiede zwischen den beiden Subklassifikationen Ipc-PH und Cpc-PH herausgearbeitet werden in der Hämodynamik des Rechtsherzkatheters (RHK) unter Ruhebedingungen. Im weiteren Verlauf zusätzlich auch unter ergometrischer Maximalbelastung und unter Wirkung der im RHK verwendeten Medikamente Nitroglycerin, Iloprost und Sildenafil.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

Für diese Arbeit ist eine retrospektive Patientendatenanalyse mit den Daten der Herzinsuffizienzambulanz der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim erfolgt. Die Erhebung der Daten im Zeitraum von Januar 2011 bis einschließlich Dezember 2012 statt. Innerhalb der Arbeit wurden Daten von allen Patienten analysiert, bei denen in diesem Zeitraum eine RHK-Untersuchung durchgeführt wurde. Hier wurde nicht unterschieden, ob die Patienten einer routinemäßigen Diagnostik unterzogen wurden oder eine Therapiekontrolle im Rahmen einer bereits diagnostizierten PH erfolgte. Das Gesamtkollektiv umfasste 895 Patienten. Hiervon wurden 44 nicht in die Auswertung einbezogen, da die Messungen nicht durchgeführt werden konnten. Anhand von Arztbriefen, Echokardiografie Befunden und hämodynamischen Reporten aus dem RHK wurden in die folgenden Gruppen eingeteilt: keine PH, präkapilläre PH, Ipc-PH und Cpc-PH. Folglich konnten Patienten ohne PH und Patienten mit präkapillärer PH, also der WHO-Gruppen 1,3,4 und 5, getrennt betrachtet werden. Die erhobenen Datensätze wurden in der Datenbank *KerckNet+* der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim gesichtet und in einer *Excel* Tabelle dokumentiert. Die Nutzung dieser Daten wurde zuvor durch die zuständige Ethikkommission bewilligt.

### 2.2. Untersuchungen

Zur Erhebung der hämodynamischen Daten diente die RHK-Untersuchung, die bei der Diagnostik der PH als Goldstandard gilt (Humbert et al., 2022). In der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim kommen für die RHK-Untersuchung *Swan-Ganz 7F* Thermodilutions-Pulmonalarterienkatheter zum Einsatz. Während der Untersuchung erfolgt ein nicht-invasives Monitoring des Pulses, des Blutdrucks, der Sauerstoff-Sättigung sowie eine EKG-Ableitung. Die Durchführung der RHK-Untersuchung erfolgt unter sterilen Bedingungen, hierbei dient die rechte *Vena jugularis interna* oder eine Kubitalvene als Zugangsweg. Der Katheter wird mittels *Seldinger*-Technik eingeführt und in Richtung des Herzens eingeschwenkt und anschließend durch den rechten Vorhof sowie die rechte Kammer in einen mittelgroßen Ast der Pulmonalarterien vorgeschoben. Die an der Katheterspitze befindliche Öffnung ermöglicht die Messung des PAP und eine 30 cm weiter proximal befindliche Öffnung ermöglicht die Messung des rechtsatrialen Drucks (RAP)

(Steinberg, 2010). Kurz hinter der Katheterspitze befindet sich der sog. Thermistor. Dieser ermöglicht mittels der Thermodilutionsmethode das HZV zu ermitteln (Hien, 2012). Die Position des Katheters kann durch Beobachtung des Druckkurvenverlaufs bestimmt werden. Im rechten Atrium (RA) lassen sich Amplituden von 0-8 mmHg messen, im Unterschied hierzu herrschen im RV systolische Spitzenwerte von bis zu 15-30 mmHg. Nach Passage der Pulmonalklappe steigen die diastolischen Werte auf 6-12 mmHg an, bei weiterhin konstanten systolischen Werten zwischen 15-30 mmHg. Die Zielposition ist erreicht, wenn der an der Katheterspitze befindliche Ballon den mittelgroßen Seitenast der Pulmonalarterie blockiert und die Druckspitzen verschwinden. Durch Aufblasen des an der Katheterspitze befindlichen Ballons wird der PAWP ermittelt, dieser Wert entspricht dem Druck des linken Vorhofs. Diese Position wird als *Wedge-Position* bezeichnet und wird durch einen konstanten Druck zwischen 1-10 mmHg charakterisiert (Montag, 2020). Nachdem der Ballon entblockt und das System auf Nullpunktlage geeicht wurde, wird die Druckmessung gestartet. Zunächst werden die hämodynamischen Basiswerte erhoben, anschließend können verschiedene Messungen durchgeführt werden, bspw. Messungen unter ergometrischer Belastung, unter Sauerstoffgabe oder unter Medikamentengabe (Hien, 2012). Als Komplikationen können die Bildung von Thromben und Katheter bedingte Infektionen genannt werden. Um diesen vorzubeugen, werden präventiv Heparin und in seltenen Fällen Antibiotika bei derartigen Eingriffen dem Patienten verabreicht (Daum et al., 1992).

### **2.3. Parameter**

Aus den Arztbriefen wurden das Geburts- und Sterbedatum des Patienten und damit auch das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung entnommen. Die untersuchten Patienten wurden anhand der am häufigsten vorkommenden Diagnosen eingeteilt. Die Diagnosegruppe „PH anderer Ursachen“ umfasst die präkapillären PH-Gruppen 1,3,4 und 5 aus der hämodynamischen Klassifikation der PH. Darunter fallen die PAH, PH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, PH bei pulmonalarterieller Obstruktion und PH bei unklarem Mechanismus. Die postkapillären PH-Patienten, die an einer PH infolge von Linksherzerkrankungen wurden nochmals eingeteilt in die drei im Register am häufigsten vorkommenden Hauptdiagnosen: Kardiomyopathien, atherosklerotische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienzen infolge Herzklappenerkrankungen. Zusätzlich wurde die aktuelle

*NYHA*-Klassifikation der Patienten erfasst. Des Weiteren wurden die eingenommenen Medikamente der Patienten dokumentiert. Hier wurde vor allem auf die Einnahme von Diuretika (Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika), Betablockern, Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Antikoagulantien, Angiotensin-Rezeptorantagonisten (ARB), Aldosteronantagonisten (MRA) und PH-Medikation geachtet. Unter der spezifischen PH-Medikation wurden die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan und Macitentan), die Prostacycline (Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol), PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil und Tadalafil) und Kalziumkanalblocker (Diltiazem und Nifedipin) zusammengefasst. Aus den Echokardiografie Befunden wurde die zum Untersuchungszeitpunkt gemessene Ejektionsfraktion (EF) herausgesucht. Mithilfe des hämodynamischen Reports aus dem Rechtsherzkatheter wurde zunächst evaluiert, ob ein Patient nur eine Messung im Ruhezustand (Messung 0) erhält oder auch eine Messung unter Medikamentengabe (Messung 1) und/oder Maximalbelastung (Messung 2). Bei den Messungen wurden sublingual verabreichtes Nitroglycerin-Spray, inhaliertes Iloprost oder orales Sildenafil verwendet. Das verabreichte Nitroglycerin wird zu Stickstoffmonoxid metabolisiert und ermöglicht eine Vasoreagibilitätstestung. Der Patient bekommt zwei Hübe des Nitroglycerin Sprays sublingual, Iloprost wird über etwa zehn Minuten inhaliert und die Sildenafil Gabe erfolgt oral. Bei Messungen unter Maximalbelastung wurde noch die entsprechende maximal erreichte Wattzahl miterfasst. Bei jeder Untersuchung wurden folgende Parameter erhoben: HF, systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck (RRs, RRd, RRm), mittlerer rechtsatrialer Druck (RAPm), PAPs, PAPd, PAPm, PAWP, HZV, CI, PVR, TPG und DPG. Laut neuer Leitlinie wird statt der früher verwendeten Abkürzung PCWP nun bevorzugt PAWP verwendet. Die der Arbeit vorliegenden Patienten wurden anhand der hämodynamischen Parameter in die jeweils zugehörige Gruppe der PH eingeteilt. Zu Beginn dieser Arbeit im Januar 2022 lag die alte PH-Klassifikation aus dem Jahr 2015 vor. Im Verlauf der Forschung erfolgte eine Aktualisierung der bestehenden Leitlinien im August 2022. Durch diese Veränderung ergab sich die Notwendigkeit und Möglichkeit einen Vergleich zwischen der alten und neuen Klassifikation zu ziehen. Die vorliegenden Ergebnisse wurden hierfür unter Berücksichtigung der neuen Klassifikation erneut analysiert.

## 2.4. Statistik

Die Patientendaten wurden in einer *Microsoft Excel*-Tabelle 2018 erfasst, anonymisiert und mithilfe *SPSS Statistics* ausgewertet. Neben der deskriptiven Statistik mit Mittelwerten und entsprechenden Standardabweichungen sollten Gruppenvergleiche statistisch verglichen werden. Dafür wurden die erhobenen Daten auf die Voraussetzung der Normalverteilung mithilfe des *Kolmogorov-Smirnov*-Tests und *Shapiro Wilk* Test überprüft. Um Mittelwerte der Variablen zweier Populationen zu vergleichen, wurde der *Mann-Whitney*-Test verwendet und um die Mittelwerte der Variablen mehrerer Populationen zu vergleichen, wurde der *Kruskal-Wallis*-Test verwendet. Unterschiede zwischen verschiedenen Messungen (Messung 0, Messung 1 und Messung 2) derselben Variable wurden mit dem *Friedman*-Test analysiert. Die Beziehung zwischen kategorialen Variablen wird mit dem *Chi-Quadrat*-Test für Kontingenztabellen und dem *Fisher*-Test untersucht. Eine univariate und multivariate binäre logistische Regression, einschließlich des *Odds Ratio* (OR), wurde durchgeführt, um die Auswirkungen jedes Faktors auf die abhängige Variable zu bestimmen. Unterschiede im Überleben zwischen den Gruppen wurden unter Verwendung der *Kaplan-Meier*-Methode und des *Log-Rank*-Test untersucht. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als signifikant angesehen. Für die Abbildungen wurde *Excel* 2018 und *SPSS* 19 verwendet.

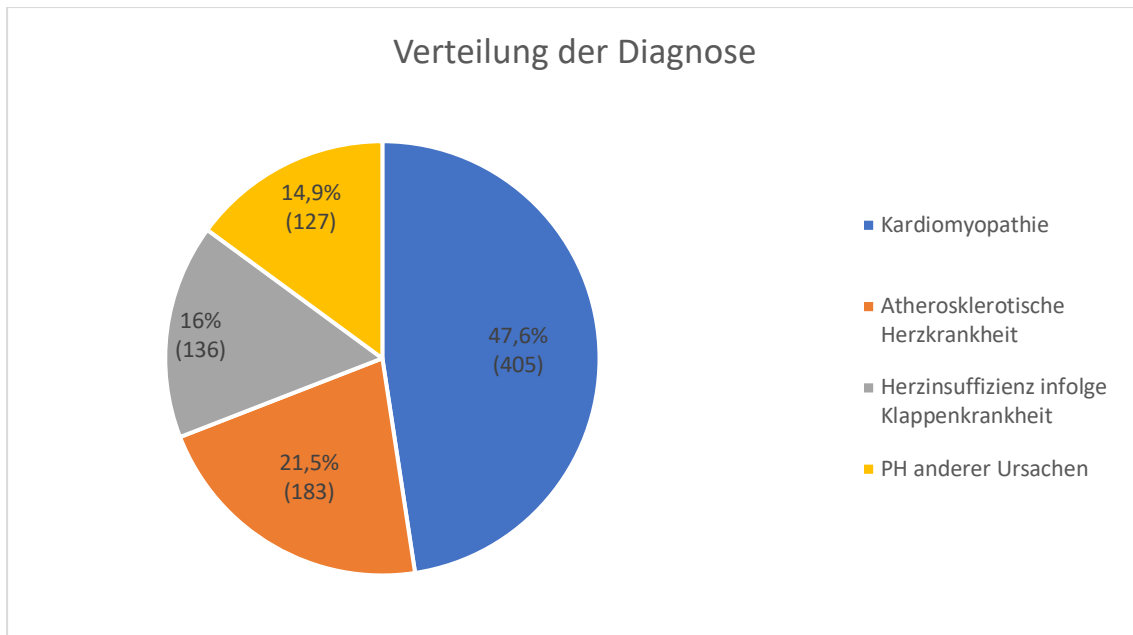
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientencharakteristika

Insgesamt lagen die Daten von 895 Patienten vor, die im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2012 einer RHK-Untersuchung unterzogen wurden. Dies erfolgte im Rahmen der Diagnosestellung oder zur Verlaufsbeobachtung. 851 der untersuchten Patienten konnten vollständig oder mindestens in Teilen ausgewertet werden, bei den restlichen 44 Patienten wurden die Ergebnisse nicht berücksichtigt, da die Daten nur unvollständig vorlagen. Gründe hierfür waren Schwierigkeiten bei der Punktion, beim Platzieren des Katheters oder beim Erreichen der *Wedge Position*. Weiterhin wurden einige Untersuchungen wegen hämodynamischer Instabilität bzw. kritischem Volumenzustand der Patienten abgebrochen. Bei einigen Patienten konnten die Messungen nur in Teilen ermittelt werden oder es wurden je nach Untersucher nicht alle Werte gemessen und notiert, diese unvollständigen Datensätze wurden nicht verworfen und in die Auswertung mit einbezogen.

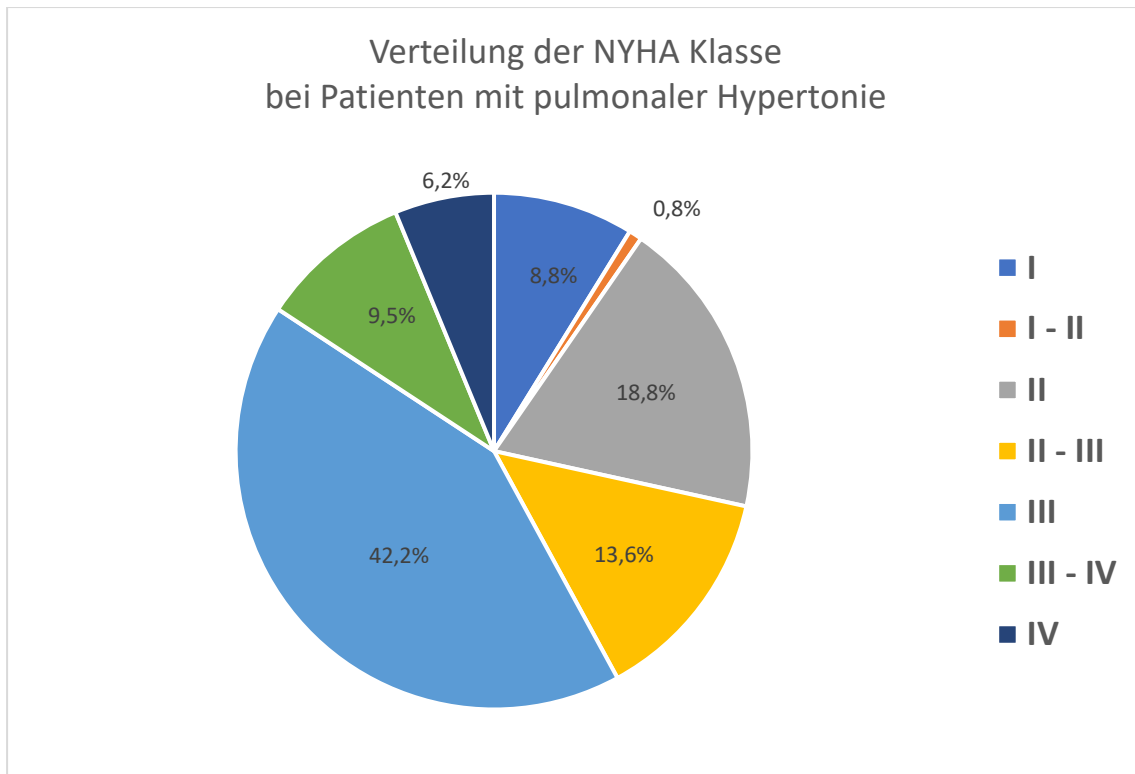
Die Geschlechterverteilung aller 895 Patienten lag bei 41 % Frauen und 59 % Männern. Das mittlere Alter aller 851 untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug im Mittel  $64,4 \pm 14,4$  Jahre. In den zehn Jahren nach der RHK-Untersuchung betrug der Sterblichkeitsprozentsatz aller berücksichtigter Patienten 22,8 % unabhängig von der Diagnose und des Schweregrads der Erkrankungen. Ob die Patienten verstarben oder überlebten, konnte bei 859 ermittelt werden. Alle 851 Patienten wurden anhand der aufgelisteten Diagnosen in den Arztbriefen den 4 am häufigsten auftretenden Hauptdiagnosen zugeordnet und in der Abbildung 4 graphisch dargestellt. Die WHO-Gruppe 1 mit PAH, WHO-Gruppe 3 mit PH infolge Lungenerkrankungen und WHO-Gruppe 4 mit PH bei pulmonalarterieller Obstruktion wurden zusammengefasst unter der Diagnosegruppe „PH anderer Ursachen“. Diese Gruppe macht einen Anteil von 14,9 % aus.

Die Patienten der WHO-Gruppe 2 mit PH infolge von Linksherzerkrankungen wurden in die drei am häufigsten auftretenden Diagnosen „Kardiomyopathie“ (47,6 %), „atherosklerotische Herzkrankheit“ (21,5 %) und „Herzinsuffizienz infolge Klappenerkrankungen“ (16 %) eingeteilt.



**Abbildung 4: Einteilung der Patienten mit pulmonaler Hypertonie in die Diagnosegruppen.** Das Tortendiagramm zeigt, dass die meisten unserer Patienten eine Kardiomyopathie als Grunderkrankung vorliegen haben.

Unabhängig von der Grunderkrankung wurde bei allen 851 untersuchten Patienten das *NYHA*-Stadium I-IV erhoben. In den vorliegenden Arztbriefen wurden Zwischenstufen der *NYHA*-Klassifikation verwendet und diese für die Auswertung übernommen. Da diese Angaben aus den entsprechenden Arztbriefen entnommen wurden fanden sich dort auch Zwischenstufen der *NYHA*-Klassen, die nicht verändert, sondern so übernommen wurden. Der *NYHA*-Klasse I wurden 8,8 % der Patienten zugeordnet, Klasse I-II 0,8 %, Klasse II 18,8 %, Klasse II-III 13,6 %, Klasse III 42,2 %, Klasse III-IV 9,5 % und Klasse IV 6,2 %. Die Einteilung in die *NYHA*-Klassen ist in Abbildung 5 abgebildet.



**Abbildung 5: Einteilung der Patienten in NYHA-Klassen I-IV.** Das Tortendiagramm zeigt, dass die meisten Patienten der NYHA Klasse III zugeordnet wurden.

Von den 851 untersuchten Patienten wurden alle einer RHK-Untersuchung unter Ruhebedingungen (Messung 0) unterzogen. Bei 197 Patienten (23,1%) wurden Messungen nach Medikamentenapplikation (Messung 1) durchgeführt. Von den 851 untersuchten Patienten wurden 15,6 % nach Nitroglycerin Gabe, 4,1 % nach Iloprost Inhalation und 3,4 % nach Sildenafil Gabe gemessen. Bei 464 der Patienten (54,5 %) wurde zusätzlich eine Messung unter ergometrischer Belastung durchgeführt (Messung 2). Die durchschnittlich erreichte Wattzahl der Patienten betrug  $46,5 \pm 25,7$  Watt. In der folgenden Tabelle 2 werden die bisher genannten klinischen Charakteristika nochmals übersichtlich zusammengefasst.

**Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Charakteristika aus den Arztbriefen je nach PH-Form.**

Variable	Anzahl (n)		Pulmonale Hypertonie			
			normal	präkapilläre	Ipc-PH	Cpc-PH
Alter (Jahr)	851	$64.38 \pm 11.39$	$62.17 \pm 14.90$	$67.11 \pm 14.64$	$63.61 \pm 14.28$	$67.85 \pm 12.25$
	895	367 (41.0%)	40.4%	15.4%	24.8%	19.4%

Geschlecht (w oben, m unten)		528 (59.0%)	44.6%	15.4%	24.8%	19.4%
NYHA (von oben nach unten: I, I-II, II, II-III, III, III-IV, IV)	851	75 (8.8%)	68.1%	16.7%	9.7%	5.6%
		7 (0.8%)	71.4%	28.6%	.0%	.0%
		160 (18.8%)	47.1%	22.2%	17.0%	13.7%
		116 (13.6%)	46.8%	17.4%	25.7%	10.1%
		359 (42.2%)	36.4%	13.7%	30.1%	19.7%
		81 (9.5%)	28.6%	13.0%	29.9%	28.6%
		53 (6.2%)	34.0%	21.3%	12.8%	31.9%

In der folgenden Tabelle 3 wurden alle gemessenen RHK-Parameter der Patienten in Abhängigkeit der entsprechenden PH-Form zusammengefasst. Zu berücksichtigen ist, dass als Gesamtanzahl nur 832 der Patienten in dieser Tabelle Einzug finden, da nur bei dieser Anzahl alle notwendigen Angaben (PAPm, PAWP, DPG) vorlagen, um eine Einteilung in die verschiedenen PH-Formen vorzunehmen. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der hier verwendeten 832 Patienten.

**Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Charakteristika und RHK-Messwerte je nach PH-Form.**

Variable	Gesamt (n=832)	Form der pulmonalen Hypertonie			
		normal	Präkapilläre PH	Ipc-PH	Cpc-PH
Alter (Jahr)	64.38 ± 11.39	62.17 ± 14.90	67.11 ± 14.64	63.61 ± 14.28	67.85 ± 12.25
RRs (mmHg)	122.43 ± 22.88	125.17 ± 21.18	121.65 ± 22.37	119.15 ± 25.15	121.90 ± 22.38
RRd (mmHg)	70.90 ± 11.56	71.99 ± 11.46	71.45 ± 10.85	68.96 ± 11.80	71.58 ± 11.22
EF	44.96 ± 17.77	50.15 ± 14.97	55.76 ± 8.58	35.66 ± 18.36	36.46 ± 18.96
PAPs (mmHg)	46.86 ± 20.04	29.70 ± 6.10	65.14 ± 20.89	49.17 ± 9.84	67.52 ± 14.18
PAPd (mmHg)	18.26 ± 8.58	10.79 ± 4.20	22.98 ± 7.61	20.99 ± 5.00	27.51 ± 5.85
PAPm (mmHg)	28.82 ± 11.67	16.48 ± 2.95	31.46 ± 11.27	28.91 ± 5.72	38.81 ± 8.37
PAWP (mmHg)	15.92 ± 8.16	9.79 ± 3.44	10.09 ± 3.33	23.36 ± 4.89	24.84 ± 5.60
HZV (l/min)	4.61 ± 1.40	4.99 ± 1.39	4.61 ± 1.20	4.59 ± 1.41	3.75 ± 1.03
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2.42 ± 0.67	2.61 ± 0.64	2.51 ± 0.64	2.36 ± 0.69	2.00 ± 0.53
PVRm (dsc-5)	248.74 ± 203.33	147.37 ± 69.24	521.26 ± 277.45	154.02 ± 49.29	392.45 ± 162.02
PVR (WE)	3.11 ± 2.55	1.84 ± 0.86	6.55 ± 3.47	1.92 ± 0.60	4.91 ± 2.03
TPG (mmHg)	13.33 ± 10.22	8.46 ± 3.66	28.08 ± 11.73	8.61 ± 3.49	17.90 ± 7.19
DPG (mmHg)	2.25 ± 7.85	0.86 ± 4.38	12.03 ± 9.09	-2.59 ± 0.35	2.67 ± 5.81

Zusätzlich wurde bei den 851 Patienten die Medikamentenanamnese erhoben und die Daten in Tabelle 4 zusammengefasst. Unabhängig anderer Parameter und Einteilungen nahmen 66,6 % einen Beta-Blocker, 76,4 % mindestens ein Diuretikum, 22,1 % ein Medikament spezifisch für die PAH-Behandlung, 44,8 % einen ACE-Inhibitoren, 54,6 % ein Antikoagulans, 18,9 % ein ARB und 37,4 % ein MRA ein.

**Tabelle 4: Darstellung welche Medikamente die untersuchten Patienten einnahmen in Abhängigkeit der Form der PH.**

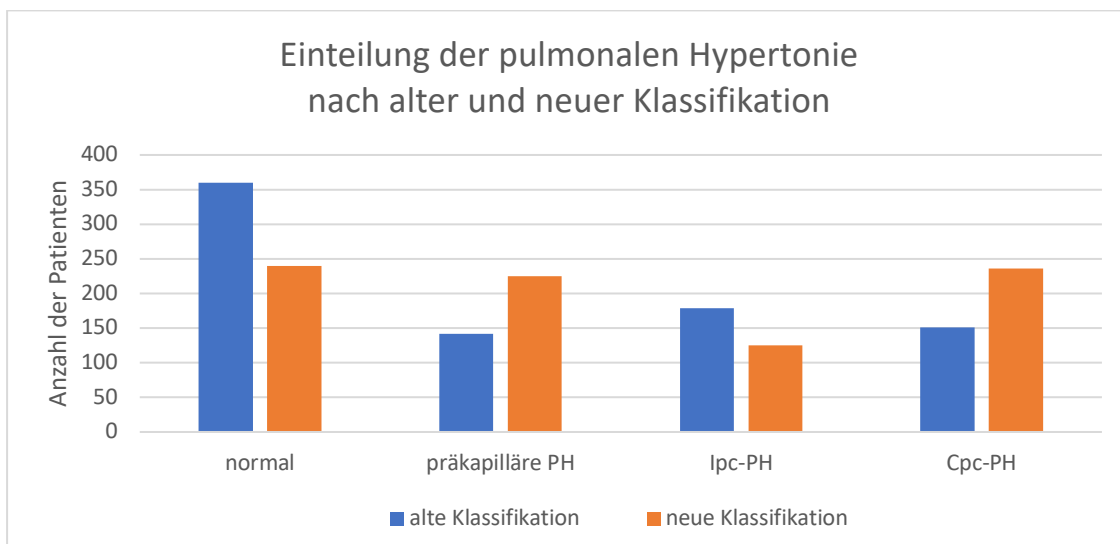
		Pulmonale Hypertonie			
		normal	Präkapilläre PH	Ipc-PH	Cpc-PH
β-Blocker	nein	51.3 %	28.4 %	13.5 %	6.9 %
	ja	37.3 %	10.5 %	29.3 %	22.9 %
Diuretikum	nein	69.7 %	21.0 %	7.2 %	2.1 %
	ja	33.2 %	15.2 %	29.3 %	22.3 %
PH-Med.	nein	47.7 %	14.7 %	24.3 %	13.3 %
	ja	22.9 %	23.5 %	22.3 %	31.3 %
ACE-I	nein	45.8 %	21.8 %	19.5 %	13.6 %
	ja	38.6 %	10.3 %	29.2 %	21.9 %
Antikoag.	nein	52.0 %	10.9 %	22.1 %	15.0 %
	ja	33.7 %	21.5 %	25.4 %	19.4 %
ARB	nein	42.9 %	18.2 %	22.5 %	16.4 %
	ja	38.8 %	9.5 %	29.9 %	21.8 %
MRA	nein	50.2 %	19.5 %	18.6 %	11.7 %
	ja	27.8 %	11.5 %	33.3 %	27.4 %

### 3.2. Alte und neue Klassifikation

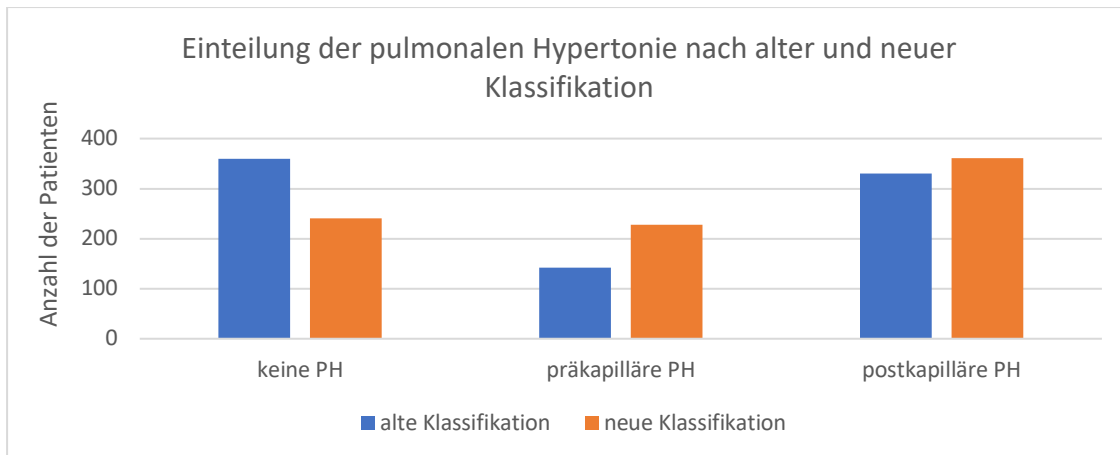
Die alte Einteilung in die hämodynamischen Klassen erfolgte gemäß den ESC/ERS Leitlinien für die Diagnose und Therapie der PH von 2015. Laut dieser liegt eine PH vor, wenn der PAPm  $\geq 25$  mmHg beträgt. Von einer präkapillären PH wird gesprochen bei einem PAPm  $\geq 25$  mmHg und einem PAWP  $\leq 15$  mmHg. Eine postkapilläre PH liegt vor bei PAPm  $\geq 25$  mmHg und PAWP  $> 15$  mmHg. Dies wird noch unterteilt in die Ipc-PH, wenn DPG  $< 7$  mmHg und/oder PVR  $\leq 3$  WE und die Cpc-PH, wenn DPG  $\geq 7$  mmHg

und/oder  $PVR > 3$  WE (Humbert et al., 2022). Zunächst wurden die Patienten also mithilfe dieser Vorgabe klassifiziert. Für diese Einteilung waren die Parameter PAPm, PAWP und DPG notwendig, die nicht bei allen 851 untersuchten Patienten ermittelt wurde, sodass nur 832 Patienten der ursprünglichen 851 Patienten zugeteilt werden konnten. Davon hatten 360 untersuchte Patienten keine PH (43,3 %), 142 eine präkapilläre PH (17,1 %) und 330 eine postkapilläre PH (39,4 %). Von den 330 postkapillären PH-Patienten lag bei 179 eine Ipc-PH (54,2 %) und bei 151 eine Cpc-PH (45,8 %) vor.

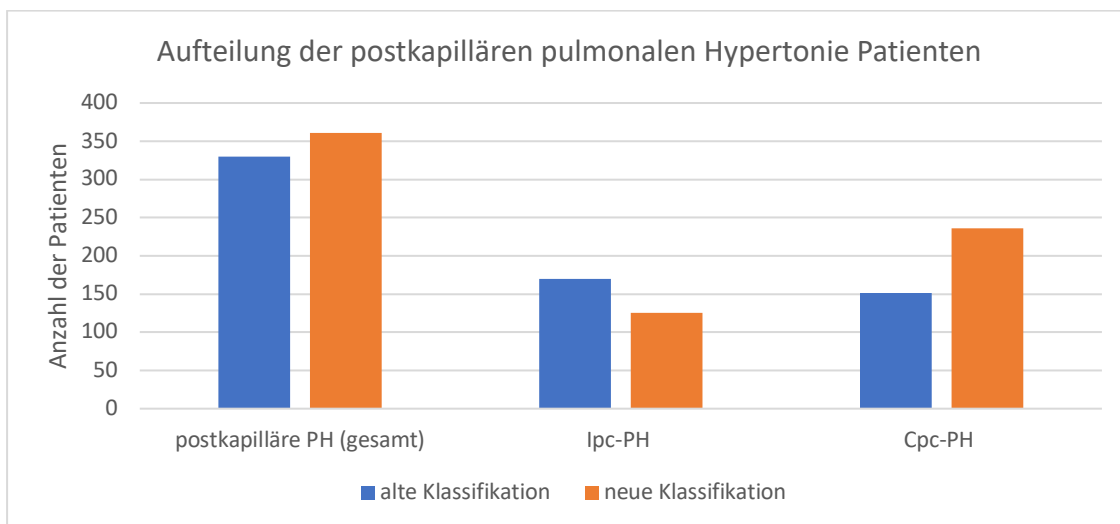
Die neuen ESC/ERS Leitlinien für die Diagnose und Therapie der PH von 2022 definiert diese bereits ab einem PAPm  $> 20$  mmHg. Eine präkapilläre PH liegt vor bei PAPm  $> 20$  mmHg, einem PAWP  $\leq 15$  mmHg und einem PVR von  $> 2$  WE. Eine postkapilläre PH liegt vor bei PAPm  $> 20$  mmHg und PAWP  $> 15$  mmHg, wobei PVR genutzt wird um zwischen einer Ipc-PH  $PVR \leq 2$  WE und einer Cpc-PH  $PVR > 2$  WE zu differenzieren (Humbert et al., 2022). Die Patienten wurden im nächsten Schritt der neuen Klassifikation zugeteilt, jedoch konnte dies nur bei 829 Patienten erfolgen, da der PVR nicht bei jedem Befund vorlag. Demnach hatten 240 Patienten keine PH (29,1 %), 228 eine präkapilläre PH (27,2 %) und 361 Patienten eine postkapilläre PH (43,7 %). Von den 361 postkapillären PH-Patienten lag bei 125 eine Ipc-PH (34,6 %) und bei 236 eine Cpc-PH (65,4 %) vor. Die Ergebnisse werden in den Abbildungen 6, 7 und 8 grafisch dargestellt.



**Abbildung 6: Einteilung anhand der alten und neuen Klassifikation in normal, präkapilläre PH, Ipc-PH und Cpc-PH.** Es haben mit dem neuen niedrigeren Cut-Off Wert mehr Patienten eine PH im gleichen Patientenstamm.



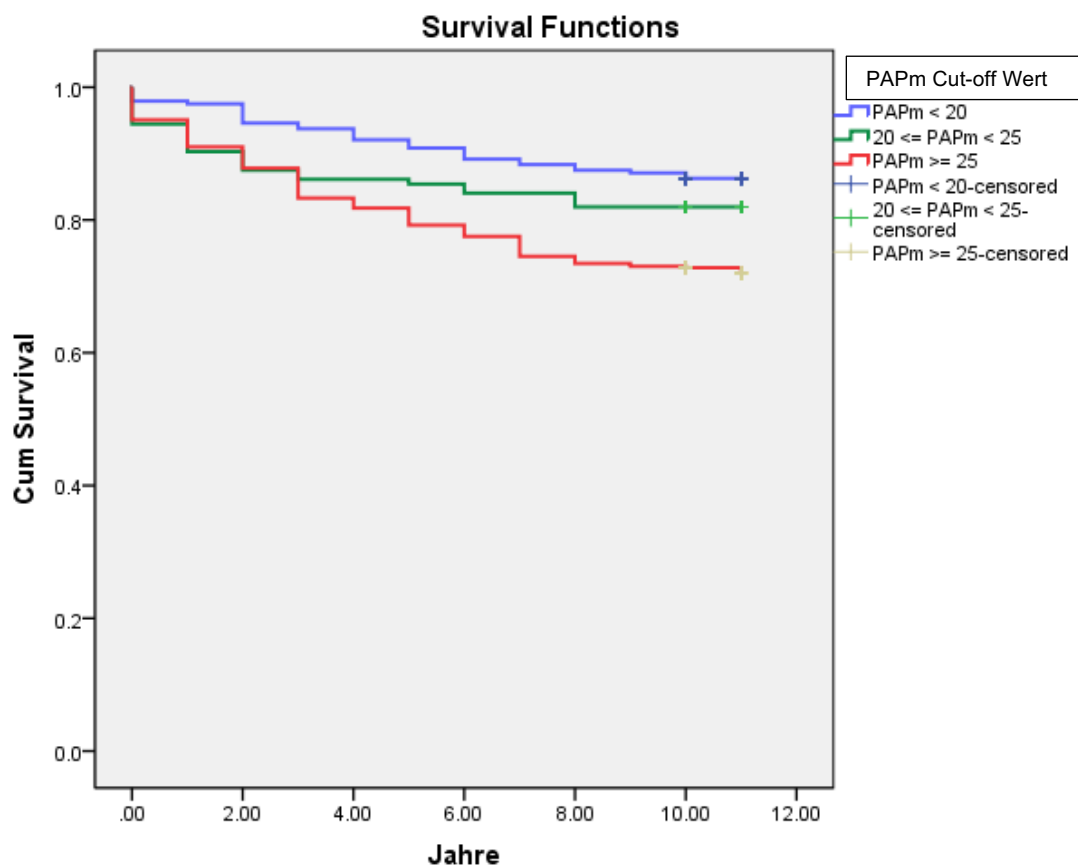
**Abbildung 7: Einteilung anhand der alten und neuen Klassifikation in keine PH, prä- und postkapilläre PH.** Es wird hier verdeutlicht wieviel Zuwachs die präkapilläre und die postkapilläre Gruppe haben von den Patienten, die laut alter Definition keine PH haben und laut neuer Definition eine PH haben.



**Abbildung 8: Einteilung anhand der alten und neuen Klassifikation in die postkapillären PH Unterformen Ipc-PH und Cpc-PH.** Auch innerhalb der postkapillären PH ist der Zuwachs nicht gleich verteilt auf Ipc-PH und Cpc-PH, sondern die neue Einteilung mit PVR scheint die präkapilläre Komponente sensibler erkennen zu können.

Die Änderung der Leitlinie ließ die Frage zu, ob Patienten mit einem PAPm zwischen 20 und 25 mmHg ein anderes Überleben zeigen, als Patienten bei denen ein  $< 20$  mmHg oder  $> 25$  mmHg vorlag oder ob sie einer der beiden Gruppen zugeordnet werden können. Dieser *Borderline* Gruppe konnten 144 Patienten zugeordnet werden, die sich nun zusätzlich auf die prä- und postkapillären PH-Gruppen aufteilen. Das Überleben in unserer Arbeit entspricht dem Überleben 10 Jahre nach Untersuchungszeitpunkt. Die Unterschiede im Überleben zwischen verschiedenen PAPm Gruppen sind statistisch signifikant ( $p < 0,0005$ ). Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe mit einem PAPm  $\geq$

25 mmHg das schlechteste Überleben hatte. Wohingegen der Unterschied zwischen dem Überleben der Gruppe  $20 \text{ mmHg} \leq \text{PAPm} < 25 \text{ mmHg}$  und der Gruppe  $\text{PAPm} < 20 \text{ mmHg}$  nicht signifikant war ( $p=0,213$ ). Das Überleben der Gruppe mit einem  $\text{PAPm} < 20 \text{ mmHg}$  war mit einer Überlebensquote von 86,3 % am besten. Das Überleben der  $20 \text{ mmHg} \leq \text{PAPm} < 25 \text{ mmHg}$  Gruppe war mit einem Überleben von 81,9 % schlechter, wengleich dies statistisch nicht signifikant war. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Abbildung 9 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.



**Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zum Überleben der Gruppen  $\text{PAPm} < 20 \text{ mmHg}$ ,  $20 \text{ mmHg} \leq \text{PAPm} < 25 \text{ mmHg}$  und  $\text{PAPm} \geq 25 \text{ mmHg}$  im Vergleich. Mit zunehmenden PAPm wird das Überleben schlechter, obgleich in unseren Ergebnissen erst ein  $\text{PAPm} > 25 \text{ mmHg}$  ein signifikant schlechteres Überleben hat.**

### 3.3. Auftreten der pulmonalen Hypertonie

In dieser Arbeit soll zudem noch darauf eingegangen werden, welche Parameter das Auftreten aller PH-Unterformen begünstigen. Hierfür wurden Regressionsanalysen durchgeführt, die zeigten, dass das Auftreten von PH vom Alter ( $p = 0,013$ ) und dem PAPm ( $p < 0,0005$ ) abhängt.

Entgegen der Erwartung, dass im höheren Alter mehr PH diagnostiziert werden, nimmt die Rate ab. Dies lässt sich darauf zurückführen, da die Diagnose meist in einem früheren Lebensalter diagnostiziert wird oder die Patienten schon an der PH oder an Nebenerkrankungen verstorben sind. Deshalb ist statistisch die Wahrscheinlichkeit an einer PH zu erkranken im höheren Alter reduziert (OR=0,918) und durch einen höheren PAPm erhöht (OR=6,781).

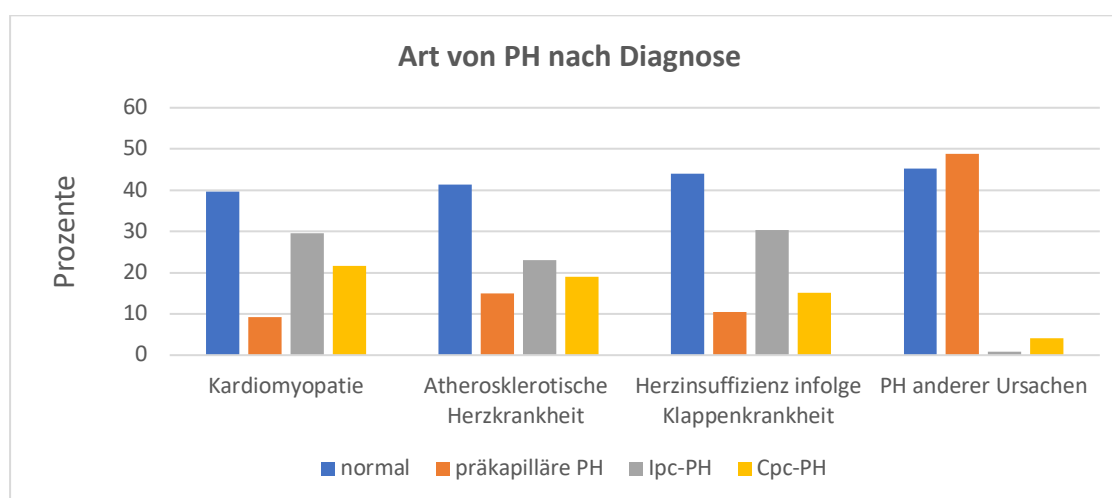
### 3.4. Art der pulmonalen Hypertonie

Im Folgenden wird beurteilt, wie unterschiedlich sich diese unterteilten Gruppen der hämodynamischen Klassifikation in Bezug auf die erhobenen Parameter verhalten. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte vor der Änderung der Leitlinien, sodass im Folgenden die alte Klassifikation von 2015 angewendet wurde. Nach dieser ist die PH ab einem PAPm Wert von  $> 25$  mmHg definiert. Nach der alten Klassifikation wurden die Patienten mithilfe PAPm, PAWP und DPG eingeteilt, sodass eine Gesamtzahl von 832 Patienten für diesen Teil der Analyse verwendet werden konnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass die Mortalität der Gruppe  $< 20$  mmHg sich nicht signifikant von der Mortalität der Gruppe 20 - 25 mmHg unterscheidet.

Nachdem die Testung auf Normalverteilung sowohl mit dem *Kolmogorov-Smirnov*-Anpassungstest als auch mit dem *Shapiro-Wilk*-Test bei nahezu allen relevanten Parametern signifikant ( $p \leq 0,05$ ) wurde, musste die Annahme der Normalverteilung verworfen werden.

### 3.4.1. Bezug zur Diagnosegruppe

Die Hauptdiagnose und Art der PH hängen nach *Chi-Quadrat*-Test zusammen ( $p < 0,0005$ ) und werden in der Abbildung 10 als Balkendiagramm graphisch dargestellt. Der höchste Prozentsatz von Patienten mit präkapillärer PH unter den Patienten mit der Diagnose „PH anderer Ursachen“ zu finden (49,6 %) und der niedrigste Prozentsatz unter den Patienten mit „Kardiomyopathie“ (9,8 %). Der höchste Prozentsatz von Patienten mit Ipc-PH ist unter den Patienten mit der Diagnose „Herzinsuffizienz infolge einer Klappenkrankheiten“ zu finden (26,9 %) und der niedrigste Prozentsatz an Ipc-PH Patienten lag in der Gruppe der „PH anderer Ursachen“ vor (0,8 %). Der höchste Prozentsatz von Patienten mit Cpc-PH ist unter den Patienten mit der Diagnose einer „Kardiomyopathie“ (23 %) und der niedrigste Prozentsatz lag ebenfalls in der Gruppe der „PH anderer Ursachen“ (4,1 %).



**Abbildung 10: Auftreten der Art der pulmonalen Hypertonie in den jeweiligen Diagnosegruppen.** PH anderer Ursachen umfasst passend zu Abbildung 3 vor allem präkapilläre PHs. Die postkapillären PHs teilen sich auf die anderen Diagnosegruppen auf, die alle infolge von Linksherzerkrankungen auftreten.

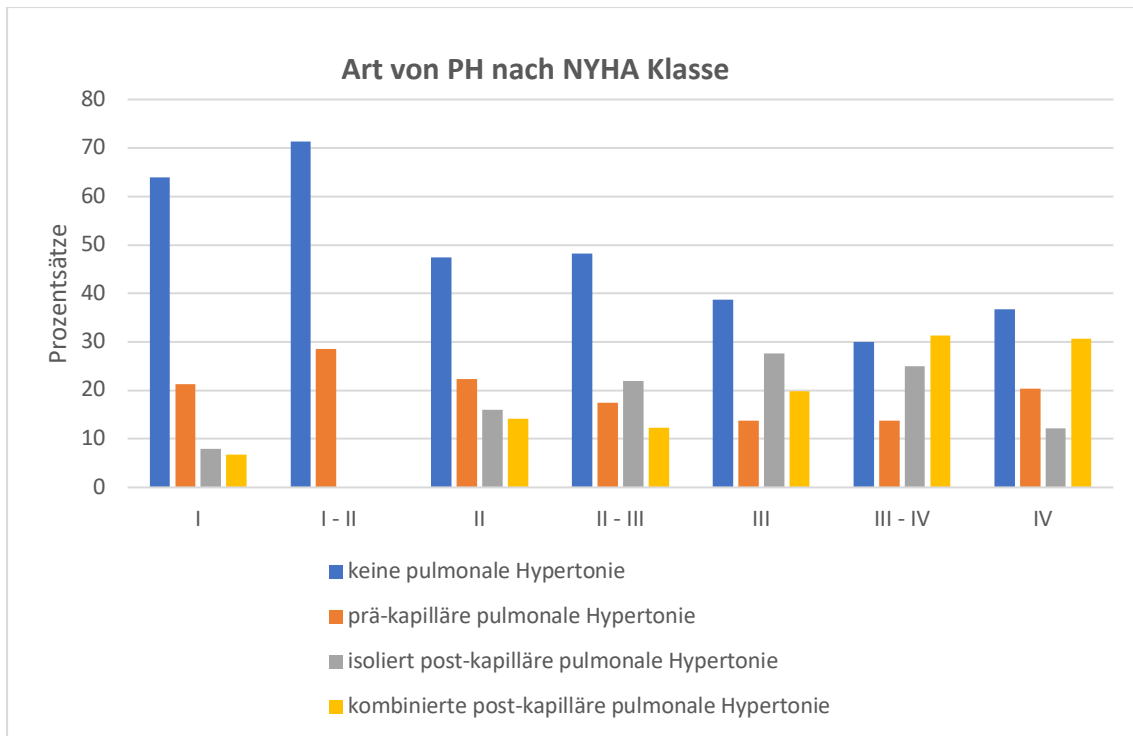
### 3.4.2. Bezug zu Medikamenteneinnahme

Infolge der entsprechenden Nebenerkrankungen konnte bei Patienten, die eines oder mehrere der folgenden Medikamente einnahmen: Beta-Blocker, Diuretikum, ACE-Hemmer, ARB und MRA im *Chi-Quadrat*-Test festgestellt werden, dass der Anteil der Patienten in den Gruppen Ipc-PH und Cpc-PH in der Gruppe mit Einnahme der aufgezählten

Medikation immer höher ist als in der Gruppe ohne Einnahme einer oder mehrerer dieser Medikamente ( $p < 0,0005$ ). Für die Gruppe keine PH und präkapilläre PH war dies wiederum bei den oben genannten Medikamenten nichtzutreffend. Die Medikamente waren in diesem Kontext allerdings nicht verantwortlich für die PH, sondern der allgemeine Krankheitszustand der Patienten, die diese Medikamente einnahmen. Bei den Medikamentengruppen PAH-Medikation und Antikoagulans wiederum war auch in der Gruppe der präkapillären PH der Anteil in der Gruppe mit Einnahme eines oder beider Medikaments höher als in der Gruppe ohne ( $p < 0,0005$ ). Dies liegt daran, dass der präkapillären Gruppe die PAH zugehörig ist, für die die PAH-Medikation in Form von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostacyclinen, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Kalziumkanalblockern, zugelassen ist. Ebenso bei der CTEPH, bei der Antikoagulanzen verwendet werden zur Therapie. Generell muss bei der Medikamenteneinnahme beachtet werden, dass durch die Einnahme von Diuretika eine eigentlich postkapilläre PH als präkapilläre PH dargestellt werden kann (P. Rosenkranz, 2016).

#### **3.4.3. Bezug zur NYHA-Klassifikation**

Die Krankheitsschwere spiegelte sich erwartungsgemäß in der *NYHA*-Klassifikation wieder und ist laut *Chi-Quadrat*-Test signifikant unterschiedlich von der Unterart der pulmonalen Hypertonie ( $p < 0,0005$ ). Dies ist anschaulich in Abbildung 11 dargestellt. In den *NYHA* Gruppen I, I-II und II sind die meisten Patienten vertreten, die keine PH haben, gefolgt von der zweitstärksten Gruppe von Patienten mit präkapillärer PH. Ab der *NYHA* Klasse II-III und III sinkt sowohl die Anzahl der Patienten ohne PH und präkapillärer PH. Stattdessen steigt die Anzahl der Patienten mit Ipc-PH stark an, ebenso wie die Anzahl der Patienten mit Cpc-PH. In den *NYHA* Klassen III-IV und IV geht die Anzahl der Patienten mit Ipc-PH wiederum leicht zurück, sodass die Gruppe der Patienten mit Cpc-PH in den höchsten *NYHA*-Klassen dominiert.



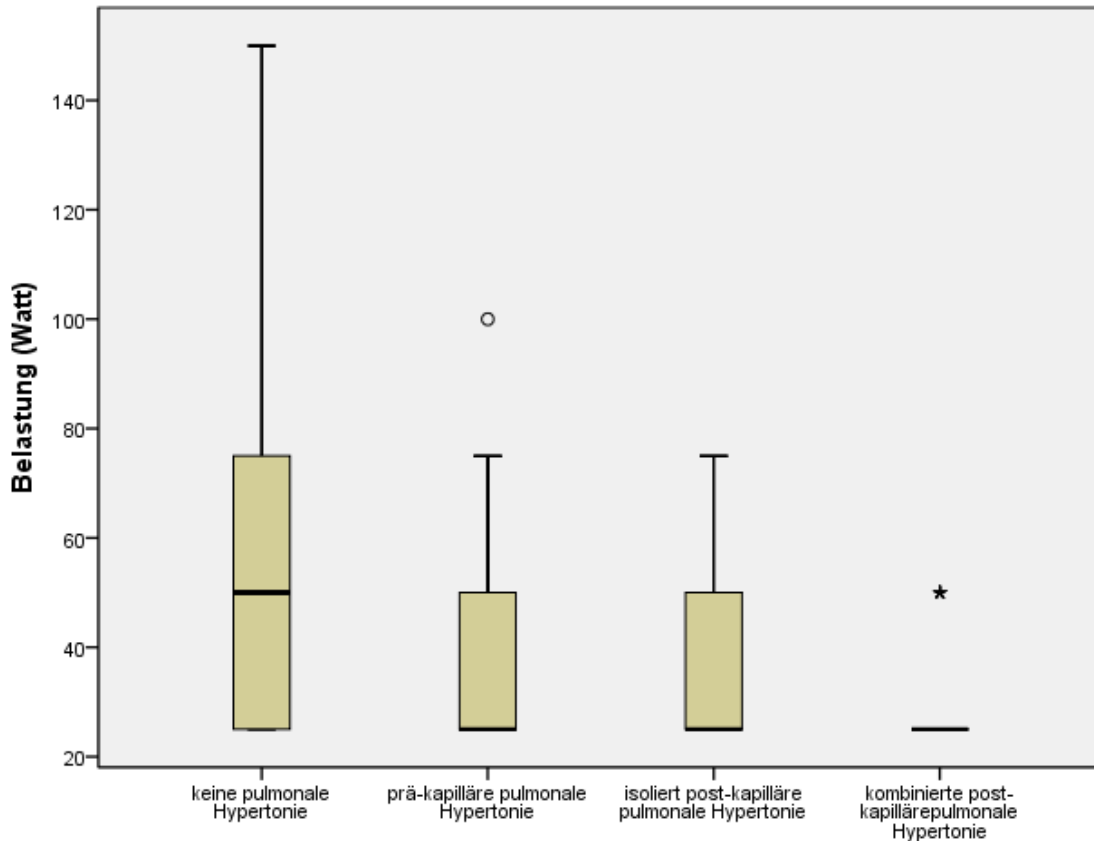
**Abbildung 11: Die Krankheitsschwere (NYHA-Klasse) unterscheidet sich je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Die postkapillären PHs (Ipc-PH und Cpc-PH) scheinen mit einer höheren Krankheitsschwere einherzugehen. Womöglich ist dies aber auch der häufigen Multi- und Komorbidität von Patienten mit Herzerkrankungen geschuldet.

### 3.4.4. Bezug zu Parametern aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung

#### 3.4.4.1. Belastungstoleranz

Die Krankheitsschwere spiegelte sich erwartungsgemäß auch in den Maximalwerten der Belastungsergometrie wider und war dort je nach Unterart signifikant unterschiedlich ( $p < 0,0005$ ). Die Belastungstoleranz nahm in Abhängigkeit der Art der PH bzw. entsprechend der Höhe des PAPm Wertes ab. In der Gruppe ohne PH lag der Median der Maximalbelastung der Patienten bei 50 Watt (25. Perzentile bei 25 Watt, 75. Perzentile bei 75 Watt) und in den Gruppen mit präkapillärer PH lag dieser bei 25 Watt (25. Perzentile bei 25 Watt, 75. Perzentile bei 50 Watt), ebenso wie bei der Ipc-PH. Bei der Cpc-PH lag der Median auch wieder bei 25 Watt (25. Perzentile bei 25 Watt, 75. Perzentile bei 25 Watt). Dies ist in Abbildung 12 anschaulich dargestellt. Die folgenden Abbildungen in Form der dargestellten Boxplots aus der deskriptiven Statistik ergänzen die Ergebnisse der *Kruskal-Wallis*-Testung bereits anschaulich und werden nun nachfolgend ergänzend

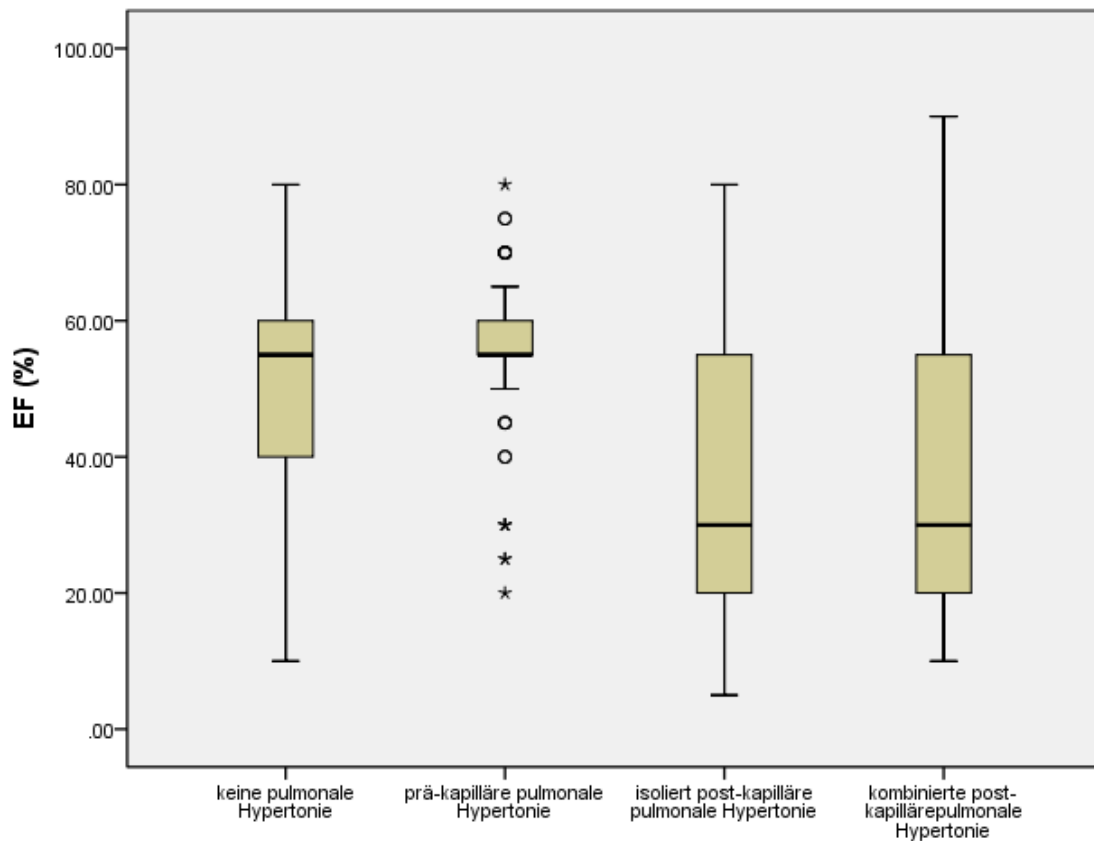
verwendet. Die Sternchen (\*) markieren Extremwerte und die Kreise (°) markieren Ausreißer. Sind keine dieser beiden Zeichen in den Abbildungen entsprechen die abschließenden Linien dem Maximum bzw. Minimum.



**Abbildung 12: Belastungstoleranz je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Die Patienten mit einer Cpc-PH sind viel weniger belastbar als präkapilläre PH und Ipc-PH Patienten.

### 3.4.4.2. Ejektionsfraktion

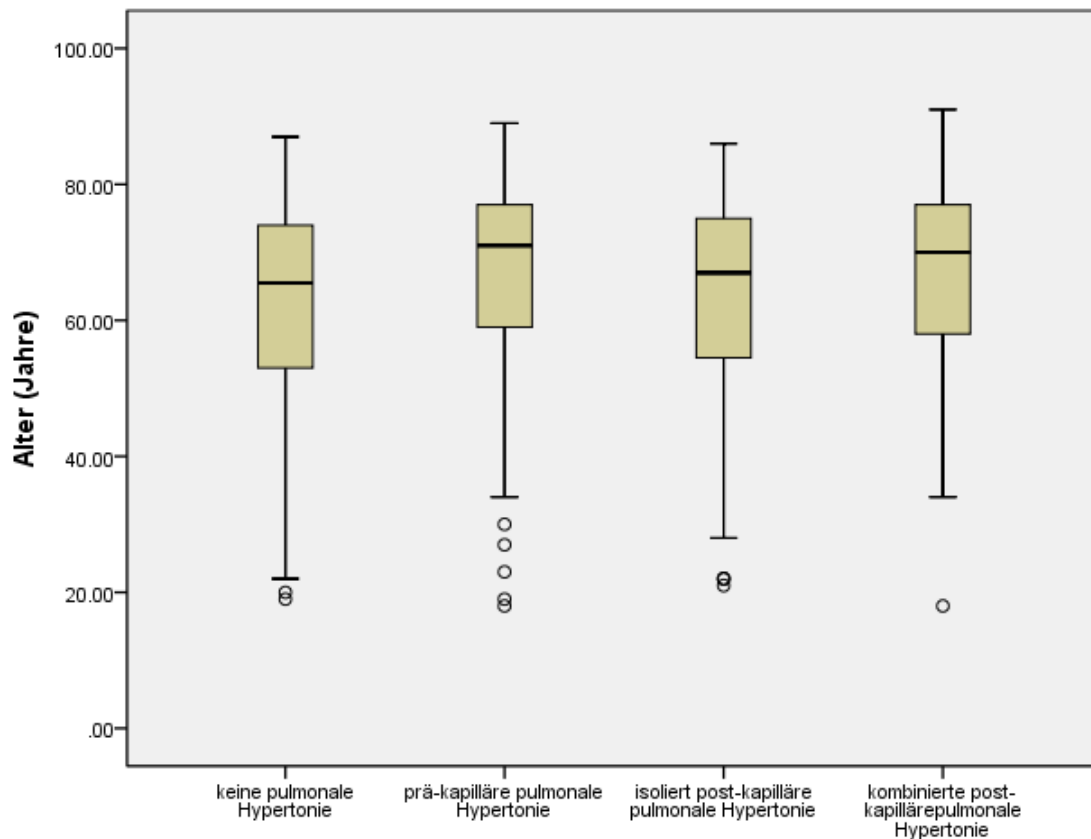
Die Abbildung 13 veranschaulicht die linksventrikuläre Pumpfunktion bei verschiedenen Formen der PH. Der Unterschied der EF zwischen den verschiedenen Gruppen der PH ist nach dem *Kruskal-Wallis*-Test signifikant ( $p < 0,002$ ), da die EF in der Gruppe ohne PH und mit präkapillärer PH einen Median von 55 % (25. Perzentilen von 40 %/55 %, 75. Perzentilen von 60 %) aufweist und in den Gruppen mit Ipc-PH und Cpc-PH einen Median von 30 % (25. Perzentilen von 20 %, 75. Perzentilen von 55 %). Bei den Patienten ohne PH und mit präkapillärer PH liegt die LV-EF also entsprechend im Normbereich



**Abbildung 13: Verhalten der EF je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Die EF ist in den postkapillären PHs viel geringer als bei den präkapillären PH-Patienten.

### 3.4.4.3. Alter

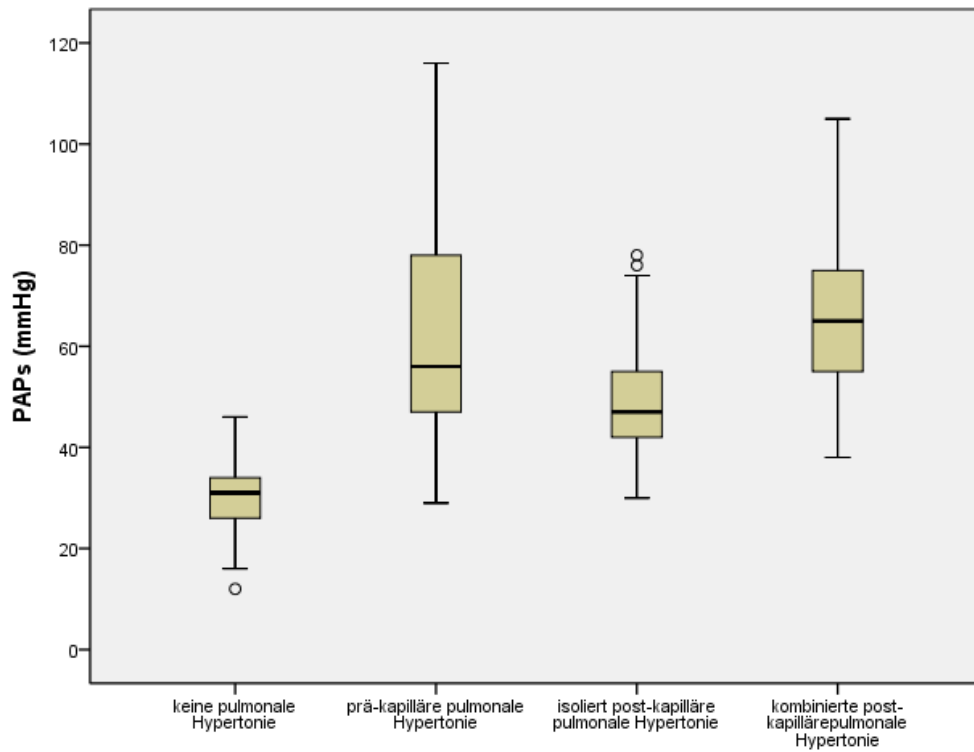
Die folgende Abbildung 14 zeigt die Altersverteilung der Patienten in den verschiedenen Formen der PH. Die Altersunterschiede in verschiedenen Gruppen sind ebenfalls statistisch signifikant ( $p=0,001$ ). Der jüngste Altersdurchschnitt findet sich mit 65 Jahren in der Gruppe ohne PH, der älteste Altersdurchschnitt mit 71 Jahren in der präkapillären PH-Gruppe, 67 Jahre in der Ipc-PH Gruppe und 70 Jahre in der Cpc-PH Gruppe.



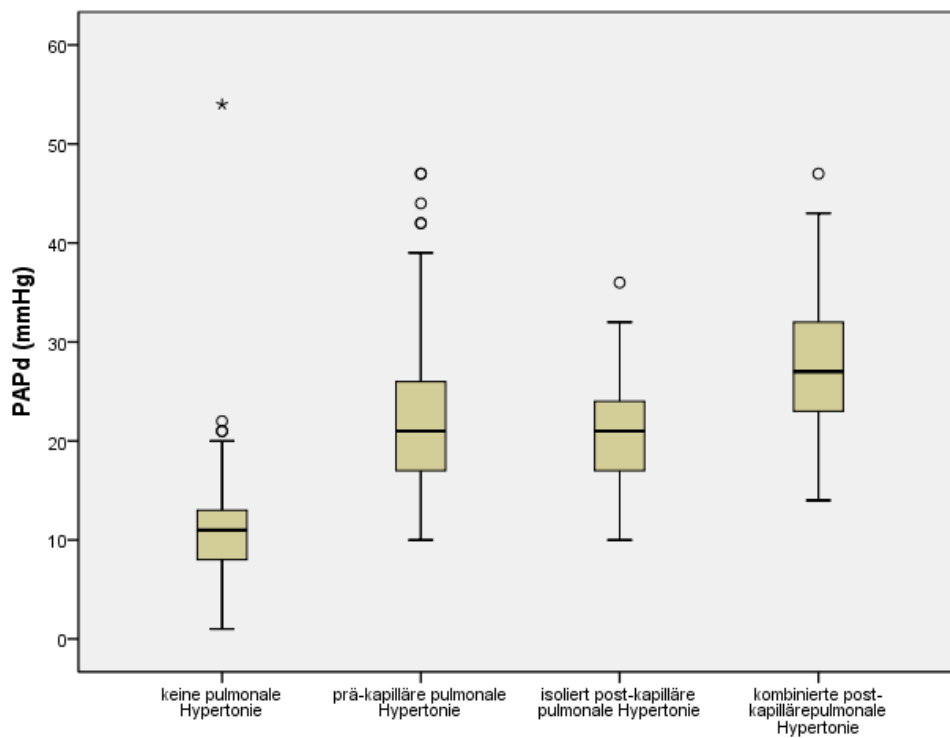
**Abbildung 14: Altersverteilung je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Die Gruppe ohne PH hat den niedrigsten Altersdurchschnitt und die Gruppe mit präkapillärer PH hat den höchsten Altersdurchschnitt.

#### 3.4.4.4. Druckwerte im kleinen Kreislauf

Die Abbildungen 15 und 16 veranschaulichen, wie hoch die durchschnittlichen Werte von PAPs und PAPd in den verschiedenen Untergruppen der PH sind. In den hämodynamischen Ergebnissen aus der RHK-Untersuchung ergeben sich nämlich signifikante Unterschiede im *Kruskal-Wallis*-Test zwischen den verschiedenen Gruppen bei den Parametern PAPs, PAPd und PAPm ( $p < 0,0005$ ). Diese sind wieder durch die deskriptiven Boxplots in den in den folgenden Abbildungen ergänzt. Die PAPs und PAPd Mediane in Abhängigkeit der PH Art liegen bei 31 und 11 mmHg ohne PH, bei 56 und 21 mmHg bei präkapillärer PH, bei 47 und 21 mmHg bei IpC-PH und bei 65 und 27 mmHg bei CpC-PH.

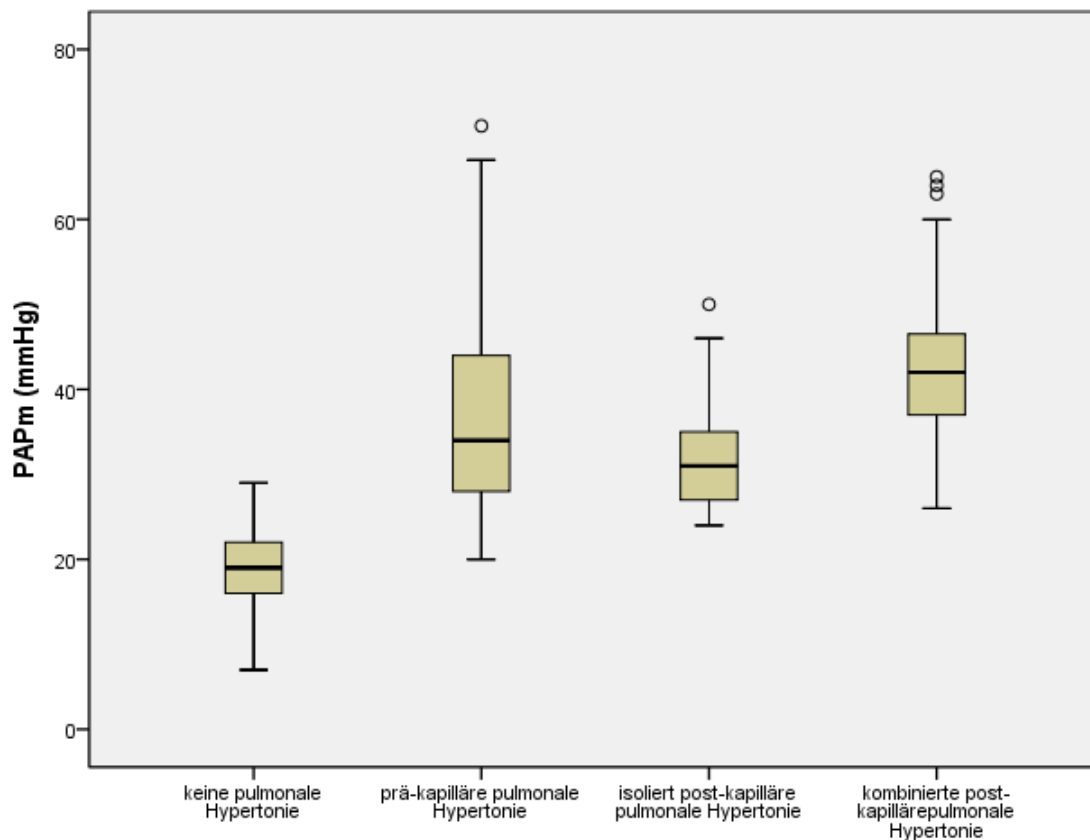


**Abbildung 15: Durchschnittlicher PAPs je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Die präkapilläre Komponente scheint maßgeblichen Einfluss zu nehmen.



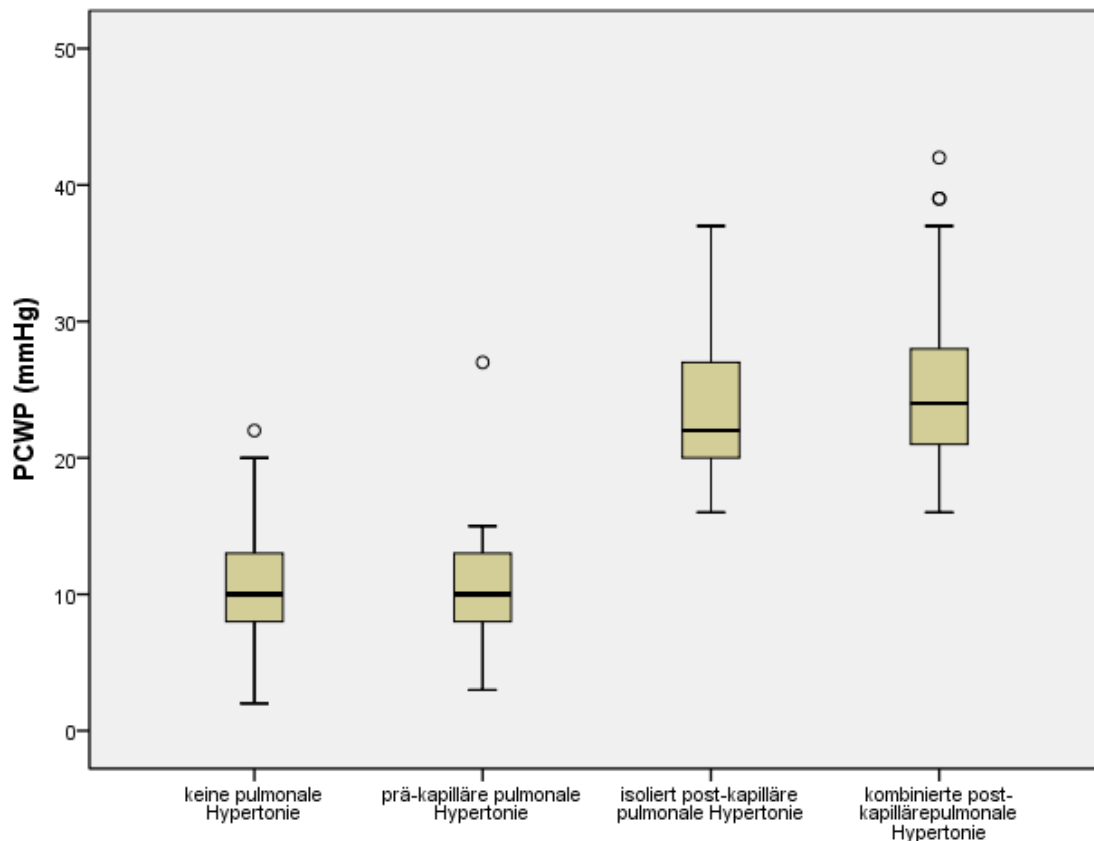
**Abbildung 16: Durchschnittlicher PAPd je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Die präkapilläre Komponente scheint maßgeblichen Einfluss zu nehmen.

Abbildung 17 zeigt, dass die PAPm Mediane bei den Patienten ohne PH bei 19 mmHg, bei der präkapillären PH bei 34 mmHg, bei der Ipc-PH bei 31 mmHg und bei der Cpc-PH bei 42 mmHg liegen.



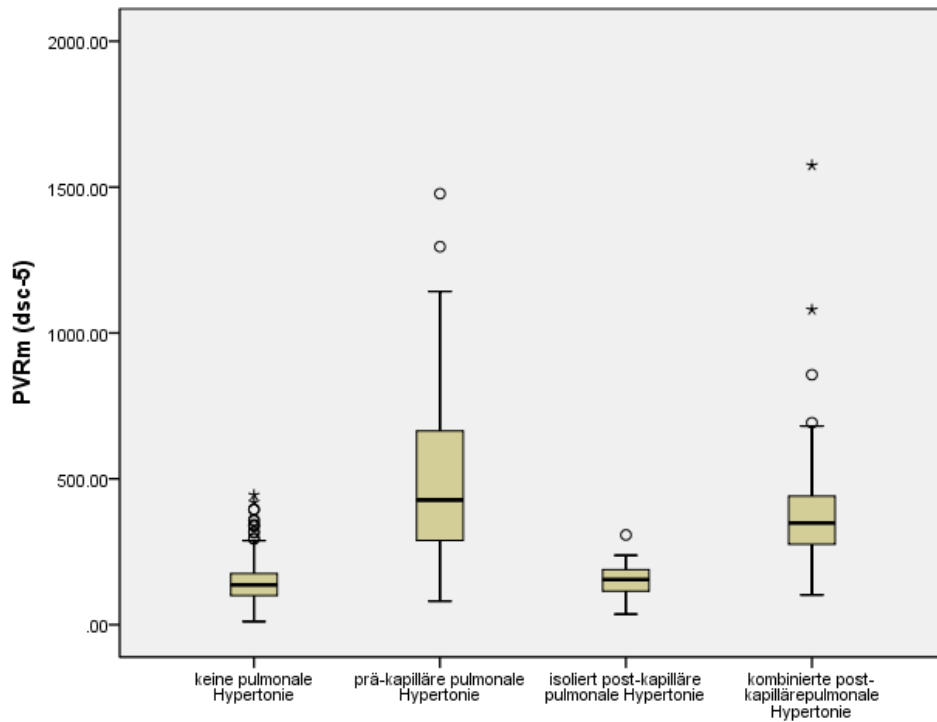
**Abbildung 17: Durchschnittlicher PAPm je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Der PAPm scheint in der Cpc-PH Gruppe am höchsten zu sein.

Abbildung 18 stellt den, für die Klassifikation relevanten, Wert PAWP dar. Definitionsgemäß lagen die PAWP-Werte mit einem Median von 10 mmHg in den Gruppen ohne PH und präkapillärer PH im Normbereich. Dagegen lagen die Mediane der Ipc-PH und Cpc-PH bei 22 mmHg und bei 24 mmHg und damit wie erwartet im pathologischen Bereich.

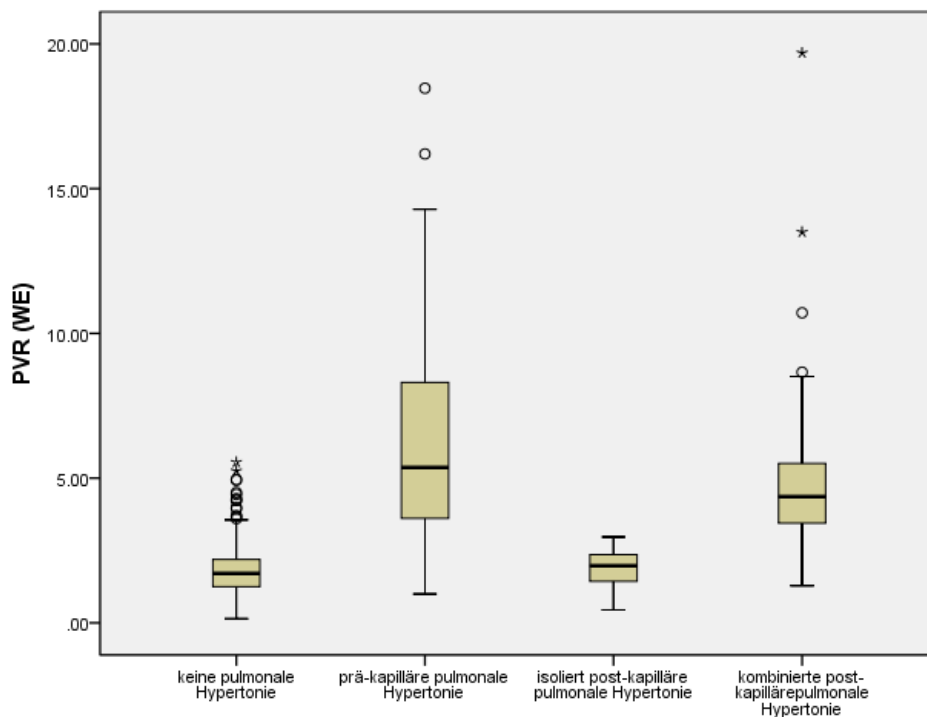


**Abbildung 18: Durchschnittlicher PAWP je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Wie zu erwarten ist der PAWP entsprechend der Definition nur bei den postkapillären PHs erhöht.

Zur Unterscheidung der Unterarten der postkapillären PH anhand der neuen Klassifikation von 2022 wird der PVR hinzugezogen. Dieser Median liegt bei der Gruppe ohne PH bei 1,71 im Normbereich WE ( $136,5 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$  (dsc-5)), bei der präkapillären PH-Gruppe im Mittel bei 5,37 WE ( $427,62 \text{ dsc-5}$ ) im stark pathologischen Bereich, bei der Ipc-PH bei 1,97 WE ( $155,13 \text{ dsc-5}$ ) und bei der Cpc-PH bei 4,36 WE ( $348,63 \text{ dsc-5}$ ) ( $p < 0,0005$ ). Dies ist abgebildet in den Abbildungen 19 und 20.

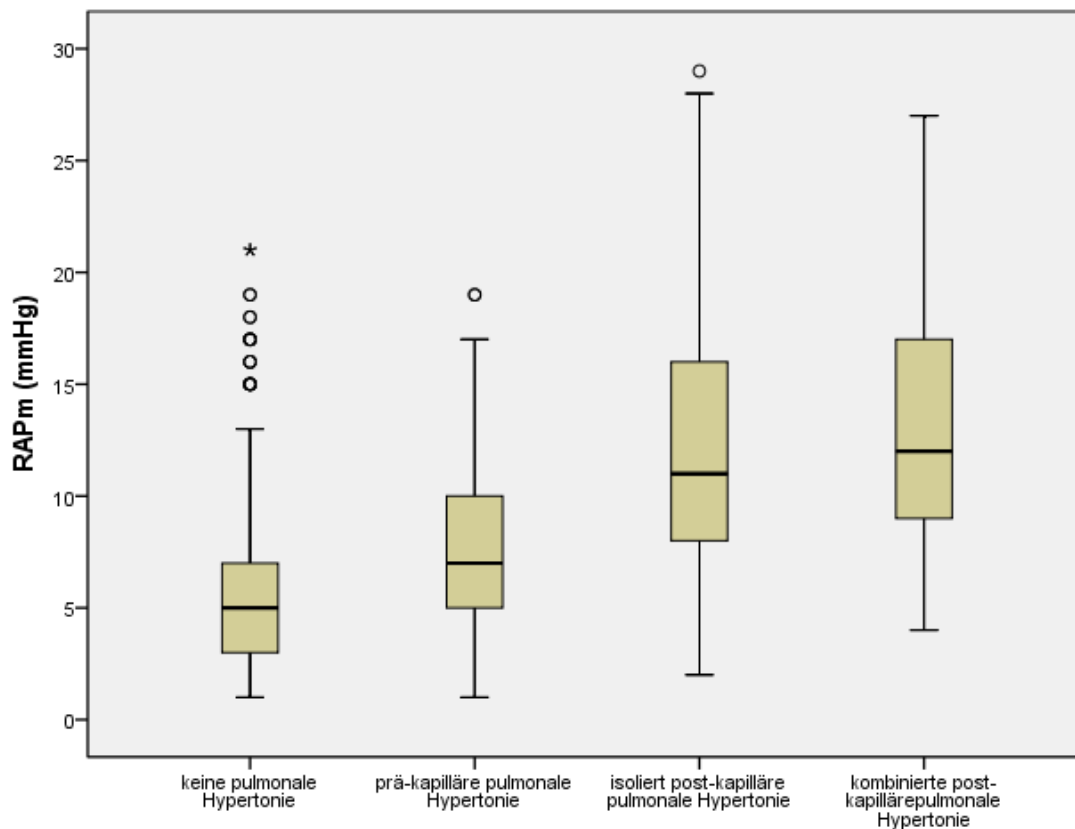


**Abbildung 19: Durchschnittlicher PVRm (dsc-5) je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Die präkapilläre Komponente ist auch hier passend zur Leitlinien Definition in den entsprechenden Gruppen erhöht.



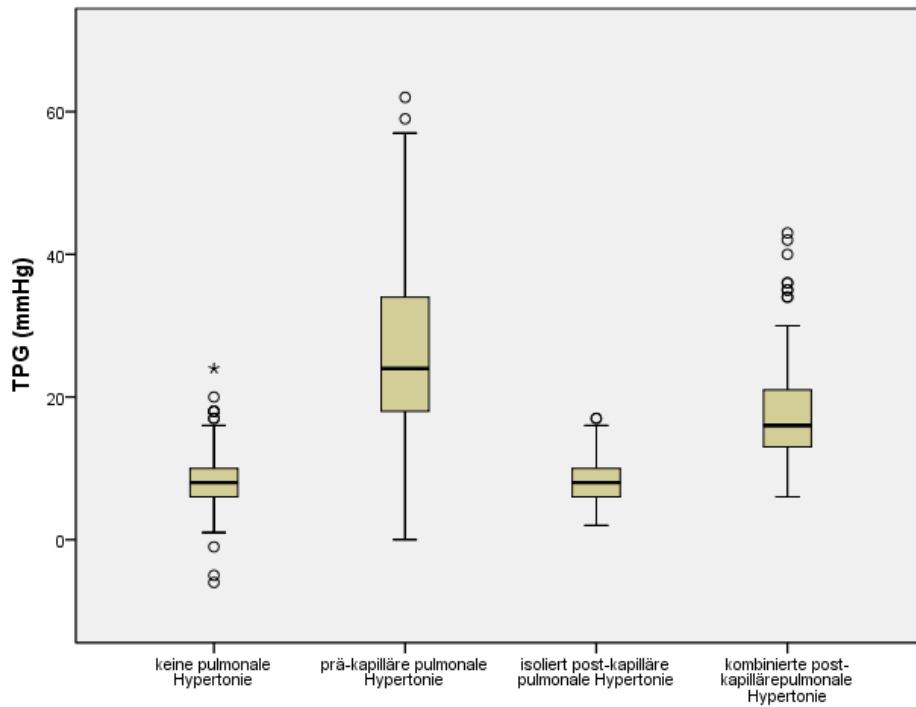
**Abbildung 20: Durchschnittlicher PVRm (WE) je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Die präkapilläre Komponente ist auch hier passend zur Leitlinien Definition in den entsprechenden Gruppen erhöht.

In Abbildung 21 ist der rechte Vorhofdruck je nach Form der PH dargestellt. Dabei liegen die RAPm Mediane bei Patienten ohne PH bei 5 mmHg im Normbereich, bei präkapillärer PH bei 7 mmHg im Grenzbereich und bei der Ipc-PH bei 11 mmHg und bei der Cpc-PH bei 12 mmHg im pathologischen Bereich ( $p < 0,0005$ ).

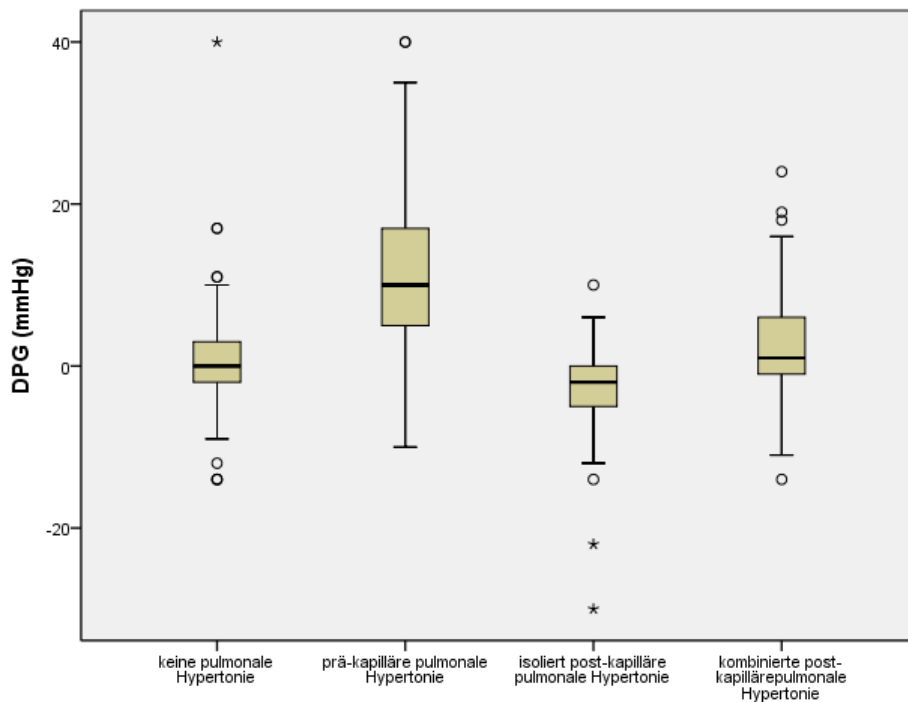


**Abbildung 21: Durchschnittlicher RAPm je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Der RAPm steigt von der gesunden Patientengruppe zur präkapillärer PH hin an und ist am höchsten in den postkapillären PHs, insbesondere in der Cpc-PH Gruppe.

In den Abbildungen 22 und 23 sind die durchschnittlichen TPG und DPG-Werte in den verschiedenen Arten der PH dargestellt. Die Änderungen in den Werten DPG und TPG-Parametern sind statistisch signifikant ( $p < 0,0005$ ). Patienten ohne PH weisen einen mittleren TPG-Wert von 8 mmHg und einen mittleren DPG-Wert von 0 mmHg auf. Patienten mit präkapillärer PH haben einen mittleren TPG-Wert von 24 mmHg und einen mittleren DPG-Wert von 10 mmHg. Die Ipc-PH Patienten mit mittlerem TPG von 8 mmHg und mittlerem DPG von -2 mmHg. Bei den Cpc-PH Patienten liegt ein mittlerer TPG von 8 mmHg und ein mittlerer DPG von 1 mmHg vor.

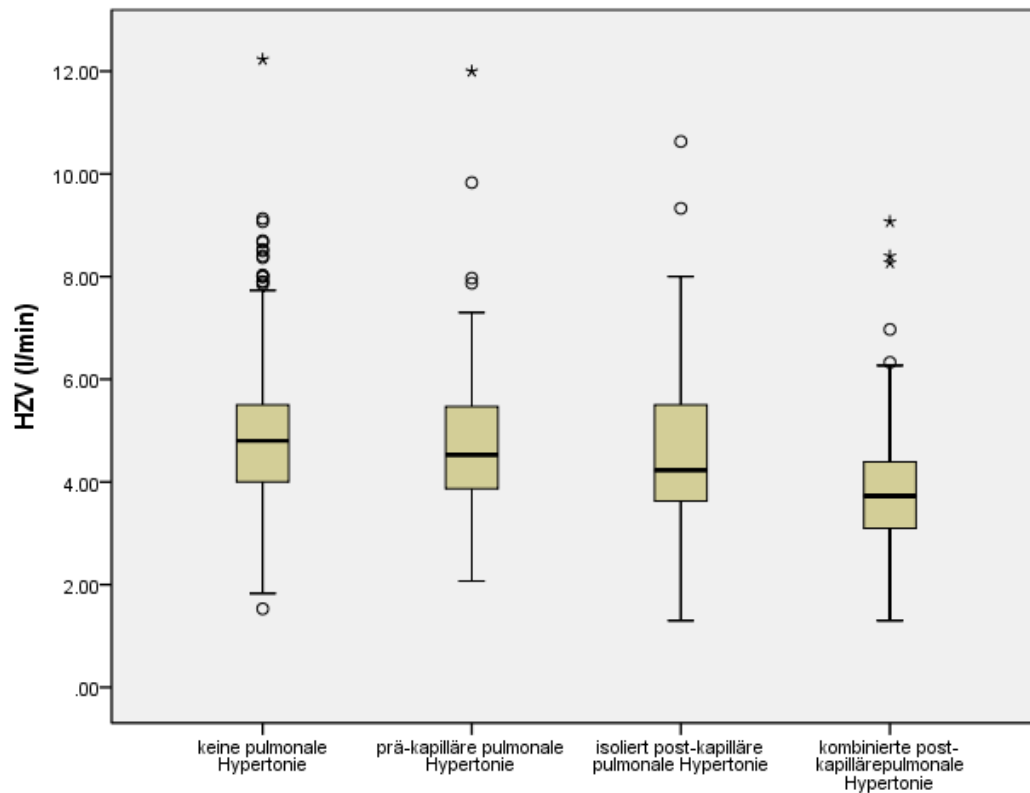


**Abbildung 22: TPG je nach Art der der pulmonalen Hypertonie.** Es zeigt sich die Abhängigkeit von PAWP vor allem in der Ipc-PH Gruppe.

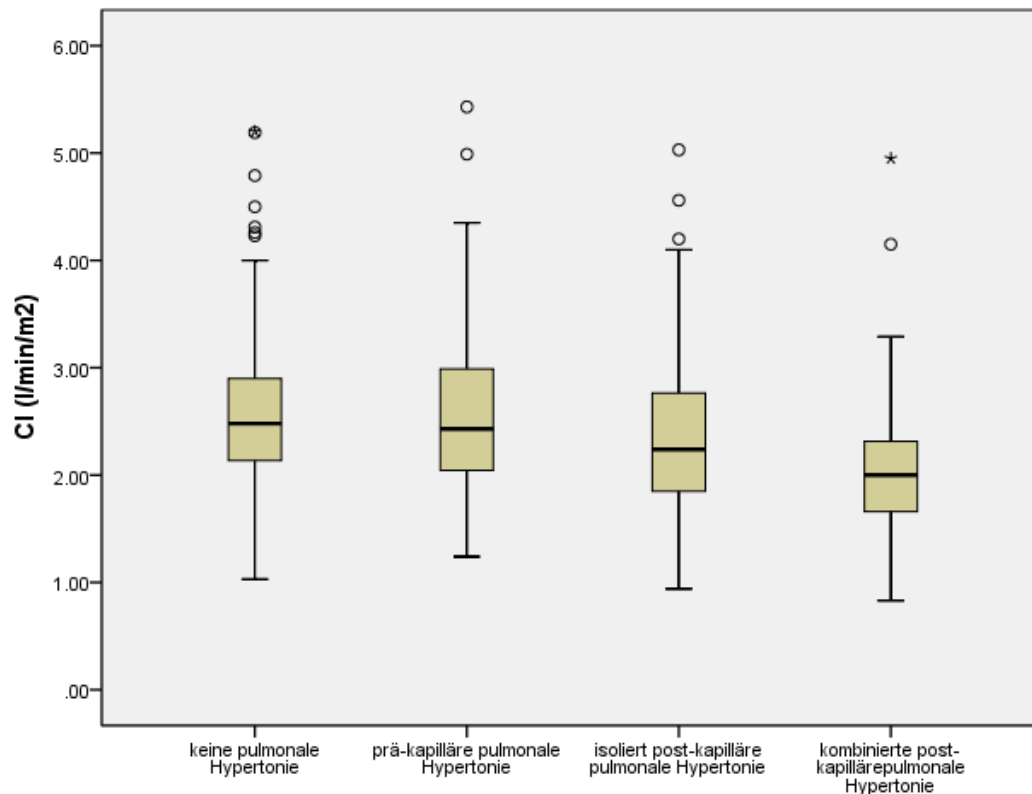


**Abbildung 23: DPG je nach Art der der pulmonalen Hypertonie.** DPG ist in der alten Definition an der Einteilung in prä- oder postkapilläre PH beteiligt, was sich in den Boxplots entsprechend wiederfinden lässt.

Abbildungen 24 und 25 präsentieren das Verhalten der Herzförderleistung in den verschiedenen PH-Unterformen. HZV und CI unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,0005$ ) je nach Untergruppe. Die Mediane betragen 4,8 L/min (2,48 L/min/m<sup>2</sup>) bei Patienten ohne PH, 4,53 L/min (2,43 L/min/m<sup>2</sup>) bei der präkapillären PH, 4,23 L/min (2,24 L/min/m<sup>2</sup>) bei der Ipc-PH und 3,73 L/min (2 L/min/m<sup>2</sup>) bei der Cpc-PH.



**Abbildung 24: HZV unterscheidet sich je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Bei den postkapillären PHs zeigt sich deutlich die geringere Herzleistungsfähigkeit.



**Abbildung 25: CI unterscheidet sich je nach Art der pulmonalen Hypertonie.** Bei den postkapillären PHs zeigt sich deutlich die geringere Herzleistungsfähigkeit.

Die genannten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 5 veranschaulicht und zusammengefasst.

**Tabelle 5: Mediane und Perzentilen der klinischen Charakteristika und RHK-Messwerte je nach PH-Form.**

Variable	keine pulmonale Hypertonie	prä-kapilläre pulmonale Hypertonie	isolierte post-kapilläre pulmonale Hypertonie	kombinierte post-kapilläre pulmonale Hypertonie	p
Alter (Jahr)	65.00 (53.00–74.00)	71.00 (59.00–77.00)	67.00 (54.50–75.00)	70.00 (58.00–77.00)	0.001
Belastung(Watt)	50.00 (25.00–75.00)	25.00 (25.00–50.00)	25.00 (25.00–50.00)	25.00 (25.00–25.00)	< 0.0005
HF (bpm/min)	73.00 (54.00–82.00)	79.00 (69.00–88.00)	72.00 (67.00–82.00)	73.00 (66.00–82.50)	< 0.0005
RRs (mm Hg)	124.0 (110.0-138.50)	120.0 (107.0-134.0)	116.0 (101.0-134.0)	118.0 (107.0-136.0)	0.004
RRd (mm Hg)	71.0	70.0	67.0	71.0	0.003

	(63.0-79.0)	(64.0-79.0)	(61.0-75.0)	(64.0-79.5)	
RRm (mm Hg)	91.0 (82.0-100.0)	89.0 (79.0-99.0)	85.0 (75.0-95.0)	90.0 (82.0-98.0)	0.002
EF (%)	55.0 (40.0 – 60.0)	55.0 (55.0 – 60.0)	30.0 (20.0 – 55.0)	30.0 (20.0 – 55.0)	< 0.0005
RAPm (mm Hg)	5.00 (3.00-7.00)	7.00 (5.00-10.00)	11.00 (8.00-16.00)	12.00 (9.00-17.00)	< 0.0005
PAPs (mm Hg)	31.00 (26.00-34.00)	56.00 (47.00-78.00)	47.00 (42.00-55.00)	65.00 (55.00-75.00)	< 0.0005
PAPd (mm Hg)	11.00 (8.00-13.00)	21.00 (17.00-26.00)	21.00 (17.00-24.00)	27.00 (23.00-32.00)	< 0.0005
PAPm (mm Hg)	19.00 (16.00-22.00)	34.00 (28.00-44.00)	31.00 (27.00-35.00)	42.00 (37.00-46.50)	< 0.0005
PAWP (mm Hg)	10.00 (8.00-13.00)	10.00 (8.00-13.00)	22.00 (20.00-27.00)	24.00 (21.00-28.00)	< 0.0005
HZV (mm Hg)	4.80 (4.00-5.509)	4.53 (3.87-5.47)	4.23 (3.63-5.50)	3.73 (3.10-4.39)	< 0.0005
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2.48 (2.13-2.90)	2.43 (2.04-2.99)	2.24 (1.85-2.76)	2.00 (1.66-2.31)	< 0.0005
PVRm (dsc-5)	136.5 (99.8-175.2)	427.6 (288.9-664.1)	155.1 (114.7-188.6)	348.6 (275.4-440.9)	< 0.0005
PVR (WE)	1.71 (1.25-2.19)	5.37 (3.61-8.30)	1.97 (1.43-2.36)	4.36 (3.44-5.51)	< 0.0005
TPG (mm Hg)	8.00 (6.00-10.00)	24.00 (18.00-34.00)	8.00 (6.00-10.00)	16.00 (13.00-21.00)	< 0.0005
DPG (mm Hg)	0.00 (-2.00-3.00)	10.00 (5.00-17.00)	-2.00 (-5.00-0.00)	1.00 (-1.00-6.00)	< 0.0005

### 3.5. Stresstests bei pulmonaler Hypertonie

Bei einem Teil der Patienten wurden während der RHK-Untersuchung Messungen unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Bei 851 Patienten wurden Messungen in Ruhe durchgeführt (Messung 0), bei 197 wurde neben der Ruhemessung auch eine Messung nach Medikation durchgeführt, entweder nach Nitroglycerin-Gabe, Iloprost-Inhalation oder Sildenafil Gabe. Bei 464 wurde neben der Ruhemessung auch eine Messung unter ergometrischer Maximalbelastung durchgeführt, bei der in 25 Watt Schritten bis zu Erschöpfungserscheinungen des Patienten die Leistung gesteigert wurde.

### 3.5.1. Auswirkungen auf Vasoreagibilität

Im Vergleich dieser beiden Messreihen (Messung 0 und 1) sollten die Auswirkungen von verschiedenen Medikamenten untersucht werden. Zudem wurde beobachtet, ob die Anwendung eines der drei oben beschriebenen Medikamente eine Veränderung/Verbesserung der hämodynamischen Werte bewirkt. Dabei wurde zunächst vernachlässigt, um welches Medikament (Nitroglycerin, Iloprost oder Sildenafil) es sich handelt. Auf die Frage der einzelnen Wirkung soll danach eingegangen werden. Nach verworfener Annahme der Normalverteilung und im daraufhin angewendeten *Friedmans*-Test zeigt sich, dass sich die meisten Werte signifikant verändert bzw. verbessert haben ( $p < 0,0005$ ). Nicht bei allen 197 Patienten konnte jeder Wert gemessen werden bzw. wurde jeder Wert dokumentiert. Die Anzahl ist tabellarisch dargestellt in Tabelle 5. So zum Beispiel RRs und RRd, die von 121 und 90 mmHg auf 117 und 86 mmHg sanken (RRd  $p = 0,025$ ). RAPm fiel von 11 mmHg auf 9 mmHg. ( $p < 0,0005$ ). PAPs, PAPd und PAPm sanken von 60, 24 und 39 mmHg auf 51, 18 und 32 mmHg. PAWP sank von 23 mmHg auf 18 mmHg. PVR sank von 3,48 WE (187,5 dsc-5) auf 2,3 WE (183,7 dsc-5). TPG sank von 14 mmHg auf 11 mmHg und DPG von 1 mmHg auf 0 mmHg. HF fiel von 73 auf 72 Schläge pro Minute ( $p = 0,025$ ). HZV und CI stiegen von jeweils 4,1 L/min und 2,12 L/min/m<sup>2</sup> auf 4,5 L/min und 2,26 L/min/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0005$ ). Dies ist veranschaulicht in der folgenden Tabelle 6.

**Tabelle 6: Messwerte in Ruhe im direkten Vergleich mit Messwerten nach Medikamentengabe (unabhängig davon, welches der drei Medikamente).**

Variable	Anzahl (n)	Messung 0	Messung 1	p
HF (bpm/min)	197	73.00 (65.00– 83.00)	72.00 (64.00–79.00)	0.025
RRs (mm Hg)	197	121.00 (110.00-140.00)	116.00 (105.00-136.50)	< 0.0005
RRd (mm Hg)	197	71.00 (64.00-79.00)	69.00 (63.00-75.50)	0.025
RRm (mm Hg)	197	90.00 (82.00-102.00)	86.00 (78.00-97.00)	< 0.0005
RAPm (mm Hg)	164	7.00 (5.00-12.00)	9.00 (5.00-12.00)	< 0.0005
PAPs (mm Hg)	195	60.00 (49.00-73.00)	51.00 (38.00-63.00)	< 0.0005
PAPd (mm Hg)	195	24.00 (20.00-29.00)	18.00 (15.00-24.00)	< 0.0005
PAPm (mm Hg)	197	39.00 (31.00-45.00)	32.00 (24.00-39.00)	< 0.0005
PAWP (mm Hg)	197	23.00 (18.00-28.50)	18.00 (13.00-24.00)	< 0.0005

HZV (mm Hg)	185	4.10 (3.47-4.88)	4.50 (3.70-5.34)	< 0.0005
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	185	2.12 (1.85-2.55)	2.26 (1.96-2.72)	< 0.0005
PVRm (dsc-5)	180	278.4 (187.5-378.6)	183.7 (134.4-290.0)	< 0.0005
PVR (WE)	180	3.48 (2.34-4.73)	2.30 (1.67-3.63)	< 0.0005
TPG (mm Hg)	197	14.00 (10.00-19.50)	11.00 (7.00-15.50)	< 0.0005
DPG (mm Hg)	196	1.00 (-2.00-4.00)	0.00 (-3.00-3.75)	< 0.0005

Bei erweiterter Analyse wurden die einzelnen Parameter betrachtet und bewertet, unter welcher der drei Medikamente die Werte sich am stärksten verändern bzw. verbessern unabhängig der Art der PH. Dabei wurde herausgearbeitet welches Medikament, welchen den in diesem Fall signifikanten Parameter am stärksten beeinflusst hat.

Die HF sank unter Iloprost am stärksten ab um etwa 3 Schläge pro Minute ( $p=0,041$ ). Der RAPm, der PAPm und der PAWP sanken am stärksten unter der Anwendung von Nitroglycerin ( $p<0,0005$ ) und zwar durchschnittlich um 3 mmHg bei RAPm, 7 mmHg beim PAPm und 5 mmHg beim PAWP. Es fielen RRs ( $p=0,022$ ) und RRd ( $p=0,012$ ) am stärksten unter Sildenafil um durchschnittlich etwa 13 mmHg beim RRs und um durchschnittlich etwa 9 mmHg beim RRd ab. Das HZV stieg unter Nitroglycerin Gabe am stärksten um 0,43 l/min an, jedoch entsprach dies keiner signifikanten Änderung ( $p=0,339$ ). Der Vergleich der beiden Messreihen ist in der folgenden Tabelle 7 veranschaulicht.

**Tabelle 7: Relevante Auswirkungen von Nitroglycerin, Iloprost und Sildenafil auf gemessene RHK Parameter.**

	Nitroglycerin	Iloprost	Sildenafil	p
HF1 – HF0	0.00 (-6.00 – 4.00)	-3.00 (-7.00 – 0.00)	-1.00 (-6.00 – 0.00)	0.041
RRs1 – RRs0	-5.00 (-15.00 – 5.00)	-2.00 (-11.00 – 4.50)	-13.00 (-19.00 – (-4))	0.022
RRd1 – RRd0	-1.00 (-8.00 – 5.00)	-2.00 (-11.00 – 3.00)	-9.00 (-12.00 – (-2))	0.012
RAPm1 – RAPm0	-3.00 (-5.00 – (-2))	-1.00 (-2.00 – 0.00)	-1.00 (-3.00 – 1.00)	< 0,0005
PAPm1 – PAPm0	-7.00 (-11.00 – (-5.00))	-4.00 (-7.00 – (-2.00))	-5.00 (-7.00 – (-2.00))	< 0,0005
PAWP1 – PAWP0	-5.00 (-9.00 – (-3.00))	2.00 (-0.50 – 4.00)	-1.00 (-2.00 – 1.00)	< 0,0005
HZV1 – HZV0	0.21 (0.10 – 0.70)	0.43 (0.15 – 0.78)	0.13 (-0.07 – 0.78)	0.339

### **3.5.1.1. Nitroglycerin**

In den Testungen mit den einzelnen Medikamenten wurde nun nicht nur beobachtet, welches Medikament welchen Parameter beeinflusst, sondern auch, ob ein Medikament je nach Art der PH (präkapillär oder postkapillär) unterschiedlich auf einen Parameter wirkt bei der präkapillären PH oder postkapillären PH wirkt. Dabei konnten lagen bei 184 der 197 Patienten aus Messung 1 alle notwendigen Parameter zur Einteilung in die prä- bzw. postkapilläre PH vor. Bei 122 der 197 Patienten aus Messung wurde Nitroglycerin angewendet und es konnte die Einteilung in die prä- bzw. postkapilläre PH erfolgen. Es konnte hier ein signifikanter Unterschied ( $p=0,011$ ) in der Wirkung von Nitroglycerin im Parameter TPG festgestellt werden. Bei der präkapillären PH reduziert Nitroglycerin TPG um durchschnittlich 5 mmHg und bei der postkapillären PH reduziert Nitroglycerin TPG um durchschnittlich 2 mmHg.

### **3.5.1.2. Iloprost**

Bei 35 der 197 Patienten aus Messung 1 wurde Iloprost angewendet und es konnte eine Einteilung in die prä- bzw. postkapilläre PH erfolgen. Bei der Anwendung von Iloprost konnte ein signifikanter Unterschied ( $p<0,0005$ ) zwischen prä- und postkapillärer PH und dem Parameter PAWP beobachtet werden. Während Iloprost PAWP bei der präkapillären PH im Durchschnitt nicht verändert, stieg der PAWP bei der postkapillären PH ungünstig um durchschnittlich 4 mmHg an. Außerdem reduziert sich der TPG bei der präkapillären PH um 4 mmHg im Durchschnitt und bei der postkapillären PH um 8 mmHg im Durchschnitt ( $p=0,014$ ). Ebenfalls signifikant ( $p=0,002$ ) ist die unterschiedliche Wirkung auf DPG, welcher sich bei präkapillären PH und Iloprost durchschnittlich um 5 mmHg reduziert und bei der postkapillären PH mit Iloprost um 8 mmHg im Durchschnitt.

### **3.5.1.3. Sildenafil**

Bei 27 der 197 Patienten aus Messung 1 wurde Sildenafil angewendet und es konnte die Einteilung in die prä- bzw. postkapilläre PH erfolgen. Bei der Sildenafil Gabe konnte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,002$ ) im Wert des mittleren Blutdrucks festgestellt werden. Bei der präkapillären PH reduziert Sildenafil RRm um 19,5 mmHg und bei der postkapillären PH um etwa 7 mmHg. Das HZV verringert sich nach Sildenafil Gabe bei der

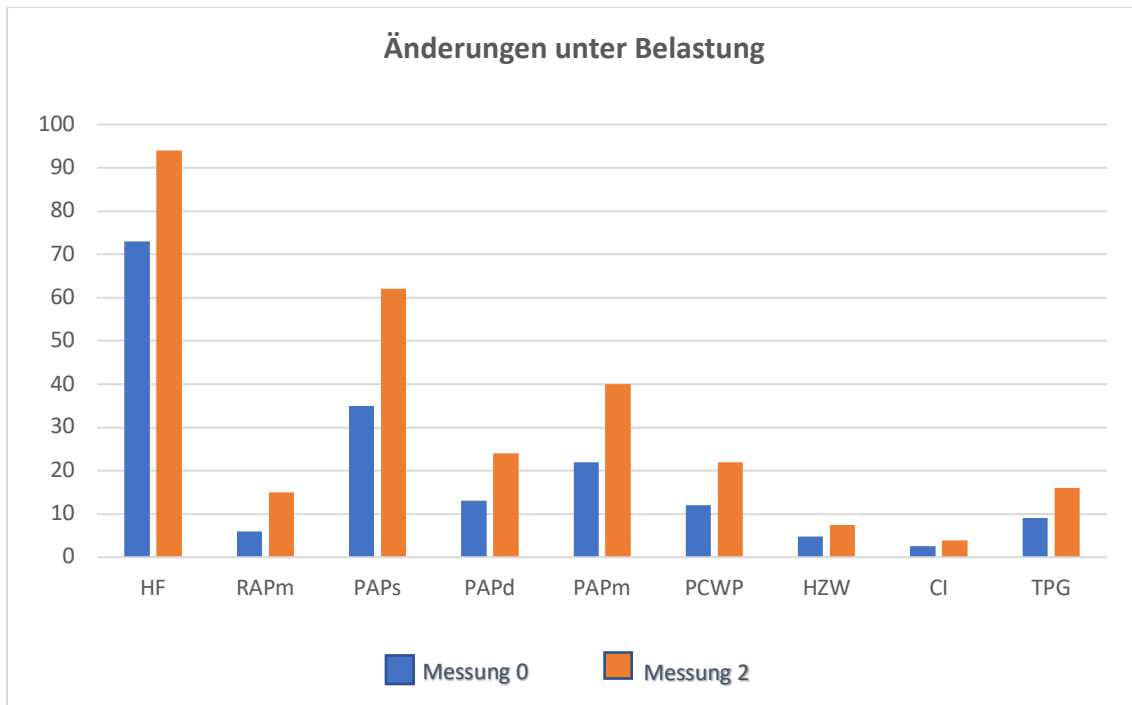
präkapillären PH um 0,19 L/min und erhöht sich bei der postkapillären PH um 0,36 L/min ( $p=0,026$ ). Die letzten Unterpunkte sind veranschaulicht in der folgenden Tabelle 8.

**Tabelle 8: Relevante Auswirkungen von Nitroglycerin, Iloprost und Sildenafil auf gemessene RHK-Parameter je nach Form der PH.**

Medikation	Änderungen	prä-kapilläre PH	post-kapilläre PH	p
Nitroglycerin		n = 10	n = 112	
	TPG1 – TPG0	-5.00 (-11.00 – (-3.00))	-2.00 (-4.50 – 0.00)	0.011
Iloprost		n = 18	n = 17	
	PAWP1 – PAWP0	0.00 (-3.00 – 1.00)	4.00 (2.00 – 6.00)	<0.0005
	TPG1 – TPG0	-4.00 (-8.00 – (-1.00))	-8.00 (-12.00 – (-6.00))	0.014
	DPG1 – DPG0	-5.00 (-7.00 – 0.00)	-8.00 (-9.00 – (-6.00))	0.002
Sildenafil		n = 4	n = 23	
	RRm1 – RRm0	-19.50 (-29.50 – (-17.00))	-7.00 (-11.00 – (-3.00))	0.002
	HZV1 – HZV0	-0.19 (-0.55 – 0.06)	0.36 (-0.03 – 0.84)	0.026

### 3.5.2. Belastungshämodynamik

Im Vergleich dieser beiden Messreihen (Messung 0 und 2) sollte betrachtet werden, wie sich die hämodynamischen Werte verändern, wenn die Patienten ergometrischer Belastung ausgesetzt werden, unabhängig der Unterart der PH. Alle Parameter, außer DPG zeigten unter Belastung einen signifikanten Unterschied ( $p<0,0005$ ) in den Messwerten. Nicht bei allen dieser 464 Patienten konnte jeder Wert gemessen werden bzw. wurde jeder Wert dokumentiert. Die Anzahl ist tabellarisch dargestellt in Tabelle 9. Der HF-Mittelwert stieg von 73 auf 94 Schläge pro Minute. Die Mittelwerte der Blutdrücke RRs und RRd stiegen von gemittelt 125 und 92 auf 145 und 103 mmHg. Der RAPm von 6 auf 14 mmHg, die PAPs, PAPd und PAPm von gemittelt 35, 13 und 22 auf 62, 24 und 40 mmHg und der PAWP stieg im Mittel von 12 auf 22 mmHg. HZV und CI stiegen von 4,83 L/min (2,52 L/min/m<sup>2</sup>) auf 7,4 L/min (3,93 L/min/m<sup>2</sup>) und TPG von 9 auf 16 mmHg. Der DPG blieb bei einem Mittelwert von 1 mmHg ( $p=0,585$ ). Die wichtigsten Parameter sind graphisch dargestellt in Abbildung 26.



**Abbildung 26: RHK-Parameter in Ruhe (Messung 0) Im Vergleich mit den Parametern, die unter Belastung (Messung 2) gemessen wurden.** Die Steigerung aller Werte unter Ergometrie ist deutlich zu sehen.

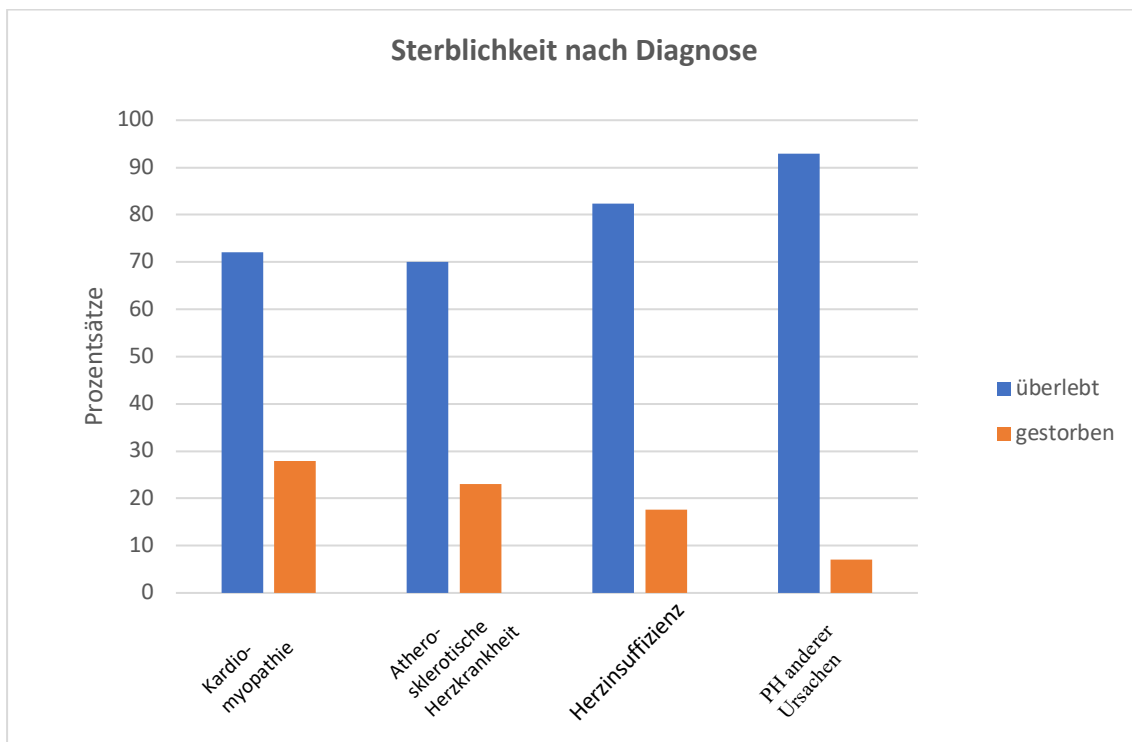
In der folgenden Tabelle 9 wurde der Vergleich der beiden Messreihen veranschaulicht.

**Tabelle 9: Vergleich der Messung in Ruhe mit der Messung unter Belastung**

Variable	Anzahl (n)	Messung 0	Messung 2	p
HF (bpm/min)	464	73.00 (64.00 – 82.00)	94.00 (81.00 – 107.00)	< 0.0005
RRs (mm Hg)	464	125.00 (111.00 – 141.00)	145.00 (119.25 – 165.75)	< 0.0005
RRd (mm Hg)	464	72.00 (64.00 – 80.00)	77.00 (69.25 – 89.00)	< 0.0005
RRm (mm Hg)	464	92.00 (82.25 – 102.75)	103.00 (88.00 – 115.00)	< 0.0005
RAPm (mm Hg)	361	6.00 (4.00 – 9.00)	14.00 (9.00 – 20.00)	< 0.0005
PAPs (mm Hg)	465	35.00 (29.00 – 46.00)	62.00 (50.00 – 73.00)	< 0.0005
PAPd (mm Hg)	465	13.00 (10.00 – 18.00)	24.00 (19.00 – 30.00)	< 0.0005
PAPm (mm Hg)	463	22.00 (18.00 – 29.00)	40.00 (33.00 – 47.00)	< 0.0005
PAWP (mm Hg)	453	12.00 (8.00 – 16.00)	22.00 (15.50 – 29.50)	< 0.0005
HZV (mm Hg)	436	4.83 (4.00 – 5.66)	7.40 (5.62 – 9.60)	< 0.0005
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	436	2,52 (2.12 – 2.93)	3.93 (3.00 – 5.01)	< 0.0005
TPG (mm Hg)	455	9.00 (7.00 – 14.00)	16.00 (11.00 – 23.00)	< 0.0005
DPG (mm Hg)	452	1.00 (-2.00 – 4.00)	1.00 (-3.00 – 5.00)	0.585

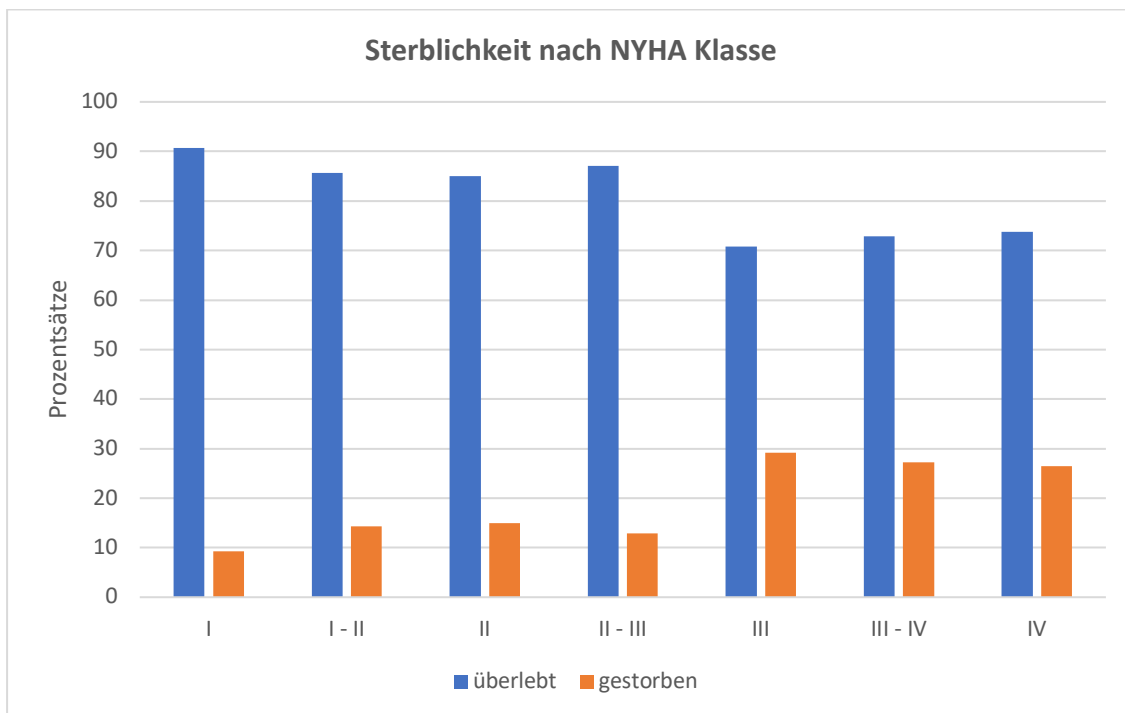
### 3.6. Sterblichkeit

Bei der Sterblichkeit sollte untersucht werden, von welchen der erhobenen Parameter diese abhängig ist. Sowohl die hämodynamischen Parameter und die echokardiografischen Befunde wurden hierbei analysiert. Bei 859 aller Patienten konnte nach 10 Jahren festgestellt werden, ob die Patienten verstorben waren oder überlebt haben. Bei den restlichen Patienten gab es keine Auskunft. Der Sterblichkeitsprozentsatz der untersuchten Patienten beträgt 22,8%. Dabei ist der Sterblichkeitsprozentsatz bei Männern höher (35,9 %) als bei Frauen (18,4 %) und somit signifikant unterschiedlich ( $p=0,01$ ). Die Sterblichkeit zeigte bei den restlichen 851 Patienten, die untersucht wurden, Abhängigkeit von der Diagnose bzw. Grunderkrankung ( $p<0,0005$ ). Patienten mit der Diagnose „Kardiomyopathie“ zeigen dabei den höchsten Sterblichkeitsprozentsatz von 27,9 %, gefolgt von den Patienten mit „atherosklerotischer Herzkrankheit“ mit 23 %, die Patienten mit „Herzinsuffizienz infolge Klappenerkrankungen“ 17,6 % und die Patienten mit „PH anderer Ursachen“ 7,1 %. Die folgende Abbildung 27 zeigt ebendiese Aufteilung.



**Abbildung 27: Sterblichkeit in den verschiedenen Diagnosegruppen.** Die Gruppe PH anderer Ursachen mit vor allem präkapillären PH-Patienten hat die niedrigste Sterblichkeit. In der Gruppe der Kardiomyopathie sterben die meisten Patienten.

Entsprechend der alten Klassifikation lagen, je nach Art der PH, auch signifikante Unterschiede ( $p < 0,0005$ ) in den Sterblichkeitsprozentsätzen vor. Diese Einteilung wurde bei 832 der Patienten vorgenommen. Die wenigsten Patienten sterben aus der Gruppe der präkapillären Hypertonie mit 12,7 %. Aus der Ipc-PH Gruppe liegt ein Sterblichkeitsprozentsatz von 30,2 % und in der Cpc-PH Gruppe der höchste Sterblichkeitsprozentsatz von 37,1 % vor. Auch von der NYHA-Klassifikation ist die Sterblichkeit abhängig ( $p < 0,0005$ ), denn die NYHA Klassen I-II (inklusive Zwischenstufe II-III) haben die niedrigsten Sterblichkeitsprozentsätze zwischen 9,3 % und 15 % und die NYHA Klassen III-IV haben die höchsten Sterblichkeitsprozentsätze zwischen 26,4 % und 29,2 %. Dies ist in Abbildung 28 graphisch verdeutlicht.



**Abbildung 28: Sterblichkeit in den verschiedenen NYHA-Klassen.** Mit zunehmender NYHA-Klasse ist auch die Sterblichkeit zunehmend.

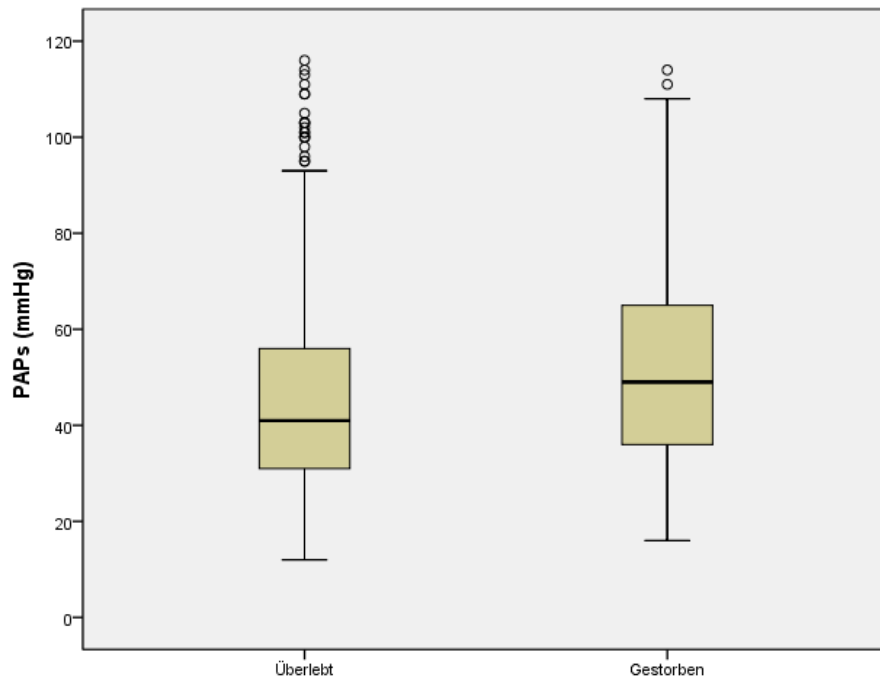
Dies spiegelt auch wider, dass die ergometrische Durchschnittsbelastung in der Gruppe der Gestorbenen mit 25 Watt niedriger ist als in der Gruppe der Überlebenden mit 50 Watt ( $p < 0,0005$ ), ebenso wie eine niedrigere EF in der Gruppe der Gestorbenen mit 25 % und 55 % in der Gruppe der Überlebende. Die folgende Tabelle 10 gibt eine Übersicht der genannten Ergebnisse.

**Tabelle 10: Sterblichkeit in Abhängigkeit der erhobenen Parameter Geschlecht, Diagnose, NYHA-Stadium und Art der PH**

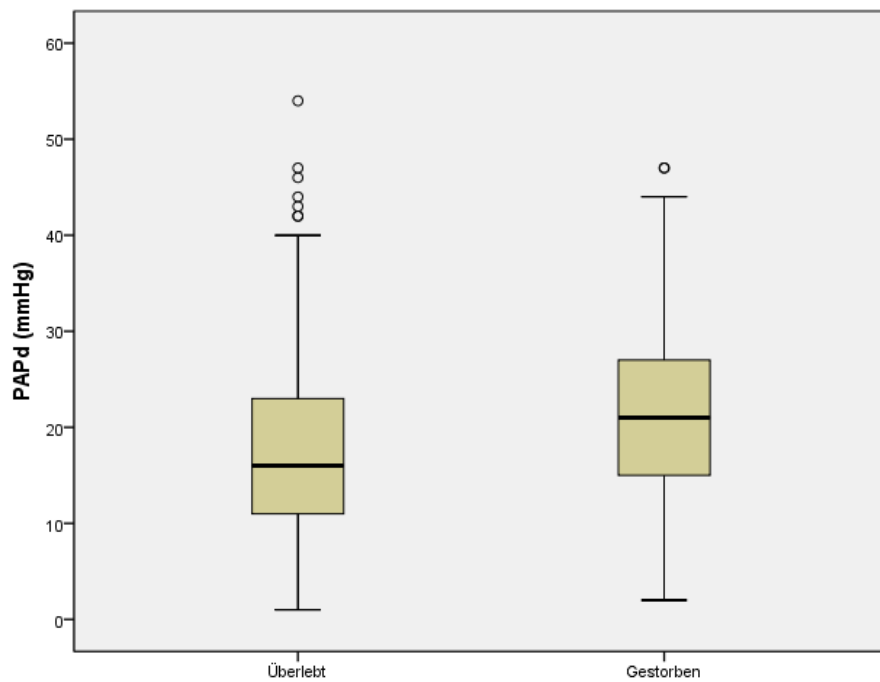
Variable	Kategorie	Überlebende n (%)	Gestorbene n (%)	p
Geschlecht (n=859)	weiblich	288 (81.6%)	65 (18.4%)	0.013
	männlich	375 (74.1%)	131 (25.9%)	< 0.0005
Diagnose (n=851)	Kardiomyopathie	292 (72.1%)	113 (27.9%)	< 0.0005
	Atherosklerotische Herzkrankheit	141 (77.0%)	42 (23.0%)	
	Herzinsuffizienz infolge Klappenerkrankungen	112 (82.4%)	24 (17.6%)	
	PH anderer Ursachen	118 (92.9%)	9 (7.1%)	
NYHA (n=851)	I	68 (90.7%)	7 (9.3%)	< 0.0005
	I-II	6 (85.7%)	1 (14.3%)	
	II	136 (85.0%)	24 (15.0%)	
	II-III	101 (87.1%)	15 (12.9)	
	III	254 (70.8%)	105 (29.2%)	
	III-IV	59 (72.8%)	22 (27.2%)	
	IV	39 (73.6%)	14 (26.4%)	
Art der pulmonalen Hypertonie (n=832)	Keine pulmonale Hypertonie	304 (84.4%)	56 (15.6%)	< 0.0005
	Prä-kapilläre pulmonale Hypertonie	124 (87.3%)	18 (12.7%)	
	Isoliert post-kapilläre pulmonale Hypertonie	125 (69.8%)	54 (30.2%)	
	Kombinierte post-kapilläre pulmonale Hypertonie	95 (62.9%)	56 (37.1%)	

Die Gruppe der Überlebenden hatte niedrigere Mediane beim Blutdruck mit 110/85 mmHg im Vergleich zu der Gruppe der Gestorbenen mit 123/90 mmHg (RRs/m p <0,0005; RRd p = 0,016). Auch bei den pulmonalarteriellen Drücken waren in der Gruppe der Überlebenden signifikant (p<0,0005) niedrigere Werte PAPs und PAPd von 41 und 16 mmHg zu finden als in der Gruppe der Gestorbenen mit 49 und 21 mmHg. Die

folgenden Angaben der Inferenzstatistik werden wieder ergänzt durch Abbildungen der deskriptiven Statistik zur Anschaulichkeit

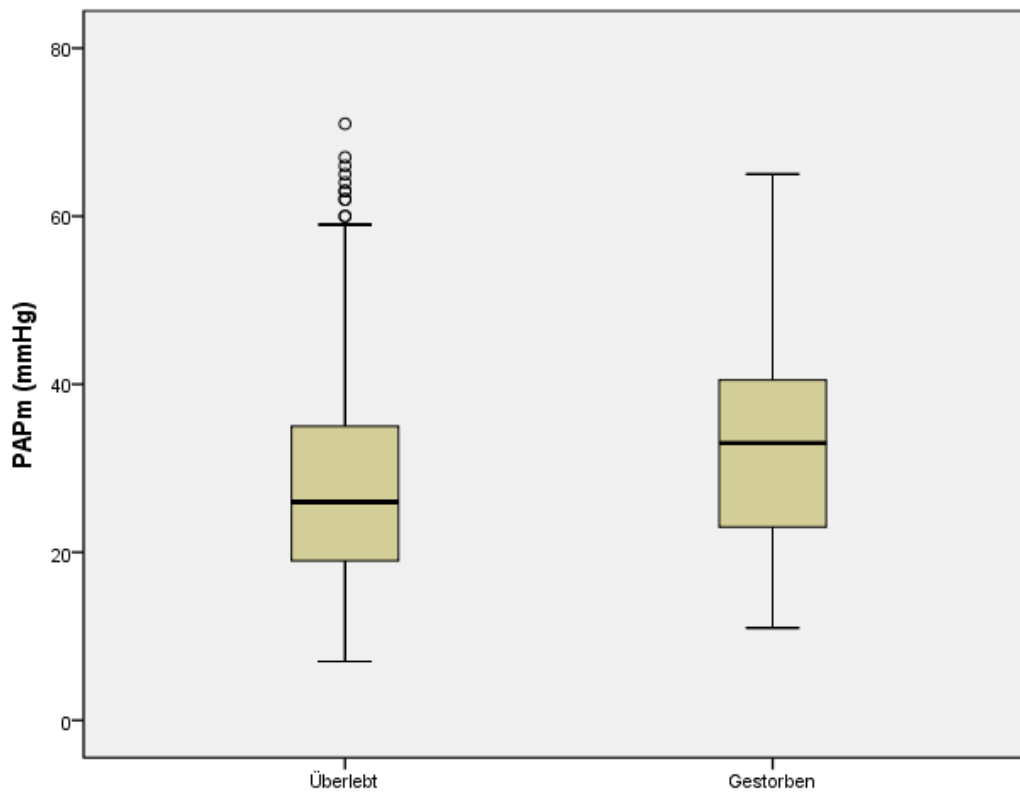


**Abbildung 29: PAPs bei Überlebenden im Vergleich zu den Gestorbenen.** Der PAPs war in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden.



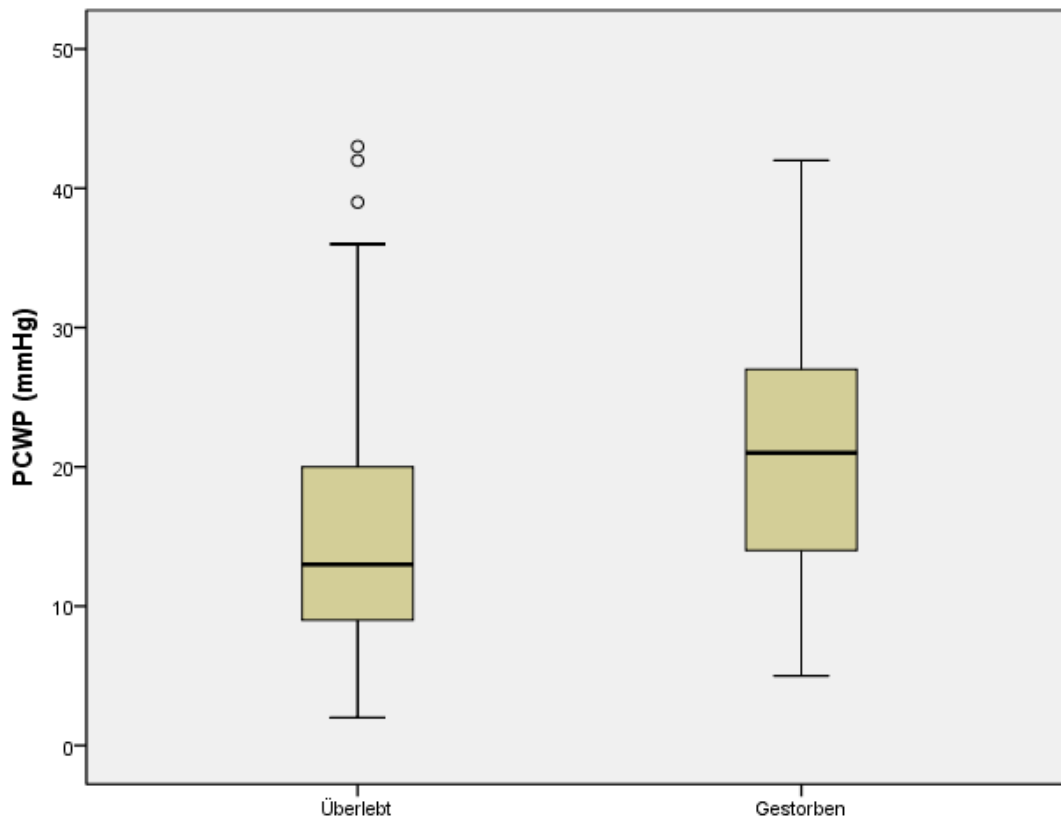
**Abbildung 30: PAPd bei Überlebenden im Vergleich zu den Gestorbenen.** Der PAPd war in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden.

Beim PAPm waren in der Gruppe der Überlebenden ebenfalls signifikant niedrigere Werte mit 26 mmHg als in der Gruppe der Gestorbenen mit 33 mmHg ( $p < 0,0005$ ).



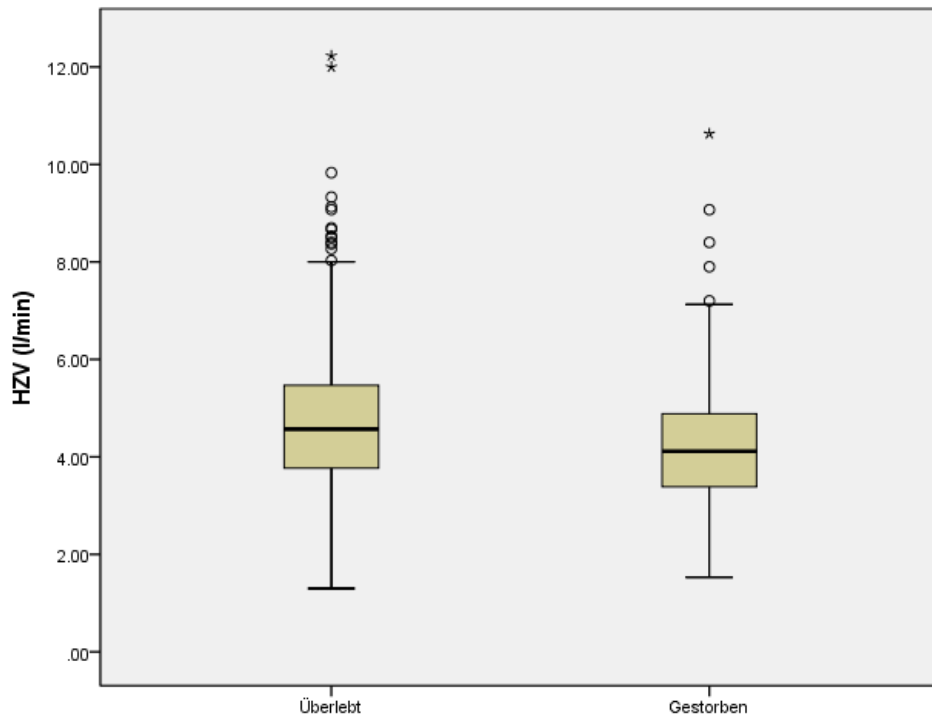
**Abbildung 31: PAPm bei Überlebenden im Vergleich zu den Gestorbenen.** Der PAPm war in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden.

Auch der PAWP ist mit 13 mmHg signifikant niedriger in der Überlebenden Gruppe als in der Gestorbenen Gruppe mit 21 mmHg ( $p < 0,0005$ ).

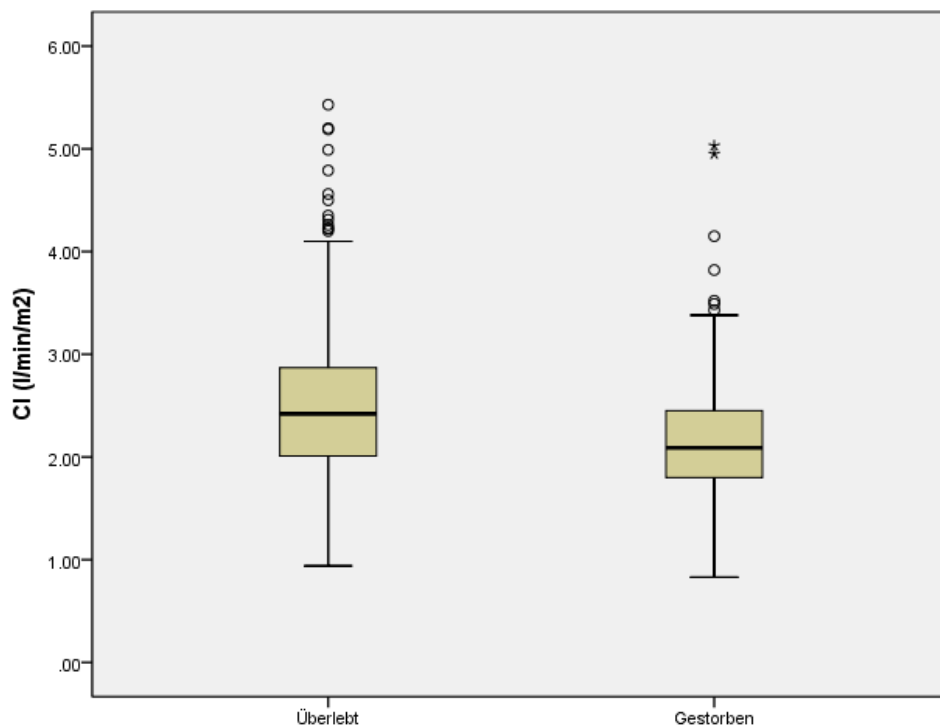


**Abbildung 32: PAWP bei Überlebenden im Vergleich zu den Gestorbenen.** Der PAWP war in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden.

Das HZV und der CI lagen signifikant höher mit 4,57 L/min (2,42 L/min/m<sup>2</sup>) in der Gruppe der Überlebenden als in der Gruppe der Gestorbenen mit 4,11 L/min (2,09 L/min/m<sup>2</sup>) (p<0,0005).



**Abbildung 33: HZV bei Überlebenden im Vergleich zu den Gestorbenen.** Das HZV war in der Gruppe der Verstorbenen signifikant niedriger als in der Gruppe der Überlebenden.



**Abbildung 34: CI bei Überlebenden im Vergleich zu den Gestorbenen.** Der CI war in der Gruppe der Verstorbenen signifikant niedriger als in der Gruppe der Überlebenden.

Alle weiteren Parameter aus dem RHK in Bezug auf die Sterblichkeit sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 11: Vergleich der gemessenen RHK-Parameter zwischen Überlebenden und den Gestorbenen**

Variable	Anzahl (n)	Überlebende n (%)	Gestorbene n (%)	p
Alter (Jahr)	851	69.00 (57.00 – 76.00)	63.50 (55.00 – 73.00)	0.009
Belastung (Watt)	463	50.00 (25.00 – 62.50)	25.00 (25.00 – 50.00)	< 0.0005
HF (bpm/min)	851	73.00 (65.00 – 83.00)	75.00 (66.00 – 87.00)	0.059
RRs (mm Hg)	851	123.00 (110.00 – 138.00)	111.00 (97.00 – 131.50)	< 0.0005
RRd (mm Hg)	851	88.00 (63.00 – 79.00)	83.50 (62.00 – 75.00)	0.016
RRm (mm Hg)	851	90.00 (81.00 – 100.00)	84.50 (75.00 – 95.00)	< 0.0005
EF (%)	837	55.00 (40.00 – 60.00)	25.00 (20.00 – 50.00)	< 0.0005
RAPm (mm Hg)	843	7.00 (4.00 – 11.00)	10.00 (5.00 – 15.00)	< 0.0005
PAPs (mm Hg)	837	41.00 (31.00 – 56.00)	49.00 (36.00 – 65.00)	< 0.0005
PAPd (mm Hg)	837	16.00 (11.00 – 23.00)	21.00 (15.00 – 27.00)	< 0.0005
PAPm (mm Hg)	851	26.00 (19.00 – 35.00)	33.00 (23.00 – 40.50)	< 0.0005
PAWP (mm Hg)	840	13.00 (9.00 – 20.00)	21.00 (14.00 – 27.00)	< 0.0005
HZV (mm Hg)	833	4.57 (3.77 – 5.47)	4.11 (3.38 – 4.88)	< 0.0005
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	833	2.42 (2.01 – 2.87)	2.09 (1.80 – 2.45)	< 0.0005
PVRm (dsc-5)	823	178.9 (123.8 – 294.53)	195.9 (129.9 – 331.54)	0.238
PVR (WE)	823	2.24 (1.55 – 3.67)	2.45 (1.62 – 4.14)	0.230
TPG (mm Hg)	852	10.00 (7.00 – 16.00)	10.00 (7.00 – 15.00)	0.391
DPG (mm Hg)	850	1.00 (-2.00 – 5.00)	0.00 (-3.00 – 3.00)	0.001

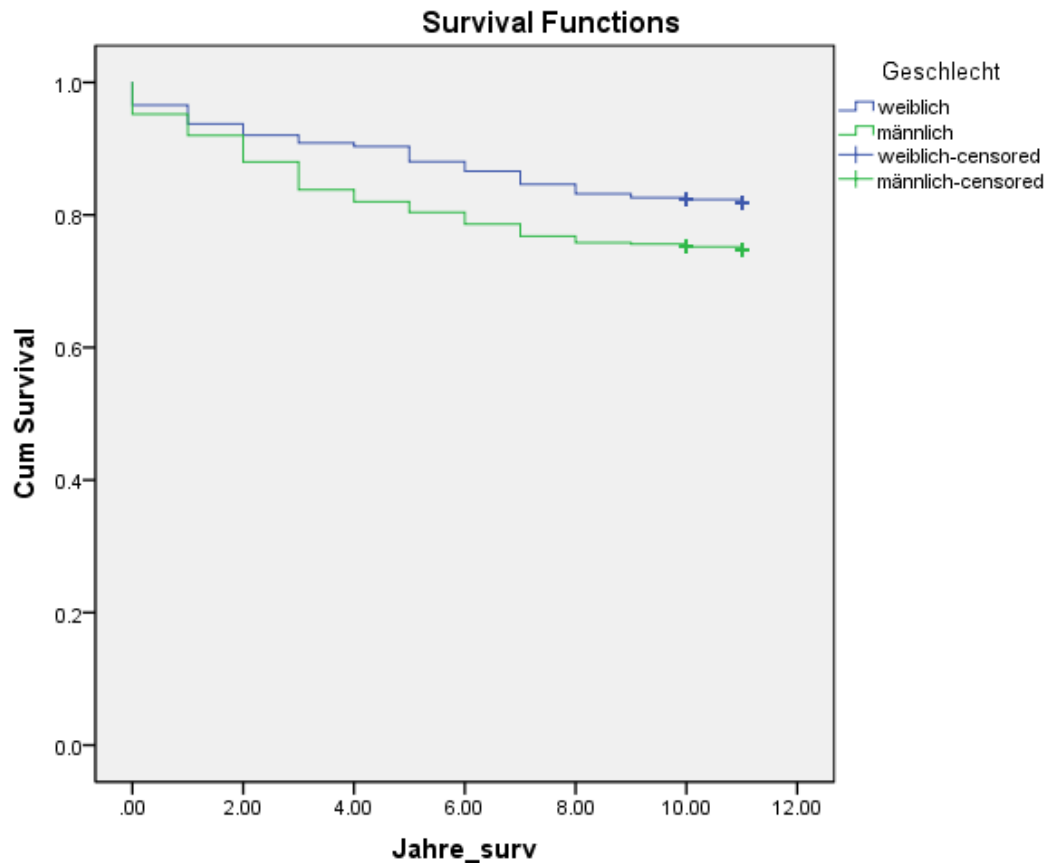
Die univariate binäre logistische Regression zeigt, dass die Sterblichkeit abhängig ist von Alter, männlichem Geschlecht, *NYHA*-Klasse, Wattzahl der Belastung, HF, RRs/d, PAPs/d, PAWP, EF, HZV, CI und DPG. Die multivariate binäre logistische Regression zeigt, dass die Sterblichkeit von RRs ( $p=0,019$ ) und von PAWP ( $p=0,008$ ) abhängt. Ein höherer RRs ( $OR=0,969$ ) reduziert die Wahrscheinlichkeit des Todes und ein höherer PAWP ( $OR=1,31$ ) erhöht die Wahrscheinlichkeit des Todes. Diese Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle ersichtlich.

**Tabelle 12: Multivariate binäre logistische Regression zeigt, dass die Sterblichkeit maßgeblich abhängig ist von RRs, NYHA, EF und PAWP.**

Variable	Univariate binäre logistische Regression		Multivariate binäre logistische Regression	
	Risk ratio	p	Risk ratio	p
Alter	0.989 (0.980 – 0.999)	0.017		
Männlich	1.543 (1.108 – 2.163)	0.011		
RRs	0.978 (0.970 – 0.986)	< 0.0005	0.986 (0.972 – 0.999)	0.040
RRd	0.980 (0.966 – 0.995)	0.007		
NYHA	1.720 (1.353 – 2.187)	< 0.0005	0.284 (1.412 – 3.695)	0.001
Belastung	0.973 (0.960 – 0.987)	< 0.0005		
EF	0.953 (0.944 – 0.962)	< 0.0005	0.951 (0.932 – 0.971)	< 0.0005
PAPs	1.014 (1.006 – 1.022)	< 0.0005		
PAPd	1.054 (1.035 – 1.074)	< 0.0005		
PAPm	1.035 (1.021 – 1.049)	< 0.0005		
PAWP	1.085 (1.063 – 1.108)	< 0.0005	1.085 (1.041 – 1.132)	< 0.0005
HZV	0.762 (0.666 – 0.873)	< 0.0005		
CI	0.477 (0.358 – 0.636)	< 0.0005		
DPG	0.974 (0.953 – 0.987)	0.024		

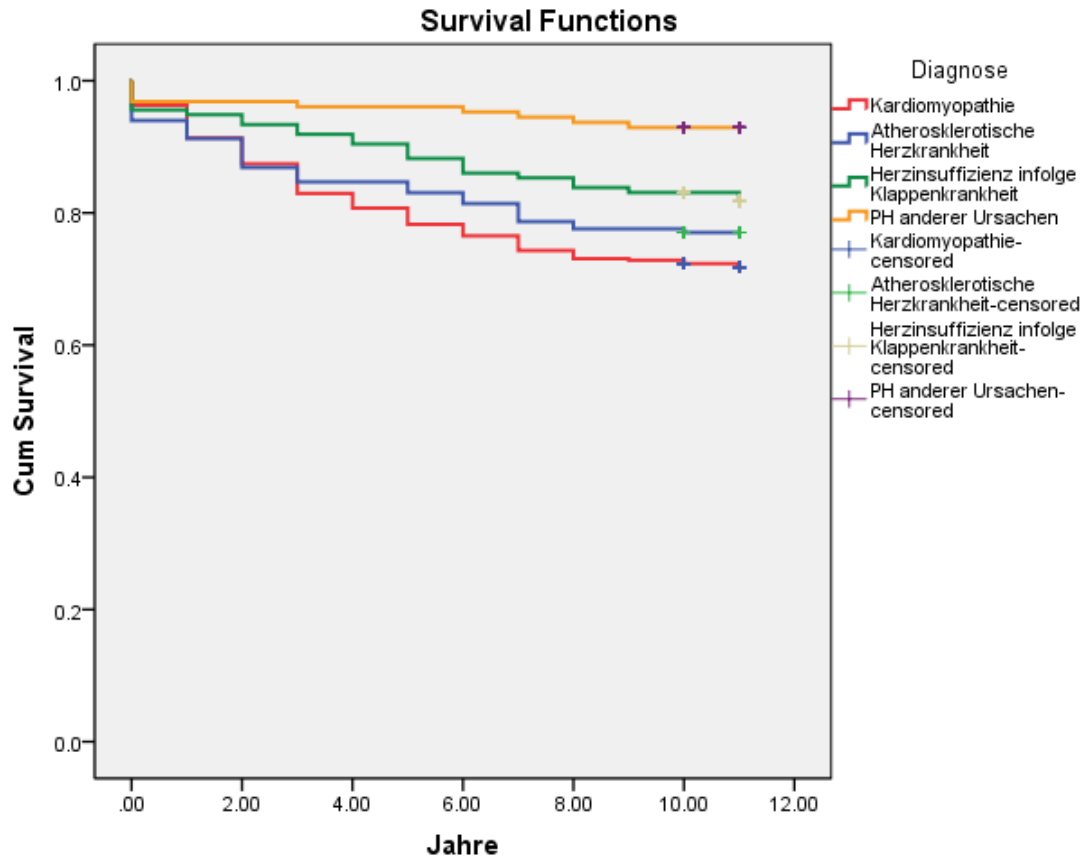
### 3.7. Überlebenswahrscheinlichkeiten

In den folgenden Abbildungen wird das Überleben anhand von *Kaplan-Meier*-Kurven dargestellt. Es wurde ergänzend auch noch der *Log-Rank*-Test zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten durchgeführt. So ist in Abbildung 35 zusehen, dass nach dieser Testung das Überleben vom Geschlecht abhängig ist, da die Frauen besser überleben. (p=0,012).



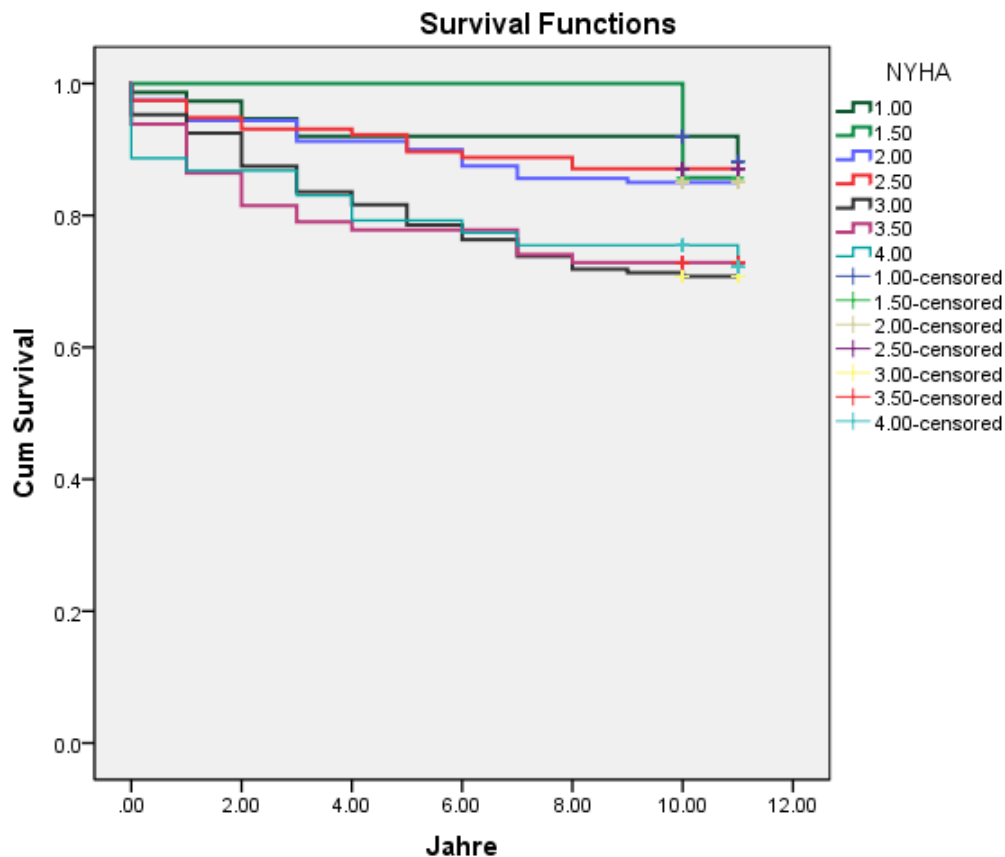
**Abbildung 35: Überleben des gesamten Patientenkollektivs abhängig vom Geschlecht.** Die Frauen zeigen ein besseres Überleben.

Ebenso sind in Abbildung 36 die signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen den verschiedenen Diagnosen dargestellt ( $p=0,005$ ). Die Patienten mit der Diagnose einer „Kardiomyopathie“ haben das schlechteste Überlebensprognose, gefolgt von den Patienten mit „atherosklerotischer Herzkrankheit“ und „Herzinsuffizienz infolge Klappenerkrankung“. Das beste Überleben haben die Patienten mit der Diagnose einer „PH anderer Ursachen“.



**Abbildung 36: Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Diagnose.** Die präkapillären PHs zeigen das beste und die Kardiomyopathien das schlechteste Überleben.

In Abbildung 37 ist zu sehen, dass die Gruppen mit *NYHA*-Klasse III, III-IV und IV das schlechteste Überleben haben, wohingegen die *NYHA*-Klassen I, I-II und II das beste Überleben haben ( $p < 0,0005$ ).



**Abbildung 37: Überleben abhängig von der NYHA-Klasse.** Mit zunehmender NYHA-Klasse wird das Überleben schlechter.

Die univariate Cox Regression zeigt, dass das Überleben von Alter, Geschlecht, Wattzahl bei Belastung, HF, RRs/d, NYHA-Klasse, EF, RAPm, PAPs/d, PAWP, HZV, CI und TPG abhängig ist. Dabei erhöht das männliche Geschlecht, sowie höhere HF, NYHA-Klassen, RAPm, PAPs/d und PAWP-Werte die Möglichkeit früher zu sterben. Höhere Werte in den Parametern RRs/d, EF, HZV, CI und DPG wiederum reduzieren die Möglichkeit früher zu sterben. Die multivariate Cox Regression zeigt, dass das Überleben von der Wattzahl bei Belastung ( $p=0,028$ ), der EF ( $p<0,0005$ ) und dem PAWP ( $p<0,0005$ ) abhängt. Jede Wattzahl, die die Patienten mehr auf dem Ergometer schaffen, erhöht das Überleben um 1,6 %. ( $OR=0,984$ ). Eine um 1 % höhere EF erhöht das Überleben um 5,3 % ( $OR=0,947$ ). Ein PAWP-Wert, der um 1 mmHg erhöht wird, wiederum erhöht die Möglichkeit früher zu sterben um 4,6 % ( $OR=1,046$ ). Diese Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle ersichtlich.

**Tabelle 13: Multivariate Cox Regression zeigt, dass das Überleben maßgeblich abhängig ist von der Belastung, der EF und dem PAWP.**

Variable	Univariate Cox Regression		Multivariate Cox Regression	
	Risk ratio	Re-p	Risk ratio	p
Alter	0.989 (0.980 – 0.999)	0.024		
Männlich	1.464 (1.082 – 1.982)	0.014		
Belastung	0.975 (0.962 – 0.988)	< 0.0005	0.984 (0.970 – 0.998)	0.028
HF	1.009 (1.001 – 1.019)	0.038		
RRs	0.980 (0.974 – 0.987)	< 0.0005		
RRd	0.982 (0.969 – 0.995)	0.006		
NYHA	1.603 (1.300 – 1.977)	< 0.0005		
EF	0.961 (0.954 – 0.969)	< 0.0005	0.947 (0.933 – 0.962)	< 0.0005
RAP	1.058 (1.054 – 1.083)	< 0.0005		
PAPs	1.011 (1.005 – 1.018)	0.001		
PAPd	1.043 (1.028 – 1.059)	< 0.0005		
PAPm	1.026 (1.017 – 1.039)	< 0.0005		
PCWP	1.069 (1.052 – 1.086)	< 0.0005	1.046 (1.014 – 1.080)	0.005
HZV	0.779 (0.691 – 0.878)	< 0.0005		
CI	0.506 (0.392 – 0.654)	< 0.0005		
TPG	0.976 (0.957 – 0.997)	0.023		

## 4. Diskussion

### 4.1. Methodenkritik

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, wird es auf verschiedenen Wegen zu Datenverlusten gekommen sein. Möglichkeiten sind im Folgenden genannt. Nicht bei allen Patienten konnte die RHK-Untersuchung durchgeführt werden, wenn bspw. die Punktion nicht erfolgreich war, der Volumenstatus nicht ausreichend war oder die sog. *Wedge*-Position nicht erreicht werden konnte. In letzterem Fall kann es sein, dass die Untersuchung bzw. die Messung in Teilen durchgeführt werden konnte und nur einzelne Werte nicht gemessen werden konnten. Das trifft auch auf diejenigen Fälle zu, in denen die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden musste. Aufgrund der großen Fallzahl dürfte dies jedoch keine allzu große Auswirkung haben, da von 895 nur 44 gar nicht und je nach hämodynamischem Wert einige wenige Patienten nur teilweise erfasst worden sind. Es wurden aber nicht nur Patienten inkludiert, bei denen jeder Messwert erfasst wurde, sondern auch solche, bei denen einzelne Werte nicht gemessen oder nicht dokumentiert wurden. Deshalb weicht die Patientenzahl bei den einzelnen Auswertungen von der maximalen Anzahl 851 ab.

Während der Anfertigung dieser Arbeit kam es zur Änderung der Leitlinien im August 2022. Dies ergab einerseits die Möglichkeit, die Änderungen zu den alten Leitlinien genauer zu untersuchen, andererseits war die Auswertung eines Großteils unserer Untersuchung unter den alten Bedingungen schon abgeschlossen, weshalb diese hier auch weiterhin in den Ergebnissen dargestellt sind. Es ist stets gekennzeichnet, nach welcher Leitlinie die Einteilung der entsprechenden Ergebnisse erfolgt ist.

Für einige Angaben zu den untersuchten Patienten wurden Informationen aus Arztbriefen herausgesucht, da aber nicht unmittelbar zu jeder RHK-Untersuchung ein Arztbrief vorlag musste von der davor zuletzt im Arztbrief dokumentierten Medikation ausgegangen werden ohne Änderungen. Außerdem wurde die *NYHA*-Klassifikation so übernommen, wie sie im Arztbrief dokumentiert wurde, also entsprechend der Zwischenstufen, wie sie eigentlich nicht klar definiert sind. Der komplexe Einfluss von Nebendiagnosen und anderen nicht angegebenen Medikamenten konnte in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden. Zu beachten wäre auch, dass die Einnahme von Diuretika bspw. den

Volumenstatus so verändern kann, dass das Bild einer präkapillären PH entsteht, trotz eigentlich vorliegender postkapillären PH (P. Rosenkranz, 2016).

Desweiteren wurden statistisch unterschiedliche Gruppen verglichen, wie bspw. eine präkapilläre PH Gruppe mit einer postkapillären PH Gruppe oder eine präkapilläre PH Gruppe mit den beiden Subtypen der postkapillären PH Gruppe, Ipc-PH und Cpc-PH. Dies ist stets gekennzeichnet und bietet verschiedene Betrachtungs- und Vergleichsmöglichkeiten.

Trotzdem bietet die hier vorliegende Untersuchung einen anschaulichen Vergleich des Einflusses der Definition der neuen Leitlinien der PH zur Definition der alten Leitlinien sowie einen Überblick, wie sich die verschiedenen PH-Unterarten in den Messwerten aus der RHK-Untersuchung unterscheiden. Mit der Erfassung der Änderungen der verschiedenen PH-Subtypen bei Stresstests im RHK konnten wir ebenfalls einen Überblick darüber verschaffen, wie diese Medikamente bei den jeweiligen Subtypen kurzfristig in der Anwendung im RHK wirken, der vielleicht für Langzeitbeobachtungen relevant sein kann. In all diesen Bereichen konnten aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden.

#### **4.2. Vergleich der alten und neuen Definition der PH**

Die Einteilung der Patienten in verschiedene Arten der PH hat sich von alter zu neuer Definition wie folgt verändert: zuvor hatten 43,3 % unserer Patienten per Definition keine PH, laut der neuen Definition nur noch 29,1 %. Dies erhöhte unter anderem die Anzahl der Patienten mit präkapillärer PH von 17,1 % unserer Patienten auf 27,2 %. Die Anzahl der Patienten mit postkapillärer PH stieg von 39,4 %, wovon 54,2 % eine Ipc-PH und 45,8 % eine Cpc-H hatten, auf 43,7 %. Von diesen 43,7 % hatten dann wiederum 34,6 % eine Ipc-PH und 65,4 % eine Cpc-PH.

Durch das Herabsetzen des PAPm Cut-Off Werts wird also bei sehr viel mehr Patienten eine PH diagnostiziert und folglich häufiger therapiert als zuvor. Die zusätzlich diagnostizierten Patienten scheinen größtenteils einen PAWP < 15 mmHg zu haben, da der größte Zuwachs der neu diagnostizierten Gruppe der präkapillären PH zugeordnet wird und ein kleinerer Teil der postkapillären PH. Durch den veränderten Cut-Off Wert PVR und den

Wegfall von DPG in der Einteilung in Ipc-PH und Cpc-PH kommt es hier zu einer sensitiveren Erkennung der präkapillären Komponente und somit zu mehr Cpc-PH Patienten, anstatt Ipc-PH Patienten. Laut Kovacs et al., (2021) ist der niedrige PAPm Cut-Off Wert geeignet, um eine Früherkennung pulmonalvaskulärer Erkrankungen zu gewährleisten, es wird jedoch davon ausgegangen, dass nach neuen Kriterien ebenso viele Patienten von der präkapillären PH betroffen sind wie nach den alten Kriterien.

Möglichkeiten, die sich anhand der neuen Einteilung ergeben sind, die bessere bzw. schnellere Erkennung der Cpc-PH und um folglich die hohe Mortalität der Erkrankung zu verhindern, da die Cpc-PH im Vergleich zu den anderen Unterarten die schlechteste Prognose hat (Goda et al., 2023; Naeije et al., 2017; S. Rosenkranz et al., 2018; Titz et al., 2023).

Ob nun ein Überlebensvorteil durch den neuen Cut-Off Wert gewährleistet werden kann, war ebenfalls eine Fragestellung, die in dieser Arbeit untersucht wurde. Für diese Hypothese war die Einteilung in eine Gruppe  $\text{PAPm} \geq 25 \text{ mmHg}$ , eine Gruppe  $< 20 \text{ mmHg}$  und in eine *Borderline* Gruppe  $20 \leq \text{PAPm} < 25 \text{ mmHg}$  nötig. Die Gruppe  $\text{PAPm} > 25 \text{ mmHg}$  hatte das schlechteste Überleben und die *Borderline* Gruppe das zweitschlechteste Überleben. Der Überlebensvorteil der *Borderline* Gruppe ist hier signifikant. Die Gruppe  $\text{PAPm} < 20 \text{ mmHg}$  hatte das beste Überleben. Der Überlebensvorteil im Gegensatz zur *Borderline* Gruppe war hier hingegen nicht signifikant. Daraus würde im Fall dieser Arbeit folgen, dass der neue PAPm Cut-Off Wert keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem Wert der alten Leitlinien bietet.

Es gibt Studien, die im Sinne dieser Aussage argumentieren, dass der PAPm Wert von  $> 25 \text{ mmHg}$  belassen werden soll und eine Einteilung in eine *Borderline* Gruppe umstritten ist, da die therapeutischen Konsequenzen nicht klar definiert sind (Hoeper et al., 2013). Laut gegenteiligen Studien ist davon auszugehen, dass die Mortalität bereits ab einem  $\text{PAP} > 19 \text{ mmHg}$  erhöht ist (Kolte et al., 2018) bzw. sogar schon ab einem  $\text{PAPm} > 17 \text{ mmHg}$  (Douschan et al., 2018). Auch zum Thema der *Borderline* PH ist die Sprache von erhöhtem Risiko für Hospitalisierung sowie erhöhter Mortalität (Kolte et al., 2018; Maron et al., 2016). Die funktionale Kapazität der *Borderline* Gruppe sei eingeschränkt (Assad et al., 2017; Lau et al., 2016).

Warum unsere Ergebnisse hier dem Trend, dass ein niedriger Cut-Off Wert geeigneter sei, widersprechen, ist nicht ganz klar zu beantworten. Möglicherweise liegt dies daran, dass bei der Betrachtung des Überlebensvorteils in unserer Arbeit auch Patienten mit präkapillärer PH bei PH anderer Ursachen miteingeschlossen haben. Diese Patienten waren teilweise jung und litten an einer CTEPH, die meist mit einem deutlich besseren Überleben trotz erhöhtem PAPm einherging als die PH infolge Linksherzerkrankungen. Außerdem ist anzunehmen, dass diese jüngere Patientengruppe an weniger Komorbiditäten leidet.

### 4.3. Sterblichkeit und Überleben

Im Kontext der neuen Definition der PH und der Änderung der für diese Definition relevanten Parameter, wie bspw. von DPG zu PVR stellt sich auch weiterhin die Frage, welche die prognoseaussagekräftigsten Parameter sind für die Diagnostik der PH. In unseren Ergebnissen zeigten sich der RRs und der PAWP in der Regression als die relevantesten Parameter in Bezug auf die Sterblichkeit. Waren diese beiden Parameter erhöht, war auch die Sterblichkeit erhöht. Den größten Überlebensvorteil baten das Erreichen einer hohen Wattzahl im Belastungstest sowie eine hohe EF und ein niedriger PAWP. Der maßgebliche Prognoseparameter scheint in unserem Fall vor allem der PAWP zu sein. Eine Studie von Hoepfer et al, (2013) hat hierzu untersucht, ob der PAWP Cut-Off Wert in der PH-Definition auf 12 mmHg erniedrigt werden sollte, kam aber zum gegenteiligen Ergebnis. Es zeige sich kein relevanter Überlebensvorteil im Gegensatz zu einem Cut-Off von 15 mmHg. Allerdings gibt es die Argumentation, dass auch hier Stresstests in Form von Volumenbelastung oder körperlicher Belastung bei *Borderline*-Patienten zwischen 12 bis 15 mmHg eine latente PH demaskieren können (Caravita et al., 2022). Auch bei diesem Parameter besteht also Uneinigkeit beim Cut-Off Wert. Ein hoher PAWP wirkt sich negativ und verstärkend auf eine RV-Dysfunktion aus (Gorter et al., 2019; Tedford et al., 2012). Der *Outcome* ist maßgeblich abhängig vom Erhalt der Funktion des RV (Guazzi & Naeije, 2017). Zur Diagnosestellung scheint der PAWP aber ein geeigneter Parameter zu sein (De Oliveira et al., 2014). Unsere Ergebnisse bestätigen diese Aussagen und die Wichtigkeit dieses Parameters in der Unterscheidung der PH-Subtypen und damit einhergehend auch den *Outcome* der unterschiedlichen PH-Arten.

In zahlreichen Studien wurde die prognostische Aussagekraft von verschiedenen Werten untersucht. Tampakakis et al., (2015) argumentieren, dass der DPG nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert ist, ein erhöhter TPG und PVR hingegen schon, ebenso wie Maron et al, 2020, die den PVR als relevantesten Marker deklarieren. Einige Studien empfehlen auch PVR als prognostischen Parameter Wert zu schätzen. Als Cut-Off Wert, ab dem eine erhöhte Hospitalisationsrate und Mortalität vorherrscht, gilt der  $PVR > 2,2$  WE (Maron, Brittan, et al., 2020). Es konnte festgestellt werden, dass eine Erhöhung des PVR auch meist mit einer Verminderung der arteriellen Compliance einhergeht, wonach dies ein Prognose ungünstiger Faktor wäre (Chemla et al., 2015). In unserer Arbeit bestätigt sich der diagnostische Wert des PVR, durch den eine Differenzierung der Subtypen der PH erfolgen kann, wonach der PVR am höchsten ist in der Gruppe der präkapillären PH, mittel in der Cpc-PH und niedrig in der Ipc-PH Gruppe (Caravita et al, 2017). Sowohl der DPG, der PAWP und der PVR haben einen hohen prognostischen Stellenwert, PVR sei hierbei aber besonders hervorzuheben vor allem im direkten Vergleich mit DPG (Baratto et al., 2022). Es sind aber erhöhte TPG, DPG und PVR-Werte alle Hinweise auf eine erhöhte Mortalität und Hospitalisationsrate (Vanderpool et al., 2018).

Ein unterschiedlicher *Outcome* je nach Untergruppe der PH, wie wir es in dieser Arbeit untersucht haben, ist nicht gut definiert, aber in allen Untergruppen scheinen ein  $PVR > 4$  WE,  $PAPs > 35$  mmHg und ein  $PAWP > 25$  mmHg als prognostisch ungünstig und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Miller et al., 2013). Aus welchem Grund der PVR in unseren Ergebnissen nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit signifikant einherging, ist nicht ganz klar. Zu vermuten ist auch hier wieder, dass durch den Einschluss der präkapillären PH-Patienten bei PH anderer Ursachen dafür gesorgt wurde, dass junge Patienten mit CTEPH und damit hohen PVR-Werten miteinbezogen wurden, da diese trotzdem mit einer niedrigen Mortalität und gutem Überleben abschnitten.

Ebenfalls genannt worden in unseren Ergebnissen sind die EF und die Wattzahl bei Belastung. Diese beiden Parameter gehen unmittelbar einher mit der Leistungsfähigkeit des Herzens und somit vermutlich auch mit der gesamten Leistungsfähigkeit des Patienten. Diese und ähnliche Parameter wie HZV, CI und NYHA sind in unserem Fall erschwert zu verwenden, da die Differenzierung bei anderen kardiovaskulären Vorerkrankungen und Multimorbidität ausgenommen schwierig ist. Allerdings kann mithilfe dieser Parameter, die für die Leistungsfähigkeit sprechen, ein Rückschluss auf die *Exercise PH* möglich

sein. Diese kann als prognostischer Marker dienen und eine latente PH demaskieren, vor allem bei Patienten mit einer *Borderline* PH und bei adipösen Patienten (Ho et al., 2020; Maor et al., 2015). Außerdem scheint die *Exercise* PH hilfreich in der Differenzierung der Unterformen der PH (Claeys et al., 2023; Hoeper & Rosenkranz, 2022; Karvasarski et al., 2023). Die *Exercise PH* scheint folglich in einigen Studien zunehmend an Bedeutung gewonnen haben, sodass sie nun in den neuen Leitlinien in die Definition wieder neu aufgenommen und definiert wurde (Douschan et al., 2022; Zeder et al., 2022). In der weiteren Literatur kristallisiert sich außerdem klar heraus, dass das Management und die Therapie von erhöhten PAP-Werten zu einer signifikanten Verbesserung der Patienten in Bezug auf den allgemeinen Krankheitszustand bei einer Herzinsuffizienz führen kann (Abraham et al., 2016; Angermann et al., 2020; McLaughlin et al., 2018). Dies bestätigt sich darin, dass PAPs, PAPd und PAPm signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit in unseren Ergebnissen haben. Titz et al., (2023) beschrieb, dass ein erhöhter PAPm und das männliche Geschlecht mit erhöhter Mortalität einhergeht, Alter und PVR hingegen nicht. Die Untersuchungen dieser Arbeit zur Überlebenswahrscheinlichkeit sprechen ebenfalls für einen Überlebensvorteil der Frauen. Auch der Parameter PAPs gewinnt zunehmend an Bedeutung (Jankowich et al., 2021; Tello et al., 2019).

Ein weiterer zunehmend bedeutungsvoller Parameter, den sich diese Arbeit allerdings nicht vorgenommen hat, ist die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO), die auch bei PH-HFpEF Patienten eine prognostische Aussagekraft hat und wenn erniedrigt für einen schlechten *Outcome* spricht (Hoeper et al., 2016; Olson et al., 2016; Trip et al., 2013). Hierbei kann auch eine Differenzierung der postkapillären PH-Untergruppen zukünftig möglich sein, da eine Studie aussagte, dass eine Ipc-PH regelhaft mit einer normalen DLCO assoziiert ist (Olsson et al., 2017).

Zunehmende Bedeutung gewinnt außerdem die tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) als prognostischer Parameter (Tello et al.; 2018). Dieser Parameter ist ein echokardiografischer Messwert, mit dem die Kontraktionsfähigkeit des RV wiedergegeben werden kann (Tello et al., 2019). Der *Outcome* der PH scheint pathophysiologisch gesehen maßgeblich von der Funktion des RV abzuhängen (Guazzi & Naeije, 2017; Rako et al., 2023). Außerdem scheint der Wert geeignet zu sein, um eine zusätzliche präkapilläre Komponente zu identifizieren, da Patienten mit einer Cpc-PH eine häufiger reduzierte TAPSE hatten als die anderen Gruppen mit Ipc-PH oder ohne PH (Gorter et al., 2018).

Diese Arbeit hat sich diesen Messwert allerdings nicht vorgenommen, sondern ordnet nur dessen zunehmende Bedeutung in der Literatur hier ein.

#### 4.4. Medikamentöse Testung

Da einige Patienten im RHK mit Medikamenten behandelt wurden, soll mit dieser Arbeit die Frage beantwortet werden, ob mithilfe beobachteter Veränderungen der Messwerte signifikante Ergebnisse gefunden werden, um somit den Weg für weitere Studien zu ebnen, die sich mit der Frage nach einer Langzeittherapie für Patienten mit PH infolge Linksherzerkrankung mit den entsprechend verwendeten Medikamenten beschäftigen. Bisher liegen ungenügende Daten und Studien vor, um diese Frage zu beantworten und es ist schwierig off-label Anwendungen durchzuführen bei mangelnder Sicherheitslage (Hoeper, Lam, et al., 2017).

Relevante Ergebnisse, die in unserer Arbeit gefunden wurden, sind, dass Iloprost die HF signifikant in der Anwendung im RHK senkt. Nitroglycerin wiederum senkt signifikant den RAPm, den PAPm und den PAWP. Sildenafil senkt vor allem den RRs und den RRd signifikant.

Zu Sildenafil gibt es zahlreiche Studien, die sich mit der Frage beschäftigt haben, ob und in welchem Maß eine Therapie mit Sildenafil sinnvoll ist. Laut G. D. Lewis et al., (2007), verbessert die Therapie mit Sildenafil die pulmonalen Drücke, die Leistungsfähigkeit, die rechtsventrikuläre EF (RVEF) und die VO<sub>2</sub>. Eben solche positiven Wirkungen zeigten Wu et al., (2014), Guazzi et al., (2011), Riccardi et al., (2022), Kramer et al., (2019), Belyavskiy et al., (2020), Desai et al., (2023) und Dumitrescu et al., (2012). Limitationen dieser Studien waren auch dort eine kurze Beobachtungsdauer und teilweise eine zu kleine Fallzahl an Patienten. Auch eine Kombinationstherapie aus Sildenafil und Epoprostenol (Simonneau et al., 2014) oder Tadalafil und Ambrisentan (Galiè et al., 2015) sowie Tadalafil und Macitentan (Chin et al., 2021) scheinen den *Outcome* positiv zu beeinflussen. Die Wirkungen der Kombinationstherapien können allerdings bei schon vorliegender LV-Dysfunktion gedämpft sein und nicht den gewünschten positiven Effekt hervorbringen (McLaughlin et al., 2019). Allerdings hat die Therapie in vielen anderen Fällen auch keine Wirkung auf den PAWP, PAPm und CO aufgewiesen (Borlaug, 2015; Hoendermis et al., 2015). Einige Studien zeigen auch, dass weder auf PAPm noch auf

andere Parameter ein positiver Einfluss nachweisbar war (Cooper et al., 2022; Galiè et al., 2015). Es gibt auch Studien, in denen eine Verschlechterung des *Outcomes* durch Sildenafil aufgezeigt werden konnte (Bermejo et al., 2021). Die Sildenafil Therapie bei persistierender PH nach Klappenerkrankungen kann ebenfalls den *Outcome* der Patienten verschlechtern (Galiè et al., 2018). Auf PH relevante Prognoseparameter zeigen unsere Ergebnisse keine Veränderungen. Limitationen bei dieser Untersuchung waren die kleine Fallzahl, da nur bei etwa 3,2% des Gesamtkollektivs Sildenafil verwendet wurde.

Auch Iloprost war schon Bestandteil für ebensolche Studien, um aussagen zu können, ob und wie dieses Medikament langfristig den *Outcome* der Patienten beeinflussen kann. Laut Opitz et al., (2003) verbessert Iloprost den PVR, PAP und CO. Zumindest kurzfristig werden Überleben und Lebensqualität gesteigert (Voswinckel et al., 2006). Außerdem ergab sich der Vorteil das Medikament als Inhalation mit einfacher Handhabung zu reichen, da keine Nebenwirkungen auf den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) identifiziert werden konnten. Allerdings ist die Wirkung in der Langzeit-Effektivität limitiert (Orst et al., 2002b). Es wurde auch ein Vergleich zwischen Prostacyclinen und PDE-5-Inhibitoren gezogen, bei dem die Prostacycline PAP und PVR-Werte signifikant mehr verbesserten als PDE-5-Inhibitoren (Hoepfer et al., 1999). Auf PH relevante Prognoseparameter zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit keine Veränderungen. Limitationen bei dieser Untersuchung waren dieselben wie die o.g. Limitationen bei Sildenafil. Eine Fallzahl mit nur etwa 3,9 % des Gesamtkollektivs, bei denen Iloprost angewendet wurde, wird als zu kleine Fallzahl betrachtet.

In den Untersuchungen konnte die Anwendung von Nitroglycerin Spray zu signifikanter Verbesserung der prognoserelevanten Parameter RAPm, PAPm und PAWP führen. Die direkte Wirkung des NO scheint dem Wirkmechanismus der anderen beiden Medikamente in der kurzfristigen Anwendung im RHK überlegen. Zu Nitroglycerin fanden Rieth et al., (2022) heraus, dass Nitroglycerin prognostische Aussagen zur Vasoreagibilitätstestung zulässt, weshalb sich dieses häufiger in der RHK-Untersuchung wiederfindet mit etwa 14,9 % Anwendung auf das hier beobachtete Gesamtkollektiv. Sarma et al., (2023) bestätigen, dass Nitroglycerin den PAWP verringern kann, vor allem unter ergometrischer Belastung im Vergleich zur Kontrollgruppe. NO verbessert kurzfristig die PH-relevanten Parameter. Auch wenn die Studienlage zu NO-Anwendung bei PH eher schwach ist, so hat sich aber NO in der Anwendung der Herzinsuffizienz generell schon etabliert.

Limitierte Daten empfehlen den Gebrauch aber hauptsächlich auf Herzinsuffizienz zu beschränken (Divakaran & Loscalzo, 2017; Twiner et al., 2022).

Es gibt nun eine zunehmende Anzahl an Studien, die sich an die Lücken der medikamentösen Therapie der PH annähern. Die PASSION Studie untersucht den PDE-5 Inhibitor Tadalafil im Vergleich zu Placebo bei HFpEF und Cpc-PH Patienten (Wissmüller et al., 2023). Die Anwendung von Tadalafil ergab in der PASSION Studie jedoch keine klinische Verbesserung sowie auch keinen Überlebensvorteil (Hoepfer et al., 2024). Die CADENCE Studie und die STELLAR Studie untersuchen ebendiese Fragestellung mit Sotatercept (Hoepfer et al, 2023). Die STELLAR Studie konnte bisher vielversprechendere Ergebnisse zeigen und eine prognoseverbessernde Wirkung von Sotatercept nachweisen (Souza et al., 2023)

Eine andere Fragestellung in diesem Zusammenhang war, ob die Medikamente bei den unterschiedlichen Subtypen der PH unterschiedlich gut wirken. In diesem Zusammenhang verringerte Nitroglycerin bei präkapillärer PH den TPG um durchschnittlich 5 mmHg und bei der postkapillären PH nur noch um 2 mmHg. Die Wirkung ist bei den präkapillären PH-Patienten signifikant besser.

Die Studienlage scheint im Großen und Ganzen noch sehr dünn. Eine Studie untersuchte im ähnlichen Setting die Wirkung der Vasodilatoren Nitroglycerin und Nitroprussid bei Ipc-PH und Cpc-PH. Dabei zeigten Cpc-PH Patienten eine höhere Prozentzahl an Verbesserung bei den PVR, TPG und DPG-Werten im Vergleich zu den Ipc-PH Patienten (Ghio et al., 2018).

In der Behandlung mit Sildenafil reduziert sich der RRm bei der präkapillären PH um 19,5 mmHg und bei der postkapillären PH um 7 mmHg. Das HZV verringert sich bei der präkapillären PH um 0,19 L/min und erhöht sich bei der postkapillären PH um 0,36 L/min. Es wurden in den Ergebnissen dieser Arbeit keine PH-relevanten Parameter von Sildenafil beeinflusst. Sildenafil scheint aber vor allem auf die präkapilläre Komponente einen positiven Einfluss zu haben (Desai et al., 2023; Riccardi et al., 2022).

Bei der Anwendung von Iloprost konnten mehrere signifikante Unterschiede erkannt werden. Bei präkapillärer PH wird der PAWP durchschnittlich nicht beeinflusst durch

Iloprost Anwendung, bei postkapillärer PH hingegen erhöht und verschlechtert damit den Wert um durchschnittlich 4 mmHg. Bei den Parametern TPG und DPG wirkt Iloprost besser bei der postkapillären PH und verringert beide Werte um durchschnittlich 8 mmHg. Bei der präkapillären PH hingegen verbessert sich TPG um lediglich 4 mmHg und DPG um 5 mmHg im Durchschnitt.

#### **4.5. Andere relevante Ergebnisse**

Durch die zahlreichen erhobenen Parameter und das große Gesamtkollektiv ergab sich die Möglichkeit auch nachträglich zuvor nicht formulierte Zusammenhänge zu erkennen und zu diskutieren, die eventuell relevant sein können für weitere Arbeiten, jedoch nicht weiterverfolgt wurden.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede bei den gemessenen Parametern je nach Art der PH. Hohe PAPs Werte konnten vor allem verzeichnet werden bei Patienten mit präkapillärer PH und mit Cpc-PH, also generell bei PH mit präkapillärer Komponente und hohe PAPd Werte hingegen vor allem eher bei Patienten mit Ipc-PH. PAPm schien auch bei präkapillärer Komponente eher erhöht zu sein und weniger bei rein postkapillärer PH. Hier ist der Einfluss der CTEPH Patienten im Patientenkollektiv zu berücksichtigen. Dasselbe gilt für TPG und DPG, die auch bei PHs mit präkapillärem Mechanismus höher waren als bei der rein postkapillären PH. Ein pathologisch erhöhter RAPm trat hingegen vor allem bei Ipc-PH auf.

In dieser Arbeit wurde außerdem eine Messreihe verglichen, bei der die Messungen im RHK unter der ergometrischen Maximalbelastung der Patienten durchgeführt wurde. Diese Messungen konnten bei den Patienten auch im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium problemlos durchgeführt werden. Dies wird in einer Arbeit von Sun et al. (2001) auch empfohlen, die aussagen, dass die Untersuchung unter diesen Umständen sicher ist und die Belastung auf die NYHA-Klasse der Patienten abgestimmt werden kann. Diese auch oben schon erwähnte *Exercise PH* wurde in dieser Arbeit nicht explizit untersucht, scheint aber prognostisch wegweisender zu sein als bisher in den alten Leitlinien angenommen (Goda et al., 2023). Die *Exercise PH* kann nun, da sie in den Leitlinien wieder neu definiert wurde, dabei helfen latente PHs zu demaskieren. Vor allem bei *Borderline PH* Patienten, angesichts dessen der Cut-Off Wert weiterhin so stark umstritten ist (Maor

et al., 2015). Nachdem Lau et al., (2015) die *Exercise PH* als nicht klar definiert und demzufolge auch als nicht geeignet bezeichneten zeigte sich in den letzten Jahren zunehmend die Bedeutung der Leistungsfähigkeit und in dem Zusammenhang auch die Bedeutung der *Exercise PH* um latente PHs auffindig zu machen bzw. Risiko-Patienten der *Borderline PH* zu erkennen (Douschan et al., 2022; Zeder et al., 2022).

#### 4.6. Schlussfolgerung

Nun gilt es die diskutierten Ergebnisse mit dem Ziel dieser Arbeit abzugleichen. Die Relevanz der neuen Definition der PH sowie die Diskussion des Cut-Off Werts wurden auch schon in den letzten Jahren vielfach diskutiert und folglich häufig geändert. Demnach gibt es viele Studien, die in jeweils die gegensätzliche Richtung argumentieren, ob der PAPm Cut-Off Wert hoch- oder herabgesetzt werden sollte. Diese Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass ein Überlebensvorteil erst ab einem Cut-Off Wert von PAPm  $> 25$  mmHg gilt und nicht schon ab  $> 20$  mmHg. Das widerspricht einigen Studien, die den Vorteil eines niedrigeren Cut-Off Werts verdeutlichen und woran sich die neue Leitlinie orientiert (Douschan et al., 2018; Humbert et al., 2022; Kolte et al., 2018). Es wird aber auch in dieser Arbeit deutlich, dass die *Borderline* Gruppe ein schlechteres Überleben hat. Auch wenn das in dieser Arbeit nicht statistisch signifikant war, so ist es doch zu berücksichtigen, vor allem da es viele Studien gibt, die sich für eine besonderes Augenmerk auf die *Borderline* Gruppe aussprechen (Assad et al., 2017; Kolte et al., 2018; Lau et al., 2016; Maron et al., 2016).

Ebenfalls untersucht werden sollte die prognostische Aussagekraft von RHK-Parametern. Hierbei zeigte sich in dieser Arbeit der PAWP-Wert als aussagekräftigster prognostischer Parameter, der auch in der Literatur bereits zahlreich diskutiert worden ist. Dabei schien auch hier bisher die Festlegung des Cut-Off Werts als schwierig, da ein niedriger PAWP als prognostisch günstig gilt, aber keine Signifikanz eines niedrigeren Cut-Offs als  $< 15$  mmHg belegt werden konnte (Hoepfer et al., 2013). Zur Differenzierung der PH-Typen hat sich dieser Parameter durchgesetzt, ebenso wie PVR. Es ist nun zu diskutieren welche Parameter prognostische Aussagen über den Krankheitsverlauf einer PH treffen können.

Zuletzt sollte herausgearbeitet werden, inwiefern die Stresstests zu unterschiedlichen Ergebnissen und Parametern führen. Relevant waren hierfür vor allem die Verwendung von Nitroglycerin, Iloprost und Sildenafil in kurzfristiger Anwendung während der RHK-Messungen. Hierbei wirkt sich lediglich Nitroglycerin direkt positiv auf PH prognoserelevante Parameter aus. Die Einordnung in die Literatur erweist sich jedoch als schwierig, da zum Beispiel vor allem zu Sildenafil gegenteilige Ergebnisse vorliegen (Bermejo et al., 2021; Cooper et al., 2022; Desai et al., 2023; Riccardi et al., 2022). Bei Iloprost und Nitroglycerin fehlt es noch an ausreichend vielen aussagekräftigen Studien, um unsere Ergebnisse einzuordnen. Außerdem muss die geringe Fallzahl für die Anwendung von Sildenafil und Iloprost hierbei berücksichtigt werden. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit beobachtet, ob die Medikamente je nach PH-Subtyp unterschiedlich wirken. Hier ist die Diskussion der Ergebnisse aufgrund der dünnen Studienlage außerordentlich schwierig. Die Ergebnisse sind aber vielversprechend und können den Weg dahin ebnen, dass je nach PH-Subtyp eine eigene Medikation bzw. Therapie notwendig oder zumindest empfehlenswert ist.

## 5. Zusammenfassung

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit war es die wesentlichen Unterschiede und deren Konsequenzen zwischen der letzten Leitlinie von 2015 und der aktuellen Leitlinie von 2022 herauszuarbeiten. Durch das Herabsetzen des PAPm Cut-Off Werts von 25 mmHg auf 20 mmHg kommt es zu einer sensitiveren Erkennung von an PH erkrankten Patienten. Genauer gesagt ist es durch den ebenfalls geänderten PVR Cut-Off Werts möglich die präkapilläre Komponente sensitiver zu erkennen, sodass mehr Cpc-PH Patienten erkannt werden. Diese Gruppe weist auch die höchste Mortalität auf, daher scheint das Herabsetzen des Cut-Off Wert und die daraus resultierende frühere Diagnostik und Therapie, prognostisch günstig zu sein für die zukünftige Diagnosestellung.

Darüber hinaus war eine weitere Beobachtung dieser Arbeit, dass ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil erst ab einem PAPm  $< 25$  mmHg gilt, trotz dessen die aktuellen Leitlinien ebendiesen Cut-Off Wert verringerten auf  $< 20$  mmHg. Die *Borderline* Gruppe zeigt auch in dieser Arbeit einen geringeren Überlebensvorteil. Auch wenn dieser hier nicht statistisch signifikant ist, gibt es zahlreiche Studien, die das bestätigen und folglich auf den niedrigeren Cut-Off Wert plädieren.

Als prognostisch aussagekräftigster Parameter zeigte sich in dieser Arbeit der PAWP, der bereits zur Differenzierung der präkapillären und postkapillären PH dient. Demzufolge geht ein erhöhter PAWP mit erhöhter Mortalität einher. Daneben waren EF und die Wattzahl der Leistung relevant. Hierbei wurde in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass diese unmittelbar mit der allgemeinen Leistungsfähigkeit des Patienten einhergehen und schwierig vom allgemeinen Krankheitszustand der Patienten zu differenzieren sind.

Die Studienlage zur medikamentösen Therapie bei PH infolge von Linksherzerkrankungen ist nicht sehr umfangreich und zudem auch kontrovers. Die Aussagen dieser Arbeit sind wegen der geringen Fallzahl limitiert und können lediglich als Anstoß für weitere Studien gewertet werden. Lediglich die sublinguale Applikation von NO hatte einen positiven Einfluss auf PH prognoserelevante Parameter.

Unterschiede bei der Anwendung der drei Medikamente aus dieser Arbeit auf die verschiedenen Subtypen der PH sind ebenfalls wegen zu geringer Fallzahl limitiert. Lediglich Iloprost zeigte an einem prognoserelevanten Parameter PAWP einen signifikanten verbessernden Unterschied. Wären bei der präkapillären PH der Wert nach Iloprost Inhalation unverändert blieb, verschlechterte sich der PAWP bei den postkapillären PH-

Patienten. Das ist entscheidend für weitere Studien, die sich auf die Suche nach medikamentöser Langzeittherapie für diese Gruppe der PH begeben.

## 6. Summary

The goal of the present study was to highlight the essential differences and their consequences between the last guideline from 2015 and the current guideline from 2022. By lowering the PAPm cut-off value from 25 mmHg to 20 mmHg, there is a more sensitive detection of patients with pulmonary hypertension (PH). Specifically, due to the also changed PVR cut-off value, it is possible to detect the precapillary component more sensitively, leading to the identification of more Cpc-PH patients. This group also has the highest mortality, therefore, the lowering of the cut-off value and the resulting earlier diagnosis and therapy seem to be prognostically favorable for future diagnostic assessment.

Another observation of this study is that a statistically significant survival advantage is only applicable with a PAPm < 25 mmHg, despite the current guidelines reducing this cut-off value to < 20 mmHg. The borderline group also shows a lower survival advantage in this study, although it is not statistically significant. Previous research confirms this, advocating for the lower cut-off value.

The most prognostically significant parameter in this study is found to be the PAWP, which already serves to differentiate between precapillary and postcapillary PH. Consequently, an elevated PAWP is associated with increased mortality. In addition, EF and power output were relevant, but hereby it is assumed that they are difficult to differentiate from the overall health status of the patients.

The literature on drug therapy for PH due to left heart disease is not extensive and is also controversial. The statements of this study are limited to the small number of cases and can only be considered as a stimulus for further studies. Only the sublingual application of NO had a positive impact on prognostically relevant parameters for PH.

Differences in the application of the three drugs from this study to the different subtypes of PH are also limited due to the small number of cases included in this study. Only Iloprost showed a significant positive difference in a prognostically relevant parameter, PAWP. While the value remained unchanged in precapillary PH after Iloprost inhalation, the PAWP worsened in postcapillary PH patients. This is crucial for further studies that should focus on developing a long-term drug therapy for this group of PH.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rosenkranz, S. (2023). 2022 ESC/ERS guidelines on the diagnostics and treatment of pulmonary hypertension: A focussed review. In *Herz* (Vol. 48, Issue 1, pp. 23–30). Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/s00059-022-05155-1>

Abbildung 2: Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>

Abbildung 3: Maron, B. A., Kovacs, G., Vaidya, A., Bhatt, D. L., Nishimura, R. A., Mak, S., Guazzi, M., & Tedford, R. J. (2020). Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(22), 2671–2681. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.10.007>

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Shah, A. J., Vorla, M., & Kalra, D. K. (2022). Molecular Pathways in Pulmonary Arterial Hypertension. In *International journal of molecular sciences* (Vol. 23, Issue 17). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/ijms231710001>

## 9. Literaturverzeichnis

- Abraham, W. T., Stevenson, L. W., Bourge, R. C., Lindenfeld, J. A., Bauman, J. G., & Adamson, P. B. (2016). Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *The Lancet*, *387*(10017), 453–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00723-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00723-0)
- Agnihotri, V., Agrawal, Y., Goyal, S., Sharma, C., & Ojha, S. (2022). An Update on Advancements and Challenges in Inhalational Drug Delivery for Pulmonary Arterial Hypertension. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27113490>
- Angermann, C. E., Assmus, B., Anker, S. D., Asselbergs, F. W., Brachmann, J., Brett, M. E., Brugts, J. J., Ertl, G., Ginn, G., Hilker, L., Koehler, F., Rosenkranz, S., Zhou, Q., Adamson, P. B., & Böhm, M. (2020). Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *European Journal of Heart Failure*, *22*(10), 1891–1901. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1943>
- Aras, M. A., Psotka, M. A., & de Marco, T. (2019). Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: an Update. In *Current Cardiology Reports* (Vol. 21, Issue 7). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1149-1>
- Assad, T. R., Maron, B. A., Robbins, I. M., Xu, M., Huang, S., Harrell, F. E., Farber-Eger, E. H., Wells, Q. S., Choudhary, G., Hemnes, A. R., & Brittain, E. L. (2017). Prognostic effect and longitudinal hemodynamic assessment of borderline pulmonary hypertension. *JAMA Cardiology*, *2*(12), 1361–1368. <https://doi.org/10.1001/JAMACARDIO.2017.3882>
- Badesch, D. B., Champion, H. C., Gomez Sanchez, M. A., Hoeper, M. M., Loyd, J. E., Manes, A., McGoon, M., Naeije, R., Olschewski, H., Oudiz, R. J., & Torbicki, A. (2009). Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal*

*of the American College of Cardiology*, 54(1), S55–S66.  
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2009.04.011>

Baratto, C., Caravita, S., Soranna, D., Dewachter, C., Bondue, A., Zambon, A., Badano, L. P., Parati, G., & Vachiéry, J. L. (2022). An updated meta-analysis of hemodynamics markers of prognosis in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *Pulmonary Circulation*, 12(4).  
<https://doi.org/10.1002/pul2.12145>

Barnes, H., Brown, Z., Burns, A., & Williams, T. (2019). Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2019, Issue 1). John Wiley and Sons Ltd.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012621.pub2>

Belyavskiy, E., Ovchinnikov, A., Potekhina, A., Ageev, F., & Edelmann, F. (2020). Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: A randomized open-label pilot study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01671-2>

Bermejo, J., González-Mansilla, A., Mombiela, T., Fernández, A. I., Martínez-Legazpi, P., Yotti, R., García-Orta, R., Sánchez-Fernández, P. L., Castaño, M., Segovia-Cubero, J., Escribano-Subias, P., Román, J. A. S., Borrás, X., Alonso-Gómez, A., Botas, J., Crespo-Leiro, M. G., Velasco, S., Bayés-Genís, A., López, A., ... Alonso, J. (2021). Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: Hemodynamic insights and long-term survival. *Journal of the American Heart Association*, 10(2), 1–21. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019949>

Bonderman, D., Wexberg, P., Martischnig, A. M., Heinzl, H., Lang, M. B., Sadushi, R., Skoro-Sajer, N., & Lang, I. M. (2011). A noninvasive algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 37(5), 1096–1103. <https://doi.org/10.1183/09031936.00089610>

- Borlaug, B. A. (2015). Taking aim at pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. In *European Heart Journal* (Vol. 36, Issue 38, pp. 2574–2575). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv280>
- Borlaug, B. A., Larive, B., Frantz, R. P., Hassoun, P., Hemnes, A., Horn, E., Leopold, J., Rischard, F., Berman-Rosenzweig, E., Beck, G., Erzurum, S., Farha, S., Finet, J. E., Highland, K. B., Jacob, M., Jellis, C., Mehra, R., Renapurkar, R., Singh, H., ... Hill, N. (2024). Pulmonary hypertension across the spectrum of left heart and lung disease. *European Journal of Heart Failure*. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3302>
- Caravita, S., Faini, A., Deboeck, G., Bondue, A., Naeije, R., Parati, G., & Vachiéry, J. L. (2017). Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 36(7), 754–762. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.12.011>.
- Caravita S, Picariello C, Garascia A, Misuraca L, De Tommasi E, Imbalzano E, Enea I, Roncon L, Vatrano M, (2022) Pre-capillary or post-capillary pulmonary hypertension? The role of provocative tests in the cath room. In *J Ital Cardiol* 2022;23 (7): 533-541. doi10.1714/3831.38171
- Charalampopoulos, A., Lewis, R., Hickey, P., Durrington, C., Elliot, C., Condliffe, R., Sabroe, I., & Kiely, D. G. (2018). Pathophysiology and diagnosis of pulmonary hypertension due to left heart disease. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 5, Issue JUN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00174>
- Chemla, D., Lau, E. M. T., Papelier, Y., Attal, P., & Hervé, P. (2015). Pulmonary vascular resistance and compliance relationship in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 46(4), 1178–1189. <https://doi.org/10.1183/13993003.00741-2015>
- Chin, K. M., Sitbon, O., Doelberg, M., Feldman, J., Gibbs, J. S. R., Grünig, E., Hoeper, M. M., Martin, N., Mathai, S. C., McLaughlin, V. v., Perchenet, L., Poch, D.,

- Saggar, R., Simonneau, G., & Galiè, N. (2021). Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *78*(14), 1393–1403.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.057>
- Claeys, M., Petit, T., Bogaert, J., la Gerche, A., Los, J., Delcroix, M., Willems, R., Claessen, G., & Claus, P. (2023). Dynamic aspects of ventricular interaction during exercise in HFpEF and in pre-capillary pulmonary hypertension. *ESC Heart Failure*, *10*(1). <https://doi.org/10.1002/ehf2.14216>
- Cooper, T. J., Cleland, J. G. F., Guazzi, M., Pellicori, P., ben Gal, T., Amir, O., Al-Mohammad, A., Clark, A. L., McConnachie, A., Steine, K., & Dickstein, K. (2022). Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the SilHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial. *European Journal of Heart Failure*, *24*(7), 1239–1248. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2527>
- D’Alto, M., & Badagliacca, R. (2022). The importance of right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension. In *Heart (British Cardiac Society)* (Vol. 108, Issue 17, pp. 1338–1339). NLM (Medline).  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321143>
- D’Alto, M., Romeo, E., Argiento, P., D’Andrea, A., Vanderpool, R., Correra, A., Bossone, E., Sarubbi, B., Calabrò, R., Russo, M. G., & Naeije, R. (2013). Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, *168*(4), 4058–4062. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.005>
- D’Alto, M., Romeo, E., Argiento, P., Pavelescu, A., Mélot, C., D’Andrea, A., Correra, A., Bossone, E., Calabrò, R., Russo, M. G., & 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.09.004>

- Dandel, M. (2022). Pathophysiological insights with relevant impact on the prognostic assessment and clinical management of patients with pulmonary arterial hypertension. In *Journal of Physiology* (Vol. 600, Issue 15, pp. 3633–3634). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1113/JP283356>
- Daum, S. (1992) *Untersuchung des Lungenkreislaufs* in Ferlinz, R. (Hrsg.). (1992). *Diagnostik in der Pneumologie* (2. Aufl.). S. 300-324, Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag.
- de Oliveira, R. K. F., Ferreira, E. V. M., Ramos, R. P., Messina, C. M. S., Kapins, C. E. B., Silva, C. M. C., & Ota-Arakaki, J. S. (2014). Usefulness of pulmonary capillary wedge pressure as a correlate of left ventricular filling pressures in pulmonary arterial hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(2). <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.10.008>
- Desai, K., di Lorenzo, M., Zuckerman, W. A., Emeruwa, E., & Krishnan, U. S. (2023). Safety and Efficacy of Sildenafil for Group 2 Pulmonary Hypertension in Left Heart Failure. *Children*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/children10020270>
- Divakaran, S., & Loscalzo, J. (2017). The Role of Nitroglycerin and Other Nitrogen Oxides in Cardiovascular Therapeutics. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2393–2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1064>
- Douschan, P., Avian, A., Foris, V., Sassmann, T., Bachmaier, G., Rosenstock, P., Zeder, K., Olschewski, H., & Kovacs, G. (2022). Prognostic Value of Exercise as Compared to Resting Pulmonary Hypertension in Patients with Normal or Mildly Elevated Pulmonary Arterial Pressure. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 206, Issue 11, pp. 1418–1423). American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2856LE>
- Douschan, P., Egenlauf, B., Gall, H., Grünig, E., Hager, A., Heberling, M., Koehler, T., Olschewski, H., Seyfarth, H.-J., Yogeswaran, A., Ulrich, S., & Kovacs, G.

- (2023). Die neue Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie*, 77(11), 854–861. <https://doi.org/10.1055/a-2145-4648>
- Douschan, P., Kovacs, G., Avian, A., Foris, V., Gruber, F., Olschewski, A., & Olschewski, H. (2018). Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 197, Issue 4, pp. 509–516). American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1215OC>
- Dumitrescu, D., Seck, C., Möhle, L., Erdmann, E., & Rosenkranz, S. (2012). Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 154(2), 205–206. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.064>
- Farber, H. W., Foreman, A. J., Miller, D. P., & Mcgoon, M. D. (2011). REVEAL Registry: Correlation of Right Heart Catheterization and Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Congestive Heart Failure*, 17(2), 56–63. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x>
- Fisher, M. R., Forfia, P. R., Chamera, E., Houston-Harris, T., Champion, H. C., Girgis, R. E., Corretti, M. C., & Hassoun, P. M. (2009). Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(7), 615–621. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1691OC>
- Fishman, A. P. (2004). Primary pulmonary arterial hypertension: A look back. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 SUPPL.), S2–S4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.019>
- Galiè, N., Barberà, J. A., Frost, A. E., Ghofrani, H.-A., Hoeper, M. M., McLaughlin, V. v., Peacock, A. J., Simonneau, G., Vachiery, J.-L., Grünig, E., Oudiz, R. J., Vonk-Noordegraaf, A., White, R. J., Blair, C., Gillies, H., Miller, K. L., Harris, J. H. N., Langley, J., & Rubin, L. J. (2015). Initial Use of Ambrisentan plus

Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 834–844. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1413687>

Galiè, N., Ghofrani, H. A., Torbicki, A., Barst, R. J., Rubin, L. J., Badesch, D., Fleming, T., Parpia, T., Burgess, G., Branzi, A., Grimminger, F., Kurzyna, M., Simonneau, G., & Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*, 353(20), 2148–2157. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010>

Galiè, N., Manes, A., Dardi, F., & Palazzini, M. (2018). Aiming at the appropriate target for the treatment of pulmonary hypertension due to left heart disease. In *European Heart Journal* (Vol. 39, Issue 15, pp. 1265–1268). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx751>

Galiè, N., McLaughlin, V. v., Rubin, L. J., & Simonneau, G. (2019). An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>

Gall, H., Felix, J. F., Schneck, F. K., Milger, K., Sommer, N., Voswinckel, R., Franco, O. H., Hofman, A., Schermuly, R. T., Weissmann, N., Grimminger, F., Seeger, W., & Ghofrani, H. A. (2017). The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(9), 957–967. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>

Ghio, S., Crimi, G., Temporelli, P. L., Traversi, E., la Rovere, M. T., Cannito, A., Vizza, D., Scelsi, L., Raineri, C., Guazzi, M., & Oltrona Visconti, L. (2018). Haemodynamic effects of an acute vasodilator challenge in heart failure patients with reduced ejection fraction and different forms of post-capillary pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure*, 20(4). <https://doi.org/10.1002/ejhf.1067>

- Ghofrani, A. (2008). *Lungengefäßerkrankungen*. In: Matthys, H., Seeger, W. (Hrsg.) (2008) *Klinische Pneumologie*. (4. Aufl). S. 434-523, Berlin, Heidelberg: Thieme Verlag [https://doi.org/10.1007/978-3-540-37692-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-540-37692-7_9)
- Goda, A., Yanagisawa, Y., Takeuchi, S., Takeuchi, K., Kikuchi, H., Inami, T., Kohno, T., Satoh, T., & Soejima, K. (2023). Characteristics of cardiopulmonary exercise testing in patients with combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension due to left heart disease. *PLoS ONE*, *18*(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286057>
- Gorter, T. M., van Veldhuisen, D. J., & Voors, A. A. (2019). Rapid right-sided deterioration in heart failure with preserved ejection fraction. In *European Heart Journal* (Vol. 40, Issue 8, pp. 699–702). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy900>
- Gorter, T. M., van Veldhuisen, D. J., Voors, A. A., Hummel, Y. M., Lam, C. S. P., Berger, R. M. F., van Melle, J. P., & Hoendermis, E. S. (2018). Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, *19*(4). <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex133>
- Grissmer S. (2021) *Das Niederdrucksystem*. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J et al., (Hrsg.) (2021) *Duale Reihe Physiologie*. (4., unveränderte Aufl.) Stuttgart: Thieme, <https://doi.org/10.1055/b-004-132217>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.051>
- Guazzi, M., Vicenzi, M., Arena, R., & Guazzi, M. D. (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.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866>

Hassoun P. M. (2021). Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England journal of medicine*, 385(25), 2361–2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000348>

He, Z., Dai, L., Zuo, Y., Chen, Y., Wang, H., & Zeng, H. (2022). Hotspots and frontiers in pulmonary arterial hypertension research: a bibliometric and visualization analysis from 2011 to 2020. In *Bioengineered* (Vol. 13, Issue 6, pp. 14667–14680). Taylor and Francis Ltd.  
<https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2100064>

Hien, P. (2012). Rechtsherzkatheter. In *Praktische Pneumologie* (pp. 87–94). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-10209-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-642-10209-7_12)

Hill, N. S., Preston, I. R., & Roberts, K. E. (2015). Inhaled therapies for pulmonary hypertension. *Respiratory Care*, 60(6), 794–802.  
<https://doi.org/10.4187/respcare.03927>

Ho, J. E., Zern, E. K., Lau, E. S., Wooster, L., Bailey, C. S., Cunningham, T., Eisman, A. S., Hardin, K. M., Farrell, R., Sbarbaro, J. A., Schoenike, M. W., Houstis, N. E., Baggish, A. L., Shah, R. v., Nayor, M., Malhotra, R., & Lewis, G. D. (2020). Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(1), 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.048>

Hoendermis, E. S., Liu, L. C. Y., Hummel, Y. M., van der Meer, P., de Boer, R. A., Berger, R. M. F., van Veldhuisen, D. J., & Voors, A. 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).  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv336>

- Hoeper, M. M., Badesch, D. B., Ghofrani, H. A., Gibbs, J. S. R., Gombert-Maitland, M., McLaughlin, V. V., Preston, I. R., Souza, R., Waxman, A. B., Grünig, E., Kopeć, G., Meyer, G., Olsson, K. M., Rosenkranz, S., Xu, Y., Miller, B., Fowler, M., Butler, J., Koglin, J., de Oliveira Pena, J., ... STELLAR Trial Investigators (2023). Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England journal of medicine*, 388(16), 1478–1490. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>
- Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. R., & Badesch, D. B. (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
- Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A., Gorenflo, M., Grünig, E., Schranz, D., & Rosenkranz, S. (2010). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. In *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (Vol. 135, Issue 21). <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248657>
- Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A., Grünig, E., Klose, H., Olschewski, H., & Rosenkranz, S. (2017). Pulmonary hypertension. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(5), 73–84. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0073>
- Hoeper, M. M., Lam, C. S. P., Vachiery, J. L., Bauersachs, J., Gerges, C., Lang, I. M., Bonderman, D., Olsson, K. M., Gibbs, J. S. R., Dorfmueller, P., Guazzi, M., Galie, N., Manes, A., Handoko, M. L., 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw597>
- Hoeper, M. M., Meyer, K., Rademacher, J., Fuge, J., Welte, T., & Olsson, K. M. (2016). Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension

Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC. Heart failure*, 4(6), 441–449. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.12.016>

Hoeper, M. M., Olschewski, H., Ghofrani, H. A., Wilkens, H., Winkler, J., Borst, M. M., Niedermeyer, J., Fabel, H., & Seeger, W. (2000). A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(1), 176–182. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00494-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00494-5)

Hoeper, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., ... Gibbs, J. S. R. (2016, April 1). A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)

Hoeper, M. M., Oerke, B., Wissmüller, M., Leuchte, H., Opitz, C., Halank, M., Seyfarth, H. J., Baldus, S., Bauersachs, J., Böhm, M., Ghofrani, H. A., Konstantinides, S., Olsson, K. M., Wachter, R., Lam, C. S. P., Aminossadati, B., & Rosenkranz, S. (2024). Tadalafil for Treatment of Combined Postcapillary and Precapillary Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Randomized Controlled Phase 3 Study. *Circulation*, 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069340. Advance online publication. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069340>

Hoeper, M. M., & Rosenkranz, S. (2022). Was Paul Wood wrong about pre-capillary pulmonary hypertension protecting against pulmonary congestion in left heart disease? In *European Heart Journal* (Vol. 43, Issue 36, pp. 3432–3434). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac176>

Houston, B. A., & Tedford, R. J. (2017). What we talk about when we talk about the wedge pressure. In *Circulation: Heart Failure* (Vol. 10, Issue 9). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004450>

C Huber, A. L., Leuenberger, C., Kohler, M., Brock, M., & Lars Huber, med C. (2014). Pulmonale Hypertonie: mikroRNAs in Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Pneumologie*, 68, 386–393. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365456>

Hughes, J. M. B. (2016). Hypoxic pulmonary vasoconstriction: Clinical implications. In *European Respiratory Journal* (Vol. 47, Issue 1, pp. 31–34). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.01753-2015>

Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., Dorfmüller, P., Klinger, J. R., Nicolls, M. R., Olschewski, A. J., Pullamsetti, S. S., Schermuly, R. T., Stenmark, K. R., & Rabinovitch, M. (2019). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: State of the art and research perspectives. In *European Respiratory Journal* (Vol. 53, Issue 1). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>

Ibe, T., Wada, H., Sakakura, K., Ugata, Y., Maki, H., Yamamoto, K., Seguchi, M., Taniguchi, Y., Jinnouchi, H., Momomura, S. I., & Fujita, H. (2021). Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension: The clinical implications for patients with heart failure. *PLoS ONE*, 16(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247987>

Inampudi, C., Silverman, D., Simon, M. A., Leary, P. J., Sharma, K., Houston, B. A., Vachiéry, J. L., Haddad, F., & Tedford, R. J. (2021). Pulmonary Hypertension in the Context of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Chest*, 160(6), 2232–2246. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.039>

- Jankowich, M., Maron, B. A., & Choudhary, G. (2021). Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines. In *The Lancet Respiratory Medicine* (Vol. 9, Issue 10, pp. 1185–1191). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00072-2)
- Karvasarski, E., Bentley, R. F., Buchan, T. A., Valle, F. H., Wright, S. P., Chang, I. S., Granton, J. T., & Mak, S. (2023). Alterations of pulmonary vascular afterload in exercise-induced pre- and post-capillary pulmonary hypertension. *Physiological Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.14814/phy2.15559>
- Kolte, D., Lakshmanan, S., Jankowich, M. D., Brittain, E. L., Maron, B. A., & Choudhary, G. (2018). Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 7, Issue 18). American Heart Association Inc. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009729>
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. In *European Respiratory Journal* (Vol. 34, Issue 4, pp. 888–894). <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
- Kovacs, G., & Olschewski, H. (2021). The definition of pulmonary hypertension: History, practical implications and current controversies. *Breathe*, *17*(3). <https://doi.org/10.1183/20734735.0076-2021>
- Kovacs, G., Olschewski, A., Berghold, A., & Olschewski, H. (2012). Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: A systematic review. *European Respiratory Journal*, *39*(2), 319–328. <https://doi.org/10.1183/09031936.00008611>
- Kovacs, G., Zeder, K., Rosenstock, P., Avian, A., Bachmaier, G., Douschan, P., Foris, V., Sassmann, T., & Olschewski, H. (2021). Clinical Impact of the New Definition of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Chest*, *159*(5), 1995–1997. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.070>

- Kramer, T., Dumitrescu, D., Gerhardt, F., Orlova, K., Ten Freyhaus, H., Hellmich, M., Baldus, S., & Rosenkranz, S. (2019). Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *International journal of cardiology*, 283, 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.078>
- Lai, Y. C., Potoka, K. C., Champion, H. C., Mora, A. L. & Gladwin, M. T. (2014). *Pulmonary Arterial Hypertension*. *Circulation Research*, 115(1), 115–130. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.301146>
- Lam, C. S. P., Roger, V. L., Rodeheffer, R. J., Borlaug, B. A., Enders, F. T., & Redfield, M. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>
- Lau, E. M. T., Godinas, L., Sitbon, O., Montani, D., Savale, L., Jaïs, X., Lador, F., Gunther, S., Celermajer, D. S., Simonneau, G., Humbert, M., Chemla, D., & Herve, P. (2016). Resting pulmonary artery pressure of 21-24 mmHg predicts abnormal exercise haemodynamics. *European Respiratory Journal*, 47(5), 1436–1444. <https://doi.org/10.1183/13993003.01684-2015>
- Lau, E. M. T., Tamura, Y., McGoon, M. D., & Sitbon, O. (2015). The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: A practical chronicle of progress. *European Respiratory Journal*, 46(4), 879–882. <https://doi.org/10.1183/13993003.01177-2015>
- Leschke, M., Wädlich, A., Waldenmaier, S., & Faehling, M. (2009). Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. In *Internist* (Vol. 50, Issue 9, pp. 1086–1100). <https://doi.org/10.1007/s00108-009-2335-9>
- Lewis, R. A., Durrington, C., Condliffe, R., & Kiely, D. G. (2020). BNP/NT-probnp in pulmonary arterial hypertension: Time for point-of-care testing? In *European*

*Respiratory Review* (Vol. 29, Issue 156). European Respiratory Society.  
<https://doi.org/10.1183/16000617.0009-2020>

Lewis, G. D., Shah, R., Shahzad, K., Camuso, J. M., Pappagianopoulos, P. P., Hung, J., Tawakol, A., Gerszten, R. E., Systrom, D. M., Bloch, K. D., & Semigran, M. J. (2007). Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*, *116*(14), 1555–1562. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373>

Ltaief, Z., Yerly, P., & Liaudet, L. (2023). Pulmonary Hypertension in Left Heart Diseases: Pathophysiology, Hemodynamic Assessment and Therapeutic Management. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).  
<https://doi.org/10.3390/ijms24129971>

Luongo, F., Miotti, C., Scoccia, G., Papa, S., Manzi, G., Cedrone, N., Toto, F., Malerba, C., Papa, G., Caputo, A., Manguso, G., Adamo, F., Carmine, D. V., & Badagliacca, R. (2023). Future perspective in diabetic patients with pre- and post-capillary pulmonary hypertension. In *Heart Failure Reviews* (Vol. 28, Issue 3, pp. 745–755). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10208-4>

Maeder, M. T., Weber, L., Buser, M., Gerhard, M., Haager, P. K., Maisano, F., & Rickli, H. (2018). Pulmonary Hypertension in Aortic and Mitral Valve Disease. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 5). Frontiers Media S.A.  
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00040>

Mandal, B., Kapoor, P. M., Chowdhury, U., Kiran, U., & Choudhury, M. (2010). Acute hemodynamic effects of inhaled nitroglycerine, intravenous nitroglycerine, and their combination with intravenous dobutamine in patients with secondary pulmonary hypertension. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, *13*(2), 138–144.  
<https://doi.org/10.4103/0971-9784.62946>

- Maor, E., Grossman, Y., Balmor, R. G., Segel, M., Fefer, P., Ben-Zekry, S., Buber, J., DiSegni, E., Guetta, V., Ben-Dov, I., & Segev, A. (2015). Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure*, *17*(2), 151–158. <https://doi.org/10.1002/ejhf.198>
- Maron, B. A., Brittan, E. L., Hess, E., Waldo, S. W., Barón, A. E., Huang, S., Goldstein, R. H., Assad, T., Wertheim, B. M., Alba, G. A., Leopold, J. A., Olschewski, H., Galiè, N., Simonneau, G., Kovacs, G., Tedford, R. J., Humbert, M., & Choudhary, G. (2020). Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(9), 873–884. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30317-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30317-9)
- Maron, B. A., Hess, E., Maddox, T. M., Opatowsky, A. R., Tedford, R. J., Lahm, T., Joynt, K. E., Kass, D. J., Stephens, T., Stanislawski, M. A., Swenson, E. R., Goldstein, R. H., Leopold, J. A., Zamanian, R. T., Elwing, J. M., Plomondon, M. E., Grunwald, G. K., Barón, A. E., Rumsfeld, J. S., & Choudhary, G. (2016). Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: Insights from the Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation*, *133*(13), 1240–1248. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207>
- McLaughlin, V. v., Hoeper, M. M., Channick, R. N., Chin, K. M., Delcroix, M., Gaine, S., Ghofrani, H. A., Jansa, P., Lang, I. M., Mehta, S., Pulido, T., Sastry, B. K. S., Simonneau, G., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., Tapson, V. F., Perchenet, L., Preiss, R., ... Galiè, N. (2018). Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(7), 752–763. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.010>
- McLaughlin, V. v., Vachiery, J. L., Oudiz, R. J., Rosenkranz, S., Galiè, N., Barberà, J. A., Frost, A. E., Ghofrani, H. A., Peacock, A. J., Simonneau, G., Rubin, L. J., Blair, C., Langley, J., & Hoeper, M. M. (2019). Patients with pulmonary arterial

- hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(12), 1286–1295. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.09.010>
- Montag, G. (2020). Rechtsherzkatheter (RHK). In *Facharztprüfung Pneumologie* (pp. 73–74). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-61574-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-61574-4_9)
- Montani, D., Chaumais, M. C., Guignabert, C., Günther, S., Girerd, B., Jaïs, X., Algalarrondo, V., Price, L. C., Savale, L., Sitbon, O., Simonneau, G., & Humbert, M. (2014). Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 141, Issue 2, pp. 172–191). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.002>
- Montani, D., Günther, S., Dorfmüller, P., Perros, F., Girerd, B., Garcia, G., Jaïs, X., Savale, L., Artaud-Macari, E., Price, L. C., Humbert, M., Simonneau, G., & Sitbon, O. (2013). Pulmonary arterial hypertension. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 8, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-97>
- Menadue, C., Piper, A. J., van 't Hul, A. J., & Wong, K. K. (2014). Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2014, Issue 5). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007714.pub2>
- Miller, W. L., Grill, D. E., & Borlaug, B. A. (2013). Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: Pulmonary hypertension and heart failure. *JACC: Heart Failure*, 1(4), 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.001>
- Naeije, R., Gerges, M., Vachiery, J. L., Caravita, S., Gerges, C., & Lang, I. M. (2017). Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 10(9). <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082>

- Olschewski, H. (2022). Pulmonale Hypertonie. In *Seltene Lungenerkrankungen* (pp. 419–438). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-63651-0\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-662-63651-0_30)
- Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):322-9. doi: 10.1056/NEJMoa020204. PMID: 12151469.
- Olson, T. P., Johnson, B. D., & Borlaug, B. A. (2016). Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC. Heart failure*, 4(6), 490–498. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.001>
- Olsson, K. M., Fuge, J., Meyer, K., Welte, T., & Hoeper, M. M. (2017). More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. In *European Respiratory Journal* (Vol. 50, Issue 2). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.00354-2017>
- Opitz, C. F., Hoeper, M. M., Gibbs, J. S., Kaemmerer, H., Pepke-Zaba, J., Coghlan, J. G., Scelsi, L., D'Alto, M., Olsson, K. M., Ulrich, S., Scholtz, W., Schulz, U., Grünig, E., Vizza, C. D., 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047>
- Opitz, C. F., Wensel, R., Bettmann, M., Schaffarczyk, R., Linscheid, M., Hetzer, R., & Ewert, R. (2003). Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension: Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *European Heart Journal*, 24(4), 356–365. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00302-0](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00302-0)

- Palazzini, M., Dardi, F., Manes, A., Reggiani, M. L. B., Gotti, E., Rinaldi, A., Albin, A., Monti, E., & Galiè, N. (2018). Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *European Journal of Heart Failure*, 20, 248–255. <https://doi.org/10.1002/ejhf.860>
- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (Hrsg.). (2018). *Physiologie* (8. Aufl.). Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag. <http://doi.org/10.1055/b-006-149284>
- Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C. S. P., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D. A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S. D., Vasan, R. S., Rutten, F. H., ... Filippatos, G. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). In *European Heart Journal* (Vol. 40, Issue 40, pp. 3297–3317). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- Pitre, T., Su, J., Cui, S., Scanlan, R., Chiang, C., Husnudinov, R., Khalid, M. F., Khan, N., Leung, G., Mikhail, D., Saadat, P., Shahid, S., Mah, J., Mielniczuk, L., Zeraatkar, D., & Mehta, S. (2022). Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. In *European Respiratory Review* (Vol. 31, Issue 165). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/16000617.0036-2022>
- Puikuan, K., Chunyu, Z., Jin, F., Chaoshu, T., & Junbao, D. (2006). Inhalation of nebulized nitroglycerin, a nitric oxide donor, for the treatment of pulmonary hypertension induced by high pulmonary blood flow. *Heart and Vessels*, 21(3), 169–179. <https://doi.org/10.1007/s00380-005-0876-y>
- Rako, Z. A., Kremer, N., Yogeswaran, A., Richter, M. J., & Tello, K. (2023). Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. In *ESC Heart Failure* (Vol.

10, Issue 2, pp. 762–775). John Wiley and Sons Inc.

<https://doi.org/10.1002/ehf2.14233>

Rezende, C. F., Mancuzo, E. V., & de Amorim Corrêa, R. (2022). Heart rate recovery in 1 minute after the 6-minute walk test predicts adverse outcomes in pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE*, *17*(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268839>

Riccardi, M., Pagnesi, M., Sciatti, E., Lombardi, C. M., Inciardi, R. M., Metra, M., & Vizzardi, E. (2022). Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in left heart disease. In *Heart Failure Reviews*. Springer.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-022-10251-9>

Rieth, A. J., Grün, D., Zarogiannis, G., Kriechbaum, S. D., Wolter, S., Richter, M. J., Tello, K., Krüger, U., Mitrovic, V., Rosenkranz, S., Hamm, C. W., & Keller, T. (2022). Prognostic Power of Pulmonary Arterial Compliance Is Boosted by a Hemodynamic Unloading Test With Glyceryl Trinitrate in Heart Failure Patients With Post-capillary Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.838898>

Riley, J. M., Fradin, J. J., Russ, D. H., Warner, E. D., Brailovsky, Y., & Rajapreyar, I. (2024). Post-Capillary Pulmonary Hypertension: Clinical Review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Issue 2). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13020625>

Rosenkranz, S. (2011) *Pulmonale Hypertonie* In Erdmann, E. (Hrsg.). (2011). *Klinische Kardiologie* (8.Aufl.). S.309-334 Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-16481-1>

Rosenkranz, S. (2023). 2022 ESC/ERS guidelines on the diagnostics and treatment of pulmonary hypertension: A focussed review. In *Herz* (Vol. 48, Issue 1, pp. 23–30). Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/s00059-022-05155-1>

- Rosenkranz, S., Bonderman, D., Buerke, M., Felgendreher, R., ten Freyhaus, H., Grünig, E., de Haan, F., Hammerstingl, C., Harreuter, A., Hohenforst-Schmidt, W., Kindermann, I., Kindermann, M., Kleber, F. X., Kuckeland, M., Kübler, W. M., Mertens, D., Mitrovic, V., Opitz, C., Schmeisser, A., ... Weil, J. (2010). Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 135(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263317>
- Rosenkranz, S., Gibbs, J. S. R., Wachter, R., de Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A., & Vachiéry, J. L. (2016). Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. In *European Heart Journal* (Vol. 37, Issue 12, pp. 942–954). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>
- Rosenkranz, S., Lang, I. M., Blindt, R., Bonderman, D., Bruch, L., Diller, G. P., Felgendreher, R., Gerges, C., Hohenforst-Schmidt, W., Holt, S., Jung, C., Kindermann, I., Kramer, T., Kübler, W. M., Mitrovic, V., Riedel, A., Rieth, A., Schmeisser, A., Wachter, R., ... Opitz, C. F. (2018). Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*, 272, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.080>
- Salazar, A. M., Al-Asad, K. S., Prasad, R. M., Panama, G., Banga, S., & Wilcox, M. (2023). Pulmonary Artery Denervation as a New Therapeutic Option for Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Current Problems in Cardiology* (Vol. 48, Issue 9). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101776>
- Sarma, S., Macnamara, J. P., Balmain, B. N., Hearon, C. M., Wakeham, D. J., Tomlinson, A. R., Hynan, L. S., Babb, T. G., & Levine, B. D. (2023). Challenging the Hemodynamic Hypothesis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Is Exercise Capacity Limited by Elevated Pulmonary Capillary Wedge Pressure? *Circulation*, 147(5). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061828>

Schmidt, K. H., Bikou, O., Blindt, R., Bruch, L., Felgendreher, R., Hohenforst-Schmidt, W., Holt, S., Ladage, D., Pfeuffer-Jovic, E., Rieth, A., Schmeisser, A., Schnitzler, K., Stadler, S., Steringer-Mascherbauer, R., Yogeswaran, A., & Kuebler, W. M. (2023). Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen (Gruppe 2). *Pneumologie*, 77(11), 926–936. <https://doi.org/10.1055/a-2145-4792>

Schunkert, H., *Chronisches Cor pulmonale* (2005) In Schunkert, H., Weil, J., Rationelle Diagnostik und Therapie bei Herzinsuffizienz (1. Aufl.) S. 277-294, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, <https://doi.org/10.1007/3-540-27906-7>

Shah, A. M., Shah, S. J., Anand, I. S., Sweitzer, N. K., O’Meara, E., Heitner, J. F., Sopko, G., Li, G., Assmann, S. F., McKinlay, S. M., Pitt, B., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2014). Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: Baseline findings from the echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circulation: Heart Failure*, 7(1), 104–115. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887>

Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L. J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., Gibbs, S., Lebec, D., Speich, R., Beghetti, M., Rich, S., & Fishman, A. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 SUPPL.), S5–S12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037>

Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G., & Souza, R. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>

Simonneau, G., Robbins, I. M., Beghetti, M., Channick, R. N., Delcroix, M., Denton, C. P., Elliott, C. G., Gaine, S. P., Gladwin, M. T., Jing, Z. C., Krowka, M. J., Langleben, D., Nakanishi, N., & Souza, R. (2009). Updated Clinical Classification of

Pulmonary Hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 54, Issue 1 SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.012>

Simonneau, G., Rubin, L. J., Galiè, N., Barst, R. J., Fleming, T. R., Frost, A., Engel, P., Kramer, M. R., Serdarevic-Pehar, M., Layton, G. R., Sitbon, O., & Badesch, D. B. (2014). Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(7), 689–697. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.019>

Sitbon, O., Humbert, M., Jaïs, X., Iqbal, V., Hamid, A. M., Provencher, S., Garcia, G., Parent, F., Hervé, P., & Simonneau, G. (2005). Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 111(23), 3105–3111. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>

Steinberg, T. *Rechtsherzkatheter* (2010) In: Löllgen, H., Erdmann, E., Gitt, A.K. (eds) Ergometrie. S. 142-145. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-92730-3\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-540-92730-3_12)

Souza, R., Badesch, D. B., Ghofrani, H. A., Gibbs, J. S. R., Gombert-Maitland, M., McLaughlin, V. V., Preston, I. R., Waxman, A. B., Grünig, E., Kopeć, G., Meyer, G., Olsson, K. M., Rosenkranz, S., Lin, J., Johnson-Levonas, A. O., de Oliveira Pena, J., Humbert, M., & Hoeper, M. M. (2023). Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. *The European respiratory journal*, 62(3), 2301107. <https://doi.org/10.1183/13993003.01107-2023>

Sun, X. G., Hansen, J. E., Oudiz, R. J., & Wasserman, K. (2001). Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 104(4), 429–435. <https://doi.org/10.1161/hc2901.093198>

Swinnen, K., Verstraete, K., Baratto, C., Hardy, L., de Vos, M., Topalovic, M., Claessen, G., Quarck, R., Belge, C., Vachiery, J. L., Janssens, W., & Delcroix, M. (2023). Machine learning to differentiate pulmonary hypertension due to left

heart disease from pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Research*, 9(5).  
<https://doi.org/10.1183/23120541.00229-2023>

Tampakakis, E., Leary, P. J., Selby, V. N., De Marco, T., Cappola, T. P., Felker, G. M., Russell, S. D., Kasper, E. K., & Tedford, R. J. (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.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.010>

Tedford, R. J., Hassoun, P. M., Mathai, S. C., Girgis, R. E., Russell, S. D., Thiemann, D. R., Cingolani, O. H., Mudd, J. O., Borlaug, B. A., Redfield, M. M., Lederer, D. J., & Kass, D. A. (2012). Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation*, 125(2), 289–297.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540>

Tello, K., Wan, J., Dalmer, A., Vanderpool, R., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Roller, F., Mohajerani, E., Seeger, W., Herberg, U., Sommer, N., Gall, H., & Richter, M. J. (2019). Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 12(9) <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047>

Tello, K., Axmann, J., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Narcin, N., Rieth, A., Seeger, W., Gall, H., & Richter, M. J. (2018). Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 266, 229–235.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.053>

Tichelbäcker, T., Dumitrescu, D., Gerhardt, F., Stern, D., Wissmüller, M., Adam, M., Schmidt, T., Frerker, C., Pfister, R., Halbach, M., Baldus, S., & Rosenkranz, S. (2019). Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz*, 44(6), 491–501. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4823-6>

Titz, A., Mayer, L., Appenzeller, P., Müller, J., Schneider, S. R., Tamm, M., Darie, A. M., Guler, S. A., Aubert, J.-D., Lador, F., Stricker, H., Fellrath, J.-M., Pohle, S.,

- Lichtblau, M., & Ulrich, S. (2023). Long-term outcome of patients with combined post- and precapillary pulmonary hypertension. *European Heart Journal Open*. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead069>
- Trip, P., Nossent, E. J., de Man, F. S., van den Berk, I. A. H., Boonstra, A., Groepenhoff, H., Leter, E. M., Westerhof, N., Grünberg, K., Bogaard, H. J., & Vonk-Noordegraaf, A. (2013). Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Patient characteristics and treatment responses. *European Respiratory Journal*, *42*(6), 1575–1585. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184412>
- Twiner, M. J., Hennessy, J., Wein, R., & Levy, P. D. (2022). Nitroglycerin Use in the Emergency Department: Current Perspectives. In *Open Access Emergency Medicine* (Vol. 14, pp. 327–333). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S340513>
- Vachiéry, J. L., Tedford, R. J., Rosenkranz, S., Palazzini, M., Lang, I., Guazzi, M., Coghlan, G., Chazova, I., & de Marco, T. (2019). Pulmonary hypertension due to left heart disease. *European Respiratory Journal*, *53*(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2018>
- Vanderpool, R. R., Saul, M., Nouraie, M., Gladwin, M. T., & Simon, M. A. (2018). Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA cardiology*, *3*(4), 298–306. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0128>
- van de Veerdonk, M. C., Roosma, L., Trip, P., Gopalan, D., Noordegraaf, A. V., Dorfmueller, P., & Nossent, E. J. (2024). Clinical–imaging–pathological correlation in pulmonary hypertension associated with left heart disease. *European Respiratory Review*, *33*(171). <https://doi.org/10.1183/16000617.0144-2023>
- Vicenzi, M., Caravita, S., Rota, I., Casella, R., Deboeck, G., Beretta, L., Lombi, A., & Vachiery, J. L. (2022). The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial

hypertension. *PLoS ONE*, 17(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265059>

Voswinckel, R., Enke, B., Reichenberger, F., Kohstall, M., Kreckel, A., Krick, S., Gall, H., Gessler, T., Schmehl, T., Ghofrani, H. A., Schermuly, R. T., Grimminger, F., Rubin, L. J., Seeger, W., & Olschewski, H. (2006). Favorable Effects of Inhaled Treprostinil in Severe Pulmonary Hypertension. Results From Randomized Controlled Pilot Studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(8), 1672–1681. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.062>

Wu, X., Yang, T., Zhou, Q., Li, S., & Huang, L. (2014). Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: A meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 16(4), 444–453. <https://doi.org/10.1002/ejhf.47>

Xiao, M., Lai, D., Yu, Y., Wu, Q., & Zhang, C. (2023). Pathogenesis of pulmonary hypertension caused by left heart disease. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1079142>

Zeder, K., Banfi, C., Steinrisser-Allex, G., Maron, B. A., Humbert, M., Lewis, G. D., Berghold, A., Olschewski, H., & Kovacs, G. (2022). Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. In *European Respiratory Journal* (Vol. 60, Issue 4). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.03181-2021>

Zhang, J., Du, L., Qin, X., & Guo, X. (2022). Effect of Sacubitril/Valsartan on the Right Ventricular Function and Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Heart Association*, 11(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024449>

- Zhang, Z., Zhu, S., Wang, M., Wang, X., Tong, X., Wan, J., & Ding, J. (2022). New progress in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01947-y>
- Zheng, Z., Chen, R., Sun, X., Lu, J., Wang, D., Liu, H., Chen, M., Chen, H., & Hong, C. (2022). A Meta-analysis of the efficacy of pulmonary artery denervation in the treatment of pulmonary hypertension. In *Heart and Lung* (Vol. 53, pp. 42–50). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.01.020>
- Zuo, W., Liu, N., Xiao, Y., Xie, Y., & Liu, Q. (2022). Meta-Analysis of Pulmonary Artery Denervation for Treatment of Pulmonary Hypertension. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 37(4), 554–564. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0533>

## **10. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Veselin Mitrovic, Prof. Markus Schönburg und Prof. Dragic Bankovic für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem Paula Gilmer meinen Dank äußern, die meine Arbeit durch ihre Unterstützung und Gedanken bewegt und mich mit Anregungen und Rat begleitet hat. Außerdem danke ich Henrik Kabel für die produktiven Gespräche und lieben Worte, die mich stets motiviert haben beim Anfertigen dieser Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für Ihre Ermutigungen und Zusprüche während des Studiums sowie während der Arbeit an dieser Dissertation.

## 11. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum

Unterschrift