

**Nicht-invasive Biomarker als Indikatoren einer rechtskardialen  
Dysfunktion bei Patienten mit einer inoperablen chronisch  
thromboembolischen pulmonalen Hypertonie vor und nach einer  
pulmonalen Ballonangioplastie**

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

vorgelegt von  
Barde, Marta, geb. Śleboda  
aus Wałbrzych, Polen

Gießen, 2024

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Abteilung für Kardiologie des Campus Kerckhoff  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Liebetrau, Christoph

Gutachter: Prof. Dr. Tello, Khodr

Tag der Disputation: 28.02.2025

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Definition und Epidemiologie .....	1
1.2	Pathophysiologie.....	2
1.3	Remodeling des rechten Herzens.....	2
1.4	Therapiemöglichkeiten.....	4
1.4.1	Allgemeine Grundsätze der Therapie und medikamentöse Therapie .....	4
1.4.2	Pulmonale Endarterektomie.....	5
1.4.3	Pulmonale Ballonangioplastie (BPA).....	5
1.5	Diagnostik.....	7
1.5.1	Kardiale Bildgebung in der Diagnostik der CTEPH.....	8
1.6	Biomarker in der Diagnostik der CTEPH .....	10
1.6.1.1	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und Mid-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid (MR-proANP).....	10
1.6.1.2	Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2).....	11
1.6.1.3	Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) .....	12
1.7	Fragestellung der Arbeit .....	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>13</b>
2.1	Patientenkohorte .....	13
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
2.2	Studienrelevante Untersuchungen und Therapieverfahren .....	14
2.2.1	Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	14
2.2.2	MRT des Herzens.....	15
2.2.3	Laboranalyse .....	15
2.2.4	Pulmonale Ballonangioplastie.....	17
2.3	Statistische Analyse .....	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1	Soziodemographische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	21
3.1.1	Grundcharakteristika und Medikation .....	21
3.1.2	Parameter der klinischen Leistungsfähigkeit .....	22
3.2	Hämodynamische Parameter vor und nach der BPA-Therapie.....	23
3.3	Laborparameter vor und nach der BPA-Therapie.....	23
3.4	MRT-Parameter vor und nach der BPA-Therapie .....	24

3.5	Korrelationsanalyse zwischen Biomarkern und MRT-Befunden.....	26
3.6	Biomarkerlevel als Diagnostikum zur Identifikation von Patienten mit einer schweren Rechtsherzdysfunktion vor Therapie .....	27
3.7	Biomarkerlevel als Diagnostikum zur Identifikation von Patienten mit einem ungenügenden Therapieansprechen bzgl. der Rechtsherzregeneration .....	28
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>29</b>
4.1	Die Studienkohorte .....	30
4.2	Klinische und hämodynamische Effekte der BPA-Therapie.....	31
4.3	Kardiales Remodeling und reverse Remodeling im Kontext der CTEPH.....	32
4.4	Biomakerepression.....	37
4.4.1	NT-proBNP und MR-proANP.....	38
4.4.1.1	NT-proBNP.....	40
4.4.1.2	MR-proANP.....	42
4.4.2	sST2.....	43
4.4.3	PAPP-A.....	46
4.5	Multimarkerstrategie .....	47
4.6	Fazit.....	48
4.7	Limitationen.....	49
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>11</b>	<b>Publikationsverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>12</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>78</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als eine pathologische Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (mPAP)  $\geq 20$  mmHg, der zahlreiche unterschiedliche Auslöser zugrunde liegen können (Humbert et al. 2022). In Abhängigkeit von der Genese der PH werden in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) fünf verschiedene Gruppen unterteilt. Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) gehört der Gruppe IV an (Humbert et al. 2022).

Die Diagnosekriterien einer CTEPH umfassten zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Untersuchung eine präkapilläre PH [mPAP  $\geq 25$  mmHg und ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)  $\leq 15$  mmHg] sowie den Nachweis von typischen Perfusionsdefekten in der Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie und/oder von pulmonalarteriellen Thromben/Obstruktionen in einem bildgebenden Verfahren wie beispielsweise einer computertomographischen (CT) Angiographie oder Pulmonalisangiographie. Voraussetzung für die Diagnose ist darüber hinaus eine mindestens dreimonatige therapeutische Antikoagulationstherapie im Vorfeld der Diagnosestellung (Galie et al. 2016).

Zuletzt wurde eine Modifikation der Krankheitsdefinition der CTEPH u.a. mit Absenkung des geforderten mPAP auf  $\geq 20$  mmHg gefordert. In den 2022 erschienenen Leitlinien wurden diese Anpassungen umgesetzt (Humbert et al. 2022). Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Untersuchung hatte jedoch die Definition der Leitlinien aus dem Jahr 2016 Gültigkeit und liegt ihr deshalb zugrunde (Galie et al. 2016).

Die CTEPH wird als Spätkomplikation nach einer oder mehreren akuten Lungenembolien (LE) betrachtet (Pepke-Zaba et al. 2011). In einem internationalen prospektiven Datenregister war eine akute LE in der Vorgeschichte bei 74,8 % der Patienten mit CTEPH vorhanden (Pepke-Zaba et al. 2011). Die genaue Inzidenz der CTEPH nach einer akuten LE ist derzeit nicht abschließend geklärt. Sie scheint abhängig vom Patientenkollektiv zu sein und liegt zwischen 0,4 % und 6,2 %. Daraus resultiert eine kumulative Inzidenz von 3,4 % (Kim et al. 2019). Die exakte Beschreibung der Häufigkeit wird durch mehrere Faktoren erschwert. Es ist anzunehmen, dass bei einem gewissen Teil der Patienten mit der Diagnose einer akuten LE bereits eine CTEPH vorbesteht, welche durch die Akutsituation maskiert wird (Kim et al. 2019).

## **1.2 Pathophysiologie**

Die CTEPH wird als Komplikation im Langzeitverlauf nach einer oder mehreren LE betrachtet (Liu et al. 2022). Bei der Mehrheit der Patienten kommt es im Anschluss an das akute thromboembolische Ereignis zu einer Autolyse des Blutgerinnsels, einer Wiederherstellung der regulären pulmonalvaskulären Blutzirkulation und somit zu einer Normalisierung der hämodynamischen Parameter (Banks et al. 2014). Bei Patienten mit einer CTEPH ist eine gestörte fokale Thrombololyse zu beobachten. Fokale Zellmigration, Neoangiogenese, Inflammation sowie Fibrosebildung führen zur Chronifizierung der Läsionen und schließlich zu einer persistierenden Obstruktion der betroffenen Pulmonalarterien (Lang et al. 2013). Diese stellen sich als netz-, strickleiter- oder ringförmige Stenosen oder Totalokklusionen dar (Delcroix et al. 2020). Die Persistenz der obstruktiven Läsionen geht mit einer anhaltenden Beeinträchtigung der pulmonalarteriellen Hämodynamik, insbesondere einer Erhöhung des mPAP und des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) einher. Die kompensatorische Hyperperfusion der nicht obstruktiven Anteile des pulmonalarteriellen Gefäßbettes führt zusätzlich zu einem sekundären Gefäßremodeling variabler Schwere in den entsprechenden Lungensegmenten (Delcroix et al. 2020). In Gesamtheit führen diese pulmonalvaskulären Veränderungen mit konsekutiver Beeinträchtigung der pulmonalen Hämodynamik zu einer chronischen Nachlasterrhöhung für das rechte Herz. Diese wiederum hat umfassende (mal-)adaptive, insbesondere rechtskardiale Veränderungen zur Folge (Lang et al. 2016).

## **1.3 Remodeling des rechten Herzens**

Das rechte Herz wurde über lange Zeit in seiner Bedeutung im Kontext kardiopulmonaler Erkrankungen unterschätzt. Inzwischen wurde jedoch erkannt, dass dessen Funktionalität für die Prognose zahlreicher kardiopulmonaler Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt (Konstam et al. 2018). Im Kontext der PH ist der rechtskardiale Status die Hauptdeterminante der Krankheitsschwere und der Prognose (Li et al. 2021). Vielfältige Mechanismen, vorrangig eine Druck- und Volumenbelastung, aber auch primär myokardiale Prozesse tragen zur morphologischen und funktionellen Veränderung des rechten Herzens im Kontext der PH bei (Sanz et al. 2019). Der Übergang von adaptiven Veränderungen hin zu einem maladaptivem Remodeling mit Rechtsherzdysfunktion ist dabei fließend und zeitlich individuell verschieden. Die beteiligten Prozesse laufen teils

nacheinander, häufig aber auch simultan ab und tragen zum Progress der Erkrankung bei (Sanz et al. 2019).

Bei der CTEPH bewirkt die Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf eine chronische Druckbelastung des rechten Ventrikels. Um diesen Zustand funktionell zu kompensieren und einem Anstieg der Wandspannung entgegenzuwirken, kommt es unter Würdigung des LaPlace-Gesetzes, zu einer Myokardhypertrophie (Norton 2001, Sanz et al. 2019). Dieser - nicht grundsätzlich pathologische Vorgang - geht jedoch mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf einher (Voelkel et al. 2006).

Bei fortbestehender Beeinträchtigung der pulmonalen Hämodynamik erschöpfen sich schließlich die Kompensationsmechanismen des rechten Herzens. Es kommt zu einem maladaptiven Remodeling des rechten Herzens, das mit umfassenden morphologischen, funktionellen und metabolischen Veränderungen einhergeht (Vonk-Noordegraaf et al. 2013). Im Zuge der chronisch erhöhten rechtsventrikulären Wandspannung bei erhöhten Füllungsdrücken kommt es zur makroskopischen Dilatation des rechten Ventrikels sowie feinstrukturell zu einer Veränderung der Myokardtextur, insbesondere mit myokardialer Inflammation und progredienter Fibrosierung (Vonk-Noordegraaf et al. 2013). Die makro- und mikroskopischen Veränderungen des rechten Herzens äußern sich in unterschiedlichen Aspekten einer progredienten Rechtsherzdysfunktion. Bedingt durch die chronisch erhöhten rechtsventrikulären Füllungsdrücke sowie die erhöhte Myokardsteifigkeit kommt es zu einer diastolischen Dysfunktion mit gestörter rechtsventrikulärer Füllung und konsekutivem Rückwärtsversagen (Liu et al. 2022). Die Dilatation und Myokardfibrosierung des rechten Ventrikels bedingen eine abnehmende rechtsventrikuläre Kontraktilität. Diese Faktoren, die gestörte Füllung, die intra- und interventrikuläre Asynchronie führen zur Reduktion der antegraden Auswurfleistung im Sinne eines Vorwärtsversagens (Lamia et al. 2017).

Dies beeinflusst schließlich auch die Füllung und Auswurfleistung des linken Herzens. Entsprechend zeigt sich eine Beeinträchtigung der systemischen Hämodynamik (Sanz et al. 2019). Die sekundäre rechtsventrikuläre Insuffizienz ist der entscheidende Indikator der Krankheitsschwere und der Prognose der CTEPH-Patienten (Sanz et al. 2019). Eine umfassende und exakte Beurteilung des rechtskardialen Status ist deshalb essenziell für eine optimierte Patientenversorgung.

## **1.4 Therapiemöglichkeiten**

### **1.4.1 Allgemeine Grundsätze der Therapie und medikamentöse Therapie**

Alle Patienten mit einer CTEPH benötigen eine lebenslange therapeutische Antikoagulation (Humbert et al. 2022, Empfehlungsgrad I) sowie eine optimierte supportive Therapie: insbesondere die Regulation des Flüssigkeitshaushaltes mittels Diuretika und ggf. eine Sauerstofflangzeittherapie (Humbert et al. 2022).

Die einzige kurative Therapie der CTEPH besteht in der chirurgischen pulmonalen Endarterektomie (PEA). Deshalb muss nach Bestätigung der Diagnose die Operabilität geklärt werden. Ungefähr 1/3 der Patienten mit einer CTEPH sind jedoch, meist bedingt durch peripher liegende vaskuläre Läsionen, nicht operabel (Pepke-Zaba et al. 2011). Für diese Patienten empfehlen die aktuellen Leitlinien eine Sequenz aus einer spezifischen Medikation und einer interventionellen Therapie (Humbert et al. 2022, Empfehlungsgrad I).

Eine spezifische CTEPH-Medikation wird auch denjenigen Patienten empfohlen, die nach einer erfolgten PEA weiterhin oder wiederkehrend eine PH aufweisen (Humbert et al. 2022, Empfehlungsgrad I). Riociguat ist ein oraler löslicher Guanylatzyklase (sGC) Stimulator. Dessen Wirkung besteht einerseits in einer Sensitivitätserhöhung der sGC für Stickstoffmonoxid, andererseits stimuliert er direkt die sGC unabhängig von Stickstoffmonoxid. Somit wirkt er vasodilatativ, antiproliferativ sowie antifibrotisch und adressiert damit insbesondere auch die sekundäre Mikrovaskulopathie im Rahmen der CTEPH (Ghofrani et al. 2013). Riociguat verbessert nicht nur die pulmonale Hämodynamik, sondern auch die Leistungsfähigkeit der inoperablen Patienten (Simonneau et al. 2016). Dies führte 2014 zur Zulassung als erstes Medikament zur spezifischen Therapie der CTEPH.

Andere Substanzen wie das Prostazyklinanaloga, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren erhalten in den Leitlinien eine nachrangige Empfehlung und überwiegend nur in Ergänzung zum Riociguat bei insuffizientem Ansprechen (Humbert et al. 2022).

#### **1.4.2 Pulmonale Endarterektomie**

Die PEA ist die einzige Therapiemethode mit einem kurativen Behandlungsansatz der CTEPH (Fernandes et al. 2016). Das Ziel der PEA ist die chirurgische Entfernung des fibrotischen obstruktiven Gewebes aus den Lungenarterien und somit die Wiederherstellung der pulmonalen Perfusion und Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik (Madani et al. 2012).

Der Zugang findet über eine mediane Sternotomie statt und nach Anschluss an eine extrakorporale Zirkulation und Kühlung in repetitiven Phasen des Kreislaufstillstandes erfolgt das chirurgische Ausschälen der pulmonalarteriellen Obstruktionen (Guth et al. 2016).

In mehreren Arbeiten konnten die positiven Effekte des Verfahrens gezeigt werden. Diese spiegeln sich in einer Verbesserung der klinischen Symptomatik (World Health Organisation – Funktionsklasse (WHO-FC)), einer Ökonomisierung der pulmonalen Hämodynamik und einer Regeneration des Rechtsherzstatus wider (D'Armini et al. 2007, Mayer et al. 2011, Madani et al. 2012, Morsolini et al. 2014). Kürzlich konnten erste Langzeitdaten zu den signifikanten Effekten auf die Überlebensprognose publiziert werden (De Perrot et al. 2022).

Die PEA ist deshalb das Therapieverfahren der Wahl für alle operablen Patienten (Humbert et al. 2022). In einem großen internationalen prospektiven CTEPH-Datenregister wurde jedoch 36,6 % der aufgenommenen CTEPH-Patienten als nicht operabel eingestuft (Pepke-Zaba et al. 2011). Die häufigste Ursache war eine chirurgische Unzugänglichkeit der pulmonalvaskulären Läsionen (47,8 %), die Komorbiditäten (13,4 %) oder ein Missverhältnis zwischen des PVR und der Anzahl der chirurgisch zugänglichen Obstruktionen (Pepke-Zaba et al. 2011, Jenkins et al. 2016).

#### **1.4.3 Pulmonale Ballonangioplastie (BPA)**

Für inoperable Patienten empfehlen die Leitlinien eine spezifische Medikation, entsprechend den o. g. Ausführungen und die Durchführung der interventionellen Therapie mittels BPA (Humbert et al. 2022). Damit ist die BPA nicht als Konkurrenzverfahren zur PEA sondern als Ergänzung des Therapiespektrums mit speziellem Fokus auf inoperable Patienten mit meist periphereren Gefäßläsionen zu sehen. In speziellen Fällen kommen beide Verfahren auch als Hybridtherapie zum Einsatz (Yanaka et al. 2018).

Die BPA findet im Herzkatheterlabor im wachen Zustand statt. Über einen venösen Zugang in der Leiste – seltener über die Halsgefäße - wird über eine Kombination aus einer langen Schleuse und einem Führungskatheter ein Zugangsweg bis in die Lungenarterien geschaffen. Die Gefäßobstruktionen werden mit Drähten passiert und anschließend unter Anwendung verschieden großer Angioplastieballons aufgedehnt. Die obstruktiven pulmonalvaskulären Läsionen werden nicht reseziert (Feinstein et al. 2001). Damit werden insbesondere segmentale und subsegmentale Läsionen behandelt (Liebetau et al. 2016).

Initial wurde die BPA als ein Verfahren mit Behandlung aller Gefäßläsionen in einer Sitzung entwickelt. Durch die drastische kurzfristige Veränderung der pulmonalen Perfusion kam es bei einem Großteil zu fatalen Komplikationen, insbesondere zu massiven Reperfusionsoedemen (Inami et al. 2013). Das Verfahren wurde deshalb vorübergehend wieder verlassen und erst nach grundsätzlichen prozeduralen Modifikationen wiederaufgenommen. Die Anpassungen bestanden vor allem in der Umwandlung in eine Stufentherapie mit konsekutiver Behandlung der betroffenen Lungengefäßsegmente in mehreren Sitzungen und dazwischen liegenden Erholungsintervallen von vier bis sechs Wochen (Hoole et al. 2020).

Zahlreiche Arbeiten zeigten die positiven funktionellen und klinischen Effekte der BPA-Therapie. Mehrere Studien wiesen nach, dass eine BPA-Therapie zu einer weiteren Verbesserung der Hämodynamik und der Leistungsfähigkeit nach initialer medikamentöser Therapie mit Riociguat führt (Inami et al. 2014, Kawakami et al. 2016, Ogawa et al. 2017, Hoole et al. 2020, Bashir et al. 2023, Rich et al. 2023). Zudem ist die Kombination von Riociguat und BPA bei inoperablen CTEPH-Patienten sicher (Wiedenroth et al. 2018).

## 1.5 Diagnostik

Die diagnostischen Maßnahmen im Kontext der CTEPH umfassen die Diagnosesicherung, die Evaluation der Eignung für spezifische Therapieverfahren, die individuelle Risikostratifizierung sowie das Therapiemonitoring. Hierfür ist eine multimodale Diagnostik nötig (Humbert et al. 2022). Der Verdacht auf eine CTEPH kann auf Grund der Anamnese, des klinischen Status und der Risikofaktoren gestellt werden (Humbert et al. 2022). Zur Sicherung der Diagnose CTEPH ist eine Bildgebung mit Nachweis der obstruktiven Gefäßläsionen mittels Ventilations/Perfusions-Szintigraphie, Pulmonalisangiographie oder CT-Angiographie sowie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) zur Erfassung der hämodynamischen Parameter nötig. Zur Beurteilung des klinischen und funktionellen Status sowie der kardialen Situation erfolgt weitere Diagnostik mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT), Spiroergometrie, Elektrokardiogramm, Echokardiographie und ggf. kardiale Magnetresonanztomographie (MRT). Basierend auf den initialen Befunden gilt es vorrangig die Operabilität eines Patienten zu klären und anschließend die therapeutische Strategie festzulegen (Humbert et al. 2022, Sandquist et al. 2021).

Zu allen Zeitpunkten der Versorgung von Patienten mit einer CTEPH wird der zentralen Bedeutung des rechten Herzens als führende Determinante der Krankheitsschwere und Prognose Rechnung getragen (Sanz et al. 2019). Zur morphologischen und funktionellen Beurteilung des rechten Herzens stehen mehrere Verfahren, insbesondere bildgebende Methoden, zur Verfügung (Sanz et al. 2019). Die kardiale MRT gilt als Goldstandard in der Bildgebung des rechten Herzens (Lahm et al. 2018).

**Abbildung 1. Pulmonalisangiographie der rechten und linken Lunge**



Darstellung obstruktiver Läsionen im Gefäßbett der rechten (A) und der linken (B) Lunge mit makro- und mikrovaskulärem Gefäßremodeling. Mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Thoraxchirurgie, Kerckhoff-Klinik GmbH

### **1.5.1 Kardiale Bildgebung in der Diagnostik der CTEPH**

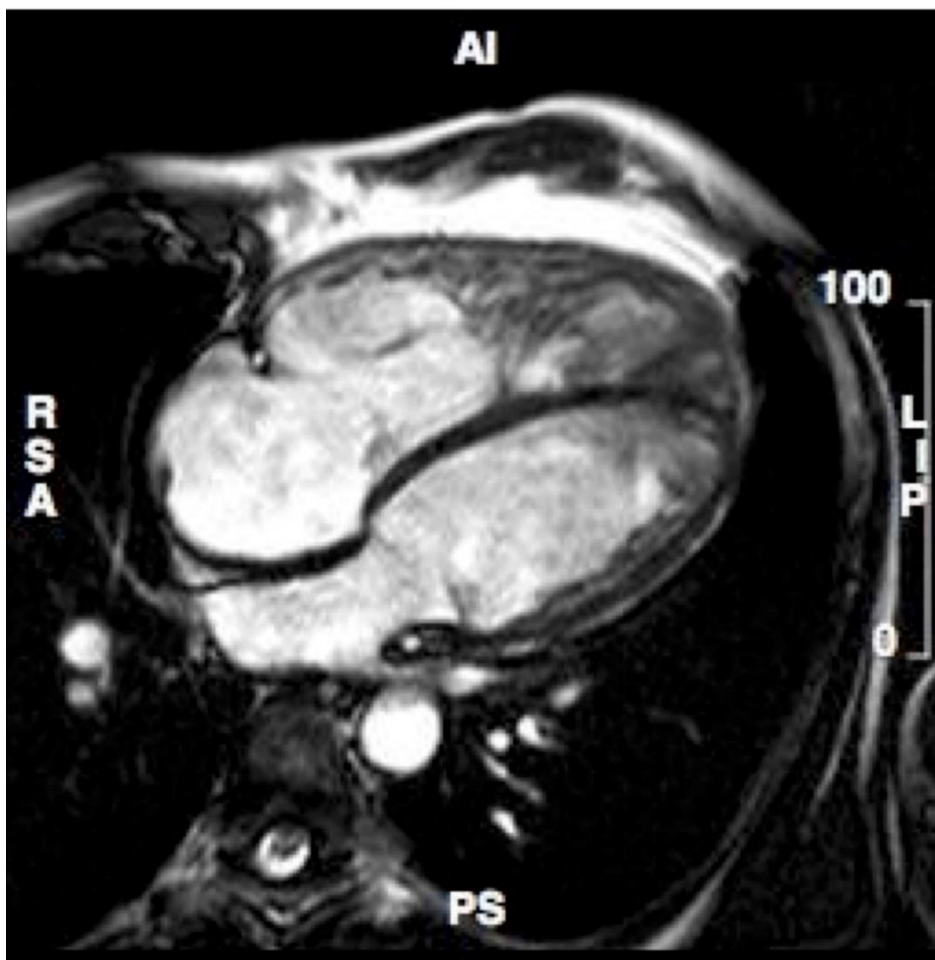
Die transthorakale Echokardiographie gibt umfassende Erkenntnisse über morphologische und funktionelle Parameter einer (Mal-)adaption des rechten Herzens. Als schnell verfügbares, nicht-invasives Verfahren übernimmt die transthorakale Echokardiographie deshalb sowohl bei der Initialdiagnostik als auch in der Verlaufsbeurteilung eine Schlüsselrolle (Evaldsson et al. 2020, Humbert et al. 2022).

Die komplexe dreidimensionale Geometrie, insbesondere des rechten Ventrikels, erschwert jedoch eine standardisierte echokardiographische Darstellung. Der

diagnostische Goldstandard zur Erfassung des rechten Herzens ist die kardiale MRT als schnittbildgebendes Verfahren (Reiter et al. 2017, Humbert et al. 2022).

Die kardiale MRT erlaubt dabei sowohl eine umfassende morphologische Darstellung als auch eine nicht-invasive Erfassung funktioneller Parameter (Swift et al. 2012, García-Álvarez et al. 2015). Zusätzlich erlauben spezielle Aufnahmen die Darstellung feinstruktureller Gewebeeigenschaften, wie beispielsweise ein Ödem oder die Fibroelast (Rolf et al. 2014, Broncano et al. 2020). Allerdings limitieren die Verfügbarkeit des Gerätes, die Untersuchungskosten und die Notwendigkeit einer ausgeprägten themenbezogenen Expertise die Anwendung der kardialen MRT als ein Routineverfahren (Broncano et al. 2020).

**Abbildung 2. Kardiale Magnetresonanztomographie eines Patienten mit CTEPH**



Darstellung der rechtskardialen Hypertrophie und Dilatation in Relation zu den linksseitigen Herzhöhlen. Mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Thoraxchirurgie, Kerckhoff-Klinik GmbH

## **1.6 Biomarker in der Diagnostik der CTEPH**

Nicht-invasive Biomarker sind Mediatoren oder Stoffwechselprodukte unterschiedlicher Prozesse im Körper. Sie sind objektiv messbare Indikatoren von physiologischen und pathologischen Prozessen oder Antworten auf eine therapeutische Intervention (Biomarker Definitions Working Group 2011). Die Bestimmung nicht-invasiver, serologischer Biomarker bietet die Möglichkeiten eines vergleichsweise einfachen, komplikationsarmen und vor allem standardisierten Verfahrens. In der Routinediagnostik zahlreicher kardialer Erkrankungen ist die Messung nicht-invasiver Biomarker bereits fester Bestandteil (Gulati et al. 2021, McDonagh et al. 2021). Dabei werden Prozesse, insbesondere hämodynamischer (natriuretische Peptide) sowie ischämischer (kardiales Troponin) Myokardstress adressiert, die auch bei der CTEPH von Relevanz sind (Lassus et al. 2013, De Boer et al. 2015). Die Möglichkeiten zur Darstellung von Prozessen des komplexen kardialen Remodelings (Inflammation, Gewebefibrose) durch die Bestimmung nicht-invasiver Biomarker sind derzeit nicht abschließend geklärt. Einzelne Biomarker wurden jedoch zu kardialem Geweberemodelling assoziiert (Ahmad et al. 2014, De Boer et al. 2015). Die nicht-invasiven Biomarker spielen aktuell in der Diagnostik der CTEPH eine untergeordnete Rolle und sind nicht umfänglich untersucht (Zhang et al. 2019). In den aktuellen europäischen Leitlinien werden lediglich die natriuretischen Peptide zum Screening und zur Risikostratifizierung bei CTEPH-Patienten eingesetzt (Humbert et al. 2022). Die breitere Anwendung der Bestimmung nicht-invasiver Biomarker könnte durch die Abbildung vielfältiger pathophysiologischer Prozesse eine umfassendere Evaluation des rechtskardialen Status ermöglichen.

### **1.6.1.1 N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und Mid-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid (MR-proANP)**

Natriuretische Peptide sind Peptidhormone, die u. a. im Herzen und hier als Reaktion auf eine erhöhte Wandspannung sezerniert werden (Nakagawa et al. 2019). Die Funktion der natriuretischen Peptide lässt sich als antagonistisch zum Renin-Angiotensin-Aldosteron System zusammenfassen. Sie bewirken eine vermehrte Diurese durch Natriurese. Darüber hinaus wirken sie vasodilatativ und kardioprotektiv durch antifibrotische Effekte (Wong et al. 2017, Nakagawa et al. 2019).

Natriuretische Peptide werden routinemäßig in der Diagnostik der akuten und chronischen Linksherzinsuffizienz eingesetzt (Heidenreich et al. 2022). Auch bei der Rechtsherzinsuffizienz konnte deren diagnostische Wertigkeit gezeigt werden (Samad et al. 2023). Im Kontext der CTEPH korrelieren natriuretische Peptide mit der hämodynamischen Krankheitsschwere, dem Ausmaß der Rechtsherzinsuffizienz sowie weiteren klinischen Parametern (Andreassen et al. 2006, Ahmad et al. 2014, Kolditz et al. 2015, Kriechbaum et al. 2018).

#### 1.6.1.2 Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2)

Suppression of tumorigenicity 2 (ST2) gehört zur Interleukin (IL)-1 Rezeptor-Familie und vermittelt die Funktion des IL-33. Es bestehen zwei Isoformen: die lösliche Form sST2 und die transmembrangebundene Form ST2L, die durch alternatives Splicing entstehen (Coglianese et al. 2012). Die beiden Formen binden IL-33 (Dieplinger et al. 2009). Die ST2L wirkt kardioprotektiv, antihypertrophisch, antifibrotisch und antiapoptotisch. Die gegensätzliche Wirkung ist für sST2 beschrieben (Pascual-Figal und Januzzi 2015). Bei Hochregulierung der sST2 wird die Bindung IL-33/ST2L gehemmt und der kardioprotektive Effekt unterdrückt (Schmitter et al. 2014, Mueller und Jaffe 2015). Dabei ist überwiegend eine Funktion im Kontext des inflammatorischen Geweberemodelings beschrieben (Coglianese et al. 2012). Erste Studien zeigten auch eine veränderte Expression des (s)ST2 bei kardialen Erkrankungen (Weinberg et al. 2003). Erhöhte sST2-Spiegel wurden u. a. bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder nach Myokardinfarkt beobachtet (Broch et al. 2012, Mueller und Jaffe 2015). Bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz war eine erhöhte Konzentration von sST2 mit einer erhöhten Mortalität und der Notwendigkeit einer Herztransplantation assoziiert (Weinberg et al. 2003, Aimo et al. 2017, Emdin et al. 2018). Die Datenlage zu einer möglichen Rolle des sST2 bei der CTEPH ist sehr begrenzt. Zwei Arbeiten zeigten eine erhöhte Konzentration von sST2 bei CTEPH Patienten im Vergleich zur gesunden Kohorte (Mirna et al. 2020, Kriechbaum et al. 2020).

### **1.6.1.3 Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)**

PAPP-A ist eine Metalloproteinase für einen insulinähnlichen Wachstumsfaktor (Insulin-like-growth-factor- (IGF)) bindende Proteine (IGFBP). Es erhöht die IGF-Bioverfügbarkeit, indem es die Bindungsproteine IGFBP-4 und -5 hemmt. Der IGF-1/IGF-Rezeptor wirkt inflammatorisch, proliferativ und antiapoptotisch in Endothelzellen und glatten Muskelzellen (Troncoso et al. 2014). Aufgrund der inflammatorischen und proliferativen Wirkung wurde PAPP-A ebenfalls im Zusammenhang mit der Atherosklerose (Consuegra-Sanchez et al. 2009), der koronaren Herzkrankheit, der Herzinsuffizienz und nicht-kardialen Erkrankungen untersucht (Bayés-Genis et al. 2001, Funayama et al. 2011). Einzelne Arbeiten weisen auf eine Rolle des PAPP-A in der Pathophysiologie der PH hin (Yang et al. 2015, Sun et al. 2016).

Bei Patienten mit einer CTEPH konnten eine vermehrte Expression von PAPP-A gezeigt werden, die nach einer spezifischen Therapie mittels BPA rückläufig war. Die exakte pathophysiologische Rolle des PAPP-A bei PH/CTEPH ist nicht geklärt (Kriechbaum et al. 2020).

## **1.7 Fragestellung der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der folgenden Fragen:

1. Wie bildet sich die chronische Rechtsherzbelastung und deren mögliche Erholung bei der inoperablen CTEPH vor und nach deren Therapie mittels BPA in der kardialen MRT ab?
2. Welche Expression zeigen die Biomarker NT-proBNP, MR-proANP, PAPP-A, sST2 bei Patienten mit einer CTEPH?
3. Zeigt sich eine Assoziation der Biomarkerexpression zu den in der MRT erhobenen morphologischen und funktionellen kardialen Parametern?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkohorte**

Zur Bearbeitung der Fragestellungen wurde eine prospektive Erhebung der Daten durchgeführt. In der Arbeit wurden die Daten von 22 Patienten analysiert, die wegen einer inoperablen CTEPH im Zeitraum von 2014 bis 2016 mittels BPA in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim behandelt wurden. Zusätzlich zur Routinediagnostik wurde eine kardiale MRT vor Beginn der BPA-Sequenz und im Rahmen der Nachsorge sechs Monate nach abgeschlossener BPA-Therapie durchgeführt. Die Diagnosestellung der CTEPH sowie die Planung des diagnostischen und therapeutischen Prozedere erfolgte am Studienzentrum basierend auf den gültigen Leitlinien durch ein interdisziplinäres CTEPH-Team.

Alle an dieser Arbeit teilnehmenden Patienten haben ein schriftliches Einverständnis erteilt. Diese Erklärung umfasst zusätzlich zur Erfassung standardisierter klinischer Parameter das Einverständnis zur Abgabe von Blutproben für die Biodatenbank. Das Projekt wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen bewilligt (AZ 43/14).

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien:

- Inoperable CTEPH
- Indikation und Eignung für eine BPA
- Indikation und Tauglichkeit zur kardialen MRT
- Vollständige MRT-Diagnostik zum Einschluss- und Nachsorgezeitpunkt
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien:

- Kontraindikation für eine MRT (Cochlea-Implantat oder andere Metallimplantate, Klaustrophobie)
- Ablehnung der Studienteilnahme

## **2.2 Studienrelevante Untersuchungen und Therapieverfahren**

### **2.2.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Bei dem Verdacht auf eine PH wurde in der Kerckhoff Klinik eine RHK zur Diagnosesicherung, der Einschätzung des Schweregrades und der Funktion des rechten Herzens durchgeführt. Die RHK wurde auch als Verlaufsuntersuchung sechs Monate nach erfolgter BPA-Therapie im Rahmen einer Nachsorge durchgeführt.

Die RHK erfolgte unter elektrokardiographischem Monitoring und Überwachung des systemischen Blutdrucks sowie der peripheren Sauerstoffsättigung. Als venöser Zugang für die Untersuchung wurde in allen Fällen die Vena jugularis interna gewählt. Nach der Injektion eines Lokalanästhetikums wurde eine Schleuse der Größe 6 French (F) in das Gefäß eingeführt. Über diesen Zugangsweg wurde ein Swan-Ganz Katheter entlang der venösen Strombahn über den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel, die Pulmonalarterie bis in eine sog. Wedge-Position vorgebracht. Der Anschluss eines Druckabnehmers an die verschiedenen Lumina des Katheters ermöglichte die direkte Messung zahlreicher hämodynamischer Zielgrößen. Von zentraler Bedeutung zur Beurteilung des Krankheitsgeschehens der CTEPH sind hier insbesondere der mittlere zentrale Venendruck, der mittlere rechtsatriale Druck (RAP), die systolischen, diastolischen und mittleren Drucke im rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie, sowie der PCWP. Zudem wurden die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen, der systemische Blutdruck (systolischer, diastolischer und mittlerer) und mittels Blutgasanalyse die zentralvenöse Sauerstoffsättigung sowie die systemische arterielle Sauerstoffsättigung dokumentiert. Anhand dieser Parameter ließen sich die Zielgrößen PVR und Herzindex (CI) ermitteln. Die Medikation der Patienten wurde vor und während der Untersuchung nicht modifiziert. Insbesondere wurden keine hämodynamisch wirksamen Medikamente verabreicht und entsprechend keine Vasoreaktivitätstests durchgeführt.

Am Studienzentrum erfolgt routinemäßig im Anschluss an die Quantifizierung der Ruhehämodynamik eine Belastungssequenz mit erneuter Messung der hämodynamischen Zielgrößen. Die gewonnenen Werte der Belastungsdiagnostik wurden in der hier vorgelegten Studie nicht ausgewertet.

### **2.2.2 MRT des Herzens**

Unsere Studienkohorte wurde mit einem 1,5 Tesla MRT-Scanner (Avanto; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) und einem standardisierten MRT-Protokoll untersucht. Zur Bilddarstellung wurden sechs-Elemente Spulen-Arrays, MRT Protokoll mit Axial-, Koronar- und Sagittalschnitte des Thorax, steady-state free-precession Sequenz (SSFP), CINE Sequenzen der zwei-, drei- und vier- Kammeransicht, transaxial gestapelt und Kurzachse von der Herzbasis bis zum Apex, T2-gewichtete Aufnahmen („blackblood“ T2 turbo spin echo), natives T1-Mapping und Late Gadolinium Enhancement (LGE) verwendet.

Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-BOPTA; Bracco Imaging, Milan, Italy) in der Dosis von 0,15 mmol/kg wurde injiziert. Zwölf Minuten danach erfolgte die LGE Bildgebung. Parameter von SSFP: die Schichtdicke 8 mm, das Sichtfeld 300 x 400 mm, Matrix 256 × 154, TR 59.62 und TE 1.15. Parameter von LGE: die Schichtdicke 8 mm, das Sichtfeld 293 × 360 mm, Matrix 256 × 156, TR 843.2 und TE 3.19. „Blackblood“ T2 wurde nicht zur Analyse verwendet.

SSFP und CINE Bildgebung wurden in der Atempause durchgeführt und das systolische und diastolische Volumen (die absoluten Volumina) des linken Ventrikels und des rechten Ventrikel wurden von der Kurzachse und der transaxialen CINE Sequenzen kalkuliert. Die Messungen wurden in der enddiastolischen (das erste CINE nach R-Zacke Trigger) und der endsystolischen Phase (CINE mit dem sichtbaren kleinsten Raum) durchgeführt.

### **2.2.3 Laboranalyse**

Die Gewinnung des Probenmaterials zur Bestimmung der verschiedenen Biomarker erfolgte jeweils vor der ersten Behandlung (Einschlusszeitpunkt) und zur Nachsorge. Alle venösen Blutproben wurden in den Serumröhrchen (S-Monovette®, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) gesammelt und nach Transfer in unbeschichtete Röhrchen bei einer Temperatur von -80°C eingelagert. Die Biomarkermessungen für die verblindeten Patientenproben wurden durch messmethodisch erfahrene Mitarbeiter durchgeführt.

Die Blutproben wurden für die Messung der Biomarker einmalig aufgetaut und verwertet. Die Bestimmungen wurden mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) oder TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) durchgeführt.

Bei der ELISA handelt es sich um ein nach dem „Sandwich-Prinzip“ funktionierendes Verfahren. Zuerst wird die Mikrotitertestplatte (*Wells*) mit monoklonalen Antikörpern gegen die zu bestimmenden Antigene beschichtet. Das hinzugegebene Antigen (hier NT-proBNP und sST2) bindet an die Antikörper. Im anschließenden Waschvorgang werden alle nicht gebundenen Antigene entfernt. Im nächsten Schritt werden mit einem Enzym versehene polyklonale Antikörper hinzugegeben, die spezifisch an die Antikörper-Antigen-Komplexe binden. Im anschließenden Waschvorgang wird ein Farbstoff hinzugefügt, das durch das Enzym aktiviert wird, sodass die Enzymaktivität photometrisch bestimmt werden kann. Die Blaufärbungsintensität der Lösung ist proportional zur Menge der durch die Antikörper-Enzym-Komplexe gebundenen Antigene. Zuletzt wird eine Säure hinzugegeben, die die Enzymaktivität durch die Senkung des pH-Wertes beendet. Die Lösung färbt sich gelb und ist proportional zur Konzentration des Antigens. Hiernach wird die Absorption der Lösung in einem Photometer gemessen, um eine absolute Konzentration zu bestimmen (Hu et al. 2020).

Die TRACE-Technik basiert auf einem strahlungslosen Energietransfer von einem Donator- zu einem Akzeptormolekül. Beide Moleküle sind an einen spezifischen Antikörper gebunden. Der Sandwich-Komplex erfordert enge räumliche Nähe für die Energieübertragung. Durch den Energietransfer wird das Fluoreszenzsignal verstärkt. Die spezifische Fluoreszenz ist proportional zu der Antigenkonzentration (Bereciartua 2011).

Die NT-proBNP konnte mittels ELISA bestimmt werden (NT-proBNP assay, Elecsys Analyzer 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Gemäß des Herstellerprotokolls war die Nachweisgrenze des NT-proBNP 5,0 pg/l und die Konzentration über dem Messbereich > 35,000 pg/l (Liebetrau et al 2014). Die niedrigste Konzentration gemessen mit Variationskoeffizient (VarK) von 20 % war 50,0 ng/l. Beim Trennwert von 150 ng/l war der VarK < 3 %.

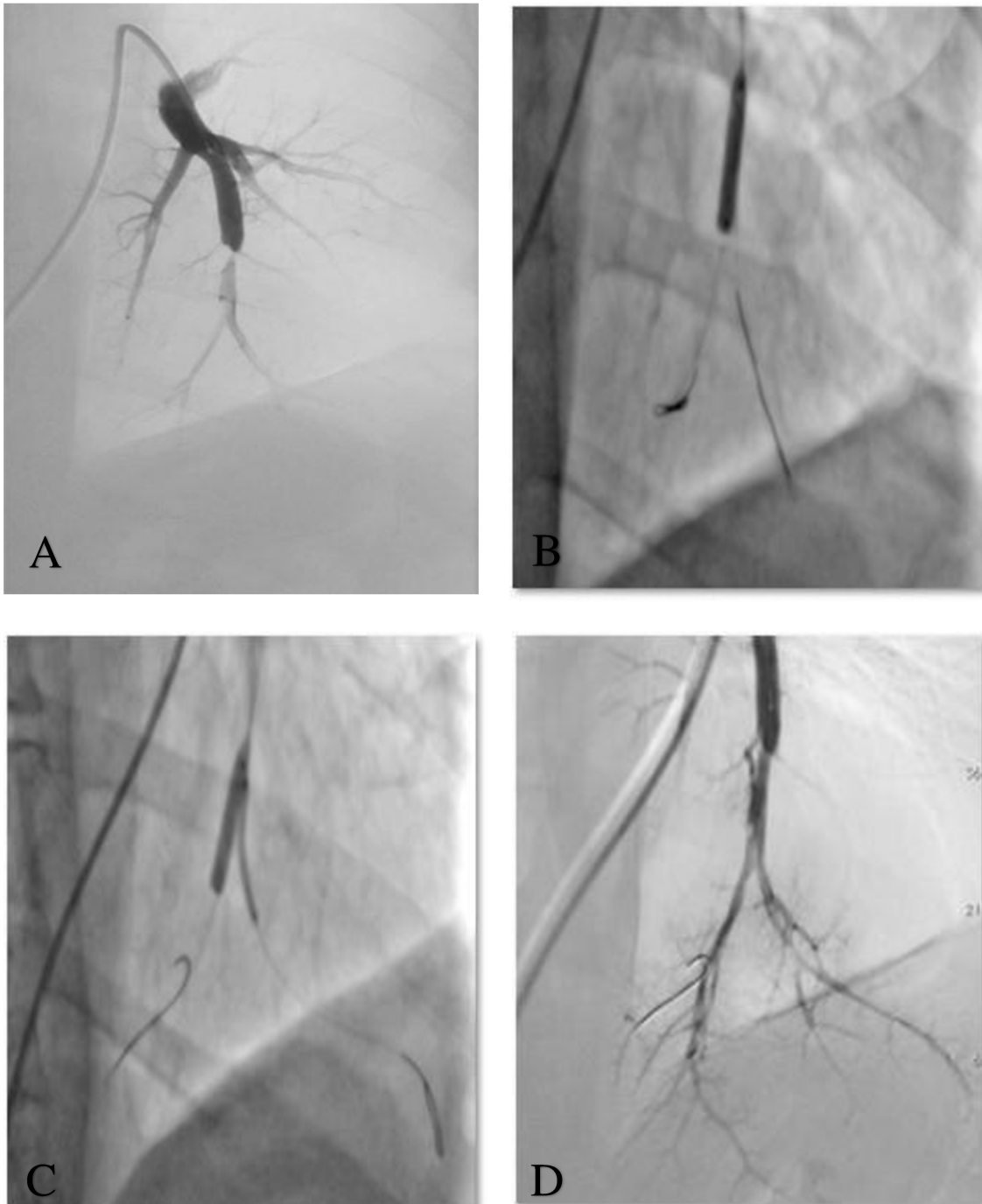
Die Biomarkeranalyse von sST2 wurde ebenfalls mittels ELISA (Presage ST2 assay, Critical Diagnostics, San Diego, CA, USA) ermittelt. Der Hersteller gibt eine untere Nachweisgrenze von 1,8 ng/ml und die Konzentration über dem Messbereich > 200 ng/ml an (Presage® ST2 assay, Instruction for use, Critical Diagnostics, 2011). Bei der Konzentration zwischen 33 und 159 ng/ml lag der VarK im Bereich von 5,5 und 4,8 %. MR-proANP und PAPP-A wurden im Serum durch TRACE Technologie (B·R·A·H·M·S MR-proANP KRYPTOR assay, Kryptor Compact Plus, B·R·A·H·M·S GmbH,

Hennigsdorf, Germany) gemessen. Gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers war die Nachweisgrenze von MR-proANP 2,1 pmol/l und die Konzentration über dem Messbereich > 10 000 pmol/l (B·R·A·H·M·S GmbH. PAPP-A KRYPTOR. Gebrauchsanweisung, 2015). Der intra-assay-VarK betrug < 5 %, der inter-assay-VarK < 6,5 %. Die Nachweisgrenze von PAPP-A war 0,004 U/l und die Konzentration über dem Messbereich > 90 U/l (B·R·A·H·M·S GmbH. MR-proANP KRYPTOR. Gebrauchsanweisung, 2015). Der mittlere VarK betrug 3,1 %.

#### **2.2.4 Pulmonale Ballonangioplastie**

Die BPA-Therapie erfolgte als sequenzielle Therapie in mehreren Einzelsitzungen, die in einem Abstand von vier bis sechs Wochen stattfanden. In jeder Sitzung wurde ein Teil des betroffenen Gefäßbettes behandelt. Die Interventionen erfolgten in einem Herzkatheterlabor unter standardisierter Überwachung der Vitalparameter. Während der Prozedur erfolgte die Gabe von unfraktioniertem Heparin 100 IE/kg unter Überwachung der aktivierten Gerinnungszeit mit einem Zielwert > 250 s. Als venöser Zugang wurde nach Verabreichen einer Lokalanästhesie eine lange Schleuse der Größe 6F (meist Johnson&Johnson Vista britetip, Fremont, California) in die Vena femoralis eingebracht. Unter Zuhilfenahme eines Pigtailkatheters und eines Jailwire erfolgte die Passage des rechten Herzens und das Vorbringen der Schleuse bis in die Pulmonalarterie. Über die Schleuse wurde ein 6F Führungskatheter (meist Medtronic multi-purpose, Dublin, Ireland oder Judkins Right 4, Cordis Corporation, Miami) in das Zielgefäß auf Segmentarterienebene vor die zu behandelnden Läsionen vorgebracht. Zur Behandlung einer Läsion wurde ein Führungsdraht (meist Runthrough NS-PTCA Guide Wire, Terumo, Tokyo, Japan) über die Läsionen ins periphere Gefäßbett eingeführt. Über diesen Führungsdraht wurde dann ein semi-compliant Ballon (meist Emerge™ 2.0/20 mm bis 4.0/20 mm, Boston Scientific, Marlborough, United States of America) in die jeweilige Läsion eingebracht und anschließend durch multiples Aufdehnen des Ballons entlang des Gefäßes die Dilatation der Läsionen durchgeführt. Die morphologischen Veränderungen wurden durch eine Fluoroskopie kontrolliert und dokumentiert. Nach Abschluss der Intervention erfolgte die Anlage eines Druckverbandes auf die Punktionsstelle für 24 Stunden. Nach dem Eingriff erfolgte stets ein Röntgen-Thorax zur Beurteilung möglicher Komplikationen.

**Abbildung 3. Prozedurschritte der pulmonalen Ballonangioplastie (A-D)**



A. Kontrastmittelgestützte, angiographische Darstellung einer obstruktiven Läsion vor und an einer Gefäßbifurkation im linksseitigen pulmonalarteriellen Gefäßbett. B. Dilatation einer obstruktiven Läsion im linksseitigen pulmonalarteriellen Gefäßbett. C. Dilatation einer obstruktiven Läsion an einer Gefäßbifurkation im linksseitigen pulmonalarteriellen Gefäßbett mittels Kissing-Manöver. D. Kontrastmittelgestützte, angiographische Darstellung einer obstruktiven Läsion vor und an einer Gefäßbifurkation im linksseitigen pulmonalarteriellen Gefäßbett nach Behandlung mittels pulmonaler Ballonangioplastie. Mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Thoraxchirurgie, Kerckhoff-Klinik GmbH

### 2.3 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mittels SPSS 21.0 Software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) analysiert. Eine statistische Signifikanz wurde definiert durch einen p-Wert  $< 0,05$ .

Unter Berücksichtigung der kleinen Kohortengröße erfolgte die Darstellung von Messwerten der deskriptiven Statistik als Median mit korrespondierendem 25. und 75. Perzentil (Interquartilsabstand, IQR). Die kategorialen Variablen werden als absolute Anzahl und Prozentansatz angegeben. Subkohorten zum Einschlusszeitpunkt oder zum Zeitpunkt der Nachsorge wurden mittels Mann-Whitney-U Test bzgl. kontinuierlicher Variablen verglichen. Der Chi-Quadrat-Test und Fisher-Yates Test wurden für die kategorialen Variablen angewendet. Die Parameter, welche beim Einschlusszeitpunkt und bei der Nachsorge erhoben wurden, wurden gemäß einer gepaarten Stichprobe mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert. Die Korrelationsanalysen wurden mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) durchgeführt.

Eine schwergradige Reduktion der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) ist die führende Determinante einer schlechten Prognose bei Patienten mit einer PH (van de Veerdonk 2011). Mangels eines allgemein gültigen Grenzwertes, jedoch in Orientierung an der existierenden Literatur definierten wir eine schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion als  $RVEF \leq 35\%$  in der MRT (van de Veerdonk et al. 2011, Lewis et al. 2020).

Alle Therapieverfahren der CTEPH zielen sekundär auf eine Regeneration des rechten Herzens ab. Wir definierten eine relative Veränderung der  $RVEF \leq 25\%$  nach der BPA im Vergleich zum Einschlusszeitpunkt-RVEF als nichtansprechende Therapie.

In der aktuellen Studie sollte das Potential nicht-invasiver Biomarker zur Identifikation von Patienten mit einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion zum Einschlusszeitpunkt und deren Erholung nach BPA-Therapie analysiert werden. Die diagnostische Genauigkeit wurde hierbei mittels receiver operating characteristic (ROC) Analyse beurteilt. Die Resultate sind als die Fläche unter der Kurve (AUC) mit Konfidenzintervallen (KI) von 95 % dargestellt. Die AUCs wurden mittels DeLong Test verglichen. Die optimalen Trennwerte in Bezug auf die Zielgrößen (schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion und das Therapieansprechen) wurden mittels Youden-Index berechnet.

Zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der optimalen Biomarker Trennwerte in

Bezug auf die Studienzielparameter wurden die Sensitivität, die Spezifität, die negativen (NPV) und positiven (PPV) prädiktiven Werte berechnet. Die prädiktive Stärke respektive die Stärke der Assoziation der Biomarkerexpression zu den MRT-Parametern wurden auch mittels logistischer Regression analysiert. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit korrespondierenden 95 % KI angegeben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Soziodemographische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

##### 3.1.1 Grundcharakteristika und Medikation

Insgesamt wurden 22 Patienten (zehn Männer und zwölf Frauen) mit CTEPH in die Studie aufgenommen. Der Altersdurchschnitt lag bei 70 (IQR 63-77) Jahren. In Tabelle 1. werden die Patientencharakteristika zum Einschlusszeitpunkt ausführlich dargestellt. Tabelle 2. liefert Informationen zur Medikation der Patienten vor und nach der BPA-Therapie.

Bei den 22 Patienten erfolgten insgesamt 122 BPA-Sitzungen. Im Median wurden pro Patient sechs (IQR 5-7) BPA-Sitzungen durchgeführt. Nach Abschluss der Therapie wurden pro Patienten im Median zehn (IQR 9-12) Zielgefäße behandelt.

**Tabelle 1. Grundcharakteristika, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen (Angabe im Median, IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)**

<b>Alter, Jahre, Median (IQR)</b>	70 (63-77)
<b>Weiblich, n (%)</b>	12 (55)
<b>Körpermassindex, kg/m<sup>2</sup>, Median (IQR)</b>	24,3 (22,4-27,0)
<b>Kreatinin, µmol/L, Median (IQR)</b>	0,92 (0,75-0,99)
<b>Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), ml/min, Median (IQR)</b>	81 (68-93)
<b>Zustand nach Lungenembolie, n (%)</b>	18 (82)
<b>Arterielle Hypertonie, n (%)</b>	13 (59)
<b>Nikotinabusus, n (%)</b>	8 (36)
<b>Tumorleiden, n (%)</b>	5 (23)
<b>Koronare Herzkrankheit, n (%)</b>	4 (18)
<b>Vorhofflimmern/Flattern, n (%)</b>	2 (9)
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n (%)</b>	1 (5)
<b>Zustand nach Splenektomie, n (%)</b>	1 (5)

**Tabelle 2. Medikamenteneinnahme beim Einschlusszeitpunkt und bei der Nachsorge (Angabe in absoluter und prozentualer Häufigkeit)**

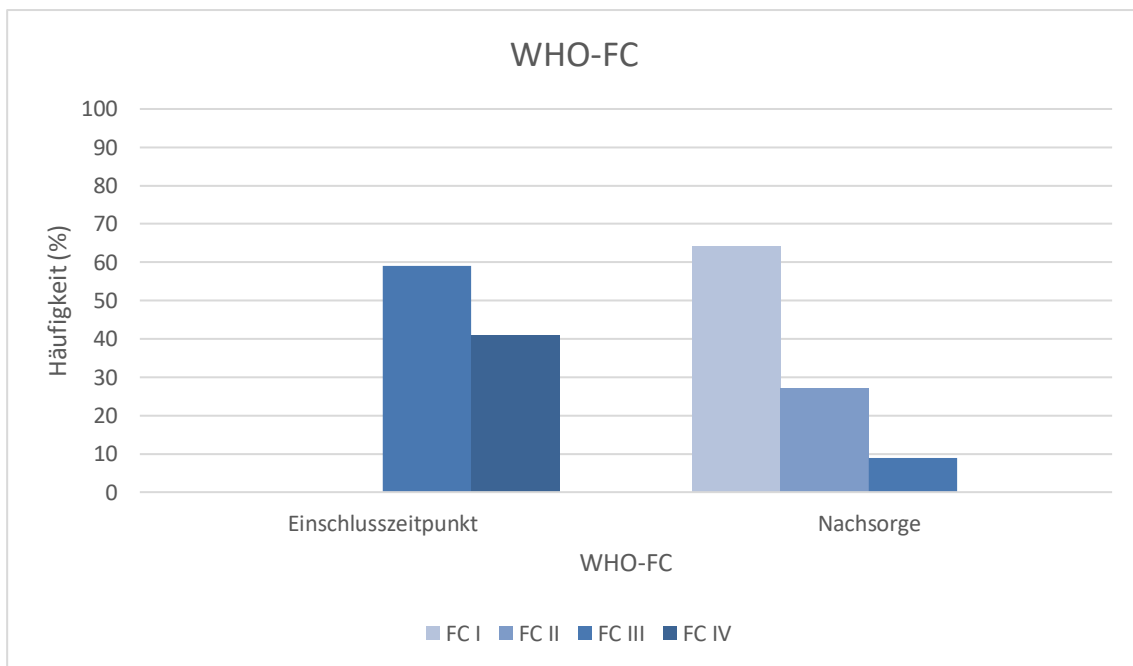
Medikation	Einschlusszeitpunkt	Nachsorge
Direkte orale Antikoagulation, n (%)	16 (73)	21 (95)
Vitamin K Antagonisten, n (%)	6 (27)	1 (5)
Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, n (%)	14 (64)	15 (68)
Endothelin-Rezeptorantagonisten, n (%)	3 (14)	3 (14)
Phosphodiesterase-5-Hemmer, n (%)	1 (5)	1 (5)

### 3.1.2 Parameter der klinischen Leistungsfähigkeit

Vor der Therapie zeigten die Patienten eine deutlich eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. 13 Patienten (59 %) wurden als WHO-FC III und neun (41 %) Patienten als WHO-FC IV klassifiziert. Die gemessene Strecke im 6MWT lag zum Einschlusszeitpunkt bei 387 (IQR 333-472) m und in der Nachsorgeuntersuchung bei 427 (IQR 357-451) m. Hier spiegelte sich die Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit in der WHO-Klassifikation ( $p < 0,001$ ) sowie im 6MWT ( $p = 0,03$ ) wider.

Das Diagramm in Abbildung 4. zeigt die Veränderung des WHO-FC der Patienten nach der abgeschlossenen Behandlung.

**Abbildung 4. Entwicklung der WHO-FC unter der BPA-Therapie**



WHO-FC: World Health Organization - Funktionsklasse; FC: Funktionsklasse

### 3.2 Hämodynamische Parameter vor und nach der BPA-Therapie

Der mPAP verbesserte sich nach der Therapie signifikant ( $p < 0,001$ ). Der PVR ( $p < 0,001$ ) und der RAP ( $p = 0,05$ ) sanken ebenfalls signifikant nach der Behandlung. CI und PCWP veränderten sich postinterventionell nicht signifikant. Die detaillierte Darstellung der hämodynamischen Werte ist Tabelle 3. zu entnehmen.

**Tabelle 3. Entwicklung der hämodynamischen Zielgrößen unter der BPA-Therapie (Angabe im Median, IQR)**

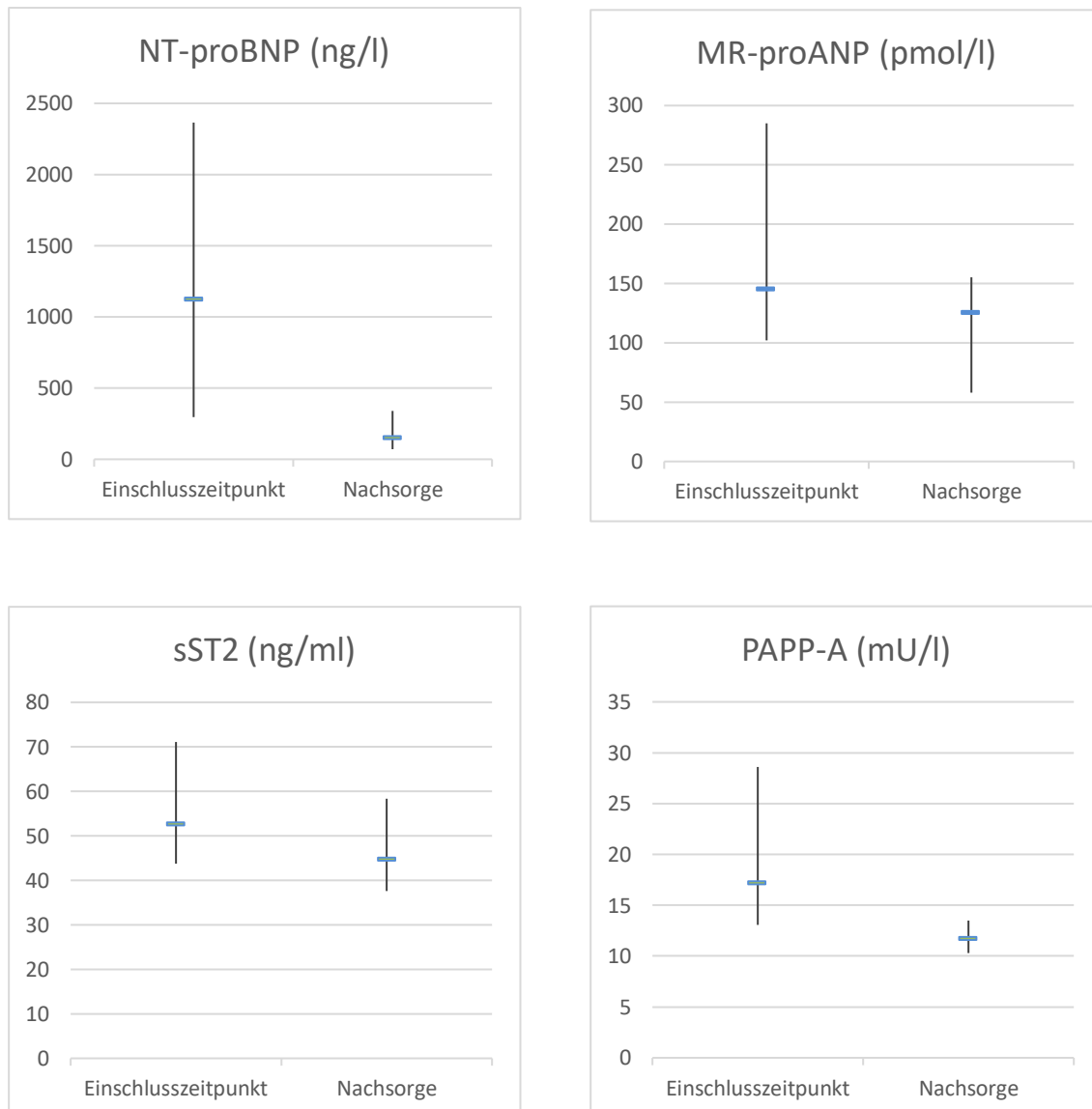
	Einschlusszeitpunkt		Nachsorge		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
<b>mPAP, mmHg</b>	41	38-47	32	28-37	< 0,001
<b>PCWP, mmHg</b>	9	8-11	9	8-11	0,85
<b>RAP, mmHg</b>	6	5-9	5	4-8	0,05
<b>CI, l/min/m<sup>2</sup></b>	2,4	2,1-2,8	2,7	2,4-3,1	0,06
<b>PVR, WU</b>	7,7	6,0-9,0	4,7	3,5-5,5	< 0,001

mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; RAP: rechtsatrialer Druck; CI: Herzindex; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WU: Wood-Einheiten

### 3.3 Laborparameter vor und nach der BPA-Therapie

Die kardialen Biomarker NT-proBNP, MR-proANP, PAPP-A und sST2 wurden beim Einschlusszeitpunkt und bei der Nachsorge gemessen. Es zeigte sich postinterventionell eine signifikante Verringerung aller vier Biomarkerspiegel (NT-proBNP:  $p < 0,001$ ; MR-proANP:  $p = 0,002$ ; sST2:  $p = 0,002$ ; PAPP-A:  $p = 0,006$ ). Abbildung 5. zeigt eine detaillierte Darstellung der Befunde der Biomarkerspiegel vor und nach der BPA-Therapie.

**Abbildung 5. Vergleichende Darstellung der Biomarkerspiegel von NT-proBNP, MR-proANP, sST2 und PAPP-A vor und nach der BPA-Therapie (Angabe im Median, IQR)**



NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; MR-proANP: Mid-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid; sST2: Soluble suppression of tumorigenicity 2; PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein-A

### 3.4 MRT-Parameter vor und nach der BPA-Therapie

Während sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ( $p = 0,12$ ) und das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) ( $p = 0,08$ ) nach der Behandlung unverändert zeigten, stieg das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) ( $p = 0,001$ ) nach der BPA-Therapie signifikant an.

Das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV) ( $p = 0,002$ ), der RVEDV Index (RVEDVI) ( $p = 0,001$ ) sowie das rechtsventrikuläre endsystolische Volumen (RVESV) ( $p=0,001$ ) und der RVESV Index (RVESVI) ( $p < 0,001$ ) zeigten eine signifikante Reduktion nach der BPA-Therapie. Die RVEF verbesserte sich signifikant ( $p < 0,001$ ). Insgesamt war bei 13 Patienten (59 %) nach der BPA-Therapie eine  $RVEF \geq 50$  % messbar. Bei acht Patienten (36 %) zeigte sich keine signifikante Veränderung der RVEF nach der Therapie. Tabelle 4. zeigt eine detaillierte Darstellung der Befunde der kardialen MRT vor und nach der BPA-Therapie.

**Tabelle 4. Entwicklung der funktionellen und morphologischen Zielgrößen unter der BPA-Therapie (Angabe im Median, IQR)**

	Einschlusszeitpunkt		Nachsorge		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
<b>LVEF, %</b>	65	56-72	65	62-70	0,12
<b>LVEDV, ml</b>	87	81-99	108	95-130	0,001
<b>LVESV, ml</b>	33	22-45	37	26-54	0,08
<b>RVEF, %</b>	34	28-41	52	41-54	< 0,001
<b>RVEDV, ml</b>	192	141-229	143	128-172	0,002
<b>RVEDVI, ml/m<sup>2</sup></b>	100	74-129	84	71-97	0,001
<b>RVESV, ml</b>	131	73-157	77	61-99	0,001
<b>RVESVI, ml/m<sup>2</sup></b>	76	44-87	46	34-52	< 0,001

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV: linksventrikuläre enddiastolische Volumen; LVESV: linksventrikuläre endsystolische Volumen; RVEF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDV: rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen; RVEDVI: rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen Index; RVESV: rechtsventrikuläre endsystolische Volumen; RVESVI: rechtsventrikuläre endsystolische Volumen Index

### 3.5 Korrelationsanalyse zwischen Biomarkern und MRT-Befunden

Tabelle 5. Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Biomarkerspiegeln und den Befunden des kardialen MRT und der RHK

	NT-proBNP (pg/l)		MR-proANP (pmol/l)		sST2 (pg/l)		PAPP-A (mU/l)	
	rs	p-Wert	rs	p-Wert	rs	p-Wert	rs	p-Wert
<b>Einschlusszeitpunkt-MRT</b>								
<b>RVEDV, ml</b>	0,68	0,001	0,34	0,12	0,36	0,11	0,46	0,03
<b>RVEDVI, ml/m<sup>2</sup></b>	0,73	<0,001	0,49	0,02	0,45	0,04	0,47	0,03
<b>RVESV, ml</b>	0,80	<0,001	0,46	0,03	0,47	0,03	0,48	0,02
<b>RVESVI, ml/m<sup>2</sup></b>	0,81	<0,001	0,56	0,007	0,58	0,004	0,42	0,05
<b>RVEF, %</b>	-0,80	<0,001	-0,59	0,004	-0,63	0,002	-0,48	0,02
<b>Einschlusszeitpunkt-RHK</b>								
<b>mPAP, mmHg</b>	0,27	0,24	-0,01	0,98	0,19	0,39	0,22	0,34
<b>PVR, WU</b>	0,61	0,004	0,50	0,02	0,67	0,001	0,18	0,44
<b>CI, l/min/m<sup>2</sup></b>	-0,73	<0,001	-0,67	0,001	-0,61	0,003	-0,13	0,57
<b>RAP, mmHg</b>	0,57	0,03	0,44	0,04	0,48	0,03	0,1	0,66
<b>Relative Veränderung vom Einschlusszeitpunkt zur Nachsorge (%-Veränderung der Biomarker)</b>								
<b>RVEDV, %</b>	0,56	0,01	0,67	0,001	0,09	0,68	0,30	0,17
<b>RVEDVI, %</b>	0,56	0,01	0,67	0,001	0,09	0,68	0,30	0,17
<b>RVESV, %</b>	0,83	<0,001	0,89	<0,001	0,47	0,03	0,42	0,05
<b>RVESVI, %</b>	0,83	<0,001	0,89	<0,001	0,47	0,03	0,42	0,05
<b>RVEF, %</b>	-0,79	<0,001	-0,80	<0,001	-0,49	0,02	-0,28	0,21
<b>Relative Veränderung vom Einschlusszeitpunkt zur Nachsorge (%-Veränderung der Biomarker)</b>								
<b>mPAP, %</b>	0,13	0,57	0,02	0,92	0,08	0,70	0,005	0,98
<b>PVR, %</b>	0,34	0,15	0,27	0,25	0,57	0,007	0,006	0,98
<b>CI, %</b>	0,67	0,003	0,58	0,005	0,61	0,003	0,25	0,27
<b>RAP, %</b>	0,44	0,05	0,49	0,02	0,23	0,3	0,25	0,27

RVEDV: rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen; RVEDVI: rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen Index; RVESV: rechtsventrikuläre endsystolische Volumen; RVESVI: rechtsventrikuläre endsystolische Volumen Index; RVEF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; RAP: rechtsatrialer Druck; CI: Herzindex; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; WU: Wood-Einheiten

### 3.6 Biomarkerlevel als Diagnostikum zur Identifikation von Patienten mit einer schweren Rechtsherzdysfunktion vor Therapie

Tabelle 6. zeigt die vergleichende Analyse der Biomarkerspiegel zwischen Patienten mit und ohne eine schwere Dysfunktion des rechten Herzens. Die Patienten mit RVEF  $\leq$  35 % waren im Vergleich zu Patienten mit einer RVEF  $>$  35 % durch höhere NT-proBNP-, sST2-, PAPP-A- und MR-proANP-Spiegel charakterisiert.

**Tabelle 6. Vergleichende Darstellung der Biomarkerspiegel bei Patienten mit und ohne eine schwere Rechtsherzdysfunktion (Angabe im Median, IQR)**

	RVEF $\leq$ 35 %	RVEF $>$ 35 %	p-Wert
<b>NT-proBNP, ng/l</b>	1427 (931-3377)	214 (45-779)	0,001
<b>sST2, ng/ml</b>	65,3 (51,7-96,8)	42,9 (39,0-50,7)	0,003
<b>PAPP-A, mU/l</b>	20,6 (14,9-29,5)	13,0 (8,7-17,3)	0,02
<b>MR-proANP, pmol/l</b>	261 (105-422)	122 (58-149)	0,04

NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; MR-proANP: Mid-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid; sST2: Soluble suppression of tumorigenicity 2; PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein A

Insgesamt wiesen 14 Patienten (64 %) beim Einschluss eine RVEF von  $\leq$  35 % auf. Ein NT-proBNP Spiegel von 347 ng/l [AUC 0,91 (0,79-1)], ein MR-proANP Spiegel von 230 pmol/l [AUC 0,78 (0,58-0,99)], ein PAPP-A Spiegel von 14,5 mU/l [AUC 0,81 (0,6-1)] und ein sST2 Spiegel von 48,0 ng/ml [AUC 0,88 (0,72-1)] konnten als Trennwerte zur Diskriminierung von Patienten mit einer schweren Rechtsherzdysfunktion (RVEF  $\leq$  35 %) identifiziert werden. Diese wird in der Tabelle 7. demonstriert.

Keiner der vier Patienten mit allen vier Biomarkerspiegeln unterhalb der Trennwerte beim Einschlusszeitpunkt wies eine RVEF  $\leq$  35 % auf.

**Tabelle 7. Darstellung der Biomarkerspiegel beim Einschlusszeitpunkt zur Identifizierung der Patienten mit einer schweren Rechtsherzdysfunktion**

	Trennwert	AUC (95 % KI)	Sensitivität % (95 % KI)	Spezifität % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	OR (95 % KI)
<b>NT-proBNP, ng/l</b>	347	0,91 (0,79-1)	92 (64-100)	75 (35-97)	85 (44-97)	87 (66-96)	36 (2,7-481)
<b>PAPP-A, mU/l</b>	14,5	0,81 (0,6-1)	86 (57-98)	75 (35-97)	75 (44-92)	86 (64-95)	18 (2-161)
<b>sST2, ng/ml</b>	48,0	0,88 (0,72-1)	93 (66-100)	75 (35-97)	86 (64-95)	87 (66-96)	39 (2,9-519)
<b>MR-proANP, pmol/l</b>	230	0,78 (0,58-0,99)	57 (29-82)	100 (63-100)	57 (42-71)	100 (100)	Nicht kalkuliert

AUC – Fläche unter der Kurve; NPV – negativer prädiktiver Wert; PPV – positiver prädiktiver Wert; OR: Odds Ratio

### **3.7 Biomarkerlevel als Diagnostikum zur Identifikation von Patienten mit einem ungenügenden Therapieansprechen bzgl. der Rechtsherzregeneration**

Insgesamt zeigten acht Patienten nach abgeschlossener BPA-Therapie keine signifikante Erholung der rechtsventrikulären Funktion. Ein Abfall des NT-proBNP um < 53 % bzw. des MR-proANP um < 24 % im Rahmen der Nachsorge konnte als Indikator für diese ungenügende rechtsventrikuläre Erholung identifiziert werden.

**Tabelle 8. Diagnostische Wertigkeit der relativen Veränderung der Biomarkerspiegel zur Identifikation von Patienten mit ungenügender Erholung der rechtsventrikulären Funktion nach einer BPA-Therapie**

	Trennwert %	AUC (95 % KI)	Sensitivität % (95 % KI)	Spezifität % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	OR (95 % KI)
<b>Veränderung NT-proBNP %</b>	< 53	0,86 (0,66-1)	88 (47-100)	92 (66-100)	93 (68-99)	87 (51-98)	91 (4,9-1687)
<b>Veränderung MR-proANP %</b>	< 24	0,82 (0,63-1)	88 (47-100)	79 (49-95)	92 (64-99)	70 (45-87)	26 (2,3-298)

AUC – Fläche unter der Kurve; NPV – negativer prädiktiver Wert; PPV – positiver prädiktiver Wert; OR: Odds Ratio

## 4 Diskussion

Bei allen Formen der PH, so auch der CTEPH, resultiert aus der veränderten pulmonalen Hämodynamik eine chronische Belastung des rechten Herzens (Simonneau et al. 2017). Eine Sequenz beginnend mit adaptiven Kompensationsmechanismen über eine progrediente Maladaptation mit Rechtsherzdysfunktion bis hin zur klinischen Manifestation des Rechtsherzversagens ist die Folge (Simonneau et al. 2017).

Ein progredientes Rechtsherzversagen konnte als führende Determinante einer schlechten Prognose bei der CTEPH identifiziert werden (Liu et al. 2022). Die frühzeitige Detektion, die zielgerichtete Therapie und ein adjustiertes Monitoring sind deshalb essenziell für eine optimale Patientenversorgung. Trotz multimodaler diagnostischer Verfahren bleibt die Erfassung im klinischen Alltag eine Herausforderung.

In der vorgelegten Arbeit wurde das Potential nicht-invasiver Biomarker als diagnostisches Werkzeug zur Erfassung von Patienten mit einer hochgradig reduzierten rechtsventrikulären Funktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer CTEPH analysiert. Darüber hinaus wurde untersucht, ob nicht-invasive Biomarker Indikatoren einer Rechtsherzerholung nach einer spezifischen CTEPH-Therapie sein können. Als Referenzmethode diente der diagnostische Goldstandard zur Bewertung der Rechtsherzfunktion, die kardiale MRT.

Die Studie erbrachte folgende übergeordnete Ergebnisse, die im Folgenden vor dem Hintergrund des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes näher diskutiert werden sollen:

1. Patienten mit einer CTEPH zeigen bei der Diagnosestellung regelhaft eine deutlich reduzierte rechtsventrikuläre Funktion als Folge eines ausgeprägten morphologischen Remodelings, die sich unter einer spezifischen Therapie mittels interventioneller BPA-Therapie bei einem Großteil der Patienten verbessert oder sogar normalisiert.
2. Die serologische Bestimmung von NT-proBNP, MR-proANP, PAPP-A und sST2 als nicht-invasive Biomarker erlaubt eine Diskriminierung von Patienten mit einer hochgradig reduzierten rechtsventrikulären Funktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der CTEPH.

3. Die serologische Bestimmung von NT-proBNP und MR-proANP erlaubt die Identifikation von Patienten mit einem voraussichtlich guten Therapieansprechen im Sinne einer Erholung der rechtsventrikulären Funktion.

#### **4.1 Die Studienkohorte**

In die Studie wurden insgesamt 22 Patienten eingeschlossen. Die Analyse der soziodemographischen Daten und Komorbiditäten charakterisiert die aktuelle Studienkohorte als eine typische CTEPH-Kohorte.

Das durchschnittliche Alter der Patienten dieser Studie war mit 70 Jahren mit den Kohorten anderer Studien zu CTEPH Patienten vergleichbar (Pepke-Zaba et al. 2011, Fukui et al. 2014, Olsson et al. 2017, Kramm et al. 2018). In der Kohorte zeigte sich ein annähernd ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, was die Verteilung in epidemiologischen Studien zur CTEPH widerspiegelt (Pepke-Zaba et al. 2011, Olsson et al. 2017, Kramm et al. 2018). Die Prävalenz der CTEPH im Verlauf nach einer akuten LE wird mit 0,1 - 3,8 % nach zwei Jahren und mit 10 % nach rezidivierender LE angegeben (Becattini et al. 2006, Berghaus et al. 2011, Pang et al. 2021). *Pepke-Zaba et al.* berichteten in einem internationalen prospektiven Register, dass bei CTEPH-Patienten in 74,8 % eine akute LE und in 56,1 % eine tiefe Beinvenenthrombose in der Vorgeschichte vorlag (Pepke-Zaba et al. 2011). Vergleichbar damit berichteten 82 % der Patienten in unserer Kohorte eine akute LE in der Vorgeschichte gehabt zu haben.

*Bonderman et al.* konnten nachweisen, dass eine Splenektomie, ventrikulo-atriale Shunts als Behandlung für einen Hydrozephalus, eine intrakardial infizierte Schrittmachersonde, eine Hypothyreose oder eine Schilddrüsenhormonersatztherapie, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung und eine Tumorerkrankung mit der Entwicklung einer CTEPH assoziiert sind (Bonderman et al. 2009). Im Patientenkollektiv unserer Studie fand sich bei 23 % eine Tumorerkrankung und bei 5 % eine Splenektomie in der Vorgeschichte. An einer chronisch-entzündliche Darmerkrankung litt keiner der Patienten. Dies ist kongruent zu den Ergebnissen von *Bonderman et al.* (Bonderman et al. 2009).

Unsere Studienkohorte zeigte die typischen hämodynamischen Veränderungen einer präkapillären PH im Rahmen der CTEPH. In unserer Kohorte lag der mPAP bei

41 (38-47) mmHg und der PVR bei 7,7 (6,0-9,0) WU zum Einschlusszeitpunkt. Ein, im Vergleich zum Normwert von 2,5-4,0 l/min/m<sup>2</sup> (Patel et al. 2023), reduzierter CI von im Median 2,4 (2,1-2,8) l/min/m<sup>2</sup> sowie ein RAP von im Median 6 (5-9) mmHg sind Indikatoren für eine gestörte systemische Hämodynamik. Die hämodynamischen Befunde unserer Kohorte waren vergleichbar mit den Befunden anderer CTEPH-Kohorten (Andreassen et al. 2013, Kim et al. 2017, Ogawa et al. 2017, Rich et al. 2023). Aus klinischer Sicht präsentierten sich die Patienten in unserem Kollektiv vor der Therapie ebenfalls vergleichbar mit anderen CTEPH-Kohorten mit einer ausgeprägten Leistungslimitation und Symptomatik: 6MWT bei im Median 387 (333-472) m, WHO-FC I/II/III/IV von 0/0/13/9 (Simonneau et al. 2016, Ogawa et al. 2017, Hoole et al. 2020).

#### **4.2 Klinische und hämodynamische Effekte der BPA-Therapie**

Die BPA ist ein interventionelles, kathetergestütztes Verfahren zur Behandlung der CTEPH. Ergebnisse zum Einsatz der heute etablierten Form der BPA-Therapie in westlichen Patientenkohorten wurden erstmalig 2001 von *Feinstein et al.* publiziert (Feinstein et al. 2001). Bei der BPA werden, im Gegensatz zur chirurgischen PEA, die pulmonalarteriellen Gefäßobstruktionen nicht ausgeschält, sondern mittels Angioplastieballon dilatiert. In der ursprünglich entwickelten Form der Therapie aller identifizierten Läsionen in einer Sitzung, war die BPA mit massiven Komplikationen, insbesondere schweren Reperfusionsoedemen, assoziiert (Voorburg et al. 1988, Inami et al. 2013). Deshalb wurde das Verfahren wieder verlassen. Nach prozeduralen Modifikationen, insbesondere einer Aufteilung in eine mehrstufige Therapie in mehreren Einzelsitzungen, getrennt durch vier- bis sechswöchige Erholungsintervalle, erlebte das Verfahren erst in Japan, dann auch in westlichen Ländern eine Renaissance (Mizoguchi et al. 2012, Andreassen et al. 2013). Die berichteten Therapieeffekte, insbesondere die hämodynamischen Effekte der BPA differieren stark in Abhängigkeit vom Kollektiv (Fukui et al. 2014, Broch et al. 2016, Brenot et al. 2019, Sumimoto et al. 2020, Kennedy et al. 2023). Während in japanischen Kohorten regelhaft eine Normalisierung des mPAP erzielt werden konnte, berichteten westliche Studien eine geringere Reduktion des mPAP um 13,2 (14,7-11,8) mmHg (95 % KI,  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus konnte eine Reduktion des PVR und eine Verbesserung des CI gezeigt werden (Andreassen et al. 2013, Darocha et al. 2022, Kennedy et al. 2023, Ravnstad et al. 2023).

Auch in unserer Kohorte zeigte sich nach der BPA-Therapie eine signifikante

Verbesserung der hämodynamischen Zielgrößen. Der mPAP fiel um 11 mmHg ( $p < 0,001$ ) und der PVR um 3 WU ( $p < 0,001$ ). Dies steht im Einklang mit anderen westlichen Kohorten (Andreassen et al. 2013, Darocha et al. 2022, Ravnestad et al. 2023). Die hämodynamischen Effekte der BPA-Therapie gehen auch mit einer Verbesserung des klinischen Zustandes und der funktionellen Parameter einher. *Ogawa et al.* und *Roik et al.* berichteten von einer Erholung der WHO-FC um eine Stufe, von im Mittel drei auf zwei (Roik et al. 2016, Ogawa et al. 2017). Passend hierzu zeigten sich in unserer Kohorte in der Nachsorge nach sechs Monaten im Anschluss an die BPA-Therapie 20 Patienten in Stufe WHO-FC I/II und nur noch zwei Patienten hochsymptomatisch in WHO-FC III. Diese funktionelle Verbesserung spiegelte sich auch in einer Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT wider. Andere Studien berichteten einen Anstieg der 6MWT von ca. 70 m (Mizoguchi et al. 2012, Aoki et al. 2016, Olsson et al. 2017, Kanar et al. 2019, Kennedy et al. 2023). Auch in unserer Studie stieg die Gehstrecke von 387 (333-472) m auf 427 (357-451) m an ( $p = 0,03$ ).

#### **4.3 Kardiales Remodeling und reverse Remodeling im Kontext der CTEPH**

Das Ausmaß der hämodynamischen Veränderung im pulmonalen Kreislauf ist sicher ein Indikator für die Krankheitsschwere einer CTEPH (Cannon et al. 2016). Allerdings scheint die führende Determinante der Prognose und Krankheitsschwere der Progress des morphologischen und funktionellen maladaptiven Remodelings des Herzens, insbesondere der rechtskardialen Anteile, zu sein (Li et al. 2021).

Die chronische Nachlasterhöhung des rechten Ventrikels führt durch die Fähigkeit der Kardiomyozyten zur Mechanotransduktion zu einer veränderten Zusammensetzung des kontraktile Apparats, zur myozytären Hypertrophie und zu metabolischen Anpassungen (Simmoneau et al. 2017). Durch die Myokardhypertrophie kann die Wandspannung des rechten Ventrikels vorübergehend konstant und die Funktion aufrechterhalten werden. Zusätzlich kommt es unter diesem hämodynamisch-mechanischen Stress zu einer zunehmenden Myokardfibrosierung (Vonk-Noordegraaf et al. 2013). Die reaktive Veränderung der bindegewebigen Zusammensetzung der kollagenreichen extrazellulären Matrix wirkt ebenfalls der erhöhten Wandspannung und somit einer Dilatation des rechten Ventrikels entgegen (Andersen et al. 2019). Die myokardiale Fibrose mindert zwar ein Überdehnen der Kardiomyozyten und bewahrt die globale Geometrie des

rechten Ventrikels, jedoch geht sie mit einer erhöhten diastolischen Steifigkeit und einer verlängerten isovolumetrischen Relaxation einher und reduziert die myokardiale Kontraktilität (Sanz et al. 2019). Diese Fibrosierung trägt entscheidend zur Entwicklung einer progredienten diastolischen Dysfunktion im Rahmen der Rechtsherzbelastung bei (Andersen et al. 2019). Die systolische Funktion des rechten Herzens bleibt meistens gut erhalten (Simonneau et al. 2017). Die Adaptionsmechanismen können einer rechtsventrikulären Dilatation nur vorübergehend entgegenwirken. Bei Persistenz der Nachlasterhöhung versagen die Kompensationsmechanismen und es kommt zunehmend zu einer Dilatation der rechtsseitigen Herzhöhlen und in diesem Rahmen zu einer progredienten Reduktion der rechtsventrikulären Funktion (Liu et al. 2022). Während sich die diastolische Funktionsstörung klinisch als Rückwärtsversagen zeigt, manifestiert sich unter der progredienten rechtsventrikulären Dilatation und abnehmenden Kontraktilität auch ein antegraden Rechtsherzversagen mit Reduktion des CI (Delcroix et al. 2013).

Der diagnostische Goldstandard zur Erfassung des makroskopischen und feinstrukturellen kardialen Remodelings ist die kardiale MRT (Berman et al. 2014). *Kawel-Boehm et al.* und *Foppa et al.* veröffentlichten MRT-Referenzwerte für rechtskardiale Dimensionen und funktionelle Parameter einer gesunden Kohorte (Kawel-Boehm et al. 2015, Foppa et al. 2016). In der gesunden Kohorte betrug bei Frauen der RVEDVI  $65 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup>, der RVESVI  $19 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>, die RVEF  $68 \pm 6$  % und bei Männern der RVEDVI  $70 \pm 14$  ml/m<sup>2</sup>, der RVESVI  $26 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup> und die RVEF  $64 \pm 7$  % (Foppa et al. 2016). *Yamasaki et al.* fanden bei Patienten mit einer CTEPH einen mittleren RVEDVI von  $117,9 \pm 38,5$  ml/m<sup>2</sup> und einen RVESVI von  $79,5 \pm 39,3$  ml/m<sup>2</sup> vor der Therapie (Yamasaki et al. 2016). *Sato et al.* berichteten von einem mittleren RVESVI von  $64,8 \pm 33,9$  ml/m<sup>2</sup> (Sato et al. 2016). In einem Register von Patienten mit PH gemischter Genese beschrieben *Swift et al.* einen mittleren RVEDVI von  $99,1 \pm 39,0$  ml/m<sup>2</sup> im Vergleich zur Kohorte ohne PH, mit einem mittleren RVEDVI von  $77,7 \pm 24,6$  ml/m<sup>2</sup> (Swift et al. 2012). Passend zu diesen Daten präsentierte sich die Mehrheit der CTEPH-Patienten unserer Kohorte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einer deutlichen rechtsventrikulären Dilatation. Mit einem medianen RVEDVI von 100 (74-129) ml/m<sup>2</sup> und einem RVESVI von 76 (44-87) ml/m<sup>2</sup> lagen diese deutlich oberhalb des Normbereichs.

In einer Studie von *van Wolferen et al.* wurde ein RVEDVI als negativer prädiktiver Wert

für eine schlechte Prognose propagiert. Patienten mit einem RVEDVI über 84 ml/m<sup>2</sup> waren durch eine höhere Mortalität gekennzeichnet (van Wolferen et al. 2007). In der Literatur existieren ebenfalls Daten über den negativen prädiktiven Wert des RVESVI bezüglich einer verschlechterten Prognose mit erhöhter Mortalität (Swift et al. 2014, Li et al. 2021). Ein RVESVI-Wert über 70 ml/m<sup>2</sup> geht mit einer höheren Sterblichkeit einher (Swift et al. 2014).

Die MRT ist auch der diagnostische Goldstandard zur volumetrischen Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion anhand der RVEF. In der Literatur werden divergierende Grenzwerte für die RVEF als Prognoseprädiktoren angegeben (Huang et al. 2018). *Sabe et al.* definierten den Trennwert einer RVEF < 35 % als einen negativen Prädiktor für die Prognose bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie (Sabe et al. 2016). *Mikami et al.* berichteten von einer RVEF < 45 % als einen Risikoprädiktor für vermehrte Herzrhythmusstörung bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion (Mikami et al. 2017). In anderen Studien wurde wiederum eine RVEF < 40 % mit einer erhöhten Mortalität von Patienten nach einem Herzinfarkt sowie bei Patienten mit einem Eisenmangel-Syndrom bei Shuntvitien assoziiert (Larose et al. 2007, Jensen et al. 2015). In zwei großen Studien von Patienten mit PH wurde eine RVEF < 35 % als Prädiktor einer schlechten Prognose identifiziert (van de Veerdonk et al. 2011, Lewis et al. 2020). Vergleichbare Werte werden auch für andere CTEPH-Kohorten berichtet (Reesink et al. 2007, Berman et al. 2014, Rolf et al. 2014, Claessen et al. 2015, Schoenfeld et al. 2019). In unserer Kohorte lag die mediane RVEF zum Einschlusszeitpunkt der Patienten vor einer spezifischen Therapie bei 34 (28-41) %. Unter Würdigung der genannten Literatur wurde in der aktuellen Studie ein Trennwert von < 35 % zur Definition einer hochgradig reduzierten rechtsventrikulären Funktion verwendet (van de Veerdonk et al. 2011, Lewis et al. 2020). Unter Berücksichtigung des gewählten Grenzwertes zeigten 64 % unserer Patienten vor der Therapie eine hochgradig reduzierte RVEF.

Auch wenn der rechtskardiale Status im Kontext der PH/CTEPH im Vordergrund steht, hat die Erkrankung auch Effekte auf die Morphologie und die Funktion des linken Herzens (Vonk Noordegraaf et al. 2017). Durch die progrediente Rechtsherzdilatation kommt es zu einer Verlagerung des interventrikulären Septums nach links im Sinne eines D-Signs (Crowe et al. 2018). Dies verursacht eine verringerte linksventrikuläre Füllung mit konsekutiv reduziertem Schlagvolumen (Wirth et al. 2014). Zusätzlich trägt die

progressive Rechtsherzdysfunktion mit reduziertem rechtsventrikulärem Schlagvolumen zur reduzierten linksventrikulären Füllung bei (Gerges et al. 2022). Aus elektrophysiologischer Sicht weisen zahlreiche Patienten mit einer chronischen Rechtsherzbelastung eine gestörte und verzögerte rechtsventrikuläre Erregung auf (Liu et al. 2022). Durch die insgesamt resultierende inter- und intraventrikuläre Asynchronität der Kontraktion wird die Funktion beider Ventrikel weiter verschlechtert (Lumens et al. 2012, Delcroix et al. 2013, Swift et al. 2014, Vonk Noordegraaf et al. 2017).

Die Normwerte der morphologischen linksventrikulären Parameter wurden in einer Studie von *Lang et al.* beschrieben (Lang et al. 2005). In einer gesunden Kohorte betrug das LVEDV 56-104 ml, das LVESV 19-49 ml und die LVEF  $\geq 55$  % (Lang et al. 2005). In unserer Kohorte lag das LVEDV zum Einschlusszeitpunkt mit 87 (81-99) ml im oberen Bereich des Normbereichs. Das LVESV mit 33 (22-45) ml und die LVEF mit 65 (56-72) % lagen im Normbereich.

Das führende Ziel einer spezifischen Therapie der CTEPH, so auch der BPA-Therapie, besteht in der Wiederherstellung einer möglichst physiologischen pulmonalen Hämodynamik und deren Übersetzung in eine Erholung, also eine Umkehr der kardialen, insbesondere rechtskardialen Maladaptation.

Idealerweise äußert sich die Erholung des Herzens durch eine Abnahme der Myokardmasse, eine Normalisierung der rechtsventrikulären Dimension sowie einer Verbesserung der RVEF (Berman et al. 2014, Fukui et al. 2014, Broch et al. 2016, Sumimoto et al. 2020). Bisher besteht eine limitierte Datenlage zur MRT-basierten morphologischen und funktionellen Evaluation des Herzens vor und nach einer BPA-Therapie (Rolf et al. 2016, Sato et al. 2016, Yamasaki et al. 2016, Schoenfeld et al. 2018). *Reesink et al.* beschrieben erstmalig das reverse Remodeling nach einer PEA-Therapie (Reesink et al. 2007). Der RVEDVI ( $p < 0,005$ ) und der RVESVI ( $p < 0,0005$ ) sanken nach der Therapie signifikant, darüber hinaus stieg die RVEF nach der Operation von  $34 \pm 12$  % auf  $56 \pm 7$  % ( $p < 0,005$ ) (Reesink et al. 2007). Auch nach einer interventionellen BPA-Therapie wurde in anderen Studien eine Erholung des rechten Ventrikels beobachtet. *Fukui et al.* konnten aufzeigen, dass sich die rechtsventrikuläre Dilatation nach der BPA verbesserte. Konkret fiel in deren Studie der RVEDVI von  $130 \pm 52$  ml/m<sup>2</sup> auf  $92 \pm 24$  ml/m<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ), der RVESVI von  $89 \pm 43$  ml/m<sup>2</sup> auf  $55 \pm 18$  ml/m<sup>2</sup> ( $p \leq 0,001$ ) und die RVEF stieg von  $34 \pm 9$  % auf  $41 \pm 8$  % ( $p < 0,001$ ) nach der BPA (Fukui et al. 2014). *Yamasaki et al.* fanden bei Patienten mit einer CTEPH

einen mittleren RVEDVI von  $117,9 \pm 38,5$  ml/m<sup>2</sup> vor der Therapie und  $101,5 \pm 35,3$  ml/m<sup>2</sup> nach der BPA-Therapie ( $p < 0,001$ ). Der RVESVI sank ebenfalls signifikant von  $79,5 \pm 39,3$  ml/m<sup>2</sup> auf  $61,0 \pm 33,7$  ml/m<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ) und die RVEF stieg von  $35,5 \pm 12,1$  % auf  $42,4 \pm 11,3$  % ( $p < 0,0001$ ) (Yamasaki et al. 2016). Darüber hinaus wurde die Verbesserung der Rechtsherzfunktion in der Studie von *Sato et al.* gezeigt (Sato et al. 2016). Der RVEDVI und der RVESVI fielen signifikant nach der Therapie von  $104,5 \pm 35,3$  ml/m<sup>2</sup> auf  $85,4 \pm 20,3$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) und von  $64,8 \pm 33,9$  ml/m<sup>2</sup> auf  $42,5 \pm 14,0$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) entsprechend. Die RVEF verbesserte sich von  $41,3 \pm 12,4$  % auf  $50,7 \pm 8,6$  % ( $p < 0,01$ ) (Sato et al. 2016). Zudem berichteten *Asano et al.* über das reverse Remodeling nach der BPA-Therapie. In ihrer Studie sank der RVEDVI von  $113 \pm 45$  ml/m<sup>2</sup> auf  $75 \pm 17$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), der RVESVI von  $75 \pm 38$  ml/m<sup>2</sup> auf  $41 \pm 14$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) und die RVEF stieg von  $36 \pm 9$  % auf  $46 \pm 8$  % ( $p < 0,001$ ) (Asano et al. 2019). Auch *Roller et al.* beschrieben eine Verbesserung der diastolischen und systolischen Funktion im Anschluss an eine BPA-Therapie (Roller et al. 2022). Die RVEF betrug vor der Intervention  $35,9 \pm 10,8$  % und nach der Therapie  $48,4 \pm 8,7$  % ( $p < 0,0001$ ), das RVEDV und das RVESV verbesserten sich von  $193,1 \pm 59,2$  ml auf  $155,2 \pm 39,0$  ml ( $p < 0,0047$ ) und von  $127,2 \pm 50,9$  ml auf  $83,0 \pm 33,3$  ml ( $p < 0,0002$ ) entsprechend (Roller et al. 2022).

Die Änderungen der rechtsventrikulären Morphologie korrelierte in den Studien von *Yamasaki et al.* und *Fukui et al.* mit dem Ausmaß des hämodynamischen Ansprechens, quantifiziert durch den CI und den PVR (Fukui et al. 2014, Yamasaki et al. 2016).

In unserer Kohorte kam es nach der BPA-Therapie zur signifikanten Regeneration der Rechtsherzmorphologie und – funktion. Der RVESVI sank von  $76$  (44-87) ml/m<sup>2</sup> auf  $46$  (34-53) ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), der RVEDVI von  $100$  (74-129) ml/m<sup>2</sup> auf  $84$  (71-97) ml/m<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ) und die RVEF stieg von  $34$  (28-41) % auf  $52$  (41-54) % ( $p < 0,001$ ) nach der BPA-Therapie. Diese Entwicklung kann als starker Indikator für eine morphologische und funktionelle kardiale Erholung im Sinne eines reversen Remodelings nach der Therapie interpretiert werden. Im Rahmen der Nachsorge zeigten 14 Patienten eine signifikante Erholung oder sogar eine Normalisierung der RVEF. Bei acht Patienten zeigte sich keine signifikante Erholung der RVEF.

Bezüglich des linken Herzens zeigte sich in unserer Kohorte nach der BPA-Therapie ein Anstieg des LVEDV. Zum Einschlusszeitpunkt lag es bei  $87$  (81-99) ml und stieg bei der Nachsorge auf  $108$  (95-130) ml ( $p = 0,001$ ). Die LVEF und das LVESV, ursprünglich im

Normbereich referenziert an eine Kontrollgruppe (Lang et al. 2005), änderten sich nach der Behandlung nicht. Zu diesem Aspekt finden sich in der aktuellen Literatur inhomogene Vergleichsdaten. Unsere Studie steht im Einklang mit den Ergebnissen von *Yamasaki et al.* und von *Sato et al.* Die Autoren beschrieben einen signifikanten Anstieg des LVEDV- Index von  $72,1 \pm 14,0 \text{ ml/m}^2$  auf  $81,6 \pm 18,6 \text{ ml/m}^2$  ( $p < 0,01$ ) (Sato et al. 2016) und von  $66,2 \pm 11,2 \text{ ml/m}^2$  auf  $72,9 \pm 14,6 \text{ ml/m}^2$  ( $p < 0,01$ ) (Yamasaki et al. 2016). Allerdings blieb der LVESV-Index und die LVEF unverändert (Sato et al. 2016, Yamasaki et al. 2016). *Fukui et al.* und *Schoenfeld et al.* fanden weder eine signifikante Auswirkung auf die linksventrikuläre Funktion noch auf dessen Größe nach einer BPA-Therapie (Fukui et al. 2014, Schoenfeld et al. 2019). *Iino et al.* untersuchten die Funktion der beiden Ventrikel und das reverse Remodeling nach einer PEA. Sie fanden eine positive Auswirkung auf die Funktion und die Dicke des rechten Ventrikels sowie auf die Verschiebung des Ventrikelseptums. Eine Auswirkung auf die Funktion und das Volumen des linken Ventrikels war nicht nachweisbar (Iino et al. 2008). *Reesink et al.* und *Hardziyenka et al.* berichteten von einer Verbesserung sowohl der rechtsventrikulären als auch der linksventrikulären Funktion nach einer PEA-Therapie (Reesink et al. 2007, Hardziyenka et al. 2011).

#### **4.4 Biomakerexpression**

Biomarker sind messbare Größen bzw. Parameter, welche (patho-)physiologische Prozesse im Körper abbilden (Biomarker Definitions Working Group 2011). Aus diagnostischer Sicht liegen die Vorteile der Messung von Biomarkern im Blut in der einfachen Wiederholbarkeit, der Standardisierung, der geringen Invasivität sowie der Adressierbarkeit vielfältiger Prozesse (Califf 2018). Bei zahlreichen kardialen Erkrankungen gehört der diagnostische Einsatz bereits zur diagnostischen Routine. So sind natriuretische Peptide ein fester Bestandteil der Diagnosestellung, der Risikostratifizierung und der Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz (Ponikowski et al. 2016). Kardiale Troponine dienen im Kontext des akuten und chronischen Koronarsyndroms der Detektion einer Myokardischämie, sind aber auch in zahlreichen anderen Erkrankungen wie der akuten LE oder der Aortenstenose ein wegweisendes Werkzeug zur Risikostratifizierung (El-Menyar et al. 2019, Sandoval et al. 2022, Hadziselimovic et al. 2023). Die diagnostische Abbildung

von myokardialem Remodeling durch nicht-invasive Biomarker gehört derzeit nicht zur Routine. Es existiert jedoch eine wachsende Evidenz für einen effektiven Einsatz vielfältiger Biomarker zur Adressierung von u. a. inflammatorischen und fibrotischen Umbauprozessen am Myokard (De Boer 2015, Pascual-Figal und Januzzi 2015, Meijers et al. 2021).

Im Kontext von rechtskardialen Erkrankungen spielen Biomarker derzeit noch eine untergeordnete Rolle. Lediglich die natriuretischen Peptide wurden in die Leitlinienempfehlung zur Erfassung einer PH implementiert und sind Bestandteil von Modellen zur Risikostratifizierung (Humbert et al. 2022). Vor dem Hintergrund vielversprechender Anwendungen von Biomarkern zur Darstellung von linkskardialem Remodeling in der Literatur, erscheint ein Einsatz im Kontext von Rechtsherzerkrankungen ebenfalls möglich. Die vorgelegte Studie untersuchte Einsatzmöglichkeiten ausgewählter Biomarker einerseits zur Detektion von CTEPH-Patienten mit einer hochgradig reduzierten RVEF zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und andererseits zur Diskriminierung von CTEPH-Patienten mit oder ohne suffiziente Erholung der RVEF nach einer BPA-Therapie.

#### **4.4.1 NT-proBNP und MR-proANP**

Natriuretische Peptide sind Proteine, die überwiegend durch Kardiomyozyten und die kardialen Fibrozyten synthetisiert und sezerniert werden (Nakagawa et al. 2019). Die Bildung des NT-proBNP findet vorrangig in den Kardiomyozyten der Ventrikel statt (Nakagawa et al. 2019), die des ANP im Atrium (Song et al. 2015). Die Synthese wird durch eine kardiale Volumen- oder Drucküberlastung und die konsekutiv erhöhte myokardiale Wandspannung gesteigert (Vinnakota et al. 2020). Deshalb gibt das Niveau der natriuretischen Peptide Auskunft über das hämodynamische Stresslevel des Herzens (Nakagawa et al. 2019). Die unterschiedlichen Sekretionsorte können Aufschluss über die von der Belastung betroffenen Herzhöhlen geben (Nakagawa et al. 2019).

Die natriuretischen Peptide werden als Präkursoren mit hohem Molekulargewicht synthetisiert (Prohormone) und in zwei Teile aufgespalten: ein inaktives N-terminales Segment – NT-proBNP/NT-proANP – und ein biologisch-aktives Peptid – BNP/ANP – mit niedrigem Molekulargewicht (Samad et al. 2023). NT-proBNP und MR-proANP, die

nach der weiteren Spaltung von NT-proANP in kleinere Aminosäure entstehen, können mit diagnostischer Zielsetzung bestimmt werden (Cui et al. 2018, Nakagawa et al. 2019). NT-proBNP und MR-proANP zeichnen sich gegenüber dem aktiven BNP und ANP durch eine vielfach höhere Serumstabilität mit einer Halbwertszeit von 60 - 120 Minuten aus (Vanderheyden et al. 2004, Yagmur et al. 2019).

Natriuretische Peptide spielen eine essenzielle Rolle in der Routinediagnostik der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (McDonagh et al. 2021). Auch im Kontext der Rechtsherzinsuffizienz lassen sich die natriuretischen Peptide diagnostisch nutzen (Mueller et al. 2019). Eine chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige Komplikation im Rahmen der PH und der Rechtsherzinsuffizienz (Bitker et al. 2018). Die reduzierte renale Clearance sowie der kardiale Stress beeinflussen die Biomarkerlevel des NT-proBNP, MR-proANP und sST2 (Han et al. 2020). Diese Limitation ist bei nur moderater Einschränkung der Nierenfunktion ( $eGFR \geq 60$  ml/min) vernachlässigbar, wohingegen bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz die Trennwerte der Biomarker angepasst werden müssen (Han et al. 2020). Diesbezüglich sollte die Nierenfunktion jedes CTEPH-Patienten bei der Bestimmung der Biomarker berücksichtigt werden (Kriechbaum et al. 2019). In unserer Patientenkohorte war die Nierenfunktion mit einem Median der eGFR von 81 (68-93) ml/min nicht relevant eingeschränkt.

In der Literatur ist eine Assoziation des NT-proBNP-Spiegels zum Grad der rechtsventrikulären Dilatation sowie der systolischen rechtsventrikulären Dysfunktion unter Volumen- und Druckbelastung beschrieben (Reesink et al. 2007, Mueller et al. 2019). Das MR-proANP spiegelt überwiegend den atrialen Stress wider (Nakagawa et al. 2019). Als Folge einer progredienten rechtsventrikulären Dysfunktion ist im Rahmen einer PH auch eine retrograde Belastung des rechten Atriums zu beobachten (Fukuda et al. 2014). Die resultierende rechtsatriale Dilatation und Dysfunktion geht mit einer erhöhten Expression von MR-proANP einher (Kolditz et al. 2015).

*Reesink et al.* sowie *Kaiser et al.* beschrieben in einer PH/CTEPH-Kohorte erhöhte Spiegel natriuretischer Peptide im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Reesink et al. 2007, Kaiser et al. 2015). In einer Kontrollgruppe lag das NT-proBNP im Median bei 40 ng/l und das MR-proANP bei 26,1 pmol/l (Kaiser et al. 2015). In unserer Kohorte lag

der NT-proBNP-Spiegel vor der Therapie bei 1122 (295-2365) ng/l und der MR-proANP-Spiegel bei 145 (102-285) pmol/l. Die beiden Biomarker waren mit dem NT-proBNP-Spiegel von im Median 1204 ng/l und dem MR-proANP-Spiegel von im Median 130 pmol/l bei CTEPH-Patienten in der Studie von *Kaiser et al.* kongruent (Kaiser et al. 2015). Die erhöhten Werte von NT-proBNP und MR-proANP zum Einschlusszeitpunkt in den Studien bei PH/CTEPH-Patienten sind ein Mortalitätsprädiktor (Andreassen et al. 2006, von Haehling et al. 2007, Plácido et al. 2017, Chin et al. 2019).

#### 4.4.1.1 NT-proBNP

In unserer Studie korrelierten die NT-proBNP Spiegel mit hämodynamischen Parametern zum Einschlusszeitpunkt. Der NT-proBNP Spiegel korrelierte mit dem PVR ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,004$ ), dem RAP ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,03$ ) und negativ mit dem CI ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,001$ ). Dies spiegelt auch die in der Literatur berichteten Ergebnisse wider. In einer PH-Kohorte von *Kutsch et al.* korrelierte der Spiegel des NT-proBNP positiv mit dem mPAP ( $r = 0,341$ ,  $p = 0,006$ ) und dem PVR ( $r = 0,359$ ,  $p = 0,007$ ) (Kutsch et al. 2018). Übereinstimmende Korrelationen fanden sich in der Studie von *Berghaus et al.* und *Nagaya et al.* (Nagaya et al. 1998, Berghaus et al. 2017). In der Studie von *Berghaus et al.* korreliert das NT-proBNP mit dem mPAP ( $r = 0,9$ ,  $p < 0,001$ ) und dem PVR ( $r = 0,918$ ,  $p < 0,001$ ) (Berghaus et al. 2017). *Nagaya et al.* beschrieben die Korrelation dieses Biomarkers mit dem mPAP ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ) (Nagaya et al. 1998). *Gan et al.* fanden eine negative Korrelation zwischen NT-proBNP und dem CI ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,019$ ) (Gan et al. 2006).

Darüber hinaus korreliert das NT-proBNP negativ mit der klinischen Leistungsfähigkeit im Sinne eines 6MWT (*Kutsch et al.*:  $r = -0,507$ ,  $p < 0,001$ ; *Berghaus et al.*:  $r = -0,507$ ,  $p < 0,001$ ; *Gan et al.*:  $r = -0,51$ ,  $p = 0,008$ ) (Gan et al. 2006, Kutsch et al. 2018, Berghaus et al. 2019).

In unserer Studie korrelierte NT-proBNP auch mit den morphologischen und funktionellen rechtsventrikulären Parametern vor der BPA-Therapie. Der Biomarker korreliert mit dem RVEDVI ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ), dem RVESVI ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ) und der RVEF ( $r = -0,8$ ,  $p < 0,001$ ). Zahlreiche Studien konnten eine Korrelation zwischen der Expression natriuretischer Peptide mit morphologischen sowie funktionellen

rechtsventrikulären Parametern im Kontext einer PH zeigen. *Blyth et al.* fanden eine signifikante Korrelation des NT-proBNP-Spiegels mit den morphologischen rechtsventrikulären Parametern. Der Biomarker korrelierte positiv mit dem RVEDVI ( $r = 0,556$ ,  $p = 0,004$ ), dem RVESVI ( $r = 0,655$ ,  $p < 0,001$ ), dem RV Mass Index ( $r = 0,713$ ,  $p < 0,001$ ) und negativ mit der RVEF ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,001$ ) (*Blyth et al.* 2007). Dies ist kongruent zu den Ergebnissen von anderen Autoren. Es wird eine Korrelation des Biomarkes mit der RVEF (*Nagaya et al.*:  $r = -0,71$ ,  $p < 0,001$ ; *Gan et al.*:  $r = -0,71$ ,  $p < 0,001$ ; *Fenster et al.*:  $r = -0,61$ ,  $p = 0,002$ ; *Mello et al.*:  $r = -0,548$ ,  $p < 0,001$ ) und mit dem RVEDVI (*Gan et al.*:  $r = 0,53$ ,  $p = 0,004$ ; *Fenster et al.*:  $r = 0,41$ ,  $p = 0,04$ ) beschrieben. (*Nagaya et al.* 1998, *Gan et al.* 2006, *Fenster et al.* 2014, *Mello et al.* 2019).

In unserer Arbeit wurde der Biomarkerspiegel der Patienten mit und ohne schwere Dysfunktion des rechten Herzens analysiert. Während Patienten mit einer RVEF  $\leq 35\%$  einen NT-proBNP-Spiegel von 1427 (931-3377) ng/l zeigten, lag dieser bei Patienten ohne eine schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion im Median bei 214 (45-779) ng/l. Ein Trennwert von 347 ng/l konnte als starker Indikator für das Vorhandensein einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion identifiziert werden (AUC 0,91). Ein NT-proBNP Spiegel  $> 1400$  pg/ml ist ein Indikator, der PH-Patienten mit einer schlechten Prognose charakterisiert (*Fijalkowska et al.* 2006, *Humbert et al.* 2022).

Die spezifische Therapie der CTEPH mittels PEA oder BPA ermöglicht eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, dadurch eine Entlastung des rechten Herzens und somit dessen Regeneration (*Reesink et al.* 2007, *Fukui et al.* 2014). Mehrere Studien zeigen, dass sich diese Regeneration und der damit einhergehende Rückgang des myokardialen Wandstresses auch durch die Messung natriuretischer Peptide abbilden lässt.

Das NT-proBNP sank postinterventionell von 1122 (295-2365) ng/l auf 149 (71-341) ng/l ( $p < 0,001$ ). Die relative Veränderung des Biomarkerspiegels assoziierte mit der relativen Veränderung der rechtsventrikulären Parameter nach der BPA-Therapie. Der Biomarker korrelierte mit dem RVEDVI ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,01$ ), dem RVESVI ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,001$ ), der RVEF ( $r = -0,79$ ,  $p < 0,001$ ), dem CI ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,003$ ) und dem RAP ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,05$ ). In der Literatur sind mehrere Studien vorhanden, welche die Senkung des NT-proBNP untersuchten. In der Studie von *Hoole et al.* sanken die initial erhöhten

NT-proBNP-Werte nach der BPA-Therapie um  $38,4 \pm 42,5$  % ( $p < 0,0001$ ) (Hoole et al. 2020). Dies zeigten auch Studien von *Andreassen et al.* ( $p = 0,007$ ), *Ogawa et al.* ( $p < 0,001$ ), *Bashir et al.* ( $p < 0,001$ ) und *Sumimoto et al.* ( $p = 0,0006$ ) (Andreassen et al. 2013, Ogawa et al. 2017, Hoole et al. 2020, Sumimoto et al. 2020, Bashir et al. 2023). In einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe konnte ebenfalls eine Senkung des NT-proBNP nach einer BPA-Therapie gezeigt werden. Hier zeigte sich auch eine positive Korrelation zwischen dem NT-proBNP und dem mPAP ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), dem PVR ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,016$ ) sowie die WHO-FC ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,001$ ) in der Nachsorge (Kriechbaum et al. 2018). Es liegen keine Vergleichsstudien vor, die die Korrelation zwischen dem NT-proBNP Spiegel und den morphologischen und funktionellen kardialen Parametern aus der Kardio-MRT untersuchten.

#### 4.4.1.2 MR-proANP

In unserer Arbeit korrelierte zum Einschlusszeitpunkt das MR-proANP mit dem PVR ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,02$ ), dem CI ( $r = -0,67$ ,  $p = 0,001$ ) und dem RAP ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,04$ ). In der Literatur wird ebenso von einer Korrelation von MR-proANP mit den hämodynamischen rechtsventrikulären Parametern berichtet. In der Studie von *Kaiser et al.* zeigte sich eine signifikante Korrelation des MR-proANP mit dem mPAP ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,0006$ ), dem PVR ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,0001$ ), dem CI ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,0019$ ) und dem RAP ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,0001$ ) bei Patienten mit PH (Kaiser et al. 2015). In einer Analyse unserer Arbeitsgruppe zeigte sich auch eine Korrelation des Biomarkers mit dem mPAP ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ) und dem PVR ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ) in einer CTEPH-Kohorte (Kriechbaum et al. 2020).

In unserer Studie wurde auch eine Korrelation mit den morphologischen und funktionellen rechtskardialen Parametern untersucht. Das MR-proANP korreliert mit dem RVEDVI ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,02$ ), dem RVESVI ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,007$ ) und der RVEF ( $r = -0,59$ ,  $p = 0,004$ ). Bisher gibt es keine Daten, die die Expression der beschriebenen Biomarker in Assoziation zu morphologischen und funktionellen Rechtsherzparametern der MRT bringt.

Zur Identifizierung der Patienten mit einer schweren Dysfunktion des rechten Herzens konnte ein Trennwert von MR-proANP von 230 pmol/l identifiziert werden (AUC 0,78). Bei den Patienten mit einer RVEF  $\leq 35$  % lag der MR-proANP-Spiegel im Median bei

261 (105-422) pmol/l, dahingegen mit einer RVEF > 35 % bei 122 (58-149) pmol/l. In der Literatur lag der Median des MR-proANP bei einer akuten LE (Öner et al. 2019) sowie bei einer PH zwischen 105 und 201 pmol/l und bei einer kleinen Subkohorte von sieben CTEPH-Patienten betrug er 130 pmol/l (Kaiser et al. 2015).

Unsere Studie zeigte eine signifikante Senkung des Biomarkers nach der BPA-Therapie. Der MR-proANP-Spiegel fiel von 145 (102-285) pmol/l auf 125 (58-155) pmol/l ( $p = 0,002$ ) nach der BPA-Sequenz ab.

Der MR-proANP-Spiegel korreliert mit der Entwicklung der rechtsventrikulären Parameter nach der BPA-Therapie im Vergleich zum Einschlusszeitpunkt. Er korreliert mit dem RVEDVI ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,001$ ), dem RVESVI ( $r = 0,89$ ,  $p = 0,89$ ), der RVEF ( $r = -0,80$ ,  $p < 0,001$ ), dem CI ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,005$ ) und dem RAP ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,02$ ).

In einer Vorarbeit zur aktuellen Studie konnte unsere Arbeitsgruppe erstmalig die Dynamik von MR-proANP bei CTEPH-Patienten unter einer spezifischen Therapie mittels BPA zeigen (Kriechbaum et al. 2020). Nach der BPA-Therapie fiel das MR-proANP hier von 145 (86-246) pmol/l auf 101 (59-142) pmol/l ab ( $p < 0,001$ ). In derselben Studie zeigte sich eine starke Assoziation zwischen dem MR-proANP-Spiegel und dem Therapieerfolg (Kriechbaum et al. 2020). Indikatoren für ein Therapieansprechen war in dieser Studie ein MR-proANP-Spiegel  $\leq 123$  pmol/l sowie ein NT-proBNP-Spiegel  $\leq 369$  ng/l (Kriechbaum et al. 2020).

In der aktuellen Arbeit zeigte sich insbesondere eine starke Korrelation der Biomarker NT-proANP und MR-proANP mit den funktionellen und morphologischen Parametern nach der BPA-Therapie. Ein Abfall des NT-proBNP um  $< 53$  % (AUC 0,86) bzw. des MR-proANP um  $< 24$  % (AUC 0,82) im Rahmen der Nachsorge konnte als Indikator für eine ungenügende rechtsventrikuläre Erholung identifiziert werden.

#### **4.4.2 sST2**

sST2 wird von Myozyten und Fibroblasten des Herzens (Mueller et al. 2013), von Endothelzellen der Gefäße (Bartunek et al. 2008) sowie von glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien als Antwort auf Druck- und Volumenbelastung sowie im Rahmen der Fibrosierung bei Geweberemodelling exprimiert (Schmitz et al. 2005). Eine erhöhte Expression zeigt sich in kardialen, pulmonalen und insbesondere im Rahmen

inflammatorischer Erkrankungen (Carlomagno et al. 2013). *Willems et al.* berichten auch über eine erhöhte Expression von sST2 im Anschluss an eine Gefäßoperation und deuten den operativen Gefäßschaden als potenziellen Trigger für die Freisetzung (Willems et al. 2013). In ihrer Arbeit wurde die Erhöhung des Biomarkers sST2 24 Stunden nach einer peripheren Gefäßoperation, femoralen Endarterektomie und nach einem arteriellen Bypass festgestellt (Willems et al. 2013).

In der Vergangenheit wurde die Bestimmung von sST2 zur Risikostratifizierung von Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz durch die American Heart Association empfohlen (Yancy et al. 2017). Der Marker konnte einerseits als unabhängiger Mortalitätsprädiktor bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz identifiziert werden (Ky et al. 2011, Lassus et al. 2013, Yancy et al. 2017) und war andererseits ein unabhängiger Prädiktor für ein reverses Remodeling nach medikamentöser Therapie der Linksherzinsuffizienz (Lupón et al. 2016).

*Banaszkiewicz et al.* identifizierten sST2 als Prädiktor für posttherapeutische Komplikationen nach einer BPA. Zudem wurde in ihrer Studie eine Erhöhung des sST2 24 und 48 Stunden nach der BPA-Therapie als möglicher Indikator einer Gefäßschädigung gemessen (Banaszkiewicz et al. 2021). Unter Würdigung der Daten von *Willems et al.* kann der Anstieg als Folge des interventionsassoziierten Gefäßwand-/Lungengewebsschadens interpretiert werden (Willems et al. 2013). Diese Beobachtungen stellen sST2 als einen Biomarker dar, der Informationen über den Zustand des Herzens, der Lunge und des Lungengefäßsystem liefert (Bayés-Genis et al. 2018).

Aus methodischer Sicht muss erwähnt werden, dass über längere Zeit keine einheitliche Messmethode für die Bestimmung von sST2 existierte und deshalb in den verschiedenen Studien Assays zur Messung der Biomarker mit unterschiedlichen Referenzwerten verwendet wurden (ASPECT-PLUS, ELISA, BRAHMS KRYPTOR). Daher sind die Daten untereinander nur eingeschränkt vergleichbar.

*Meijers et al.* beschrieben bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz erhöhte sST2-Spiegel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In untersuchter Kontrollgruppe lag der sST2-Spiegel im Median bei 22,0 (19,6–27,4) ng/ml (Meijers et al. 2017). In unserer Kohorte war der sST2-Spiegel vor der Therapie mit 52,6 (43,7-76,1) ng/ml erhöht.

In unserer Kohorte korrelierte der Fibrosemarker sST2 vor der BPA-Therapie mit den hämodynamischen Parametern: dem PVR ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,001$ ), dem RAP ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,03$ ) und dem CI ( $r = -0,61$ ,  $p = 0,003$ ). Im Einklang dazu steht die Korrelation zwischen dem sST2 mit den rechtsventrikulären Parametern, PVR und RAP in einer anderen Arbeit unserer Gruppe zu einer Kohorte inoperabler CTEPH-Patienten (Kriechbaum et al. 2020). In der Arbeit von *Zheng et al.* zeigte sich eine Korrelation des sST2 mit dem PVR ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,027$ ), dem CI ( $r = -0,534$ ,  $p = 0,000$ ) und mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmesser ( $r = 0,321$ ,  $p = 0,043$ ) bei PH-Patienten (Zheng et al. 2014). *Mirna et al.* untersuchten die Korrelation des sST2 mit den echokardiographischen Parametern wie z. B. mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmesser ( $r = 0,362$ ,  $p = 0,006$ ) (Mirna et al. 2020). Zusätzlich korrelierte der sST2 Spiegel mit der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen am 6MWT ( $r = -0,395$ ,  $p = 0,04$ ) (Carlomagno et al. 2013).

In Bezug auf die morphologischen und funktionellen Rechtsherzparameter aus der Kardio-MRT vor der Therapie zeigte sich eine Korrelation der sST2-Spiegel mit dem RVEDVI ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,04$ ), dem RVESVI ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,004$ ) und negativ mit der RVEF ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,002$ ). Im Einklang dazu steht die Arbeit von *Carlomagno et al.* Die Autoren zeigten eine Korrelation zwischen sST2 und dem RVEDVI ( $r = 0,623$ ,  $p = 0,003$ ), dem RVESVI ( $r = 0,754$ ,  $p = < 0,001$ ) und mit der RVEF ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,001$ ) (Carlomagno et al. 2013).

In der aktuellen Studie war der sST2-Spiegel bei Patienten mit einer signifikant eingeschränkten Rechtsherzfunktion erhöht. Der Median des sST2-Spiegels bei Patienten mit  $RVEF \leq 35\%$  lag bei 65,3 (51,7-96,8) ng/ml und mit  $RVEF > 35\%$  bei 42,9 (39,0-50,7) ng/ml. Ein Trennwert von  $> 48,0$  ng/ml konnte als Indikator für eine schwergradige Rechtsherzinsuffizienz identifiziert werden (AUC 0,88). Jüngere Arbeiten zeigen eine vermehrte Expression von sST2 bei Patienten mit PH (Mirna et al. 2020) und CTEPH (Kriechbaum et al. 2020) im Vergleich zu gesunden Kohorten. Ein erhöhter sST2 Spiegel wurde in der Arbeit von *Carlomagno et al.* mit einer rechtsventrikulären Dilatation und Dysfunktion sowie einer erhöhten Mortalität bei der PH assoziiert (Carlomagno et al. 2013). In der Arbeit von *Zhang et al.* liegt der Trennwert bei 31,4 ng/ml als Prädiktor für eine schlechtere Prognose bei PH-Patienten (Zhang et al. 2014). In drei Arbeiten konnte ein erhöhter sST2-Spiegel als Indikator für eine schwer eingeschränkte Hämodynamik bei PH/CTEPH-Patienten respektive eine erhöhte

Mortalität identifiziert werden (Zheng et al. 2014, Plácido et al. 2017, Kriechbaum et al. 2020).

Nach der BPA-Therapie sank der sST2 in unserer Kohorte von 52,6 (43,7-76,1) ng/ml auf 44,7 (37,6-58,4) ng/ml ( $p = 0,002$ ). Es zeigte sich ebenfalls eine Korrelation zwischen der relativen Veränderung der sST2-Spiegel und einigen hämodynamischen, morphologischen und funktionellen Parametern nach der BPA-Therapie: PVR ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,007$ ), CI ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,003$ ), RVESVI ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,03$ ) RVEF ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,02$ ). In der Literatur existieren keine vergleichbaren Daten zur Korrelation des sST2 nach der BPA-Therapie mit hämodynamischen, morphologischen und funktionellen rechtsventrikulären Parametern bei CTEPH-Patienten.

#### **4.4.3 PAPP-A**

PAPP-A ist eine Metalloproteinase für eine IGFBP. PAPP-A hat eine inflammatorische, antiapoptotische Wirkung und fördert die Proliferation in verschiedenen Zellen wie z. B. des Endothels und glatten Muskelzellen (Troncoso et al. 2014). PAPP-A wird in der Literatur u. a. wegen einer Beteiligung an inflammatorischen und proliferativen Prozessen mit vielfältigen Pathologien, der Atherosklerose (Consuegra-Sanchez et al. 2009), der koronaren Herzkrankheit, der Herzinsuffizienz und nicht-kardialen Erkrankungen (Bayés-Genis et al. 2001, Funayama et al. 2011) assoziiert. Die Daten im Kontext der PH sind stark limitiert. *Yang et al.* untersuchten die Expression des IGF-1 bei der neonatalen PH. Sie entdeckten eine Hochregulierung des IGF-1 im pulmonalen Endothelium und in glatten Muskelzellen unter einer experimentellen Hypoxie (Yang et al. 2015).

*Bayés-Genis et al.* untersuchten PAPP-A-Spiegel bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und verglichen die Werte mit einer gesunden Kohorte. In dieser Kontrollgruppe lag der PAPP-A bei 7,4 (3,8-10,4) mU/l (Bayés-Genis et al. 2001). In unserer Kohorte war der PAPP-A-Spiegel vergleichsweise erhöht und lag vor der Therapie im Median bei 17,2 (13,1-28,6) mU/l.

Zum Einschlusszeitpunkt korrelierte PAPP-A in unserer Arbeit mit den morphologischen und funktionellen rechtsventrikulären Parametern (RVEDVI:  $r = 0,47$ ,  $p = 0,03$ , RVESVI:  $r = 0,42$ ,  $p = 0,05$ , RVEF:  $r = -0,48$ ,  $p = 0,02$ ), aber nicht mit den

hämodynamischen Parametern.

Der Median des PAPP-A bei den Patienten mit einer schwergradigen Rechtsherzdysfunktion mit  $RVEF \leq 35\%$  lag bei 20,6 (14,9-29,5) mU/l und mit  $RVEF > 35\%$  bei 13,0 (8,7-17,3) mU/l. Ein Trennwert von 14,5 mU/l identifizierte die Patienten mit einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion.

In unserer Kohorte war keine Korrelation der relativen Veränderung des Biomarkerspiegels mit den rechtsventrikulären Parametern nach BPA-Therapie zu erkennen.

Insgesamt bestehen stark limitierte Daten bezüglich PAPP-A bei CTEPH-Patienten. Unsere Arbeitsgruppe berichtete kürzlich erstmalig von Daten zur Expression von PAPP-A bei Patienten mit CTEPH (Kriechbaum et al. 2020). In der Arbeit wurde der Serumspiegel von PAPP-A bei CTEPH-Patienten mit anderen PH-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Zudem wurde der PAPP-A-Spiegel nach einer operativen Behandlung mittels PEA sowie nach einer BPA-Therapie analysiert und mit der Dynamik von gleichzeitig bestimmtem NT-proBNP verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der PAPP-A-Spiegel nach den Therapien, jedoch ohne Korrelation mit den hämodynamischen Werten. Im Vergleich zur schnellen Änderung der hämodynamischen Werte, die die Korrelation mit dem NT-proBNP widerspiegelte, war die Senkung des PAPP-A langsam und kontinuierlich zu beobachten (Kriechbaum et al. 2020). Es existieren bisher keine Daten zur Assoziation von PAPP-A mit MRT-basiert bestimmten morphologischen und funktionellen rechtsventrikulären Parametern bei CTEPH-Patienten.

#### **4.5 Multimarkerstrategie**

Die einzelnen Marker zeigten eine unterschiedliche diagnostische Stärke bei der Identifikation von Patienten mit einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion. Im Sinne einer Multimarkerstrategie wurde in der vorgelegten Arbeit schließlich untersucht, ob die Bestimmung mehrerer Parameter zur Risikostratifizierung der CTEPH-Patienten in Bezug auf die Detektion einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion nützlich sein kann. Kein Patient dessen Spiegel unterhalb der identifizierten Trennwerte der vier beschriebenen Biomarker lag wies eine schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion auf.

Entsprechend könnte die gleichzeitige Bestimmung von mehreren Biomarkern die biomarkerbasierte Risikostratifizierung verbessern. Die Ergebnisse sind jedoch, angesichts der Patienten- und Ereigniszahlen, als hypothesengenerierend zu verstehen.

*Plácido et al.* erstellten einen Risikoscore inklusive NT-proBNP, MR-proANP, Renin und sST2, um ein geringes, mittleres oder hohes einjähriges Mortalitätsrisiko bei Patienten mit PH vorherzusagen (Plácido et al. 2017). Die Multimarkerstrategie war der Bestimmung der einzelnen Biomarker für die Risikostratifizierung überlegen (Plácido et al. 2017).

Die Überlegenheit einer Multimarkerstrategie könnte in der Adressierung vielfältiger Krankheitsprozesse liegen. Zur ganzheitlichen Beurteilung eines Patienten werden stets die körperlichen, laborchemischen sowie apparativen Ergebnisse evaluiert. Ein gezielter Einsatz bestimmter Biomarker könnte zu einer Optimierung der individuellen Risikostratifizierung beitragen.

#### **4.6 Fazit**

In der CTEPH sowie den anderen Formen der PH sind Verlauf und Prognose entscheidend durch die Progredienz der rechtsventrikulären Dysfunktion und schließlich des Rechtsherzversagen bestimmt. Die Evaluierung der Schwere der Rechtsherzerkrankung ist deshalb ein entscheidender Teil des Therapiemonitoring.

In der aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass alle untersuchten Biomarker zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Vergleich zu den in der Literatur berichteten Norm- oder Vergleichswerten erhöht waren. Darüber hinaus konnte eine erhöhte Expression bei Patienten mit einer hochgradigen rechtsventrikulären Dysfunktion ( $RVEF \leq 35\%$ ) gegenüber Patienten mit einer  $RVEF \geq 35\%$  gezeigt werden.

Nach BPA-Therapie sanken die Werte signifikant ab. Vor und nach der Therapie zeigte sich eine Korrelation zwischen den Biomarkern NT-proBNP, MR-proANP und sST2 mit den hämodynamischen, morphologischen und funktionellen Parametern. PAPP-A korrelierte nur zum Einschlusszeitpunkt mit morphologischen und funktionellen Parametern.

Die Daten der vorliegenden Dissertation stützen die Hypothese, dass die Biomarker NT-proBNP, MR-proANP, sST2 und PAPP-A als Indikatoren für eine rechtsventrikuläre Schädigung und deren Regeneration bei CTEPH-Patienten dienen können.

#### **4.7 Limitationen**

Die geringe Kohortengröße limitiert die Aussagekraft der Untersuchung. Allerdings stellt die Studie erstmalig die Ergebnisse zu einem speziellen Patientenkollektiv dar, das vor und nach einer BPA-Therapie mittels einer kardialen MRT untersucht wurde mit gleichzeitiger Bestimmung der beschriebenen Biomarker. Der Abgleich der Patientencharakteristika der aktuellen Kohorte mit Vergleichsstudien legt nahe, dass die Kohorte repräsentativ für andere CTEPH-Kohorten sein kann.

Die MRT-Untersuchung gehört nicht zur Routinediagnostik bei CTEPH-Patienten. In der vorgelegten Studie wurden nur Patienten mit kardialer MRT eingeschlossen, da die echokardiographische Bildgebung nicht ausreichende Informationen bezüglich des rechten Herzens lieferte. Dies erklärt die geringe Kohortengröße.

Zudem sind die Messungen im Rahmen der Nachsorge in der vorliegenden Arbeit auf sechs Monate nach der letzten BPA-Sitzung beschränkt. Remodeling und reverses Remodeling des rechten Herzens sind langfristige Prozesse, die möglicherweise durch einen sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraum nicht vollständig erfasst sind.

Zur Bestätigung der gewonnenen Ergebnisse sollten weitere Studien mit einer größeren Patientenkohorte und verlängerten Untersuchungszeiträume durchgeführt werden.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die kardialen Biomarker N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP), mid-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid (MR-proANP), soluble suppression of tumorigenicity (sST2) und pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) vielversprechende Biomarker für die Risikostratifizierung sowie das Therapiemonitoring von Patienten mit einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) sein können.

In der Studie wurden 22 inoperable CTEPH-Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 2014 und 2016 mittels interventioneller pulmonaler Ballonangioplastie (BPA) therapiert wurden. Im Studienkollektiv zeigte sich eine Verbesserung der hämodynamischen sowie der morphologischen und funktionellen kardialen Parameter nach einer BPA-Therapie. Die Expression der nicht-invasiven Biomarker assoziierte mit den morphologischen und funktionellen kardialen Parametern vor der BPA-Therapie. Anhand der Biomarkerspiegel von NT-proBNP, MR-proANP, sST2 und PAPP-A konnten Patienten mit einer schwergradigen Rechtsherzdysfunktion (RVEF <35 %) vor Therapiebeginn identifiziert werden. Eine Multimarkerstrategie erscheint in diesem Kontext vielversprechend.

Nach der Therapie korrelierte die relative Veränderung der kardialen Biomarker, insbesondere des NT-proBNP und MR-proANP mit den relativen Veränderungen der morphologischen und funktionellen kardialen Parameter der MRT. Anhand der relativen Veränderung der Biomarkerspiegel von NT-proBNP (<53 %) und MR-proANP (<24 %) konnten Patienten mit nicht ausreichendem Therapieansprechen im Sinne einer ungenügenden Erholung der RVEF nach der Therapie identifiziert werden.

## 6 Summary

The present study shows the promising value of the cardiac biomarker N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), midregional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP), soluble suppression of tumorigenicity (sST2) and pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) with regard to risk stratification and therapy monitoring by patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

A total of 22 patients with inoperable CTEPH were included in a study which was carried out between 2014 to 2016. The patients underwent interventional staged balloon pulmonary angioplasty (BPA). The therapy led to improvement in hemodynamic, morphological and functional cardiac parameters. Thereby, correlation of non-invasive biomarker expression on the one side and morphological as well as functional parameters before BPA-therapy on the other side was identified. Hence, biomarkers NT-proBNP, MR-proANP, sST2 und PAPP-A were used to identify patients with severe right heart dysfunction (RVEF <35 %) before treatment. The approach to take multiple markers into consideration proved to be beneficial for patient identification.

After BPA therapy had been performed, the relative change of biomarker levels, particularly NT-proBNP and MR-proANP, correlated with the relative improvement in right ventricular dimensions and function. Patients who did not respond to therapy (no RVEF recovery) could be identified according to the relative decrease of baseline NT-proBNP (<53 %) and MR-proANP (<24 %).

## 7 Abkürzungsverzeichnis

6MWT.....	6-Minuten-Gehtest
AUC.....	Fläche unter der Kurve
BPA.....	pulmonale Ballonangioplastie
CT.....	Computertomographie
CTEPH.....	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
eGFR.....	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
F.....	French
IGF.....	Insulin-like-growth-factor
IGFBP.....	Insulin-like-growth-factor - bindende Proteine
IQR.....	Interquartilsabstand
KI.....	Konfidenzintervall
LE.....	Lungenembolie
LGE.....	Late Gadolinium Enhancement
LVEDV.....	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF.....	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV.....	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
mPAP.....	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MR-proANP.....	Mid-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid
MRT.....	Magnetresonanztomographie
NPV.....	negativer prädiktiver Wert
NT-proBNP.....	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
OR.....	Odds Ratio
PAPP-A.....	Pregnancy associated plasma protein-A
PCWP.....	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEA.....	pulmonale Endarterektomie
PH.....	pulmonale Hypertonie
PPV.....	positiver prädiktiver Wert
PVR.....	pulmonaler Gefäßwiderstand
RAP.....	rechtsatrialer Druck
RKU.....	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RVEDVI.....	rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex

RVEF .....	<i>rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
RVESV .....	<i>rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen</i>
RVESVI.....	<i>rechtsventrikulärer endsystolischer Volumenindex</i>
sGC .....	<i>lösliche Guanylatzyklase</i>
SSFP .....	<i>steady-state free-precession</i>
sST2.....	<i>Suppression of tumorigenicity 2</i>
VarK .....	<i>Variationskoeffizient</i>
WHO-FC.....	<i>World Health Organisation - Funktionsklasse</i>

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Grundcharakteristika, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen (Angabe im Median, IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit) .....	21
Tabelle 2. Medikamenteneinnahme beim Einschlusszeitpunkt und bei der Nachsorge (Angabe in absoluter und prozentualer Häufigkeit) .....	22
Tabelle 3. Entwicklung der hämodynamischen Zielgrößen unter der BPA-Therapie (Angabe im Median, IQR) .....	23
Tabelle 4. Entwicklung der funktionellen und morphologischen Zielgrößen unter der BPA-Therapie (Angabe im Median, IQR).....	25
Tabelle 5. Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Biomarkerspiegeln und den Befunden des kardialen MRT und der RHK.....	26
Tabelle 6. Vergleichende Darstellung der Biomarkerspiegel bei Patienten mit und ohne eine schwere Rechtsherzdysfunktion (Angabe im Median, IQR).....	27
Tabelle 7. Darstellung der Biomarkerspiegel beim Einschlusszeitpunkt zur Identifizierung der Patienten mit einer schweren Rechtsherzdysfunktion .....	28
Tabelle 8. Diagnostische Wertigkeit der relativen Veränderung der Biomarkerspiegel zur Identifikation von Patienten mit ungenügender Erholung der rechtsventrikulären Funktion nach einer BPA-Therapie.....	28

## 9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Pulmonalisangiographie der rechten und linken Lunge .....	8
Abbildung 2. Kardiale Magnetresonanztomographie eines Patienten mit CTEPH. ....	9
Abbildung 3. Prozedurschritte der pulmonalen Ballonangioplastie (A-D) .....	18
Abbildung 4. Entwicklung der WHO-FC unter der BPA-Therapie.....	22
Abbildung 5. Vergleichende Darstellung der Biomarkerspiegel von NT-proBNP, MR-proANP, sST2 und PAPP-A vor und nach der BPA-Therapie (Angabe im Median, IQR).....	24

## 10 Literaturverzeichnis

1. Ahmad, Tariq, Mona Fiuzat, Benjamin Neely, Megan L. Neely, Michael J. Pencina, William E. Kraus, Faiez Zannad, u. a. *Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure*. JACC: Heart Failure 2, Nr. 3 (Juni 2014): 260–68.
2. Aimo, Alberto, Giuseppe Vergaro, Claudio Passino, Andrea Ripoli, Bonnie Ky, Wayne L. Miller, Antoni Bayes-Genis, Inder Anand, James L. Januzzi, und Michele Emdin. *Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure*. JACC: Heart Failure 5, Nr. 4 (April 2017): 280–86.
3. Andersen, Stine, Jens Erik Nielsen-Kudsk, Anton Vonk Noordegraaf, und Frances S. de Man. *Right Ventricular Fibrosis: A Pathophysiological Factor in Pulmonary Hypertension?* Circulation 139, Nr. 2 (8. Januar 2019): 269–85.
4. Andreassen, Arne K., Ragnhild Wergeland, Svein Simonsen, Odd Geiran, Cecilia Guevara, und Thor Ueland. *N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Disease Severity in a Heterogeneous Group of Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension*. The American Journal of Cardiology 98, Nr. 4 (August 2006): 525–29.
5. Andreassen, A.K., et al., *Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Heart, 2013. 99(19): p. 1415-20.
6. Aoki, T., et al., *Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty on Oxygenation in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension- Importance of Intrapulmonary Shunt*. Circ J, 2016. 80(10): p. 2227-34.
7. Asano, Ryotaro, Takeshi Ogo, Keiko Ohta-Ogo, Shigefumi Fukui, Akihiro Tsuji, Jin Ueda, Nao Konagai, u. a. *Prolonged QRS Duration as a Predictor of Right Ventricular Dysfunction after Balloon Pulmonary Angioplasty*. International Journal of Cardiology 280 (April 2019): 176–81.
8. Banaszkiwicz, Marta, Arkadiusz Pietrasik, Michał Florczyk, Piotr Kędzierski, Michał Piłka, Rafał Mańczak, Janusz Kochman, u. a. *Soluble ST2 as a Biomarker for Early Complications in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated with Balloon Pulmonary Angioplasty*. Diagnostics 11, Nr. 1 (16. Januar 2021): 133.
9. Banks, Dalia A., Gert Victor D. Pretorius, Kim M. Kerr, und Gerard R. Manecke.

- Pulmonary Endarterectomy: Part I. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Diagnostic Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.* Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 18, Nr. 4 (Dezember 2014): 319–30.
10. Bartunek, Jozef, Leen Delrue, Frederik Van Durme, Olivier Muller, Filip Casselman, Bart De Wiest, Romaric Croes, u. a. *Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load.* Journal of the American College of Cardiology 52, Nr. 25 (Dezember 2008): 2166–74.
  11. Bashir, Riyaz, Ali Noory, Estefania Oliveros, Carlos Manuel Romero, Rohit Maruthi, Arslan Mirza, Vladimir Lakhter, u. a. *Refined Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.* JACC: Advances, April 2023, 100291.
  12. Bayés-Genis, Antoni, Cheryl A. Conover, Michael T. Overgaard, Kent R. Bailey, Michael Christiansen, David R. Holmes, Renu Virmani, Claus Oxvig, und Robert S. Schwartz. *Pregnancy-Associated Plasma Protein A as a Marker of Acute Coronary Syndromes.* New England Journal of Medicine 345, Nr. 14 (4. Oktober 2001): 1022–29.
  13. Bayés-Genis, Antoni, Arantxa González, und Josep Lupón. *ST2 in Heart Failure: The Lungs Claim Their Contribution.* Circulation: Heart Failure 11, Nr. 12 (Dezember 2018): e005582.
  14. Bereciartua, Edurne. *Trace Technology for Assays of Novel Biomarkers.* EJIFCC 21, Nr. 4 (Januar 2011): 118–21.
  15. Berghaus, Thomas M., Maria Barac, Wolfgang Von Scheidt, und Martin Schwaiblmair. *Echocardiographic Evaluation for Pulmonary Hypertension after Recurrent Pulmonary Embolism.* Thrombosis Research 128, Nr. 6 (Dezember 2011): e144–47.
  16. Berghaus, T. M., J. Kutsch, C. Faul, W. Von Scheidt, und M. Schwaiblmair. *The Association of N-Terminal pro-Brain-Type Natriuretic Peptide with Hemodynamics and Functional Capacity in Therapy-Naive Precapillary Pulmonary Hypertension: Results from a Cohort Study.* BMC Pulmonary Medicine 17, Nr. 1 (Dezember 2017): 167.
  17. Berman M, Gopalan D, Sharples L, et al. *Right ventricular reverse remodeling after pulmonary endarterectomy: Magnetic resonance imaging and clinical and right heart catheterization assessment.* Pulm Circ 2014; 4: 36–44.

18. *Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework*. Clinical Pharmacology & Therapeutics 69, Nr. 3 (März 2001): 89–95.
19. Bitker, Laurent, Florence Sens, Cécile Payet, Ségolène Turquier, Antoine Duclos, Vincent Cottin, und Laurent Juillard. *Presence of Kidney Disease as an Outcome Predictor in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*. American Journal of Nephrology 47, Nr. 2 (2018): 134–43.
20. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, et al. *NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2007; 29: 737–44.
21. Bonderman, D., et al., *Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2009. 33(2): p. 325-31.
22. B·R·A·H·M·S GmbH. Gebrauchsanweisung B·R·A·H·M·S MR-proANP KRYPTOR. 2015;
23. B·R·A·H·M·S GmbH. Gebrauchsanweisung B·R·A·H·M·S PAPP-A KRYPTOR. 2015;
24. Brenot, Philippe, Xavier Jaïs, Yu Taniguchi, Carlos Garcia Alonso, Benoit Gerardin, Sacha Mussot, Olaf Mercier, u. a. *French Experience of Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. European Respiratory Journal 53, Nr. 5 (Mai 2019): 1802095.
25. Broch K, Murbraech K, Ragnarsson A, et al. *Echocardiographic evidence of right ventricular functional improvement after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. J Hear Lung Transpl 2016; 35: 80–86.
26. Broch, Kaspar, Thor Ueland, Ståle H. Nymo, John Kjekshus, Johannes Hulthe, Pieter Muntendam, John J. McMurray, u. a. *Soluble ST2 Is Associated with Adverse Outcome in Patients with Heart Failure of Ischaemic Aetiology*. European Journal of Heart Failure 14, Nr. 3 (März 2012): 268–77.
27. Broncano, Jordi, Sanjeev Bhalla, Fernando R. Gutierrez, Daniel Vargas, Eric E. Williamson, Majesh Makan, und Antonio Luna. *Cardiac MRI in Pulmonary Hypertension: From Magnet to Bedside*. RadioGraphics 40, Nr. 4 (Juli 2020): 982–1002.
28. Califf, Robert M. *Biomarker Definitions and Their Applications*. Experimental Biology and Medicine 243, Nr. 3 (Februar 2018): 213–21.
29. Cannon, John E., Li Su, David G. Kiely, Kathleen Page, Mark Toshner, Emilia Swietlik, Carmen Treacy, u. a. *Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term*

- Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort.* Circulation 133, Nr. 18 (3. Mai 2016): 1761–71.
30. Carlomagno G, Messalli G, Melillo RM, et al. Serum soluble ST2 and interleukin-33 levels in patients with pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2013; 168: 1545–1547.
31. Chin, Kelly M., Lewis J. Rubin, Richard Channick, Lilla Di Scala, Sean Gaine, Nazzareno Galiè, Hossein-Ardeschir Ghofrani, u. a. *Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Phase III GRIPHON Study.* Circulation 139, Nr. 21 (21. Mai 2019): 2440–50.
32. Claessen, Guido, Andre La Gerche, Steven Dymarkowski, Piet Claus, Marion Delcroix, und Hein Heidbuchel. *Pulmonary Vascular and Right Ventricular Reserve in Patients With Normalized Resting Hemodynamics After Pulmonary Endarterectomy.* Journal of the American Heart Association 4, Nr. 3 (10. März 2015): e001602.
33. Coglianese, Erin E, Martin G Larson, Ramachandran S Vasan, Jennifer E Ho, Anahita Ghorbani, Elizabeth L McCabe, Susan Cheng, u. a. *Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart Study.* Clinical Chemistry 58, Nr. 12 (1. Dezember 2012): 1673–81.
34. Consuegra-Sanchez, Luciano, Salim Fredericks, und Juan Carlos Kaski. *Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) and Cardiovascular Risk.* Atherosclerosis 203, Nr. 2 (April 2009): 346–52.
35. Crowe, Tim, Geeshath Jayasekera, und Andrew J. Peacock. *Non-invasive Imaging of Global and Regional Cardiac Function in Pulmonary Hypertension.* Pulmonary Circulation 8, Nr. 1 (Januar 2018): 1–20.
36. Cui, Kun, Wei Huang, Jinqi Fan, und Han Lei. *Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide Is a Superior Biomarker to N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction.* Medicine 97, Nr. 36 (September 2018): e12277.
37. Darocha, Szymon, Marek Roik, Grzegorz Kopeć, Aleksander Araszkiwicz, Michał Furdal, Maciej Lewandowski, Wojciech Jacheć, u. a. *Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a multicentre registry.* EuroIntervention 17, Nr. 13 (Januar 2022): 1104–11.

38. D'Armini, Andrea M., Giorgio Zanotti, Stefano Ghio, Giulia Magrini, Matteo Pozzi, Laura Scelsi, Giulia Meloni, Catherine Klersy, und Mario Viganò. *Reverse Right Ventricular Remodeling after Pulmonary Endarterectomy*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133, Nr. 1 (Januar 2007): 162–68.
39. De Boer, Rudolf A., Lori B. Daniels, Alan S. Maisel, und James L. Januzzi. *State of the Art: Newer Biomarkers in Heart Failure: Newer Biomarkers in Heart Failure*. *European Journal of Heart Failure* 17, Nr. 6 (Juni 2015): 559–69.
40. De Perrot, Marc, Laura Donahoe, Karen McRae, John Thenganatt, Jakov Moric, Justin Chan, Micheal McInnis, u. a. *Outcome after Pulmonary Endarterectomy for Segmental Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 164, Nr. 3 (September 2022): 696-707.e4.
41. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R (2013) *Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Eur Respir J* 41:224–232.
42. Delcroix u. a., *ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension* *Eur Respir J* 2020
43. Dieplinger, Benjamin, James L. Januzzi, Martin Steinmair, Christian Gabriel, Werner Poelz, Meinhard Haltmayer, und Thomas Mueller. *Analytical and Clinical Evaluation of a Novel High-Sensitivity Assay for Measurement of Soluble ST2 in Human Plasma — The Presage™ ST2 Assay*. *Clinica Chimica Acta* 409, Nr. 1–2 (November 2009): 33–40.
44. Elecsys® NT-proBNP II Testcharakteristika, Roche Diagnostics 2021
45. El-Menyar, Ayman, Brijesh Sathian, und Hassan Al-Thani. *Elevated Serum Cardiac Troponin and Mortality in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Respiratory Medicine* 157 (Oktober 2019): 26–35.
46. Emdin, Michele, Alberto Aimò, Giuseppe Vergaro, Antoni Bayes-Genis, Josep Lupón, Roberto Latini, Jennifer Meessen, u. a. *SST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T*. *Journal of the American College of Cardiology* 72, Nr. 19 (November 2018): 2309–20.
47. Evaldsson, Anna Werther, Anthony Lindholm, Raluca Jumatate, Annika Ingvarsson, Gustav Jan Smith, Johan Waktare, Göran Rådegran, Anders Roijer, Carl Meurling, und Ellen Ostfeld. *Right Ventricular Function Parameters in Pulmonary Hypertension: Echocardiography vs. Cardiac Magnetic Resonance*. *BMC Cardiovascular Disorders* 20, Nr. 1 (Dezember 2020): 259.

48. Feinstein, J.A., et al., *Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2001. 103(1): p. 10-3.
49. Fenster, Brett E., Luis Lasalvia, Joyce D. Schroeder, Jamey Smyser, Lori J. Silveira, J. Kern Buckner, und Kevin K. Brown. *Cystatin C: A Potential Biomarker for Pulmonary Arterial Hypertension: Cystatin C for Pulmonary Hypertension*. *Respirology* 19, Nr. 4 (Mai 2014): 583–89.
50. Fernandes, Timothy M., David S. Poch, und William R. Auger. *Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: The Role of Medical Therapy and Balloon Pulmonary Angioplasty*. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 12, Nr. 4 (1. Oktober 2016): 205.
51. Fijalkowska, Anna, Marcin Kurzyna, Adam Torbicki, Grzegorz Szewczyk, Michał Florczyk, Piotr Pruszczyk, und Monika Szturmowicz. *Serum N-Terminal Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Parameter in Patients With Pulmonary Hypertension*. *Chest* 129, Nr. 5 (Mai 2006): 1313–21.
52. Foppa M, Arora G, Gona P, et al. *Right Ventricular Volumes and Systolic Function by Cardiac Magnetic Resonance and the Impact of Sex, Age, and Obesity in a Longitudinally Followed Cohort Free of Pulmonary and Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study*. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e003810.
53. Fukuda, Yuko, Hidekazu Tanaka, Yoshiki Motoji, Keiko Ryo, Takuma Sawa, Junichi Imanishi, Tatsuya Miyoshi, u. a. *Utility of Combining Assessment of Right Ventricular Function and Right Atrial Remodeling as a Prognostic Factor for Patients with Pulmonary Hypertension*. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 30, Nr. 7 (Oktober 2014): 1269–77.
54. Fukui, S., et al., *Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty*. *Eur Respir J*, 2014. 43(5): p. 1394-402.
55. Funayama A, Shishido T, Netsu S, et al. *Serum pregnancy-associated plasma protein A in patients with heart failure*. *J Card Fail*. 2011; 17(10):819–826.
56. Galiè, Nazzareno, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, u. a. *2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. *European Heart Journal* 37, Nr. 1 (1. Januar

- 2016): 67–119.
57. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, et al. *NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2006; 28: 1190–1194.
  58. García-Álvarez, Ana, Inés García-Lunar, Daniel Pereda, Rodrigo Fernández-Jimenez, Javier Sánchez-González, Jesús G. Mirelis, Mario Nuño-Ayala, u. a. *Association of Myocardial T1-Mapping CMR With Hemodynamics and RV Performance in Pulmonary Hypertension*. JACC: Cardiovascular Imaging 8, Nr. 1 (Januar 2015): 76–82.
  59. Gerges, C, A M Pistritto, M Gerges, R Friewald, T Hofbauer, V Hartig, V Dannenberg, u. a. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Left Ventricular Filling Pressures*. European Heart Journal 43, Nr. Supplement\_2 (3. Oktober 2022): ehac544.1911.
  60. Ghofrani, Hossein-Ardeschir, Andrea M. D’Armini, Friedrich Grimminger, Marius M. Hoeper, Pavel Jansa, Nick H. Kim, Eckhard Mayer, u. a. *Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. New England Journal of Medicine 369, Nr. 4 (25. Juli 2013): 319–29.
  61. Gulati, Martha, Phillip D. Levy, Debabrata Mukherjee, Ezra Amsterdam, Deepak L. Bhatt, Kim K. Birtcher, Ron Blankstein, u. a. *2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation 144, Nr. 22 (30. November 2021).
  62. Guth, Stefan, Christoph B. Wiedenroth, Thorsten Kramm, und Eckhard Mayer. *Pulmonary Endarterectomy for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Expert Review of Respiratory Medicine 10, Nr. 6 (2. Juni 2016): 673–84.
  63. Hadziselimovic, Edina, Anders M. Greve, Ahmad Sajadieh, Michael H. Olsen, Y. Antero Kesäniemi, Christoph A. Nienaber, Simon G. Ray, Anne B. Rossebø, Kristian Wachtell, und Olav W. Nielsen. *Association of High-Sensitivity Troponin T with Outcomes in Asymptomatic Non-Severe Aortic Stenosis: A Post-Hoc Substudy of the SEAS Trial*. EClinicalMedicine 58 (April 2023): 101875.
  64. Han, Xiaorong, Shuai Zhang, Zhongbo Chen, Binay Kumar Adhikari, Ying Zhang, Jin Zhang, Jian Sun, und Yonggang Wang. *Cardiac Biomarkers of Heart Failure in Chronic Kidney Disease*. Clinica Chimica Acta 510 (November 2020): 298–310.

65. Hardziyenka, M., et al., *Right ventricular failure following chronic pressure overload is associated with reduction in left ventricular mass: evidence for atrophic remodeling*. J Am Coll Cardiol, 2011. 57(8): p. 921-8.
66. Heidenreich, Paul A., Biykem Bozkurt, David Aguilar, Larry A. Allen, Joni J. Byun, Monica M. Colvin, Anita Deswal, u. a. *2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure*. Journal of the American College of Cardiology 79, Nr. 17 (Mai 2022): e263–421.
67. Hoole, Stephen P, John G Coghlan, John E Cannon, Dolores Taboada, Mark Toshner, Karen Sheares, Andrew John Fletcher, u. a. *Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: The UK Experience*. Open Heart 7, Nr. 1 (Februar 2020): e001144.
68. Hu, Runkai, Keitaro Sou, und Shinji Takeoka. *A Rapid and Highly Sensitive Biomarker Detection Platform Based on a Temperature-Responsive Liposome-Linked Immunosorbent Assay*. Scientific Reports 10, Nr. 1 (Dezember 2020): 18086.
69. Huang, Kuan-Chih, Jiunn-Lee Lin, und Lung-Chun Lin. *Transthoracic Echocardiography: Improved Practice by Real-Time 3D Acquisition and Automation*. In Right Heart Pathology, herausgegeben von Silviu Ionel Dumitrescu, Ion C. Țintoiu, und Malcolm John Underwood, 573–86. Cham: Springer International Publishing, 2018.
70. Humbert, Marc, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, Roberto Badagliacca, Rolf M F Berger, Margarita Brida, Jørn Carlsen, u. a. *2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*. European Heart Journal, 26. August 2022.
71. Iino, M., et al., *Time course of reversed cardiac remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic pulmonary thromboembolism*. Eur Radiol, 2008. 18(4): p. 792-9.
72. Inami, T., et al., *Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. 6(7): p. 725-36.
73. Inami, Takumi, Masaharu Kataoka, Motomi Ando, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, und Toru Satoh. *A New Era of Therapeutic Strategies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension by Two Different Interventional Therapies; Pulmonary Endarterectomy and Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty*.

- Herausgegeben von Harm Bogaard. PLoS ONE 9, Nr. 4 (11. April 2014): e94587.
74. Jenkins, David P., Andrzej Biederman, Andrea M. D'Armini, Philippe G. Dartevielle, Hui-Li Gan, Walter Klepetko, Jaroslav Lindner, Eckhard Mayer, und Michael M. Madani. *Operability Assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 Study*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 152, Nr. 3 (September 2016): 669-674.e3.
75. Jensen, Annette S., Craig S. Broberg, Riikka Rydman, Gerhard-Paul Diller, Wei Li, Konstantinos Dimopoulos, Stephen J. Wort, Dudley J. Pennell, Michael A Gatzoulis, und Sonya V. Babu-Narayan. *Impaired Right, Left, or Biventricular Function and Resting Oxygen Saturation Are Associated With Mortality in Eisenmenger Syndrome: A Clinical and Cardiovascular Magnetic Resonance Study*. Circulation: Cardiovascular Imaging 8, Nr. 12 (Dezember 2015): e003596.
76. Kaiser, Ralf, Katharina Grotemeyer, Philipp Lepper, Caroline Stokes, Robert Bals, und Heinrike Wilkens. *Associations of Circulating Natriuretic Peptides with Haemodynamics in Precapillary Pulmonary Hypertension*. Respiratory Medicine 109, Nr. 9 (September 2015): 1213–23.
77. Kanar, Batur Gonenc, Bülent Mutlu, Halil Atas, Dursun Akaslan, und Bedrettin Yıldızeli. *Improvements of Right Ventricular Function and Hemodynamics after Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Echocardiography 36, Nr. 11 (November 2019): 2050–56.
78. Kawakami, Takashi, Aiko Ogawa, Katsumasa Miyaji, Hiroki Mizoguchi, Hiroto Shimokawahara, Takanori Naito, Takashi Oka, Kei Yunoki, Mitsuru Munemasa, und Hiromi Matsubara. *Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty*. Circulation: Cardiovascular Interventions 9, Nr. 10 (Oktober 2016).
79. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. *Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children*. J Cardiovasc Magn Reson; 17. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1186/s12968-015-0111-7.
80. Kennedy, Mary K., Sean A. Kennedy, Kong Teng Tan, Marc De Perrot, Paul Bassett, Michael C. McInnis, John Thenganatt, Laura Donahoe, John Granton, und Sebastian Mafeld. *Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis*. CardioVascular and Interventional Radiology 46, Nr. 1 (Januar 2023): 5–18.

81. Kim, Nick H., Marion Delcroix, Xavier Jais, Michael M. Madani, Hiromi Matsubara, Eckhard Mayer, Takeshi Ogo, Victor F. Tapson, Hossein-Ardeschir Ghofrani, und David P. Jenkins. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. European Respiratory Journal 53, Nr. 1 (Januar 2019)
82. Kim, Nick H, Andrea M D'Armini, Friedrich Grimminger, Ekkehard Grünig, Marius M Hoeper, Pavel Jansa, Eckhard Mayer, u. a. *Haemodynamic Effects of Riociguat in Inoperable/Recurrent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Heart 103, Nr. 8 (April 2017): 599–606.
83. Kolditz, Martin, Hans-Jürgen Seyfarth, Heinrike Wilkens, Ralf Ewert, Tom Bollmann, Christiane Dinter, Sabine Hertel, u. a. *MR-ProADM Predicts Exercise Capacity and Survival Superior to Other Biomarkers in PH*. Lung 193, Nr. 6 (Dezember 2015): 901–10.
84. Konstam, Marvin A., Michael S. Kiernan, Daniel Bernstein, Biykem Bozkurt, Miriam Jacob, Navin K. Kapur, Robb D. Kociol, u. a. *Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation 137, Nr. 20 (15. Mai 2018).
85. Kramm, Thorsten, Heinrike Wilkens, Jan Fuge, Hans-Joachim Schäfers, Stefan Guth, Christoph B. Wiedenroth, Bettina Weingard, u. a. *Incidence and Characteristics of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Germany*. Clinical Research in Cardiology 107, Nr. 7 (Juli 2018): 548–53.
86. Kriechbaum, Steffen D., Christoph B. Wiedenroth, Jan Sebastian Wolter, Regula Hütz, Moritz Haas, Andreas Breithecker, Fritz C. Roller, u. a. *N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide for Monitoring after Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. The Journal of Heart and Lung Transplantation 37, Nr. 5 (Mai 2018): 639–46.
87. Kriechbaum, Steffen D., Christoph B. Wiedenroth, Maura Hesse, Ruth Ajnwojner, Till Keller, Jan Wolter, Moritz Haas, Fritz Roller, Andreas Breithecker, Andreas Rieth, Stefan Guth, Andreas Rolf, Christian Hamm, Eckhard Mayer, Christoph Liebetrau. *Development of renal function during staged balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 2019. 79. 1-8.
88. Kriechbaum SD, Rudolph F, Wiedenroth CB, et al. *Pregnancy-associated plasma protein A – A new indicator of pulmonary vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension?* Respir Res. 2020.

89. Kriebbaum, Steffen D., Lillith Scherwitz, Christoph B. Wiedenroth, Felix Rudolph, Jan-Sebastian Wolter, Moritz Haas, Ulrich Fischer-Rasokat, u. a. *Mid-Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide and Copeptin as Indicators of Disease Severity and Therapy Response in CTEPH*. ERJ Open Research 6, Nr. 4 (Oktober 2020)
90. Kriebbaum, Steffen D., Christoph B. Wiedenroth, Karina Peters, Marta A. Barde, Ruth Ajnwojner, Jan-Sebastian Wolter, Moritz Haas, u. a. *Galectin-3, GDF-15, and SST2 for the Assessment of Disease Severity and Therapy Response in Patients Suffering from Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Biomarkers 25, Nr. 7 (2. Oktober 2020): 578–86.
91. Kutsch, J., C. Faul, W. Von Scheidt, M. Schwaiblmair, und T. M. Berghaus. *The Association of the N-Terminal pro-Brain-Type Natriuretic Peptide Response to Exercise with Disease Severity in Therapy-Naive Pulmonary Arterial Hypertension: A Cohort Study*. Respiratory Research 19, Nr. 1 (Dezember 2018): 8.
92. Ky, Bonnie, Benjamin French, Kristin McCloskey, J. Eduardo Rame, Erin McIntosh, Puja Shahi, Daniel L. Dries, u. a. *High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure*. Circulation: Heart Failure 4, Nr. 2 (März 2011): 180–87.
93. Lahm, Tim, Ivor S. Douglas, Stephen L. Archer, Harm J. Bogaard, Naomi C. Chesler, Francois Haddad, Anna R. Hemnes, u. a. *Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 198, Nr. 4 (15. August 2018): e15–43.
94. Lamia, Bouchra, Jean-François Muir, Luis-Carlos Molano, Catherine Viacroze, Jacques Benichou, Philippe Bonnet, Jean Quieffin, Antoine Cuvelier, und Robert Naeije. *Altered Synchrony of Right Ventricular Contraction in Borderline Pulmonary Hypertension*. The International Journal of Cardiovascular Imaging 33, Nr. 9 (September 2017): 1331–39.
95. Lang, Roberto M., Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Patricia A. Pellikka, Michael H. Picard, u. a. *Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology*. Journal of the American Society of Echocardiography 18, Nr. 12 (Dezember 2005): 1440–63.

96. Lang, I.M., et al., *Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding*. Eur Respir J, 2013. 41(2): p. 462-8.
97. Lang, Irene M., Peter Dorfmueller, und Anton Vonk Noordegraaf. *The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Annals of the American Thoracic Society 13, Nr. Supplement\_3 (Juli 2016): S215–21.
98. Larose, Eric, Peter Ganz, H. Glenn Reynolds, Sharmila Dorbala, Marcelo F. Di Carli, Kenneth A. Brown, und Raymond Y. Kwong. *Right Ventricular Dysfunction Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Predicts Poor Prognosis Late After Myocardial Infarction*. Journal of the American College of Cardiology 49, Nr. 8 (Februar 2007): 855–62.
99. Lassus, Johan, Etienne Gayat, Christian Mueller, W.Frank Peacock, Jindrich Spinar, Veli-Pekka Harjola, Roland van Kimmenade, u. a. *Incremental Value of Biomarkers to Clinical Variables for Mortality Prediction in Acutely Decompensated Heart Failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) Study*. International Journal of Cardiology 168, Nr. 3 (Oktober 2013): 2186–94.
100. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, et al. *Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 458–468.
101. Li, Wen, Tao Yang, Rui-lin Quan, Xiao-xi Chen, Jing An, Zhi-hui Zhao, Zhi-hong Liu, Chang-ming Xiong, Jian-guo He, und Qing Gu. *Balloon Pulmonary Angioplasty Reverse Right Ventricular Remodelling and Dysfunction in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis*. European Radiology 31, Nr. 6 (Juni 2021): 3898–3908.
102. Li, Yidan, Lirong Liang, Dichen Guo, Yuanhua Yang, Juanni Gong, Xinyuan Zhang, Di Zhang, Zhe Jiang, und Xiuzhang Lu. *Right Ventricular Function Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Three-Dimensional Echocardiographic Study*. Frontiers in Medicine 8 (23. August 2021): 697396.
103. Liebetrau C, Gaede L, Dörr O, et al. *Release kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in a clinical model of acute myocardial infarction*. Clin Chim Acta 2014; 429:34-7.15.
104. Liu, Jixiang, Peiran Yang, Han Tian, Kaiyuan Zhen, Colm McCabe, Lan Zhao, und Zhenguo Zhai. *Right Ventricle Remodeling in Chronic Thromboembolic*

- Pulmonary Hypertension*. Journal of Translational Internal Medicine 10, Nr. 2 (2. Juli 2022): 125–33.
105. Luk, King Sum, Christina Ip, Meng-Qi Gong, Sunny Hei Wong, William Kk Wu, Mei Dong, Guang-Ping Li, u. a. *A Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (SST2) and Clinical Outcomes in Pulmonary Hypertension*. Journal of Geriatric Cardiology: JGC 14, Nr. 12 (Dezember 2017)
106. Lumens, Joost, Theo Arts, J. Tim Marcus, Anton Vonk-Noordegraaf, und Tammo Delhaas. *Early-Diastolic Left Ventricular Lengthening Implies Pulmonary Hypertension-Induced Right Ventricular Decompensation*. Cardiovascular Research 96, Nr. 2 (1. November 2012): 286–95.
107. Lupón, Josep, Sandra Sanders-van Wijk, James L. Januzzi, Marta de Antonio, Hanna K. Gaggin, Matthias Pfisterer, Amparo Galán, Ravi Shah, Hans-Peter Brunner-La Rocca, und Antoni Bayés-Genis. *Prediction of Survival and Magnitude of Reverse Remodeling Using the ST2-R2 Score in Heart Failure: A Multicenter Study*. International Journal of Cardiology 204 (Februar 2016): 242–47.
108. Madani, Michael M., William R. Auger, Victor Pretorius, Naohide Sakakibara, Kim M. Kerr, Nick H. Kim, Peter F. Fedullo, und Stuart W. Jamieson. *Pulmonary Endarterectomy: Recent Changes in a Single Institution's Experience of More Than 2,700 Patients*. The Annals of Thoracic Surgery 94, Nr. 1 (Juli 2012): 97–103.
109. Mayer, E., et al., *Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. 141(3): p. 702-10.
110. McDonagh, Theresa A, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, u. a. *2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure*. European Heart Journal 42, Nr. 36 (21. September 2021): 3599–3726.
111. Meijers, Wouter C., A. Rogier Van Der Velde, Anneke C. Muller Kobold, Janneke Dijck-Brouwer, Alan H. Wu, Allan Jaffe, und Rudolf A. De Boer. *Variability of Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure and Healthy Controls: Variability of Heart Failure Biomarkers*. European Journal of Heart Failure 19, Nr. 3 (März 2017): 357–65.
112. Meijers, Wouter C., Antoni Bayes-Genis, Alexandre Mebazaa, Johann Bauersachs, John G.F. Cleland, Andrew J.S. Coats, James L. Januzzi, u. a. *Circulating Heart Failure Biomarkers beyond Natriuretic Peptides: Review from the*

- Biomarker Study Group of the Heart Failure Association ( HFA ), European Society of Cardiology ( ESC ). European Journal of Heart Failure 23, Nr. 10 (Oktober 2021): 1610–32.*
113. Mello, Marcelo M., Guilherme Watte, Stephan Altmayer, Yana L. R. Pallaoro, Fernanda B. Spilimbergo, Daniela C. Blanco, Gisela M. B. Meyer, Edson Marchiori, und Bruno Hochhegger. *Relationship between right atrium area and right ventricular ejection fraction on magnetic resonance imaging: comparison with other prognostic markers in patients with pulmonary arterial hypertension.* Radiologia Brasileira 52, Nr. 6 (Dezember 2019): 351–55.
  114. Mikami, Yoko, Umjeet Jolly, Bobak Heydari, Mingkai Peng, Fahad Almeahmadi, Mohammed Zahrani, Mahmoud Bokhari, u. a. *Right Ventricular Ejection Fraction Is Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Future Arrhythmic Events in Patients With Systolic Dysfunction.* Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 10, Nr. 1 (Januar 2017): e004067.
  115. Mirna M, Rohm I, Jirak P, et al. *Analysis of Novel Cardiovascular Biomarkers in Patients With Pulmonary Hypertension (PH).* Hear Lung Circ 2020; 29: 337–344.
  116. Mizoguchi, Hiroki, Aiko Ogawa, Mitsuru Munemasa, Hiroshi Mikouchi, Hiroshi Ito, und Hiromi Matsubara. *Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.* Circulation: Cardiovascular Interventions 5, Nr. 6 (Dezember 2012): 748–55.
  117. Morsolini, M., M. Boffini, G. Paciocco, A. G. Corsico, und P. Solidoro. *Pulmonary Endarterectomy: The Lancet First, Tears for Pills.* Minerva Medica 105, Nr. 5 Suppl 1 (Oktober 2014): 7–13.
  118. Mueller, Thomas, und Benjamin Dieplinger. *The Presage ® ST2 Assay: Analytical Considerations and Clinical Applications for a High-Sensitivity Assay for Measurement of Soluble ST2.* Expert Review of Molecular Diagnostics 13, Nr. 1 (Januar 2013): 13–30.
  119. Mueller T, Leitner I, Egger M, et al. *Association of the biomarkers soluble sT2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases.* Clin Chim Acta 2015; 445:155–60.
  120. Mueller, Thomas, und Allan S. Jaffe. *Soluble ST2—Analytical Considerations.* The American Journal of Cardiology 115, Nr. 7 (April 2015): 8B-21B.
  121. Mueller, Christian, Kenneth McDonald, Rudolf A. De Boer, Alan Maisel, John G.F. Cleland, Nikola Kozuharov, Andrew J.S. Coats, u. a. *Heart Failure Association*

- of the European Society of Cardiology Practical Guidance on the Use of Natriuretic Peptide Concentrations*. European Journal of Heart Failure 21, Nr. 6 (Juni 2019): 715–31.
122. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1998. 31(1): p. 202-8.
123. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. Peptides 2019; 111: 18–25.
124. Norton, James M. *Toward consistent definitions for preload and afterload* Advances in Physiology Education 25, Nr. 1 (März 2001): 53–61.
125. Ogawa, Aiko, Toru Satoh, Tetsuya Fukuda, Koichiro Sugimura, Yoshihiro Fukumoto, Noriaki Emoto, Norikazu Yamada, u. a. *Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry*. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes 10, Nr. 11 (November 2017): e004029.
126. Olsson, Karen M., Christoph B. Wiedenroth, Jan-Christopher Kamp, Andreas Breithecker, Jan Fuge, Gabriele A. Krombach, Moritz Haas, u. a. *Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: The Initial German Experience*. European Respiratory Journal 49, Nr. 6 (Juni 2017): 1602409.
127. Öner, Önsel, Figen Deveci, Selda Telo, Mutlu Kuluöztürk, und Mehmet Balin. *MR-proADM and MR-proANP levels in patients with acute pulmonary embolism*. Journal of Medical Biochemistry 0, Nr. 0 (9. November 2019).
128. Pang, Wenyi, Zhu Zhang, Zenghui Wang, Kaiyuan Zhen, Meng Zhang, Yunxia Zhang, Qian Gao, u. a. *Higher Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After Acute Pulmonary Embolism in Asians Than in Europeans: A Meta-Analysis*. Frontiers in Medicine 8 (26. Oktober 2021): 721294.
129. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. *The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel*. Am J Cardiol. 2015;115(7 Suppl):3b-7b.
130. Patel, Nishil, Justin Durland, und Amgad N. Makaryus. *Physiology, Cardiac Index*. In StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
131. Pepke-Zaba, J., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry*. Circulation, 2011. 124(18): p. 1973-81.

132. Plácido, Rui, Nuno Cortez-Dias, Susana Robalo Martins, Ana Gomes Almeida, Carina Calisto, Susana Gonçalves, Malha Sadoune, António Nunes Diogo, Alexandre Mebazaa, und Fausto José Pinto. *Estratificação prognóstica na hipertensão pulmonar: valor acrescido da abordagem multibiomarcadores*. Revista Portuguesa de Cardiologia 36, Nr. 2 (Februar 2017): 111–25.
133. Ponikowski, Piotr, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Héctor Bueno, John G. F. Cleland, Andrew J. S. Coats, Volkmar Falk, u. a. *2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Heart Journal 37, Nr. 27 (14. Juli 2016): 2129–2200.
134. Presage® ST2 assay, Instruction for use, Critical Diagnostics, 2011
135. Ravnstad, Håvard, Rune Andersen, Sigurd Birkeland, Morten Svalebjørg, Per Snorre Lingaas, Einar Gude, Lars Gullestad, John-Peder Escobar Kvitting, Kaspar Broch, und Arne K. Andreassen. *Pulmonary Endarterectomy and Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Comparison of Changes in Hemodynamics and Functional Capacity*. Pulmonary Circulation 13, Nr. 1 (Januar 2023): e12199.
136. Reesink, H.J., et al., *Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 133(1): p. 58-64.
137. Reesink, Herre J., Igor I. Tulevski, J. Tim Marcus, Frans Boomsma, Jaap J. Kloek, Anton Vonk Noordegraaf, und Paul Bresser. *Brain Natriuretic Peptide as Noninvasive Marker of the Severity of Right Ventricular Dysfunction in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. The Annals of Thoracic Surgery 84, Nr. 2 (August 2007): 537–43.
138. Reiter, Ursula, Gert Reiter, Gabor Kovacs, Gabriel Adelsmayr, Andreas Greiser, Horst Olschewski, und Michael Fuchsjäger. *Native Myocardial T1 Mapping in Pulmonary Hypertension: Correlations with Cardiac Function and Hemodynamics*. European Radiology 27, Nr. 1 (Januar 2017): 157–66.
139. Rich, Lucas, Nimai Patel, Syed N. Hyder, Hitinder Gurm, Victor Moles, Prachi P. Agarwal, Scott Visovatti, u. a. *Safe and Effective Balloon Pulmonary Angioplasty in*

- the Outpatient Setting: The Michigan Medicine Experience*. Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2, Nr. 2 (März 2023): 100589.
140. Roik, Marek, Dominik Wretowski, Andrzej Łabyk, Maciej Kostrubiec, Katarzyna Irzyk, Olga Dzikowska-Diduch, Barbara Lichodziejewska, u. a. *Refined Balloon Pulmonary Angioplasty Driven by Combined Assessment of Intra-Arterial Anatomy and Physiology – Multimodal Approach to Treated Lesions in Patients with Non-Operable Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension – Technique, Safety and Efficacy of 50 Consecutive Angioplasties*. International Journal of Cardiology 203 (Januar 2016): 228–35.
141. Rolf, Andreas, Johannes Rixe, Won K Kim, Johannes Börgel, Helge Möllmann, Holger M Nef, Christoph Liebetrau, u. a. *Right Ventricular Adaptation to Pulmonary Pressure Load in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Successful Pulmonary Endarterectomy - a Cardiovascular Magnetic Resonance Study*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 16, Nr. 1 (Dezember 2014): 96.
142. Roller, Fritz C., Armin Schüssler, Alexander Hasse, Steffen Kriechbaum, Manuel Richter, Stefan Guth, Khodr Tello, u. a. *Effects of BPA on Right Ventricular Mechanical Dysfunction in Patients with Inoperable CTEPH – A Cardiac Magnetic Resonance Study*. European Journal of Radiology 147 (Februar 2022)
143. Sabe, Marwa A., Sharif A. Sabe, Kenya Kusunose, Scott D. Flamm, Brian P. Griffin, und Deborah H. Kwon. *Predictors and Prognostic Significance of Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Ischemic Cardiomyopathy*. Circulation 134, Nr. 9 (30. August 2016): 656–65.
144. Samad, Mohammad, Sreekar Malempati, und Carolina B. A. Restini. *Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions*. The Yale Journal of Biology and Medicine 96, Nr. 1 (31. März 2023): 137–49.
145. Sandoval, Yader, Fred S. Apple, Simon A. Mahler, Richard Body, Paul O. Collinson, Allan S. Jaffe, und on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on the Clinical Application of Cardiac Biomarkers. *High-Sensitivity Cardiac Troponin and the 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guidelines for the Evaluation and Diagnosis of Acute Chest Pain*. Circulation 146, Nr. 7 (16. August 2022): 569–81.
146. Sandqvist, Anna, David Kylhammar, Sven-Erik Bartfay, Roger Hesselstrand,

- Clara Hjalmarsson, Mohammad Kaviani-pour, Magnus Nisell, u. a. *Risk Stratification in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Predicts Survival*. Scandinavian Cardiovascular Journal 55, Nr. 1 (25. Januar 2021): 43–49.
147. Sanz, Javier, Damián Sánchez-Quintana, Eduardo Bossone, Harm J. Bogaard, und Robert Naeije. *Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle*. Journal of the American College of Cardiology 73, Nr. 12 (April 2019): 1463–82.
148. Sato, H., et al., *Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Circ J, 2016. 80(6): p. 1470-7.
149. Schmitter, Daniela; Cotter, Gadi; Voors, Adriaan A. (2014): *Clinical use of novel biomarkers in heart failure: towards personalized medicine*. Heart failure reviews 19 (3), S. 369–381.
150. Schmitz J, Owyang A, Oldham E et al. *IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines*. Immunity 2005; 23:479-90.
151. Schoenfeld, Christian, Jan B. Hinrichs, Karen M. Olsson, Martin-Alexander Kuettner, Julius Renne, Till Kaireit, Christoph Czerner, u. a. *Cardio-Pulmonary MRI for Detection of Treatment Response after a Single BPA Treatment Session in CTEPH Patients*. European Radiology 29, Nr. 4 (April 2019): 1693–1702.
152. Simonneau, Gérald, Andrea M D’Armini, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Friedrich Grimminger, Pavel Jansa, Nick H Kim, Eckhard Mayer, u. a. *Predictors of Long-Term Outcomes in Patients Treated with Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Data from the CHEST-2 Open-Label, Randomised, Long-Term Extension Trial*. The Lancet Respiratory Medicine 4, Nr. 5 (Mai 2016): 372–80.
153. Simonneau, Gérald, Adam Torbicki, Peter Dorfmüller, und Nick Kim. *The Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. European Respiratory Review 26, Nr. 143 (31. März 2017): 160112.
154. Song, Wei, Hao Wang, und Qingyu Wu. *Atrial Natriuretic Peptide in Cardiovascular Biology and Disease (NPPA)*. Gene 569, Nr. 1 (September 2015): 1–6.
155. Sumimoto, Keiko, Hidekazu Tanaka, Jun Mukai, Kentaro Yamashita, Yusuke Tanaka, Ayu Shono, Makiko Suzuki, u. a. *Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty*

- for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension on Remodeling in Right-Sided Heart*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 21. Februar 2020.
156. Sun, Miranda, Ramaswamy Ramchandran, Jiwang Chen, Qiwei Yang, und J. Usha Raj. *Smooth Muscle Insulin-Like Growth Factor-1 Mediates Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Neonatal Mice*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 55, Nr. 6 (Dezember 2016): 779–91.
157. Swift, Andrew J, Smitha Rajaram, Robin Condliffe, Dave Capener, Judith Hurdman, Charlie A Elliot, Jim M Wild, und David G Kiely. *Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging of Right Ventricular Morphology and Function in the Assessment of Suspected Pulmonary Hypertension Results from the ASPIRE Registry*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 14, Nr. 1 (Dezember 2012): 40.
158. Swift, Andrew J., Smitha Rajaram, Michael J. Campbell, Judith Hurdman, Steve Thomas, Dave Capener, Charlie Elliot, Robin Condliffe, Jim M. Wild, und David G. Kiely. *Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Measurements Corrected for Age and Sex in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*. Circulation: Cardiovascular Imaging 7, Nr. 1 (Januar 2014): 100–106.
159. Swift, Andrew J., Jim M. Wild, Scott K. Nagle, Alejandro Roldán-Alzate, Christopher J. François, Sean Fain, Kevin Johnson, u. a. *Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Pulmonary Hypertension: A Practical Approach to the Current State of the Art*. Journal of Thoracic Imaging 29, Nr. 2 (März 2014): 68–79.
160. Troncoso R, Ibarra C, Vicencio JM, et al. New insights into IGF-1 signaling in the heart. Trends Endocrinol Metab 2014; 25: 128–137.
161. Van De Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. *Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy*. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 2511–9.
162. Van Wolferen, S. A., J. T. Marcus, N. Westerhof, M. D. Spreeuwenberg, K. M.J. Marques, J. G.F. Bronzwaer, I. R. Henkens, u. a. *Right Coronary Artery Flow Impairment in Patients with Pulmonary Hypertension*. European Heart Journal 29, Nr. 1 (8. Dezember 2007): 120–27.
163. Vanderheyden, Marc, Jozef Bartunek, und Marc Goethals. *Brain and Other Natriuretic Peptides: Molecular Aspects*. European Journal of Heart Failure 6, Nr. 3 (März 2004): 261–68.

164. Vinnakota, Shravya, und Horng H Chen. *The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases*. Journal of the Endocrine Society 4, Nr. 6 (1. Juni 2020): bvaa052.
165. Voelkel, N.F., et al., *Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure*. Circulation, 2006. 114(17): p. 1883-91.
166. von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NGet al. *Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with n-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1973–1980.
167. Vonk-Noordegraaf, Anton, François Haddad, Kelly M. Chin, Paul R. Forfia, Steven M. Kawut, Joost Lumens, Robert Naeije, u. a. *Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 62, Nr. 25 (Dezember 2013): D22–33.
168. Vonk Noordegraaf, Anton, Berend E. Westerhof, und Nico Westerhof. *The Relationship Between the Right Ventricle and Its Load in Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology 69, Nr. 2 (Januar 2017): 236–43.
169. Voorburg, J.A., et al., *Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism*. Chest, 1988. 94(6): p. 1249-53.
170. Weinberg, Ellen O., Masahisa Shimpo, Shelley Hurwitz, Shin-ichi Tominaga, Jean-Lucien Rouleau, und Richard T. Lee. *Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker*. Circulation 107, Nr. 5 (11. Februar 2003): 721–26.
171. Wiedenroth, Christoph B., H. Ardeschir Ghofrani, Miriam S.D. Adameit, Andreas Breithecker, Moritz Haas, Steffen Kriebbaum, Andreas Rieth, u. a. *Sequential Treatment with Riociguat and Balloon Pulmonary Angioplasty for Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Pulmonary Circulation 8, Nr. 3 (Juli 2018): 1–7.
172. Willems S, Sels JW, Flier S et al. *Temporal changes of soluble ST2 after cardiovascular interventions*. European journal of clinical investigation 2013; 43:113-20.
173. Wirth, G., K. Brüggemann, T. Bostel, E. Mayer, C. Düber, und K. Kreitner. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) – Potential Role of Multidetector-Row CT (MD-CT) and MR Imaging in the Diagnosis and Differential*

- Diagnosis of the Disease. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 186, Nr. 08 (22. April 2014): 751–61.
174. Wong, Philip Ching Yat, Jun Guo, und Aidong Zhang. *The Renal and Cardiovascular Effects of Natriuretic Peptides*. *Advances in Physiology Education* 41, Nr. 2 (1. Juni 2017): 179–85.
175. Yagmur, Eray, Johanna Hermine Scaer, Ger H. Koek, Ralf Weiskirchen, Christian Trautwein, Alexander Koch, und Frank Tacke. *Elevated MR-ProANP Plasma Concentrations Are Associated with Sepsis and Predict Mortality in Critically Ill Patients*. *Journal of Translational Medicine* 17, Nr. 1 (Dezember 2019): 415.
176. Yamasaki, Y., et al., *Balloon pulmonary angioplasty improves interventricular dyssynchrony in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016.
177. Yanaka, Kenichi, Kazuhiko Nakayama, Toshiro Shinke, Yuto Shinkura, Yu Taniguchi, Hiroto Kinutani, Naoki Tamada, u. a. *Sequential Hybrid Therapy With Pulmonary Endarterectomy and Additional Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *Journal of the American Heart Association* 7, Nr. 13 (3. Juli 2018): e008838.
178. Yancy, Clyde W., Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E. Casey, Monica M. Colvin, Mark H. Drazner, u. a. *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure*. *Journal of the American College of Cardiology* 70, Nr. 6 (August 2017): 776–803.
179. Yang Q, Sun M, Ramchandran R, Raj JU. *IGF-1 signaling in neonatal hypoxia-induced pulmonary hypertension: role of epigenetic regulation*. *Vasc Pharmacol*. 2015; 73:20–31.
180. Zhang, Meng, Yunxia Zhang, Wenyi Pang, Zhenguo Zhai, und Chen Wang. *Circulating Biomarkers in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *Pulmonary Circulation* 9, Nr. 2 (April 2019): 1–13.
181. Zheng, Ya-Guo, Tao Yang, Jian-Guo He, Guo Chen, Zhi-Hong Liu, Chang-Ming Xiong, Qing Gu, Xin-Hai Ni, und Zhi-Hui Zhao. *Plasma Soluble ST2 Levels Correlate With Disease Severity and Predict Clinical Worsening in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Soluble ST2 Levels in PAH*. *Clinical Cardiology* 37, Nr. 6 (Juni 2014): 365–70.

## 11 Publikationsverzeichnis

Die vorliegende Arbeit wurde 2021 in der Fachzeitschrift Pulmonary Circulation veröffentlicht.

Steffen D. Kriechbaum, Julia M. Vietheer, Christoph B. Wiedenroth, Felix Rudolph, Marta Barde, Jan-Sebastian Wolter, Moritz Haas, Ulrich Fischer-Rasokat, Maren Weferling, Andreas Rolf, Christian W. Hamm, Eckhard Mayer, Stefan Guth, Till Keller, Fritz C. Roller, Christoph Liebetrau. Cardiac biomarkers as indicators of right ventricular dysfunction and recovery in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients after balloon pulmonary angioplasty therapy – a cardiac magnetic resonance imaging cohort study. Pulmonary Circulation 2021; 11(4) 1–10 DOI: 10.1177/20458940211056500

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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 wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. 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 und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort/Datum

---

Unterschrift

## 13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern. Herrn Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau danke ich sehr herzlich für die einzigartige Möglichkeit meine Promotion in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim durchzuführen sowie die Bereitstellung der erforderlichen Daten.

Mein außerordentlicher Dank gilt PD Dr. med. Steffen Kriechbaum für die Überlassung des interessanten Themas, die hervorragende Unterstützung, kritische Diskussionen und intensive Begleitung und Beratung während des gesamten Arbeits- und Schreibprozess. Seine Mühe, Geduld, Ausdauer und sein tiefes wissenschaftliches Verständnis haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meinem Ehemann, Dr. med. Johannes Barde, möchte ich für die unglaublich hilfreiche Unterstützung in der Erstellung dieser Arbeit, für das Korrekturlesen und dafür, dass er mir jederzeit zur Seite steht in voller Liebe danken.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinen Schwiegereltern, Rosmarie Fichtenkamm-Barde und Klaus-Georg Barde für das Abschlusslektorat, die liebevolle Unterstützung und insbesondere die Kinderbetreuung.

Zu guter Letzt möchte ich mich besonders bei meinen Eltern, Anna und Henryk Śleboda, für die uneingeschränkte Liebe und Vertrauen in mich bedanken. Ohne eure bindungslose Unterstützung auf meinem gesamten Lebensweg, wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.