

Effekt der Therapie mit inhalativem Iloprost auf die lastun-  
abhängige rechtsventrikuläre Funktion bei Patienten mit  
pulmonalarterieller Hypertonie

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

vorgelegt von Kremer, Nils Christian  
aus Fulda

Gießen 2023

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

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Gutachter: Prof. Dr. med. W. Seeger

Gutachter: PD Dr. med. C. Wiedenroth

Tag der Disputation: 18. Juli 2023

Diese Schrift ist meinen Eltern Bettina & Michael sowie meiner Frau Sarah und Tochter  
Leni gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	PULMONAL ARTERIELLE HYPERTONIE .....	1
1.2	RECHTSHERZFUNKTION BEI PULMONALARTERIELLER HYPERTONIE .....	4
1.2.1	<i>PV-Loops zur Erfassung der lastunabhängigen RV-Funktion</i> .....	7
1.3	SPEZIFISCHE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER PAH.....	9
1.3.1	<i>Prostazyklin-Signalweg in der PAH-Therapie</i> .....	9
1.3.2	<i>NO-sGC-cGMP-Signalweg</i> .....	12
<b>2</b>	<b>AUFGABENSTELLUNG/FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>18</b>
3.1	ERFASSUNG VON PV-LOOPS MIT DEM CONDUCTANCE-KATHETER.....	18
3.1.1	<i>Allgemeines zu PV-Loops</i> .....	19
3.1.2	<i>Messprinzip des Conductance-Katheters</i> .....	20
3.2	MESSPARAMETER.....	21
3.2.1	<i>Endsystolische Elastance (Ees) und Kontraktilität</i> .....	21
3.2.2	<i>Arterielle Elastance (Ea) und Nachlast</i> .....	25
3.2.3	<i>Enddiastolische Elastance (Eed) und diastolische Funktion</i> .....	25
3.2.4	<i>Weitere Parameter</i> .....	27
3.3	HUMANSTUDIE.....	28
3.3.1	<i>Studiendesign und Patienten</i> .....	28
3.3.2	<i>Rechtsherz-Katheterisierung</i> .....	29
3.3.3	<i>Druck-Volumen-Katheterisierung</i> .....	29
3.3.4	<i>Kardiale Magnetresonanztomographie</i> .....	30
3.3.5	<i>Analyse und Interpretation</i> .....	30
3.4	ILOPROST IM TIERMODELL.....	31
3.4.1	<i>Studiendesign</i> .....	32
3.4.2	<i>Analyse und Interpretation</i> .....	32
3.5	STATISTISCHE METHODEN .....	33
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>34</b>
4.1	HUMANSTUDIE.....	34
4.1.1	<i>Patienten</i> .....	34
4.1.2	<i>Multibeat- vs. Singlebeat-Analyse</i> .....	37
4.1.3	<i>Ergebnistabelle</i> .....	38
4.1.4	<i>Ees</i> .....	40
4.1.5	<i>Ea</i> .....	41
4.1.6	<i>Ees/Ea</i> .....	42
4.1.7	<i>Eed</i> .....	42

4.1.8	<i>Vergleich der non-Prostanoid Subgruppen</i>	43
4.1.9	<i>Zusammenfassung und exemplarische PV-Loops</i>	45
4.2	TIERMODELL	48
4.2.1	<i>Versuchstiere</i>	48
4.2.2	<i>Ergebnistabelle</i>	49
4.2.3	<i>Ees</i>	51
4.2.4	<i>Ea</i>	51
4.2.5	<i>Ees/Ea</i>	52
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>55</b>
5.1	ILOPROST	55
5.2	INHALATIVES NO UND RIOCIGUAT	59
5.3	BEDEUTUNG DIESER STUDIE	60
5.4	LIMITATIONEN	60
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>66</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>68</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>I</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
	<b>ANHANG</b>	<b>A</b>
	<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS</b>	<b>A</b>
	<b>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>C</b>
	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>D</b>
	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>

# 1 Einleitung

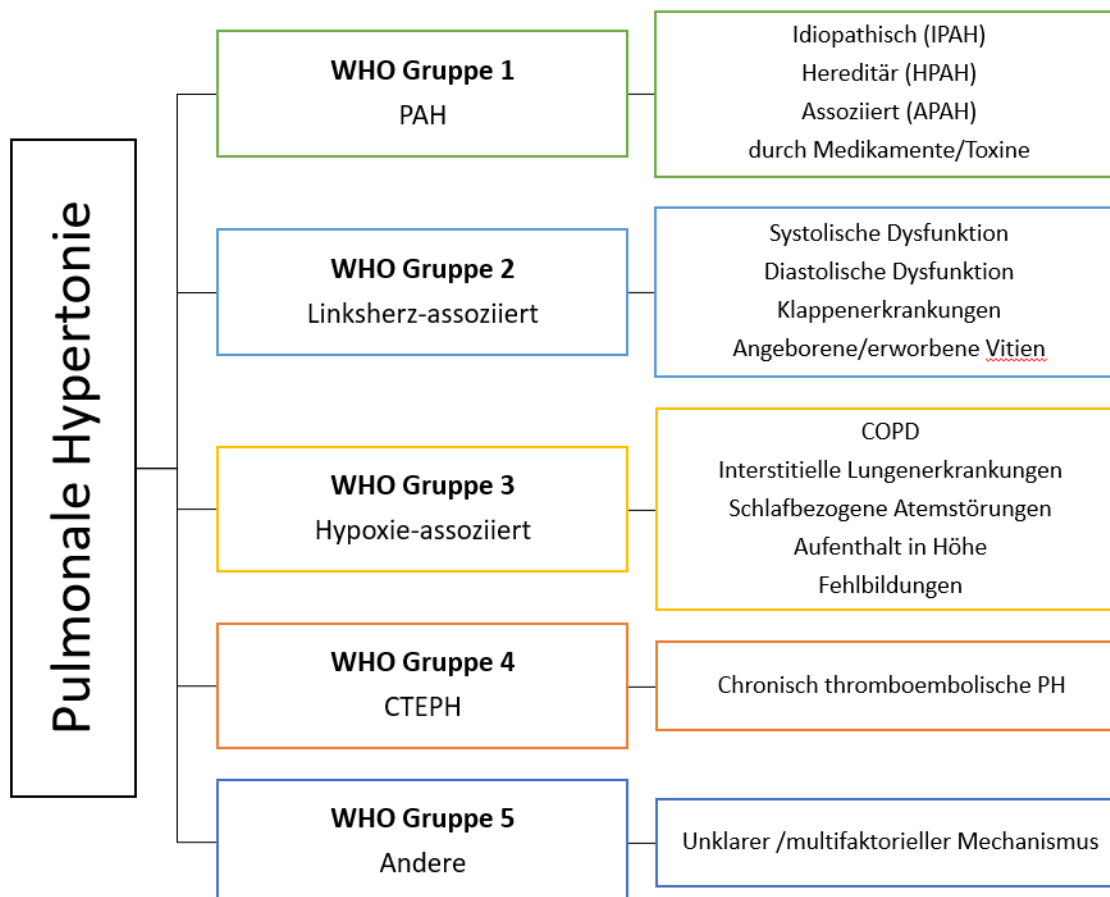
Die vorliegende Arbeit untersucht die Effekte von zur Therapie der pulmonalen Hypertonie (PH) zugelassenen Medikamenten auf die lastunabhängige Funktion des rechten Ventrikels sowohl im klinischen Kontext als auch unter standardisierten Bedingungen im Tierversuch. Der entscheidende Pathomechanismus der pulmonalen Hypertonie ist eine Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstandes. Infolgedessen steigt die Nachlast des rechten Ventrikels, welcher nun mit einer Zunahme der Kontraktilität reagieren muss, um das Schlagvolumen aufrechtzuerhalten. Die Fähigkeit des rechten Ventrikels sich an die Nachlast zu adaptieren ist entscheidend für die Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung. Der Status der Adaptation von Kontraktilität und Nachlast wird durch die lastunabhängige rechtsventrikuläre Funktion beschrieben, welche als Ratio der Kontraktilität und Nachlast messbar ist und auch als ventrikuloarterielle Kopplung (RV-PA Coupling) bezeichnet wird. Der Goldstandard zur Erfassung des RV-PA Couplings ist die Analyse von in Echtzeit aufgezeichneten Druck-Volumen-Schleifen. Obwohl die lastunabhängige rechtsventrikuläre Funktion ein wichtiger prognostischer Faktor ist, ist gegenwärtig nur unzureichend verstanden, wie medikamentöse Therapien der pulmonalen Hypertonie diese beeinflussen. Zunächst wird daher das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie, die Bedeutung der Rechtsherzfunktion und das RV-PA Coupling erläutert. Anschließend wird die spezifische Pharmakotherapie der pulmonalen Hypertonie und der gegenwärtige Stand der Forschung beleuchtet.

## 1.1 Pulmonal arterielle Hypertonie

Der Begriff „pulmonale Hypertonie“ kann als hämodynamischer Zustand der pulmonalen Zirkulation beschrieben werden, bei welchem der Mitteldruck in der Pulmonalarterie (mPAP) 20mmHg überschreitet (Humbert et al. 2022). Der Pathomechanismus der pulmonalen Hypertonie ist gekennzeichnet durch einen proliferativen Umbau der pulmonalarteriellen Gefäße mit konsekutiv steigendem pulmonalvaskulärem Widerstand (PVR). Die Folge des erhöhten PVR ist eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast, welche zu einer zunehmenden Belastung des rechten Herzens führt (Vonk Noordegraaf und Galiè 2011). Das Leitsymptom der pulmonalen Hypertonie ist eine progrediente Dyspnoe, welche zuerst nur unter Belastung, mit zunehmendem Schweregrad aber auch in Ruhe auftritt. Weitere Symptome sind Schwindel, Synkopen, Ödeme, Zyanose sowie eine generelle Leistungsschwäche. Der diagnostische Algorithmus bei Vorliegen solcher

Symptome wird in gemeinsamen europäischen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) detailliert beschrieben (Humbert et al. 2022). Der erste Verdacht auf das Vorliegen einer PH wird bei entsprechender Anamnese und Klinik meist zunächst mittels Echokardiographie gestellt. Wegweisende Befunde sind hierbei ein vergrößerter rechter Vorhof und/oder Ventrikel sowie eine funktionelle Einschränkung des rechten Ventrikels. Weiterhin kann non-invasiv bereits eine Schätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) und des zentralvenösen Drucks erfolgen. Mit der Echokardiographie als initialem Screening, kann der Verdacht auf das Vorliegen einer PH erhärtet und die Indikation zu weiterer invasiver Diagnostik gestellt werden. Der definitive Nachweis einer pulmonalen Hypertonie erfolgt dann mittels einer invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchung. Weiterhin sind die Bestimmung des Brain Natriuretic Peptide (BNP), Lungenfunktion und die Spiroergometrie gegebenenfalls Teil des diagnostischen Algorithmus (Sommer et al. 2017).

Die aktuelle Klassifikation unterscheidet fünf Gruppen der pulmonalen Hypertonie (Abbildung 1), welche anhand pathogenetischer und hämodynamischer Parameter unterschieden werden. Grundlegend ist die Einteilung in eine prä- und postkapilläre Form anhand des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAWP). Während die postkapilläre Form durch einen PAWP  $> 15$  mmHg definiert wird, besteht bei der präkapillären Form ein PAWP  $< 15$  mmHg sowie ein PVR  $> 160$  dyn\*s\*cm<sup>-5</sup> (Humbert et al. 2022). Diese Arbeit betrachtet Patienten mit der Diagnose einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), der Gruppe 1. Diese Gruppe fasst unterschiedliche Grunderkrankungen zusammen, deren Gemeinsamkeit eine präkapilläre, pulmonale Vaskulopathie ist. Das hämodynamische Diagnosekriterium ist ein mPAP  $> 20$  mmHg, ein PAWP  $< 15$  mmHg sowie ein PVR  $> 160$  dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>, gemessen mittels einer Rechtsherzkatheterisierung in Ruhe (Humbert et al. 2022). Es ist anzumerken, dass die hämodynamischen Grenzen für die Diagnose der pulmonalen Hypertonie in der erst kürzlich veröffentlichten Leitlinien nach unten korrigiert wurden (Humbert et al. 2022). Hintergrund ist, dass die Experten der 6. PH-Weltkonferenz eine generelle Senkung der mPAP-Grenze auf  $> 20$  mmHg empfohlen haben. Dies wurde dadurch begründet, dass der mPAP eines Gesunden nach aktuellen Daten bei  $14 \pm 3,3$  mmHg (Kovacs et al. 2009) liegt und die Obergrenze von zwei Standardabweichungen folglich deutlich unter den in der Leitlinie von 2016 genannten 25 mmHg liegt (Galiè et al. 2016). Die vorliegende Arbeit wurde jedoch vor Veröffentlichung der aktuellen Leitlinien durchgeführt, weshalb die hämodynamische Definition der zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses gültigen Leitlinie von 2016, mit einem mPAP  $> 25$  mmHg, ein PAWP  $< 15$  mmHg sowie einem PVR  $> 240$  dyn\*s\*cm<sup>-5</sup> (Galiè et al. 2016), in dieser Arbeit noch Anwendung findet.



**Abbildung 1:** Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Simonneau et al. (Simonneau et al. 2013).

Die Pathogenese der PAH ist multifaktoriell und schließt eine endotheliale Dysfunktion mit beeinträchtigter Regeneration, einen dysregulierten Umbau der pulmonalen Gefäße und eine beeinträchtigte Vasoreagibilität ein (Bourgeois et al. 2018). Infolgedessen kommt es zu einer progredienten Verringerung des Gefäßquerschnittes der Lunge, was zu einem erhöhten PVR und mPAP führt. Des Weiteren entwickelt sich ein Ungleichgewicht zwischen zirkulierenden vasokonstriktorisches (bspw. Thromboxan, Endothelin, Serotonin) und vasodilatatorischen Botenstoffen (bspw. Prostazyklin und Stickstoffmonoxid) mit Begünstigung einer weiteren Vasokonstriktion (Prins und Thenappan 2016).

Insgesamt ist die PAH (Gruppe 1) eine seltene Erkrankung und ist prävalent bei ca. 15 bis 50 Personen pro 1 Millionen (Beshay et al. 2020). Werden sekundäre Formen der PH (Gruppe 2-5) mitbetrachtet, ist die Prävalenz jedoch deutlich größer. So sind etwa 1 % der Weltbevölkerung von einer Form der pulmonalen Hypertonie betroffen. Bei der Bevölkerungsgruppe der über 65-jährigen wird von einer Prävalenz von ca. 10 % ausgegangen (Hoepfer et al. 2016).

## 1.2 Rechtsherzfunktion bei pulmonalerterieller Hypertonie

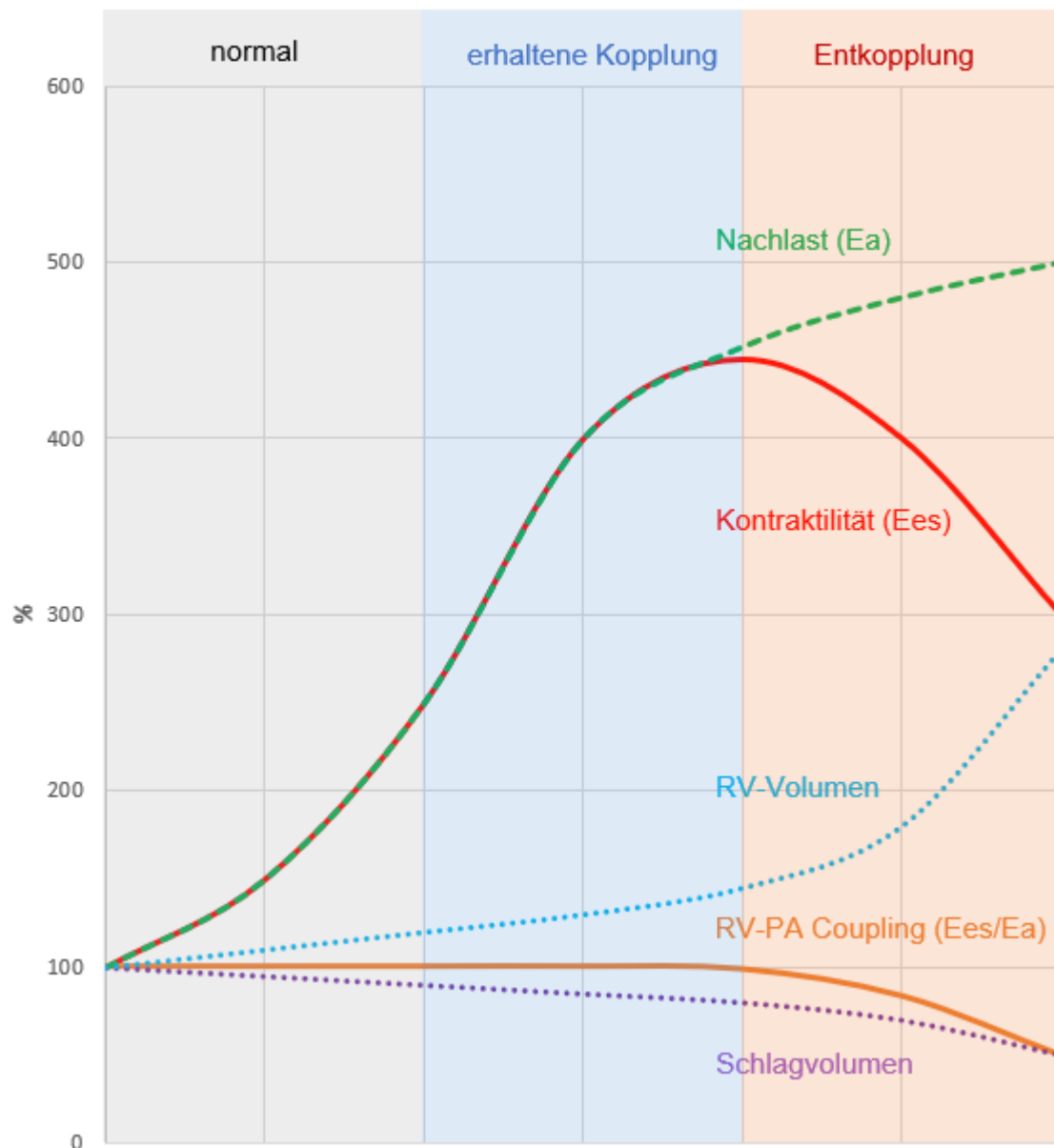
Der rechtskardiale Auswurf wird von drei Determinanten bestimmt: Vorlast, Nachlast und Kontraktilität. Die rechtsventrikuläre Vorlast beschreibt die Füllung des rechten Ventrikels am Ende der Diastole, welche ihrerseits wiederum proportional dem enddiastolischen Druck ist. Die Nachlast umfasst sämtliche Faktoren, die dem Auswurf des Blutes in den pulmonalen Kreislauf entgegenwirken. Sie ist reflektiert in der Wandspannung des rechten Ventrikels, die aufgebracht werden muss, um den Druck in der Pulmonalarterie zu überwinden und die Austreibungsphase einzuleiten. Die Kontraktilität ist die intrinsische Fähigkeit des Herzmuskels sich zu verkürzen. Eine Zunahme der Kontraktilität hat sowohl eine erhöhte Kontraktionsgeschwindigkeit bei isotonischer als auch eine erhöhte Kontraktionskraft bei isovolumetrischer Kontraktion zur Folge. Veränderungen der Vor- oder Nachlast beeinflussen die resultierende Kraft dieser Kontraktion.

Die entscheidende hämodynamische Veränderung bei pulmonalerterieller Hypertonie ist die Zunahme des Widerstandes in der pulmonalen Strombahn und somit eine Steigerung der rechtsventrikulären Nachlast. Entscheidend für den Verlauf und die Symptomatik der Erkrankung ist die Fähigkeit des rechten Ventrikels, sich an die durch die gesteigerte Nachlast erhöhten Drücke zu adaptieren (Vonk-Noordegraaf et al. 2013; Lahm et al. 2018). Die Anpassung des rechten Ventrikels an seine Nachlast wird als ventrikuloarterielle Kopplung oder RV-PA Coupling bezeichnet und durch den Quotienten aus Kontraktilität und Nachlast beschrieben. Eine optimale Kopplung tritt auf, wenn ein maximales Herzzeitvolumen mit minimalem Energieaufwand in den Lungenkreislauf ausgeworfen wird. Solange der Ventrikel mit einer Steigerung der Kontraktilität auf eine Steigerung der Nachlast reagieren kann – also das Verhältnis von Kontraktilität zu Nachlast erhalten bleibt - bezeichnet man den Ventrikel als „gekoppelt“. Der Progress der Erkrankung geht aus den im Folgenden erläuterten Gründen mit einer Abnahme des RV-PA Couplings einher. Der Verlust des RV-PA Couplings wird als der entscheidende Faktor zur Entstehung des Rechtsherzversagens angesehen (Vonk Noordegraaf et al. 2017).

Der initiale Anpassungsmechanismus des rechten Ventrikels an die Drucküberlastung im frühen Krankheitsstadium ist die Erhöhung der Kontraktilität (Vieillard-Baron et al. 2018). Diese Steigerung der Kontraktilität wird neben Veränderungen auf zellulärer Ebene durch eine konzentrische Hypertrophie erreicht, welche durch eine erhöhte relative Wandstärke (durch Hypertrophie der Kardiomyozyten) bei nahezu unverändertem Kammervolumen gekennzeichnet ist (homöometrische Adaptation). Dadurch erhöht sich die Krafterzeugungskapazität bei gleichzeitiger Reduktion der Wandspannung durch ein besseres Masse-zu-Volumen-Verhältnis. In diesem adaptiven Zustand wird das RV-PA

Coupling, das Herzzeitvolumen, die Ejektionsfraktion und die klinische Belastbarkeit aufrechterhalten.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung erschöpft sich die zuvor erläuterte Form der Anpassung an die Nachlast - die Kontraktilität kann nicht entsprechend der Nachlast erhöht werden, es kommt zur „Entkopplung“ und der rechte Ventrikel geht zu einer Maladaptation über (Abbildung 2). Bei anhaltender Drucküberlastung limitiert sich schließlich das Wachstum der Kardiomyozyten. Um das Schlagvolumen und Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten, kommt es zu einer Dilatation des rechten Ventrikels, was wiederum zu einer erhöhten Wandspannung, Kardiomyozytenstress und einer Beeinträchtigung der RV-Funktion führt. Die Folge ist eine Versteifung des Myokards, welche sowohl auf eine interstitielle Fibrose als auch auf eine Versteifung der Kardiomyozyten selbst zurückzuführen ist (Rain et al. 2013). Während die interstitielle Fibrose initial ein Mechanismus ist, um die Überdehnung des Myokards zu verhindern, die zunehmenden Kontraktionskräfte zu übertragen und die Ventrikelform zu unterstützen, führt sie im maladaptiven Zustand zu einer erhöhten Steifheit, einer gestörten Erregungs-Kontraktions-Kopplung und Koordination der kardialen Kontraktion (Rain et al. 2013). Die zunehmende Versteifung des Myokards ist ein Treiber der diastolischen Dysfunktion und mit einer beeinträchtigten diastolischen Füllung verbunden, die ihrerseits zu höheren Füllungsdrücken und venöser Stauung abhängiger Organe führt. Ein weiterer Faktor für die Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion ist ein Mismatch von Sauerstoffangebot und -bedarf. Die Sauerstoffversorgung wird durch die Wandspannung bestimmt (Sarnoff et al. 1958), welche im dilatierenden Ventrikel kontinuierlich zunimmt. Gleichzeitig ist der Fluss auf den Koronargefäßen bei maladaptierten PH-Patienten proportional zur rechtsventrikulären Masse und Druck verringert (van Wolferen et al. 2008). Auch konnte bei diesen Patienten eine verminderte Kapillardichte des Myokards gezeigt werden (Ruiter et al. 2013). Letztendlich kommt es durch die zuvor beschriebenen Mechanismen zu einem klinisch apparenten Versagen des rechten Ventrikels mit einer Verringerung des Schlagvolumens und der Ejektionsfraktion (Abbildung 2), was zu einer unzureichenden Füllung des linken Ventrikels und hämodynamischer Instabilität führt.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der prozentualen Veränderungen der Nachlast, Kontraktilität, des RV-PA Couplings, des rechtsventrikulären Volumens (RV-Volumen) und des Schlagvolumens (Y-Achse) über die Progression der Erkrankung (X-Achse). Zunächst kompensiert der rechte Ventrikel den Anstieg der Nachlast, indem er in annähernd selben Maße die Kontraktilität steigert, das Verhältnis von Kontraktilität zu Nachlast (RV-PA Coupling) bleibt somit zunächst erhalten. Im Stadium der Entkopplung, kann die Kontraktilität nicht weiter gesteigert werden und das RV-Volumen nimmt im Sinne einer Dilatation zu, während das RV-PA Coupling abnimmt. Adaptiert nach (Vonk Noordegraaf et al. 2017; Tello et al. 2019c).

Zur Beurteilung der diastolischen und systolischen Funktion und des RV-PA Couplings, müssen Kontraktilität und Nachlast unabhängig voneinander gemessen werden. Da die Kontraktilität unmittelbar mit der Nachlast zusammenhängt, kann sie mittels bildgebender Methoden (Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie) nur indirekt beurteilt werden. Das heißt, sichtbar wird nur das Resultat aus Nachlast und Kontraktilität (bspw. als Schlagvolumen). Es kann so beispielsweise nicht beurteilt werden, ob eine medikamentöse Intervention die Ejektionsfraktion durch eine Senkung der Nachlast, eine Steigerung der intrinsischen Kontraktilität oder eine Kombination aus beidem erhöht.

### 1.2.1 PV-Loops zur Erfassung der lastunabhängigen RV-Funktion

Der Goldstandard für eine lastunabhängige Beurteilung von Kontraktilität und Nachlast ist die Analyse von Druck-Volumen Schleifen (engl. PV-Loops), die durch Auftragen des Ventrikeldrucks (Y-Achse) gegen das Ventrikelvolumen (X-Achse) erzeugt werden (Tello et al. 2019b). Das Konzept, die ventrikuloarterielle Kopplung aus PV-Loops abzuleiten, wurde zuerst von Suga beschrieben (Suga et al. 1973). Die im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Conductance-Katheter (engl. conductance = Leitfähigkeit) sind der Goldstandard zur Aufzeichnung von PV-Loops, da diese Technik eine hochauflösende, simultane Aufzeichnung von Druck und Volumen erlaubt. Die Volumenänderung wird hierbei über die Leitfähigkeitsänderung innerhalb eines zwischen den Elektroden des Katheters aufgebauten elektrischen Feldes ermittelt. Eine genauere Erläuterung der Technik erfolgt im Abschnitt „Material und Methoden“.

Die Nachlast, die systolische und diastolische RV-Funktion sowie das RV-PA Coupling werden anhand der folgenden Parameter bewertet:

- Die systolische Funktion wird über die endsystolische Elastance (Ees) beurteilt. Ees wird gemessen, indem mehrere PV-Loops unter gleichzeitiger Reduktion der Vorlast aufgezeichnet werden. Ees ist dann die Steigung der Geraden durch den endsystolischen Druck (ESP) jedes einzelnen Loops und repräsentiert den bei gegebener Füllung erreichbaren Druck (Maughan et al. 1979). Eine Vorlastreduktion kann praktisch durch teilweise Okklusion der Vena cava inferior (VCI) mittels eines Ballonokkluders erreicht werden. Um komplexe und potenziell schädliche Manöver zur Vorlastreduzierung zu vermeiden, wurden Methoden entwickelt, um die Kontraktilität anhand eines einzigen PV-Loops zu bewerten. Diese sogenannte Singlebeat Methode beruht auf der Extrapolation des maximalen rechtsventrikulären Drucks anhand der rechtsventrikulären Druckkurve (Brimioulle et al. 2003). Eine gute

Übereinstimmung der beiden Methoden wurde kürzlich gezeigt (Inuzuka et al. 2018; Richter et al. 2020).

- Die Nachlast wird anhand der arteriellen Elastance ( $E_a$ ) bewertet, berechnet aus dem Verhältnis von endsystolischem Druck (ESP) und Schlagvolumen. Sie stellt somit das unter einem gewissen endsystolischem Druck auswerfbare Volumen da.
- Das RV-PA Coupling ist das Verhältnis zwischen endsystolischer Elastance und arterieller Elastance ( $E_{es}/E_a$ ).
- Die diastolische Funktion und Steifigkeit werden über die enddiastolische Elastance ( $E_{ed}$ ) beurteilt.  $E_{ed}$  ist die Steigung des Druck-Volumen Verhältnisses am Ende der Diastole unter verschiedenen Vorlastbedingungen und stellt den am Ende der diastolischen Füllung in Abhängigkeit vom Volumen herrschenden Druck dar. Die Elastancekurve wird durch Anpassen einer Exponentialkurve durch die diastolischen Druck-Volumen-Punkte gebildet. Um aufwendige Vorlastreduktionsmanöver zu vermeiden, wurde auch hier ein Singlebeat-Verfahren entwickelt (Rain et al. 2013).

Die optimale  $E_{es}/E_a$ -Ratio - definiert als das optimale Verhältnis von Rechtsherzleistung und Energieeinsatz - liegt zwischen 1,5 und 2 (Tello et al. 2019d; Lahm et al. 2018; Naeije et al. 2014). Die genaue  $E_{es}/E_a$ -Schwelle, bei der es zu einer Entkopplung und RV-Maladaptation kommt, ist jedoch noch nicht genau bekannt. Axell et al. definierten die  $E_{es}/E_a$ -Schwelle, unterhalb derer eine RV-Dysfunktion auftritt, im Tiermodell mit einem Wert von 0,68 (Axell et al. 2017). Ähnliche Werte finden sich auch in klinischen Studien: Richter et al postulierten ein  $E_{es}/E_a$ -Verhältnis von 0,7 als unabhängigen Prädiktor für das klinische Outcome (Richter et al. 2020). Hsu et al. zeigten, dass ein  $E_{es}/E_a$ -Verhältnis  $< 0,65$  ein Prädiktor für eine kürzere Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung ist (Hsu et al. 2020). Erst kürzlich beschrieben Schmeisser et al., dass ein  $E_{es}/E_a$ -Verhältnis  $\geq 0,68$  bei Patienten mit sekundärer PH aufgrund von Herzinsuffizienz mit einer erhaltenen rechtsventrikulären Funktion und dem mittelfristigen Überleben assoziiert war (Schmeißer et al. 2021). Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die ventrikuloarterielle Kopplung über eine erhebliche Reserve verfügt.  $E_{es}/E_a$  muss von normalen Werten von 1,5 bis 2 auf etwa 0,7 sinken, bevor eine RV-Dysfunktion fallender EF eintritt. Eine rechtsventrikuläre EF von 35 % gilt als kritischer Wert und Prädiktor für ein schlechtes Outcome bei PH-Patienten (van de Veerdonk et al. 2011; Vanderpool et al. 2015; Brewis et al. 2016).

## 1.3 Spezifische medikamentöse Therapie der PAH

Das Ziel der PAH-spezifischen medikamentösen Therapie ist die Verhinderung einer Krankheitsprogression und die Stabilisierung des Patienten auf einem guten funktionellen Niveau. Dies kann durch eine Mono- oder Kombinationstherapie pulmonal vasoaktiver Medikamente erreicht werden. Alle zugelassenen Substanzen greifen in einen von drei Mechanismen zur Regulation des vaskulären Tonus ein.

- Prostazyklin-Signalweg: Prostazyklinanaloga, Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten
- Endothelin-Signalweg: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
- NO-sGC-cGMP-Signalweg: Stimulatoren der sGC, PDE-5-Inhibitoren, NO (nur zur Vasoreagibilitätstestung zugelassen)

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Substanzen (NO, Iloprost, Riociguat), greifen in den Prostazyklinweg oder in den NO-sGC-cGMP-Signalweg ein, weshalb diese im Folgenden erläutert werden.

### 1.3.1 Prostazyklin-Signalweg in der PAH-Therapie

Prostazyklin ( $\text{PGI}_2$ ) und seine synthetischen Analoga sind eine wichtige Säule der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie. Die kontinuierliche Infusion von Prostazyklin war die erste Therapie, welche die Mortalität bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie in einer kontrollierten Studie senken konnte (Barst et al. 1996). Das synthetische Prostazyklin Epoprostenol (Handelsname „Flolan“) war in Folge die erste zugelassene PAH-spezifische Therapie (Mubarak 2010). Prostazyklin ist ein von den Endothelzellen synthetisiertes und freigesetztes Signalmolekül, welches über die Bindung an einen G-Protein-gekoppelten Transmembranrezeptor (IP-Rezeptor) eine Vasodilatation vermittelt – so auch im pulmonalen Gefäßbett. Die Vasodilatation resultiert aus einer durch Induktion der Adenylatzyklase erhöhten intrazellulären cAMP-Konzentration, welche ultimativ zu einer Reduktion des intrazellulären Calciums ( $\text{Ca}^{2+}$ ) führt. Weitere durch den IP-Rezeptor vermittelte Wirkungen sind eine Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie eine Inhibition der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen (Lang und Gaine 2015). Weiterhin gibt es Hinweise dafür, dass Prostazyklin im Sinne einer Kontraktilitätssteigerung direkt auf das Myokard wirkt (Montalescot et al. 1998), wenngleich als Hauptwirkungsmechanismus des Prostazyklin bei PAH die Vasodilatation gilt. Auch wurde bei PH-Patienten eine verminderte Konzentration von  $\text{PGI}_2$  nachgewiesen, was durch eine verminderte Expression der Prostaglandin-I<sub>2</sub>-Synthetase zu erklären ist (Lang und Gaine 2015). All diese

Beobachtungen machen den Prostazyklin-Mechanismus zu einem Angriffspunkt für eine zielgerichtete pharmakologische Therapie.

Da Epoprostenol aufgrund seiner chemischen Instabilität und kurzen Halbwertszeit (ca. 6 Minuten) eine kontinuierliche intravenöse Verabreichung über einen permanenten Venenverweilkatheter erfordert, wurden synthetische Analoga des Prostazyklins entwickelt, welche sich in der Wirkung wenig unterscheiden, jedoch eine höhere chemische Stabilität aufweisen (Mubarak 2010). Die verfügbaren Prostazyklin-Analoga können je nach Präparat oral (Beraprost, nicht zugelassen in Deutschland), subcutan (Treprostinil), über einen zentralvenösen Katheter mit externer oder implantierbarer Pumpe (Treprostinil) oder inhalativ (Iloprost) verabreicht werden. Aktuell ist in Deutschland Treprostinil für die subcutane und intravenöse sowie Iloprost für die inhalative Verabreichung zugelassen. Ein orales Prostazyklin-Analogon ist derzeit in Deutschland nicht zugelassen, mit Selexipag wurde jedoch ein oral verfügbarer, hochselektiver IP-Rezeptoragonist 2016 in Deutschland zugelassen.

#### 1.3.1.1 Iloprost

Iloprost ist ein stabiles Analogon des Prostazyklins mit einer Plasmahalbwertszeit von 20-30 Minuten und für die inhalative Anwendung zugelassen. Die vasodilatatorische Wirksamkeit ist vergleichbar mit der des Prostazyklins, jedoch hält die Wirkung bis zu 90 Minuten nach Inhalation an (Mubarak 2010). In einer für die Zulassung relevanten klinischen Studie konnte eine klinische Besserung durch Inhalation von Iloprost über 12 Wochen gezeigt werden (Olschewski et al. 2002). 17 % der Interventionsgruppe (n = 101) konnten den kombinierten Endpunkt aus einer Verbesserung der Distanz im Sechs-Minuten-Gehtest um mindestens 10 % sowie einer Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse um mindestens einen Punkt erreichen versus 5 % in der Placebogruppe (n = 102). Die Sicherheit und Wirksamkeit sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie wurde in mehreren Untersuchungen gezeigt (Olschewski et al. 2010; McLaughlin et al. 2006; Gall et al. 2016). Die Anwendung von Iloprost sollte laut der aktuellen Leitlinie bei Patientin mit WHO-Funktionsklasse III & IV in Betracht gezogen werden (Galiè et al. 2016). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt täglich sechs bis neun Inhalationen mit je 2,5 µg Iloprost. Bei guter Toleranz kann die Dosierung auf 5 µg pro Inhalation gesteigert werden. Die Inhalationszeiten können mittels moderner Inhalationssysteme auf zwei bis drei Minuten pro Inhalation gesenkt werden (Gessler et al. 2017).

In der pulmonalen Zirkulation führt die Inhalation von Iloprost binnen Minuten zu einer pulmonalarteriellen Vasodilatation und somit zu einer Reduktion der Rechtsventrikulären Nachlast mit einer messbaren Reduktion des mPAP, PVR und ZVD (zentralvenöser

Druck) sowie einer Steigerung des Herzindex (engl.: cardiac index, CI) (Richter et al. 2015). Über die direkten Effekte von Iloprost auf die rechtsventrikuläre Funktion existieren nur wenige Daten. Gabrielli et al. konnten echokardiographisch eine Verbesserung der RV-Funktion anhand einer gestiegenen fractional area change (FAC) und eines reduzierten right ventricular dyssynchrony index nachweisen (Gabrielli et al. 2017). Eine Steigerung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion und des Schlagvolumens konnte von Li et al. gezeigt werden (Li et al. 2018). Es bleibt in diesen Untersuchungen jedoch immer unklar, ob die akute Steigerung des Herzzeitvolumens Effekt einer Nachlastsenkung und/oder direkter inotroper Effekte ist. Hinsichtlich direkter inotroper Effekte im Sinne einer Steigerung der myokardialen Kontraktilität ergibt sich aus der aktuellen Literatur kein einheitliches Bild. Gomez-Arroyo et al. zeigten im Tiermodell, dass die RV-Funktion durch Inhalation von Iloprost verbessert wird, unabhängig von einer Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes und vaskulären Remodellings (Gomez-Arroyo et al. 2015). Zusätzlich zeigte sich ein antifibrotischer Effekt bei bereits bestehender RV-Fibrose. Holmboe et al. postulierten einen positiven inotropen Effekt von i.v.-Iloprost auf das hypertrophe und funktionell beeinträchtigte rechte Herz von Ratten. Bei einem Teil der Tiere wurde ein Lungenhochdruck über eine Injektion von Monocrotalin erzeugt, bei dem anderen Teil durch ein Banding des Truncus pulmonalis. Daraus, dass auch die Tiere der Banding-Gruppe bei fixierter Nachlast das Schlagvolumen erhöhen konnten, wurde auf eine zusätzliche inotrope Wirkung des Iloprost geschlossen (Holmboe et al. 2013). Insgesamt haben nur wenige Studien die akute Wirkung von Prostanoiden im Hinblick auf das RV-PA Coupling mittels lastunabhängiger Echtzeit-Erfassung von Kontraktilität und Nachlast untersucht (Tabelle 1). Alle diesbezüglichen Daten stammen aus Tiermodellen.

Autor, Jahr	Medikament	Modell	Ees (mmHg/ml)
Kisch-Wedel et al. 2003	iv.-Iloprost	LV von Schweinen	↑ 3,5±1,3 → 5,9±1,4
Kemming et al. 2005	Inhalatives Iloprost	LV von Schweinen	↑ +64 % ausgehend von der Baseline
Kerbaul et al. 2007	iv.-Epoprostenol	Durch transientes Banding der pulmonalarterie induziertes akutes Rechtsherzversagen (Hunde)	↔ 0,54±0,02 → 0,63±0,01*
Rex et al. 2008	Inhalatives Iloprost	Akute Hypoxie induzierte PH (Hunde)	↔ 1,29±0,29 → 1,03 ± 0,15*
Zeineh et al. 2014	iv.-Iloprost	Monocrotalin induzierte PH (Ratten)	↑ 0,29±0,02 → 0,42 ± 0,05

**Tabelle 1:** Übersicht über Studien, welche die akute Wirkung von Prostanoiden mittels in Echtzeit aufgezeichneter PV-Loops untersucht haben. \* statistisch nicht signifikant. LV = linker Ventrikel.

Hinsichtlich der Kontraktilität gibt es kein einheitliches Ergebnis. Zwei Studien konnten eine deutliche Steigerung der linksventrikulären Ees sowohl durch inhalatives als auch durch intravenöses Iloprost zeigen (Kisch-Wedel et al. 2003; Kemming et al. 2005). Im Kontext des akuten Rechtsherzversagens zeigten Kerbaul et al. eine statistisch nicht signifikante geringe Erhöhung der Ees durch intravenöses Epoprostenol. Das Gegenteil zeigten Rex et al. bei Hunden mit durch Hypoxie induzierter PH (Rex et al. 2008). Auch hier war der Effekt auf Ees nicht signifikant. Zeineh et al. zeigten eine signifikant erhöhte Kontraktilität nach intravenösem Iloprost bei Ratten mit Monocrotalin-induzierter PH. Zur Einordnung dieser Ergebnisse ist Folgendes anzumerken: Kerbaul et al. und Rex et al. verwendeten Tiermodelle, welche ein akutes Rechtsherzversagen durch eine akute Erhöhung der RV-Nachlast erzeugen. Diese Modelle bilden das chronische Rechtsherzversagen von PH-Patienten möglicherweise nicht gut ab. Weiterhin zeigten alle der genannten Studien konsistent eine fallende RV-Nachlast und eine verbessertes RV-PA Coupling. Rex et al. und Kerbaul et al. schrieben dies nur der gefallenen Nachlast zu. Zeineh et al. beidem – der gefallenen Nachlast und gestiegenen Kontraktilität.

Nur eine einzelne Studie hat bisher die Wirkung von Prostanoiden auf das RV-PA Coupling außerhalb des Tiermodells und im klinischen Setting untersucht: Bei der Analyse von aus cMRT-Volumendaten und Rechtsherzkatheter-Druckdaten konstruierten PV-Loops konnte nach dreimonatiger Therapie mit intravenösem Treprostinil eine nachhaltige Senkung der Nachlast gezeigt werden, bei jedoch verringerter Kontraktilität. Das RV-PA Coupling blieb unberührt (Vanderpool et al. 2017).

### 1.3.2 NO-sGC-cGMP-Signalweg

Stickstoffmonoxid (im Folgenden NO) wird vom pulmonalvaskulären Endothel durch die NO-Synthetase (eNOS) aus L-Arginin gebildet und in die Blutbahn freigesetzt. Es gibt Hinweise für eine verminderte Expression der NO-Synthetase bei Patienten mit PAH (Giaid und Saleh 1995). Das vom Endothel freigesetzte NO aktiviert die lösliche Guanylatzyklase (sGC) in den glatten Muskelzellen der pulmonalen Gefäße. Die sGC ihrerseits, katalysiert die Bildung des Second-messengers zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP). Die erhöhte intrazelluläre cGMP-Konzentration führt ultimativ über eine verminderte Mobilisation intrazellulären Calciums sowie einer Aktivierung der MLK-Phosphatase, welche durch eine Dephosphorylierung der regulatorischen leichten Kette des Myosins die Bindung von Aktin an Myosin verhindert,

zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen. Der Abbau des cGMPs geschieht durch die Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), deren Inhibition der Wirkmechanismus der PDE-5-Inhibitoren (bspw. Sildenafil, Tadalafil) ist.

### 1.3.2.1 Inhalatives Stickstoffmonoxid

Inhalatives NO ist als PH-spezifische Therapie lediglich für die persistierende pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen zugelassen (McLaughlin et al. 2009). Im Kontext der PAH des Erwachsenen hat es seinen Stellenwert als kurzwirksamer Vasodilatator zur Durchführung einer Vasoreagibilitätstestung. Innerhalb der Gruppe-1-PH existiert eine Patientengruppe, welche eine ausgeprägte akuten Vasoreagibilität des pulmonalen Gefäßsystems auf inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) zeigt (5-10 % aller Patienten mit idiopathischer PAH). Mehr als 50 % dieser „NO-Responder“ zeigen beinahe eine Normalisierung der pulmonalen Druckverhältnisse bei Behandlung mit hochdosierten Calcium-Kanal-Blockern (Rich et al. 1992). Diese Patienten sollen mittels der Vasoreagibilitätstestung in der Rechtsherzkatheteruntersuchung identifiziert werden. Ein Abfall des mittleren Pulmonalarteriendrucks um mehr als 10 mmHg vom Ausgangswert auf unter 40 mmHg dient als Kriterium zur Identifikation von Patienten, bei denen ein Benefit einer Therapie mit Kalziumantagonisten erwartet werden kann (Sitbon et al. 2005). Weiterhin wurde ein Ansprechen in der Vasoreagibilitätstestung als günstiger prognostischer Faktor des Krankheitsverlaufes identifiziert (Raffy et al. 1996).

Bei der inhalativen Anwendung wirkt NO als pulmonalselektiver Vasodilatator, d.h. der PVR wird ohne Einfluss auf den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) gesenkt. Der Mechanismus, welcher den vasodilatativen Effekt auf die pulmonale Zirkulation beschränkt, ist die schnelle Bindung an Hämoglobin, wodurch NO faktisch inaktiviert ist (Rimar und Gillis 1993). Die hämodynamischen Effekte auf die pulmonale Zirkulation bei PAH-Patienten sind gut untersucht, akut messbar und bestehen neben der Senkung des PVR und des mPAP auch in einer Zunahme des Schlagvolumen und des Cardiac-Index (Hoepfer et al. 2000). Hinsichtlich des Einflusses auf das RV-PA Coupling ergibt sich aus bereits vorhandener Forschung kein einheitliches Bild. Im Tiermodell mit Shunt-induzierter PH wurde gezeigt, dass die Inhalation von NO zu einer Reduktion von Nachlast (Ea) und Kontraktilität (Ees) führt, so dass das RV-PA Coupling (Ees/Ea) insgesamt erhalten bleibt (Wauthy et al. 2003). Im Kontrast dazu berichten Tello et. al über eine Verbesserung des RV-PA Couplings während einer Vasoreagibilitätstestung mit inhalativem NO, durch eine Reduktion der Nachlast, bei unveränderter Kontraktilität (Tello et al. 2019a).

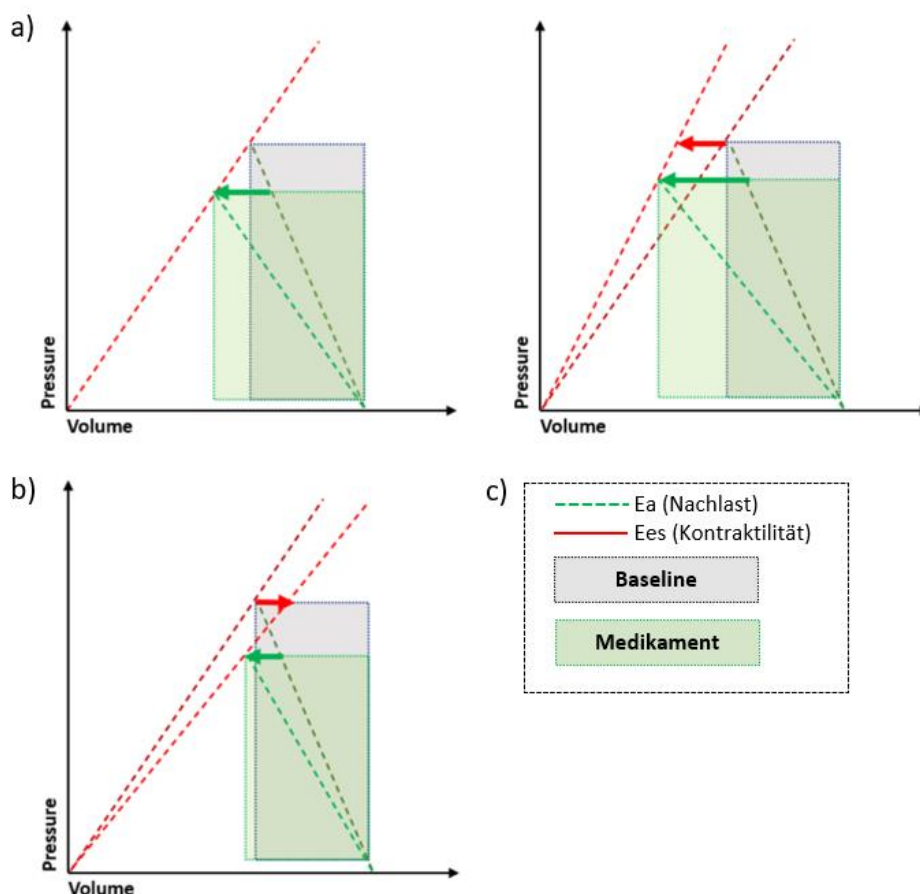
### 1.3.2.2 Riociguat

Riociguat ist der erste und gegenwärtig einzige für die pulmonale Hypertonie zugelassene Wirkstoff aus der Gruppe der sGC-Stimulatoren und ist als orale Therapie verfügbar. Riociguat stimuliert die sGC unabhängig von der Anwesenheit von endogenem NO durch Bindung an eine regulatorische Bindungsstelle. In Anwesenheit von endogenem NO wirkt es zusätzlich über eine Stabilisierung des NO-sGC-Komplexes (Schermyly et al. 2008; Stasch et al. 2001).

In tierexperimentellen Modellen führte Riociguat zu einer reduzierten RV-Hypertrophie und reduzierten rechtsventrikulären Drücken (Lang et al. 2012) sowie einer verbesserten RV-Funktion (Rai et al. 2018). Die Wirkung von Riociguat auf die rechtsventrikuläre Funktion bei PAH-Patienten wurde bisher nur echokardiographisch untersucht. Nach sechsmonatiger Therapie konnte bereits eine signifikante Reduktion der RV- und RA-Fläche gezeigt werden. Nach zwölfmonatiger Therapie konnte zusätzlich noch eine Verbesserung der RV-Funktion nach TAPSE und FAC sowie eine Abnahme der rechtsventrikulären Wandstärke gezeigt werden (Marra et al. 2018). Die Frage, ob die verbesserte RV-Funktion ausschließlich auf die Reduzierung der Nachlast zurückzuführen ist, oder zumindest teilweise aufgrund eines direkten Einflusses von Riociguat auf die Kontraktilität des rechten Ventrikels zustande kommt, ist derzeit noch nicht untersucht und beantwortet.

## 2 Aufgabenstellung/Fragestellung

Zugelassene Medikamente zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bewirken durch eine pulmonale Vasodilatation hauptsächlich eine Abnahme der rechtsventrikulären Nachlast ohne derzeit bekannte Auswirkungen auf die belastungsunabhängige rechtsventrikuläre Kontraktilität und Funktion, die - darstellbar durch das RV-PA Coupling - die Hauptdeterminante von Symptomatik und Prognose bei pulmonalarterieller Hypertonie (Vonk-Noordegraaf et al. 2013) ist. Es sind prinzipiell zwei Szenarien denkbar, wie das RV-PA Coupling beeinflusst werden könnte: Das eine Szenario ist eine Verbesserung des Ees/Ea-Verhältnisses. Dies würde passieren, wenn die Kontraktilität bei sinkender Nachlast gleichbleibt oder steigt (Abbildung 3a). Das andere Szenario wäre ein stabiles Ees/Ea-Verhältnis, wenn die als Reaktion auf die sinkende Nachlast die Kontraktilität ebenfalls abfällt (Abbildung 3b). Eine Verschlechterung des Ees/Ea-Verhältnisses ist nicht zu erwarten, da die zugelassenen Medikamente bekanntermaßen die globale kardiorespiratorische Situation verbessern.



**Abbildung 3:** Mögliche Reaktionen des Ees/Ea-Verhältnisses infolge PH-spezifischer Medikamente, dargestellt mittels schematischer PV-Loops. a) verbessertes Ees/Ea-Verhältnis. b) stabiles Ees/Ea-Verhältnis. c) Legende.

Die intermittierende Inhalation von Iloprost wird aufgrund einer ausgeprägten pulmonal-vasodilatativen Wirkung, der einfachen Verabreichung und der fehlenden Toxizität zur Behandlung von akuter pulmonaler Hypertonie und rechtsventrikulärem Versagen zunehmend eingesetzt (Olschewski et al. 2002), obwohl die genauen pharmakodynamischen Eigenschaften nach wie vor umstritten sind. Es gibt Hinweise darauf, dass die Reduzierung der rechtsventrikulären Nachlast möglicherweise nicht der einzige Mechanismus ist, durch den Iloprost die Herzfunktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbessert. Da Prostanoid die intrazelluläre Synthese von cAMP stimulieren können (Olschewski et al. 2004), wurde in der Vergangenheit auch eine direkte positiv inotrope Wirkung auf das Myokard postuliert (Montalescot et al. 1998). Auch wurde gezeigt, dass Prostanoid sowohl eine indirekte (Aktivierung des Baroreflex durch Hypotonie) als auch eine direkte rezeptorvermittelte Wirkung auf das autonome Nervensystem haben können (Malik und Sehic 1990; Panzenbeck et al. 1988; Rimoldi et al. 1991). Bisherige Arbeiten, die hauptsächlich Tiermodellen entstammen, haben jedoch widersprüchliche Ergebnisse geliefert und zeigten sowohl positive (Zeineh et al. 2014) als auch negative oder keine inotrope Wirkung (Kerbaul et al. 2007; Rex et al. 2008) auf das rechtsventrikuläre Myokard. Eine klinische Studie konnte zeigen, dass inhalatives Iloprost bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie das Herzzeitvolumen stärker erhöht als inhalatives NO (Hoeper et al. 2000).

Diese Arbeit vergleicht daher die akuten Wirkungen der Inhalation von 2,5 µg des Prostacyclin-Analogons Iloprost mit der Inhalation von 10 ppm Stickstoffmonoxid (NO) oder der oralen Einnahme von 1 mg Riociguat auf die lastunabhängige Kontraktilität (Ees), die RV-Nachlast (Ea) und das RV-PA Coupling bei Patienten mit PAH. Da Iloprost eine möglicherweise subtile positiv inotrope Wirkung ausüben könnte, welche durch die bekannten Auswirkungen auf die RV-Nachlast maskiert werden könnte, wird die Wirkung von intravenös verabreichtem Iloprost unter standardisierten Bedingungen im Tiermodell mit durch Banding der Pulmonalarterie fixierter Nachlast untersucht, um nicht kardiale Effekte von Iloprost (bspw. pulmonale Vasodilatation) zu egalisieren. Insbesondere sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

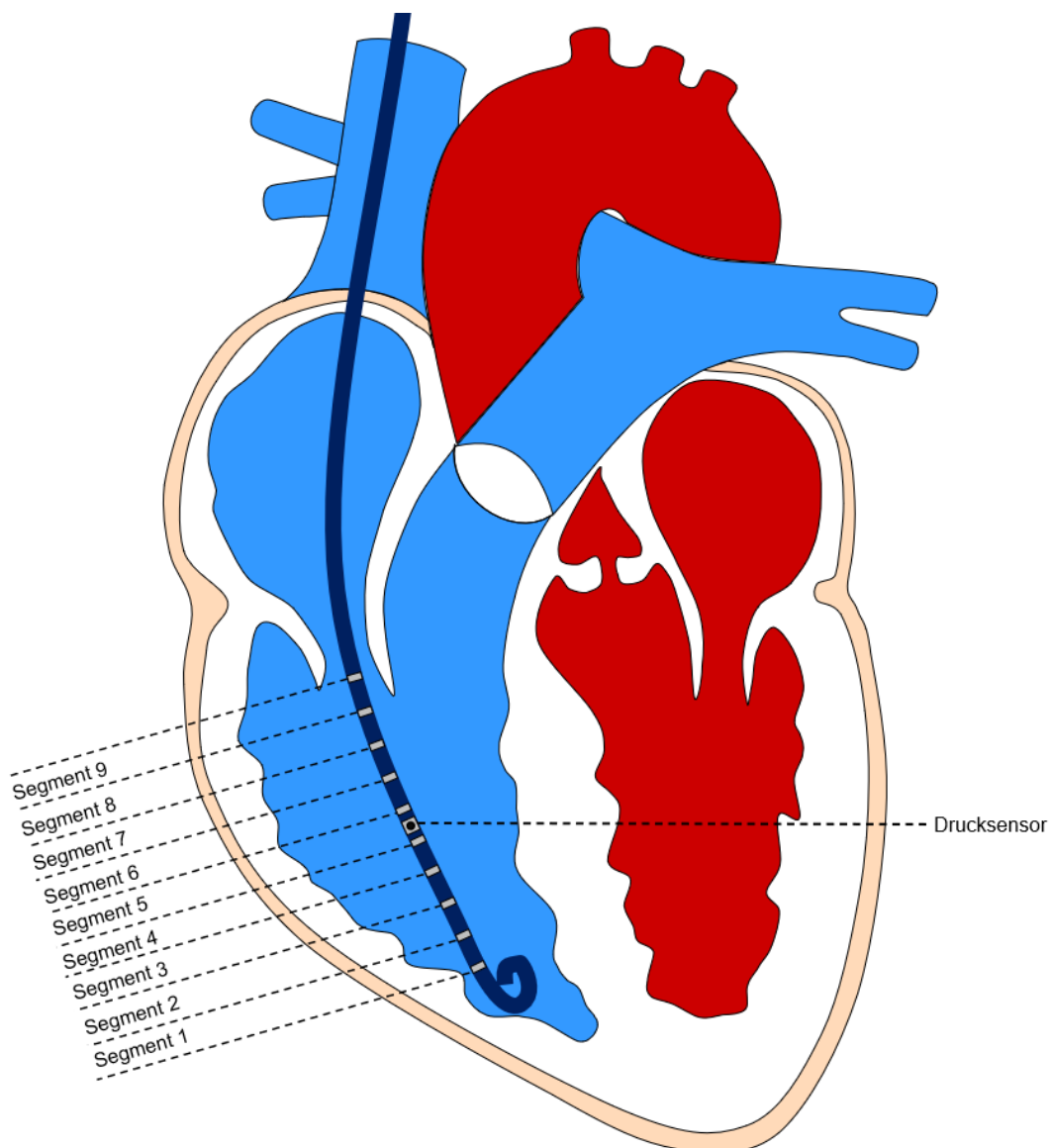
- Kann eine akute Ansprache der Nachlast (Ea) auf die untersuchten Medikamente mittels der gewählten Methodik dargestellt werden?
- Wie spricht die lastunabhängige rechtsventrikuläre Kontraktilität auf die unterschiedlichen Medikamente an? Kann davon ausgehend eine akute Ansprache des RV-PA Couplings dargestellt werden?
- Kann neben der Nachlastsenkung auch ein direkter inotroper Effekt von Iloprost gezeigt werden?

- Können die im Patientenkollektiv gemessenen Veränderungen im Tiermodell nachvollzogen bzw. bestätigt werden?

### 3 Material und Methode

#### 3.1 Erfassung von PV-Loops mit dem Conductance-Katheter

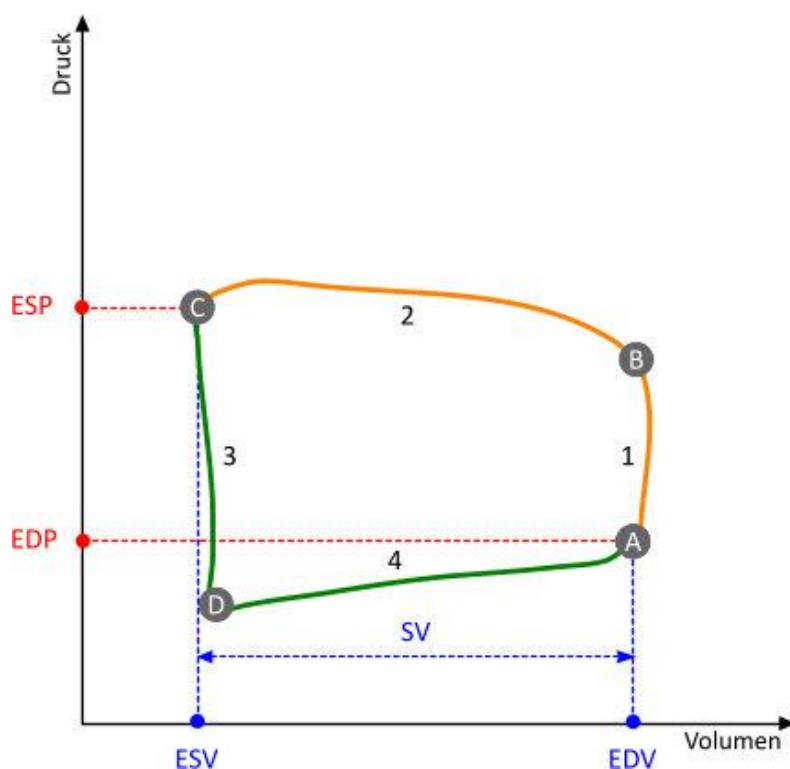
Der Conductance-Katheter ist in der Lage Druck- und Volumenänderungen simultan zu erfassen. Durch eine Messelektronik können Druck- und Volumensignale gegeneinander aufgetragen werden und als PV-Loops ausgewertet werden. Im Folgenden wird die Messmethode ausführlich beleuchtet.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung des im rechten Ventrikel positionierten Conductance-Katheters.

### 3.1.1 Allgemeines zu PV-Loops

Auf der X-Achse wird das Volumen, auf der Y-Achse der Druck aufgetragen (Abbildung 5). Der Herzzyklus beginnt mit einer isovolumetrischen Anspannungsphase, welche den Beginn der Systole markiert. Die Trikuspidalklappe ist geschlossen und der rechtsventrikuläre Druck steigt, während das Volumen konstant bleibt. Sobald der rechtsventrikuläre Druck den diastolischen pulmonalarteriellen Druck überschreitet, öffnet sich die Pulmonalklappe und die Austreibungsphase beginnt. Die Austreibungsphase endet mit dem Schluss der Pulmonalklappe. Der an diesem Punkt herrschende Druck ist der endsystolische Druck (ESP), analog bezeichnet man das zugehörige Volumen als endsystolisches Volumen (ESV). Nach dem Schluss der Pulmonalklappe (gleichzeitig Ende der Diastole) beginnt die isovolumetrische Relaxation. Wenn der Druck im rechten Ventrikel unter den im rechten Vorhof gefallen ist, beginnt mit der Öffnung der Trikuspidalklappe die Füllungsphase. Am Ende der Füllungsphase werden der enddiastolische Druck (EDP) und das enddiastolische Volumen (EDV) gemessen.



**Abbildung 5** zeigt die schematische Darstellung eines PV-Loops des rechten Ventrikels. A: Schluss der Trikuspidalklappe und Ende der Diastole (in grün dargestellt). B: Öffnung der Pulmonalklappe und Ende der isovolumetrischen Kontraktion (1). C: Schluss der Pulmonalklappe, Ende der Austreibungsphase (2) und Systole (in orange dargestellt). D: Öffnung der Trikuspidalklappe, Ende der isovolumetrischen Relaxation (3) und Beginn der Füllungsphase (4).

### 3.1.2 Messprinzip des Conductance-Katheters

Der Katheter wird über einen zentralvenösen Zugang im rechten Ventrikel platziert. Die Messung des Druckes erfolgt piezoelektrisch über einen Sensor im Bereich der Katheterspitze, die Volumetrie wird über das physikalische Prinzip der Leitfähigkeit des Blutes gegenüber den Herzwänden errechnet. Entlang der Katheterspitze sind, bei dem im Rahmen der Right-Heart II Studie verwendeten Katheter (CA-Nr. 41063; CD Leycom, Zoetermeer, Niederlande), 12 Elektroden mit einem Abstand von 6 mm zueinander aufgereiht (Abbildung 4). Über das proximale und distale Elektrodenpaar wird ein elektrisches Feld mit einer definierten Stärke aufgebaut. Da die lokale Stärke des elektrischen Feldes vom Querschnitt des Leiters (Blut im Ventrikel) abhängt, kann das Volumen über die Leitfähigkeit zwischen je zwei der restlichen Elektroden gemessen werden. Die Berechnung erfolgt nach dem Ohmschen-Gesetz:

$$R = \frac{U}{I}$$

*U = Spannung, R = Widerstand, I = Strom*

Da der Strom (I) durch das äußere elektrische Feld konstant ist, ist die zwischen zwei Elektroden gemessene Spannung (U) proportional dem Widerstand (R). Der Widerstand eines zylindrischen Leiters ist definiert über den spezifischen Widerstand des Leiters (Blut ca. 160 Ohm), die Länge des Leiters (entspricht dem Abstand zwischen den Elektroden) und der Querschnittsfläche (Querschnitt des Ventrikels). Aus dem Kehrwert des Widerstandes ergibt sich der elektrische Leitwert – auch Konduktanz (Engl. Conductance) genannt.

$$G = \frac{1}{R} = \rho \cdot \frac{A}{L}$$

*G = Konduktanz, R = Widerstand,  $\rho$  = spezifischer Widerstand, A = Querschnittsfläche, L = Länge*

Da das Volumen des Leiters entspricht:

$$V = A \cdot L$$

Für das zylindrische Volumen zwischen zwei Elektroden zu einem beliebigen Zeitpunkt (t) ergibt sich also:

$$V_{(t)} = \rho \cdot L^2 \cdot G_{(t)}$$

Das Ventrikellumen kann nun als Stapel mehrerer solcher Volumensegmente berechnet werden. Hierbei ist wichtig, dass Elektrodenpaare, die außerhalb des Ventrikels liegen (bspw. im Vorhof), exkludiert werden. Die Kalibrierung der Volumenmesswerte erfolgte mittels der Volumetrie aus der kardialen Magnetresonanztomographie (cMRT).

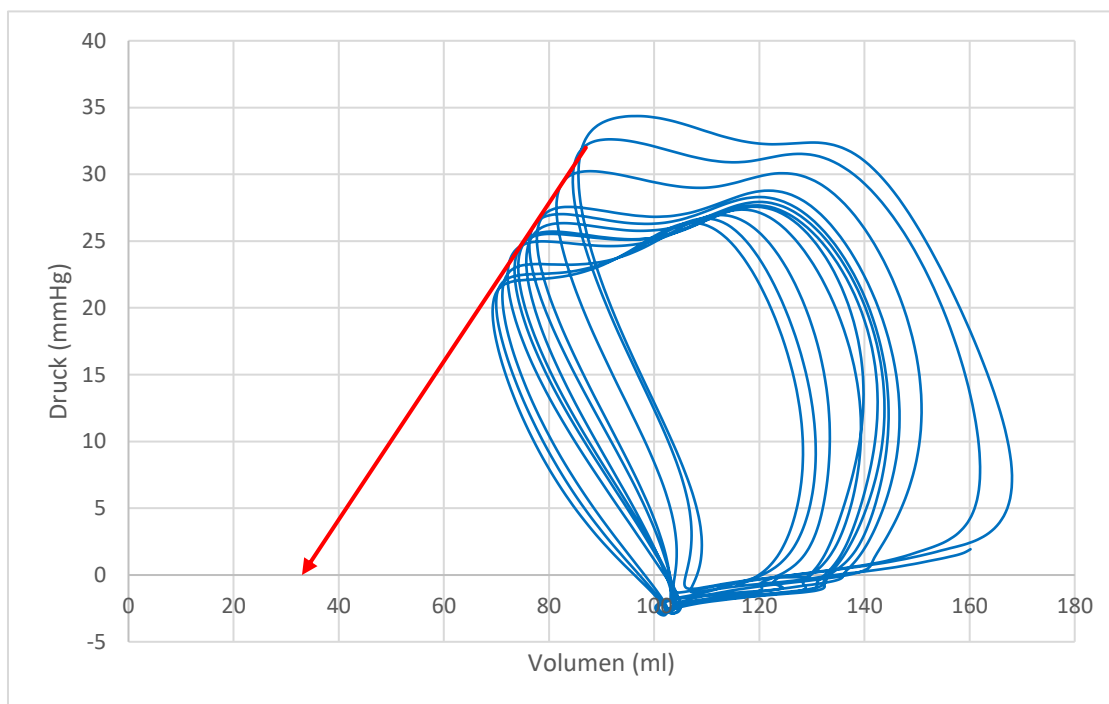
## 3.2 Messparameter

### 3.2.1 Endsystolische Elastance (Ees) und Kontraktilität

Die endsystolische Elastance (Ees) ist als die Steigung der endsystolischen Druck-Volumen Relation (ESPVR) definiert. Die ESPVR beschreibt den maximalen Druck, den der Ventrikel abhängig von der Füllung aufbauen kann. Die Steigung der ESPVR ist also ein direktes Maß der Kontraktilität und Goldstandard für die Erfassung dieses Parameters (Tello et al. 2018).

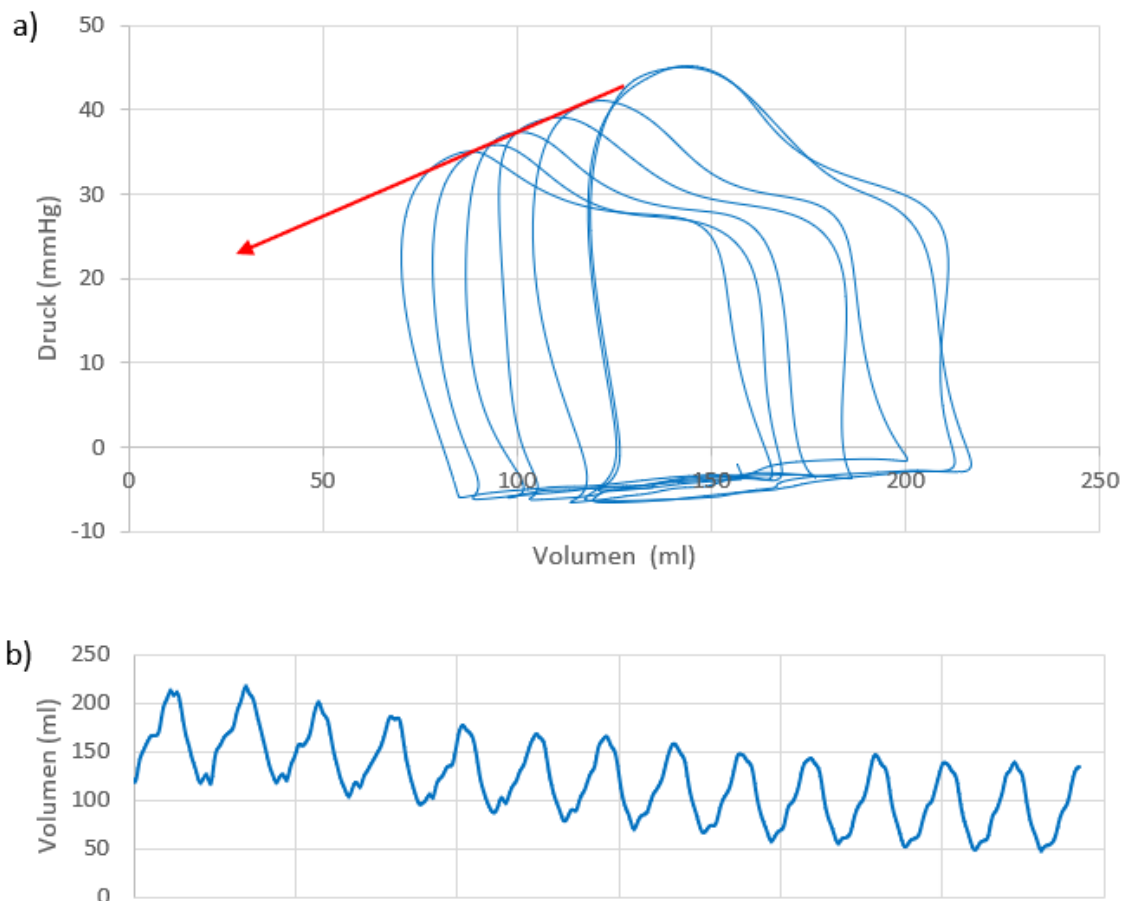
#### 3.2.1.1 Multibeat Methode

Der Goldstandard zur Erfassung von Ees ist die Multibeat Methode, bei welcher der endsystolische Druck bei tatsächlich variierender Füllung aufgezeichnet wird. Um unterschiedliche Füllungszustände zu erreichen, muss die rechtsventrikuläre Vorlast manipuliert werden. Praktisch kann dies durch Okklusion der Vena cava inferior mittels eines Ballonkatheters erreicht werden. Es werden dann mehrerer PV-Loops unter Reduktion der Vorlast aufgezeichnet. Die ESPVR ist dann die Gerade, welche durch den endsystolischen Druck (ESP) jeder einzelnen Schleife verläuft (Abbildung 6).



**Abbildung 6** zeigt die Bestimmung der ESPVR (roter Pfeil) mittels der Multi-Beat Methode. Die Reduktion der Vorlast erfolgt von rechts nach links.

Da die Okklusion der Vena cava inferior ein aufwendiges Manöver darstellt, wurde nach alternativen Methoden gesucht die Vorlast auf weniger invasivem Wege zu reduzieren. Eine effektive Reduktion der Vorlast durch ein Valsalva-Manöver konnte von Wang et al. gezeigt werden (Wang et al. 2013). Das Valsalva-Manöver wurde als Methode zur Vorlastreduktion bei Multibeat-Messungen durch Tedford et al. validiert (Tedford et al. 2013).



**Abbildung 7:** a) PV-Loops aufgezeichnet unter Vorlastreduktion mittels Valsalva-Manöver. Der rote Pfeil zeigt die ESPVR. b) Verlauf des rechtsventrikulären Volumensignals während eines Valsalva-Manövers. Es zeigt sich eine effektive Abnahme der Füllung.

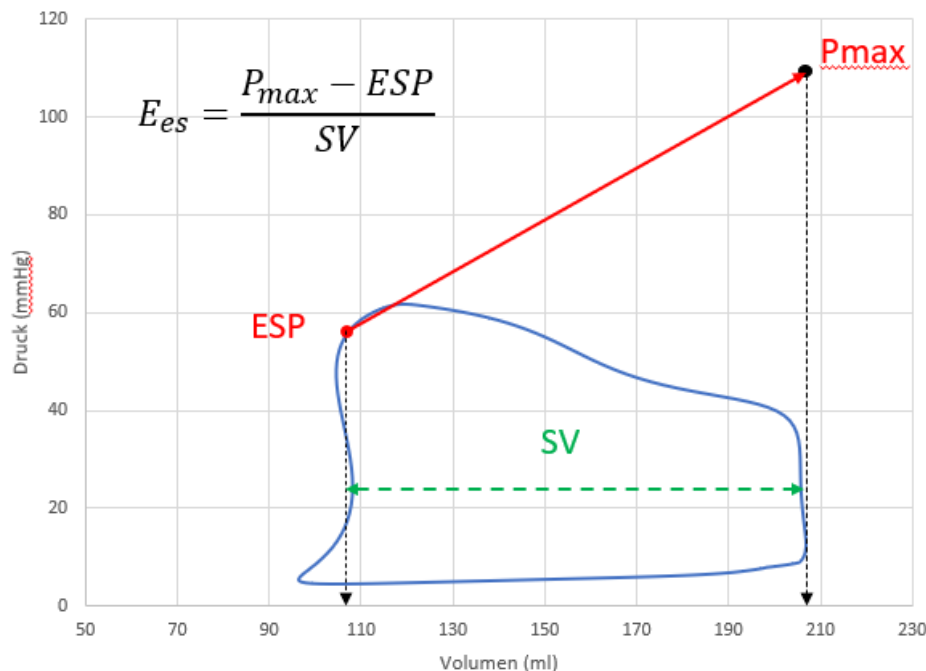
### 3.2.1.2 Singlebeat Methode

Es gibt jedoch auch die Möglichkeit es anhand einer einzelnen Herzaktion zu berechnen (Abbildung 8). Die in dieser Arbeit verwendete Single-Beat Methode wurde erstmals von Brimiouille für den rechten Ventrikel beschrieben und berechnet die Steigung der ESPVR mittels der folgenden Formel (Brimiouille et al. 2003):

$$E_{es} = \frac{P_{max} - ESP}{SV}$$

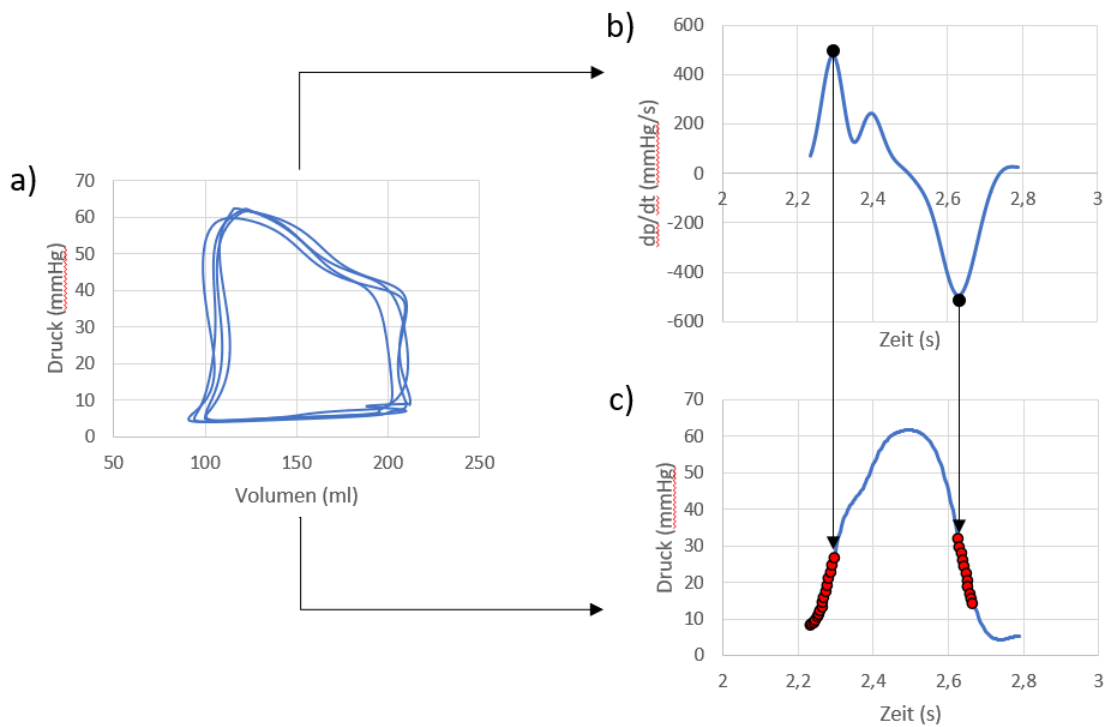
*ESP = endsystolischer Druck, SV = Schlagvolumen*

$P_{max}$  ist hierbei ein theoretischer Wert, welcher den maximal erreichbaren Druck repräsentiert, den der rechte Ventrikel bei einem Verschluss der Pulmonalklappen (also maximaler Nachlast) aufbauen könnte (Tello et al. 2019d).



**Abbildung 8:** Darstellung der Berechnung von Ees nach der Singlebeat Methode.

$P_{max}$  wird über die Anpassung der Sinusfunktion  $a + b * \sin(c * x + d)$  (Brimioule et al. 2003) an die Phase der isovolumetrischen Kontraktion und Relaxation der Druckkurve berechnet. Um Schlag-zu-Schlag Variationen auszugleichen, wurden immer vier Herzaktionen gemittelt und daraus die Druck-Zeit Kurve, die  $dP/dt$ -Zeit Kurve und ein gemeinsamer PV-Loop berechnet (Abbildung 9). Hierfür wurden die Druckwerte von der Enddiastole bis zum Punkt des maximalen Druckanstieges  $dP/dt_{max}$  sowie die vom minimalen Druckanstieg  $dP/dt_{min}$  bis zum Beginn der Diastole ausgewählt (Abbildung 7) und mittels der Software MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) die entsprechende Sinuskurve berechnet, deren Scheitelpunkt  $P_{max}$  darstellt. Die Anpassung der Sinusfunktion erfolgte nach der Methode der kleinsten Quadrate und dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus.



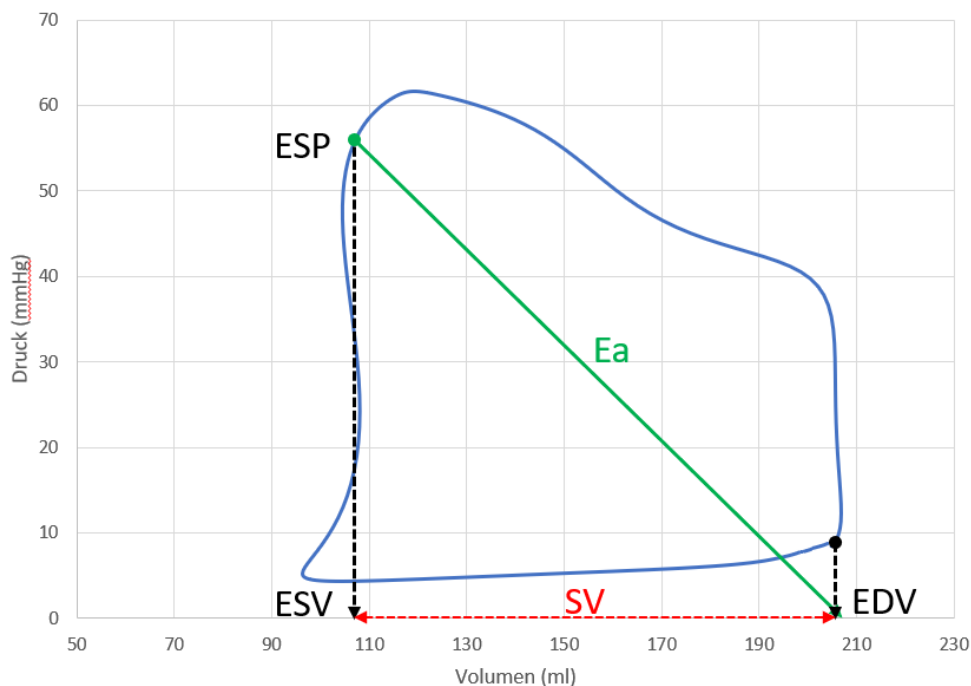
**Abbildung 9:** Aus jeweils 4 PV-Loops (a) wurde eine gemeinsame  $dp/dt$ -Zeit- (b) und Druck-Zeit-Kurve berechnet (c). Anschließend wurden die Druckwerte von der Enddiastole bis zum Punkt des maximalen Druckerstieges  $dP/dt_{max}$ , sowie vom minimalen Druckerstiege  $dP/dt_{min}$  über den linearen Druckabfall Richtung Beginn der Diastole ausgewählt (c).

### 3.2.2 Arterielle Elastance (Ea) und Nachlast

Die arterielle Elastance (Ea) wurde mittels der folgenden Formel als Verhältnis von end-systolischem Druck zum Schlagvolumen ermittelt (Kelly et al. 1992):

$$E_a = \frac{ESP}{(EDV - ESV)}$$

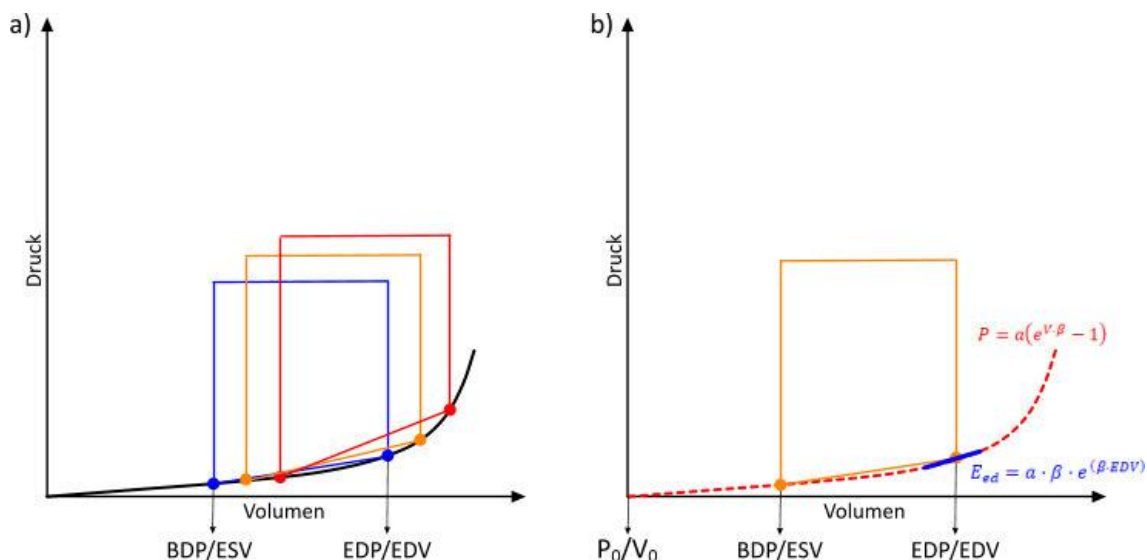
Gemäß dieser Formel stellt sie den Widerstand des pulmonalarteriellen Gefäßbettes dar und entspricht somit der rechtsventrikulären Nachlast.



**Abbildung 10** zeigt die Gerade der arteriellen Elastance (Ea), berechnet aus dem Verhältnis von end-systolischem Druck (ESP) und Schlagvolumen, abgeleitet aus der Differenz von ESV und EDV.

### 3.2.3 Enddiastolische Elastance (Eed) und diastolische Funktion

Die diastolische Steifigkeit wurde mittels der enddiastolischen Elastance (Eed) bestimmt, wobei Eed als die Steigung der enddiastolischen Druck-Volumen-Relation (EDPVR) am Ende der Diastole definiert ist. Unter idealen Bedingungen würde man die EDPVR, wie auch die ESPVR, anhand von mehreren PV-Loops unter Reduktion der Vorlast bestimmen (Abbildung 11a). Verschiedene Studien zur diastolischen Funktion des rechten Ventrikels haben jedoch ein Single-Beat-Verfahren zur Berechnung der EDPVR und  $E_{ed}$  anhand eines einzelnen PV-Loop (Abbildung 11b) verwendet und validiert (Rain et al. 2013; Trip et al. 2015; Vanderpool et al. 2017). Dieses Verfahren wurde auch in dieser Arbeit zur Bestimmung der diastolischen Steifigkeit verwendet.



**Abbildung 11:** a) Ermittlung der enddiastolischen Elastance mittels der Multibeat Methode. b) Berechnung der enddiastolischen Elastance mit der Singlebeat Methode. Adaptiert nach (Trip et al. 2015).

Die EDPVR wurde durch eine Anpassung der folgenden Funktion an den diastolischen Teil des PV-Loops ermittelt:

$$P = a(e^{V \cdot \beta} - 1)$$

$P = \text{Druck}$ ,  $V = \text{Volumen}$ ,  $a = \text{Kurvenanpassungskonstante}$ ,  $\beta = \text{diastolische Steifigkeitskonstante}$

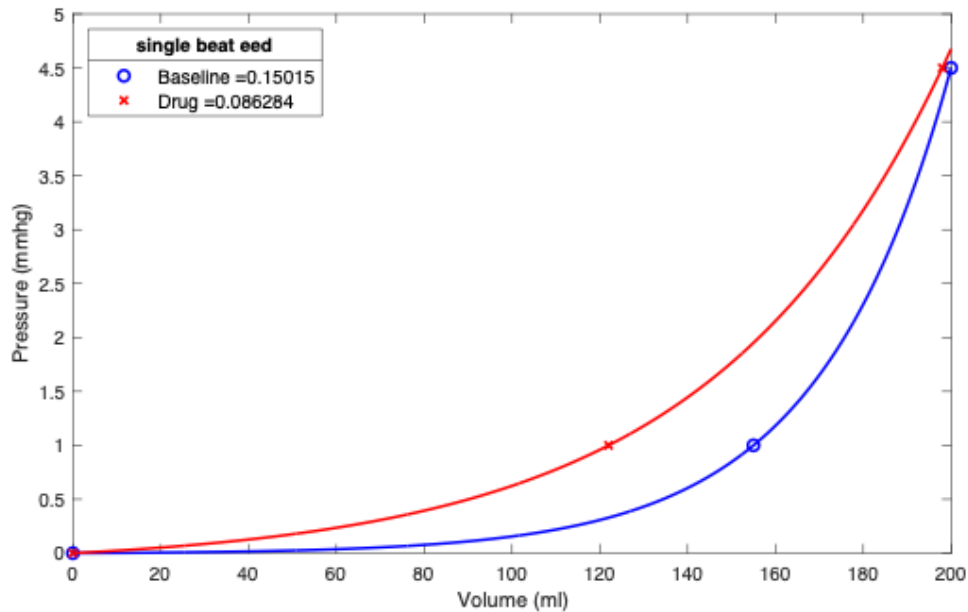
Die Konstanten  $\alpha$  und  $\beta$  wurden über die Exponentialanpassung der o.g. Funktion an die folgenden drei Druck- und Volumenpunkte ermittelt (siehe Abbildung 10b):

1. Ursprung ( $P = 0$ ,  $V = 0$ )
2. minimaler Druck zu Beginn der Füllungsphase (begin diastolic pressure, BDP) und endsystolisches Volumen (ESV)
3. maximaler Druck am Ende der Füllungsphase (enddiastolic pressure, EDP) und dem enddiastolischen Volumen (EDV).

Um den Messfehler zu reduzieren, wurde der BDP auf 1 mmHg normalisiert und der EDP wurde unter Verwendung der folgenden, zuvor von Rain et al. beschriebenen Formel bestimmt (Rain et al. 2013):

$$EDP_{\text{normalisiert}} = 1 + EDP_{\text{initial}} - BDP_{\text{initial}}$$

E<sub>ed</sub> wurde dann durch Einsetzen von  $\alpha$ ,  $\beta$  und dem enddiastolischen Volumen in die folgende Gleichung ermittelt:  $E_{ed} = a \cdot \beta \cdot e^{(\beta \cdot EDV)}$ . Die Berechnungen wurden mittels eines eigenen MATLAB-Programms (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) durchgeführt.



**Abbildung 12:** Berechnung der Eed vor (blaue Linie) und nach Medikament (rote Linie). Darstellung aus MATLAB®

### 3.2.4 Weitere Parameter

#### 3.2.4.1 Endsystolisches Volumen (ESV)

Das endsystolische Volumen ist das Volumen, das nicht ausgeworfen wird bzw. nach dem Ende der Systole im rechten Ventrikel verbleibt. Die Angabe erfolgt in der Humanstudie in [ml] und in den Tierversuchen in relativen Volumeneinheiten [RVU].

#### 3.2.4.2 Enddiastolisches Volumen (EDV)

Das enddiastolische Volumen ist das Volumen, welches sich am Ende der Diastole, vor Beginn der Austreibung, im rechten Ventrikel befindet. In der Humanstudie erfolgt die Angabe in [ml], in den Tierversuchen in [RVU].

#### 3.2.4.3 Endsystolischer Druck (ESP)

Der endsystolische Druck ist der am Ende der Systole im rechten Ventrikel gemessene Druck. Die Angabe erfolgt in [mmHg].

#### 3.2.4.4 Schlagvolumen (SV)

Das Schlagvolumen errechnet sich aus der Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem Volumen.

$$SV = EDV - ESV$$

Es ist das Volumen, das während der Systole über die Trikuspidalklappe ausgeworfen wird. In der Humanstudie erfolgt die Angabe in [ml], in den Tierversuchen in [RVU].

#### 3.2.4.5 Ejektionsfraktion (RVEF)

Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion ist der prozentuale Anteil des Gesamtvolumens des rechten Ventrikels am Ende der Diastole, der während der Systole aus dem rechten Ventrikel als Schlagvolumen ausgeworfen wird. Die Angabe erfolgt in [%].

$$RVEF = \left( \frac{SV}{EDV} * 100 \right)$$

#### 3.2.4.6 Herzzeitvolumen (CO)

Das Herzzeitvolumen (engl. Cardiac Output) ist das Gesamtvolumen, welches binnen einer Minute durch das Herz ausgeworfen wird. Es errechnet sich durch Multiplikation der Herzfrequenz mit dem Schlagvolumen.

$$CO = HF * SV$$

In der Humanstudie erfolgt die Angabe in [l/min], in den Tierversuchen in [RVU/min].

### 3.3 Humanstudie

#### 3.3.1 Studiendesign und Patienten

Die vorliegende Arbeit betrachtet Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie aus der **RIGHT HEART II** Studie – **Right** ventricular hemodynamic evaluation and response to treatment (EudraCT Number: 2015-002835-17; Protocol-Code-Number: 250774), bei welchen die Aufzeichnung von PV-Loops, mittels eines Conductance-Katheters, vor und nach der Inhalation von Iloprost erfolgte. Die Datenerfassung erfolgte zwischen Januar 2016 und Juni 2019.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und alle teilnehmenden Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Eingeschlossen wurden Patienten mit der gesicherten Diagnose einer pulmonalarteriellen Hypertonie, bei denen die klinische Notwendigkeit zur erneuten Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung bestand (beispielsweise klinische Verschlechterung, Therapiemonitoring). Alle Studienteilnehmer wurden zu Beginn mit einer konventionellen Rechtsherzkatheterisierung mittels Swan-Ganz-Katheter gemäß den aktuellen Richtlinien diagnostiziert (Galiè

et al. 2016). Eine kardiale Magnetresonanztomographie erfolgte am Tag vor der Rechtsherzkatheterisierung.

Bei allen Patienten wurde vor und nach der jeweiligen pharmakologischen Intervention (Iloprost, NO, Riociguat) eine Conductance-Katheter Messung durchgeführt. Die Patienten wurden gebeten, am Morgen der Messungen die vorbestehende PH-Medikation abzusetzen. Da die Reduzierung der Vorlast durch Ballonokklusion der Vena cava inferior ein komplexes und invasives Manöver ist, wurden den Patienten im Rahmen der Studie zwei Methoden angeboten. Bei Patienten, welche die Ballonokklusion ablehnten, wurde eine Vorlastreduktion mittels des Valsalva-Manövers durchgeführt und die PV-Loops ergänzend mittels der Singlebeat-Methode ausgewertet. Die Messung des Effektes der Intervention erfolgte zu unterschiedlichen Zeitpunkten basierend auf der Pharmakokinetik der eingesetzten Substanzen. Da NO nahezu sofort wirkt, wurden die Messungen unter kontinuierlicher Inhalation von 10 ppm durchgeführt. Iloprost wurde fünf Minuten nach der Inhalation von 2,5 µg über den BREELIB-Vernebler (Vectura Group plc, Chippenham, UK) gemessen (Richter et al. 2019). Die Messungen in der Riociguat-Gruppe wurden 90 Minuten nach Einnahme von 1 mg durchgeführt (Zeit bis zum Erreichen der max. Konzentration nach einer Einzeldosis 0,25–1,5 h) (Grimminger et al. 2009).

### 3.3.2 Rechtsherz-Katheterisierung

Eine 8F-Schleuse wurde in die linke oder rechte Vena jugularis interna eingeführt. Der Swan-Ganz-Katheter wurde über die Schleuse eingeschwenkt. Es erfolgte eine kontinuierliche Bewertung der Druckwerte. Der Herzindex wurde entweder unter Verwendung der direkten oder indirekten Fick-Methode gemessen. Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) wurde wie folgt berechnet (Galiè et al. 2016):

$$PVR = \frac{(mPAP - PCWP)}{HZV}$$

*mPAP* = mittlerer Pulmonalarteriendruck, *PCWP* = pulmonalkapillärer Wedge-Druck, *HZV* = Herzzeitvolumen

### 3.3.3 Druck-Volumen-Katheterisierung

Der 4F-Conductancekatheter (CA-Nr. 41063; CD Leycom, Zoetermeer, Niederlande) wurde über dieselbe 8F-Schleuse eingeführt und in der RV-Spitze positioniert. Eine Lagekontrolle erfolgte mittels transthorakaler Echokardiographie, sowie durch eine Echtzeitanalyse der über den Inca® 7 cardiac performance monitor (CD Leycom, Zoetermeer, Niederlande) abgeleiteten PV-Loops. Die Volumetrie wurde mittels der am Vortag

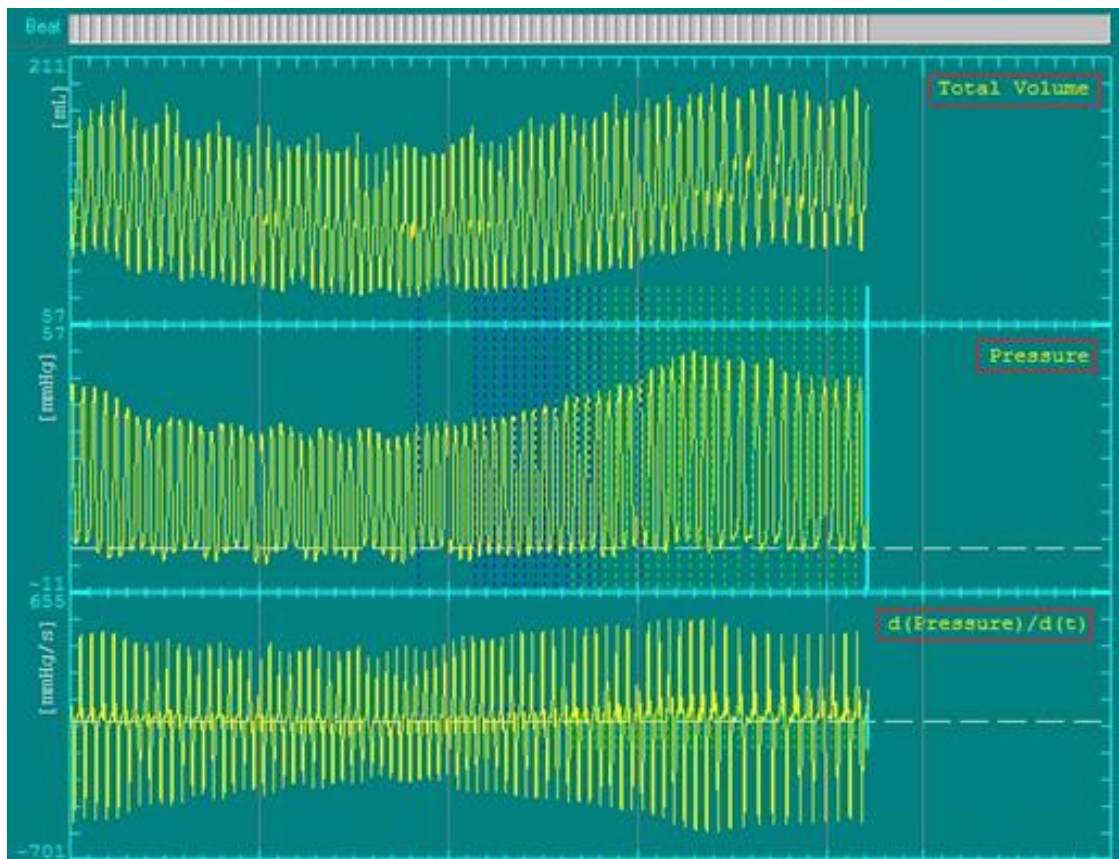
aufgezeichneten MRT-Volumetrie kalibriert. Sobald die PV-Loops eine klare Überlappung zeigten wurde mit der Reduktion der Vorlast begonnen. Zu diesem Zweck wurde ein Ballon-Okkluder (Amplatzer™ 24 mm Sizing Balloon II, St. Jude Medical [jetzt Abbott], Belgien) mittels eines Führungsdrahtes über eine 10F-Schleuse in der rechten Oberschenkelvene eingeführt und unter echokardiographischer Kontrolle in der unteren Hohlvene platziert. Unter transthorakaler echokardiographischer Kontrolle wurde die untere Hohlvene für 10-12 Sekunden bei endexpiratorischem Atemanhalten verschlossen. Die PV-Loops wurden über einen Zeitraum von 30 - 60 Sekunden aufgezeichnet.

### **3.3.4 Kardiale Magnetresonanztomographie**

Bei allen Patienten der Right Heart II Studie wurde am Tag vor der Katheteruntersuchung ein MRT des Herzens durchgeführt (Avanto 1.5 Tesla scanner system [Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland]). Es erfolgte eine vollständige Volumetrie des rechten Ventrikels. Enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV) und die Ejektionsfraktion (EF) wurde anschließend zur Kalibrierung der Conductance-Messungen verwendet.

### **3.3.5 Analyse und Interpretation**

Die Analyse der PV-Loops wurde mit der Software LEYCOM® Conduct NT V 3.18 (CD Leycom; Hengelo, Niederlande) durchgeführt. Die Kalibrierung des piezoelektrischen Druckaufnehmers erfolgt automatisch durch die Software durch Eintauchen des Sensors für ca. 10 Sekunden in eine sterile Kochsalzlösung. Das Ende der Diastole wurde mittels des parallel aufgezeichneten Elektrokardiogramms ermittelt, wobei das Ende der Diastole dem Apex der R-Zacke entspricht. Das Ende der Systole wird von der Software als Punkt der minimalen Druckabfallrate ( $dp/dt$ ) erkannt. Bei einer nicht rechteckigen Form der PV-Loops war die Erkennung durch die Software fehlerhaft und die Endsystole und Diastole wurden manuell ausgewählt. Die Qualitätskriterien für PV-Loops die in die Bewertung einfließen, waren eine konstante und klare Form sowie ein deutlich sichtbarer Effekt der Vorlastreduzierung durch die Ballonokklusion oder das Valsalva-Manöver (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Druck-, Volumen- und  $d(p)/d(t)$ -Kurve während eines Okklusionsmanövers. Darstellung aus LEYCOM® Conduct NT V 3.18.

### 3.4 Iloprost im Tiermodell

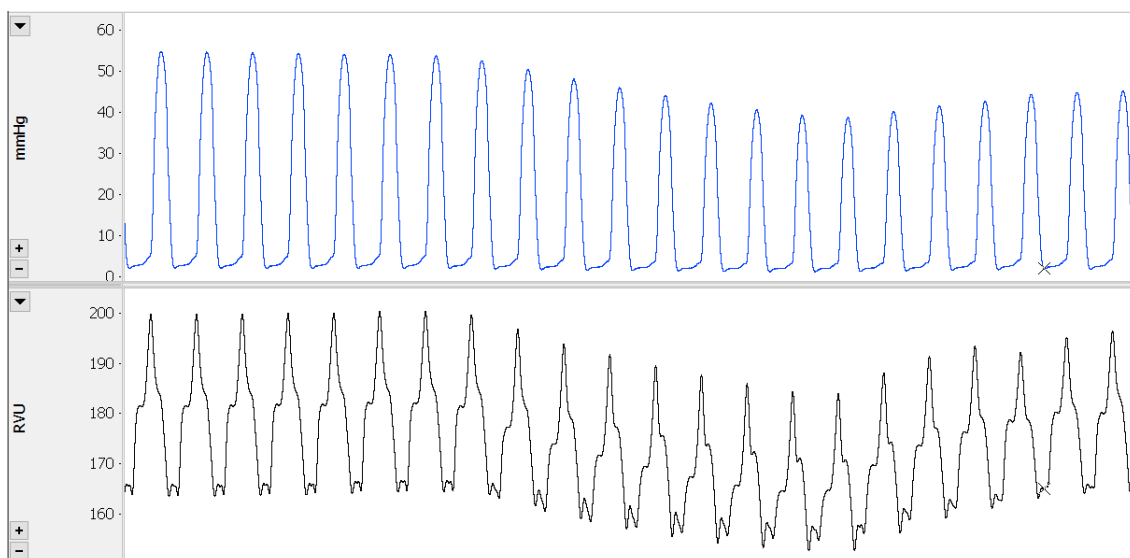
Die Präparation der Versuchstiere und die entsprechenden Messungen erfolgten am Cardio-Pulmonary Institute (Gießen, Deutschland) unter der Leitung von Dr. Baktybek Kojonazarov. Lediglich die Auswertung der dort generierten Rohdaten ist explizit Teil dieser Arbeit. Bei den Versuchstieren (erwachsene Ratten) wurde mittels eines Bandings der Pulmonalarterie (PAB) die RV-Nachlast erhöht, um eine rechtsventrikuläre Hypertrophie zu induzieren. Dieses Tiermodell wurde gewählt, da durch das Banding die rechtsventrikuläre Nachlast fixiert ist und somit nicht kardiale Effekte von Iloprost (hauptsächlich pulmonale Vasodilatation) egalisiert werden. Alle Experimente wurden nach den institutionellen Richtlinien durchgeführt, die den nationalen und internationalen Vorschriften entsprechen. Alle Versuchsverfahren wurden durch den Tierschutzausschuss der Universität genehmigt.

### 3.4.1 Studiendesign

Durch eine linksangelegte Thorakotomie wurde ein chirurgischer Faden (4–0 Proline) fest um eine 18-Gauge-Nadel, platziert entlang des Lungenarterienstamms, gebunden. Anschließend wurde die Nadel zügig entfernt, wodurch eine feste Verengung mit einem Lumen gleich dem Durchmesser der Nadel erzeugt wurde. Der Thorax wurde anschließend mit einer Vicrylnaht verschlossen. Scheinoperierte Tiere wurden dem gleichen chirurgischen Eingriff unterzogen, ohne dass der Lungenstamm eingengt wurde. Am 7. bzw. 21. postoperativen Tag wurden PV-Loops vor und 10 min nach der kontinuierlichen intravenösen Infusion von 100 ng/kg/min Iloprost aufgezeichnet.

### 3.4.2 Analyse und Interpretation

Die Auswertung der Messungen erfolgte mit dem in der Software LabChart Pro® V. 8.1.19 (ADInstruments; Oxford, UK) implementierten PV-Loop Modul. Endsystole und Enddiastole wurden über das Drucksignal mit der in LabChart implementierten Funktion „sinusoidal pressure fit“ detektiert. Die Qualitätskriterien für PV-Loops die in die Bewertung einfließen, waren eine konstante und klare Form sowie ein deutlich sichtbarer Effekt der Vorlastreduzierung (Abbildung 14). Wenn mehrere Okklusionsmanöver unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, wurde Ees aus den verschiedenen Messungen gemittelt.



**Abbildung 14:** Druck- (blau) und Volumenkurve (schwarz) während eines Okklusionsmanövers bei einer Ratte. Darstellung aus LabChart®.

### 3.5 Statistische Methoden

Singlebeat und Multibeat-Messungen wurden für die Auswertung gepoolt. Die Überprüfung der Daten auf Gaußsche Normalverteilung erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test; eine Teststatistik mit einem p-Wert  $> 0,05$  wurde als normalverteilt betrachtet. Bei Normalverteilung erfolgte die Analyse von abhängigen Stichproben mit einem gepaarten oder bei unabhängigen Stichproben mit einem ungepaarten T-Test. Bei fehlender Normalverteilung wurden abhängige Stichproben mittels des Wilcoxon-Tests und unabhängige mittels des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Eine Fehlerwahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  wurde bei allen durchgeführten Tests als ein signifikantes Ergebnis gewertet. Das genaue Signifikanzniveau wurde als p-Wert angegeben. Normalverteilte Parameter werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und nicht normalverteilte Parameter als Median und Interquartilsabstand. Die graphische Darstellung erfolgt mittels Streudiagrammen. Der blaue Marker entspricht bei nicht normalverteilten Daten dem Interquartilsabstand und bei normalverteilten Daten  $\pm$  einer Standardabweichung. Der Median (nicht normalverteilte Daten) oder Mittelwert (normalverteilte Daten) sind als durchgehender roter Strich dargestellt. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS, Version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Graphen wurden mit MedCalc®, Version 20.009 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgien) erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Humanstudie

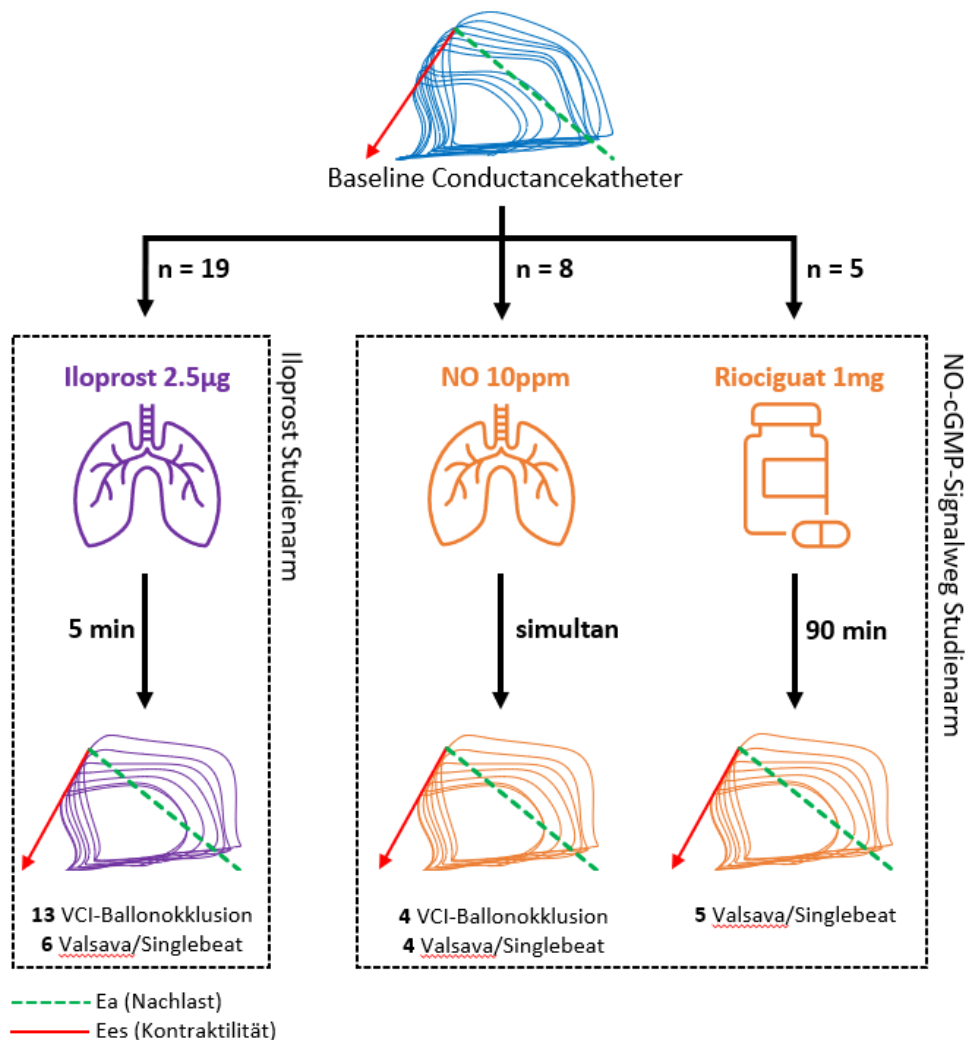


Abbildung 15: Flowchart der Humanstudie. VCI = vena cava inferior.

#### 4.1.1 Patienten

Insgesamt wurden 31 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. 19 Patienten inhalierten Iloprost (Iloprost 2.5 µg, Bayer, Leverkusen, Germany), acht Patienten inhalierten 10 ppm NO und fünf Patienten nahmen 1 mg Riociguat (Bayer, Leverkusen, Germany) ein. Ein Patient wurde sowohl mit NO als auch Iloprost getestet. Es konnten 17 Messungen entsprechend des Goldstandards mit Vorlastreduktion durch VCI-Ballonokklusion durchgeführt werden und weitere 15 Messungen mit Vorlastreduktion durch das Valsalva-Manöver und ergänzender Singlebeatanalyse (Abbildung 15).

Die Iloprost und Non-Prostanoid Gruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich demographischer und funktioneller Parameter (Tabelle 2). Der konventionelle Rechtsherzkatheter zeigte bei allen Patienten eine präkapilläre PH mit einer Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes. Auch hinsichtlich der im Rechtsherzkatheter gemessenen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Iloprost und der Non-Prostanoid Gruppe (Tabelle 2), weshalb von einer guten Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden kann.

	<b>Iloprost (n = 19)</b>	<b>NO/Riociguat* (n = 13)</b>	<b>P</b>
Alter, Jahre	59 ± 14	57 ± 14	0,565
Geschlecht, m/w	8/11	3/10	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,8 ± 4,8	27,7 ± 3,4	0,653
BNP, pg/ml	103 (46 – 231)	91 (20 – 409)	0,622
6MWD, m	366 ± 125	417 ± 100	0,369
WHO-FC	I = 1; II = 8; III = 10	II = 5; III = 8	0,708
	<b>Rechtsherzkatheterisierung</b>		
mPAP, mmHg	44 ± 12	40 ± 11	0,748
sPAP, mmHg	72 ± 24	65 ± 21	0,635
PVR, dyn/s/cm <sup>5</sup>	583 ± 249	481 ± 224	0,402
PAWP, mmHg	10 ± 2	10 ± 3	0,610

**Tabelle 2:** Basischarakteristika der Iloprost und Non-Prostanoid (Riociguat und inhalatives NO) Gruppe. Die Werte entsprechen dem Mittelwert ± 1 Standardabweichung oder dem Median (Interquartilsabstand). \*Riociguat n = 5, NO n = 8.

Fast alle Patienten waren bereits mit einer spezifischen Therapie behandelt, wobei meist eine Monotherapie bestand (Tabelle 3). Bei drei Patienten der Iloprost-Gruppe bestand eine Therapie mit inhalativem Iloprost im Rahmen einer Tripletherapie. Drei Patienten der Non-Prostanoid Gruppe waren bereits mit Riociguat vorbehandelt.

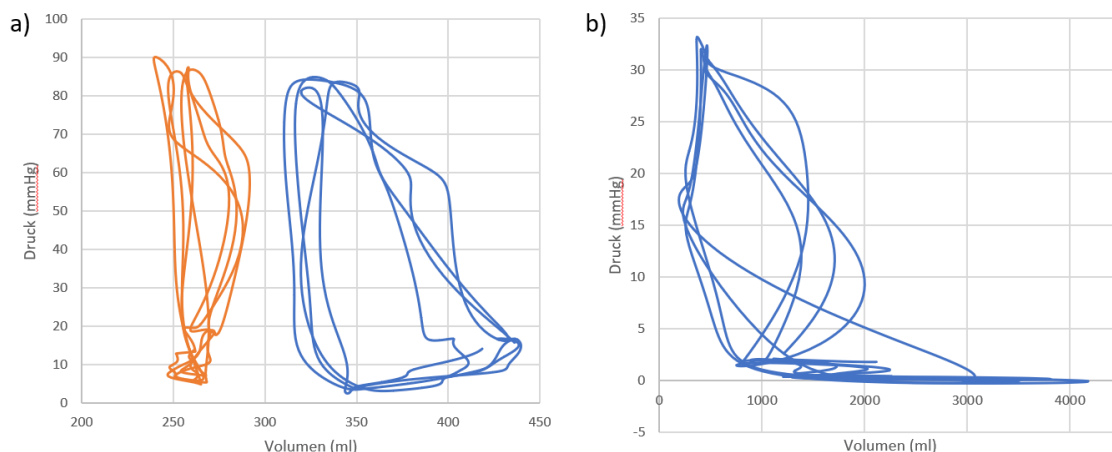
	<b>Iloprost (n = 19)</b>	<b>NO/Riociguat* (n = 13)</b>
<b>Monotherapie</b>		
Riociguat	3	3

Sildenafil	3	1
Macitentan	1	3
Amlodipin	1	2
<b>Duale Therapie</b>		
Sildenafil + Macitentan	6	2
<b>Tripletherapie</b>		
Sildenafil + Macitentan + Iloprost	2	0
Sildenafil + Macitentan + Iloprost	1	0
Riociguat + Sildenafil + Macitentan	1	0

**Tabelle 3:** Therapiestatus der Patienten in der Iloprost und Non-Prostanoid (Riociguat und inhalatives NO) Gruppe zum Zeitpunkt des Einschlusses. \*Riociguat n = 5, NO n = 8.

#### 4.1.1.1 Ausschlüsse

Von initial 39 getesteten Patienten mussten acht Patienten ausgeschlossen werden. Der Ausschluss erfolgte, wenn eine klare Zuordnung von EDV, ESV und ESP über mehrere Loops nicht möglich war. Dies war der Fall, wenn das Volumensignal problematisch war. Probleme im Volumensignal hatten zur Folge, dass entweder PV-Loops in schlechter Qualität oder Verschiebungen im Volumensignal entstanden. Erstere Messprobleme entstanden durch ein Anlegen des Katheters an Strukturen des Ventrikels (Abbildung 16b) und letztere durch eine akzidentielle Repositionierung des Katheters (Abbildung 16a). In der Iloprost Gruppe wurden vier Patienten ausgeschlossen, alle aufgrund von schlechter Qualität der Volumetrie. In der NO-Gruppe gab es keinen Ausschluss. In der Riociguat-Gruppe wurden vier Patienten ausgeschlossen. Hier kam es häufig zu einer akzidentiellen Repositionierung des Katheters durch den großen zeitlichen Abstand der Baseline-Messung zur Riociguat-Messung.



**Abbildung 16** zeigt beispielhaft Probleme im Volumensignal, die zum Ausschluss des entsprechenden Patienten geführt haben. a) Volumenverschiebung durch akzidentelle Repositionierung des Katheters. b) Anlegen des Katheters an Strukturen des Ventrikels.

### 4.1.2 Multibeat- vs. Singlebeat-Analyse

Um die Validität der Multibeatmessungen mit Vorlastreduktion durch das Valsalva-Ma-  
 növer zu sichern, wurde bei den entsprechenden Patienten Ees zusätzlich durch die  
 Singlebeatmethode berechnet. Es zeigte sich eine gute Korrelation der Ees-Werte zwi-  
 schen beiden Methoden in der Baseline ( $r = 0,776$ ,  $P < 0,001$ ) und nach Verabreichung  
 der Medikation ( $r = 0,555$ ,  $P = 0,032$ ). Um einen Einfluss der Messmethode auf Ees und  
 folglich auch Ees/Ea auszuschließen, wurde die gepoolte Analyse (Singlebeat und Mul-  
 tibeat) mit der reinen Multibeatanalyse (Valsalva und VCI-Okklusion) verglichen (siehe  
 Tabelle 4 und 5). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied sowohl für Ees als auch  
 für Ees/Ea. Im Folgenden werden daher die Werte der reinen Multibeatanalyse berichtet.  
 Abbildung 17 zeigt zudem die einzelnen Ees-Werte der gepoolten Singlebeat- und Mul-  
 tibeatanalyse sowie der reinen Multibeatanalyse.

	SB und MB (n = 19)	rein MB* (n = 19)	P
<b>Ees, mm Hg/ml</b>			
Baseline	0,53 (0,34–0,83)	0,56 (0,40–0,79)	0,770
Iloprost	0,63 (0,35–0,92)	0,63 (0,53–0,90)	0,683
P (Baseline vs. Iloprost)	0,007	< 0,001	
<b>Ees/Ea</b>			
Baseline	0,89 ± 0,47	0,93 ± 0,44	0,799
Iloprost	1,31 ± 0,59	1,46 ± 0,70	0,488
P (Baseline vs. Iloprost)	< 0,001	< 0,001	

**Tabelle 4:** Effekte der Inhalation von Iloprost auf Ees und Ees/Ea in der gepoolten Singlebeat- und Multibeatanalyse gegenüber der reinen Multibeatanalyse. SB = Singlebeat, MB = Multibeat. \*VCI-Ballonokklusion und Valsalva-Manöver.

	SB und MB (n = 13)	rein MB* (n = 13)	P
<b>Ees, mm Hg/ml</b>			
Baseline	0,61 (0,53–0,96)	0,70 (0,51–1,04)	0,607
NO/Riociguat	0,54 (0,43–0,76)	0,59 (0,45–0,74)	0,817
P (Baseline vs. Medikament)	0,002	< 0,001	
<b>Ees/Ea</b>			
Baseline	1,03 ± 0,56	1,05 ± 0,51	0,932
NO/Riociguat	1,10 ± 0,62	1,11 ± 0,64	0,946
P (Baseline vs. Medikament)	0,381	0,409	

**Tabelle 5:** Effekte von NO/Riociguat auf Ees und Ees/Ea in der gepoolten Singlebeat- und Multibeatanalyse gegenüber der reinen Multibeatanalyse. SB = Singlebeat, MB = Multibeat. \*VCI-Ballonokklusion und Valsalva-Manöver.

### 4.1.3 Ergebnistabelle

Die folgende Tabelle zeigt die Conductance-Messergebnisse der Iloprost-Gruppe und der NO/Riociguat-Gruppe. Auf Ees, Ea und Ees/Ea wird im Verlauf detaillierter eingegangen. Eine Subgruppenanalyse der NO- und Riociguat-Gruppe findet sich im Abschnitt 4.1.8.

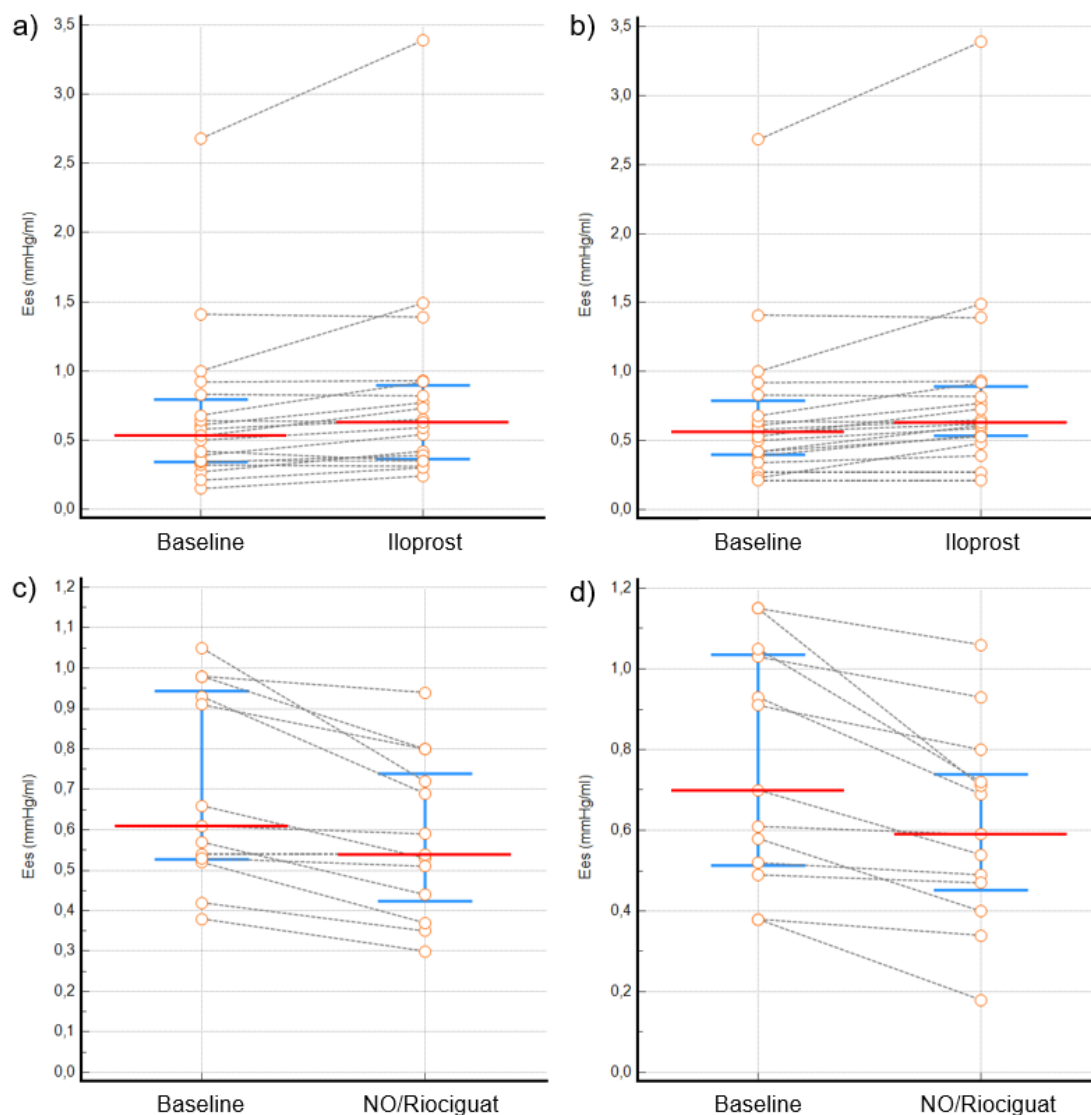
	Iloprost (n = 19)	NO/Riociguat* (n = 13)	P
<b>Ees, mm Hg/ml***</b>			
Baseline	0,56 (0,40–0,79)	0,70 (0,51–1,04)	0,186
Medikament	0,63 (0,53–0,90)	0,59 (0,45–0,74)	0,396
P (Baseline vs. Medikament)	<0,001	<0,001	
<b>Ea, mm Hg/ml</b>			
Baseline	0,66 (0,41–0,86)	0,56 (0,48–1,33)	0,677
Medikament	0,54 (0,34–0,75)	0,48 (0,36–1,11)	0,705
P (Baseline vs. Medikament)	< 0,001	0,001	
<b>Ees/Ea***</b>			
Baseline	0,93 ± 0,44	1,05 ± 0,51	0,499
Medikament	1,46 ± 0,70	1,11 ± 0,64	0,167
P (Baseline vs. Medikament)	< 0,001	0,409	

<b>Enddiastolisches Volumen, ml</b>			
Baseline	198 (179–226)	180 (165–249)	0,970
Medikament	185 (145–210)	165 (149–224)	0,940
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,005	0,002	
<b>Endsystolisches Volumen, ml</b>			
Baseline	113 (95–144)	95 (78–182)	0,880
Medikament	94 (63–124)	76 (61–164)	0,880
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	< 0,001	0,001	
<b>RV-EF, %</b>			
Baseline	41,7 ± 12,0	41,3 ± 13,8	0,942
Medikament	49,2 ± 13,9	46,7 ± 17,4	0,651
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	< 0,001	0,010	
<b>ESP, mmHg</b>			
Baseline	57 ± 23	60 ± 20	0,743
Medikament	48 ± 21	49 ± 19	0,877
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	<0,001	<0,001	
<b>Schlagvolumen, ml</b>			
Baseline	79 (67–97)	85 (60 – 93)	0.940
Medikament	85 (73–98)	87 (58 – 96)	0.545
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0.033	0.401	
<b>CO, l/min</b>			
Baseline	5,7 (4,4–6,9)	6,4 (4,9 – 7,3)	0,596
Medikament	6,5 (5,0–7,6)	6,2 (4,8 – 7,3)	0,677
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,013	0,600	
<b>Eed, mmHg/ml</b>			
Baseline	0,080 ± 0,055**	0,102 ± 0,076	0,370
Medikament	0,054 ± 0,038**	0,121 ± 0,010	0,019
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,015	0,393	

**Tabelle 6:** Ergebnisübersicht der Conductance-Katheter Messungen vor und nach Verabreichung des entsprechenden Medikamentes. \*Riociguat n = 5, NO n = 8. \*\*Zwei fehlende Werte in der Iloprost-Gruppe (n = 17). \*\*\*Ees gemessen mittels der Multibeatmethode (Vorlastreduktion durch VCI-Okklusion oder Valsalva-Manöver).

#### 4.1.4 Ees

Die Inhalation von Iloprost führte zu einer signifikanten Zunahme der Ees gegenüber der Baseline (0,56 [0,40–0,79] auf 0,63 [0,53–0,90] mmHg/ml,  $P < 0,001$ ), während NO und Riociguat zu einem signifikanten Abfall der Ees führten (0,70 [0,51–1,04] auf 0,59 [0,45–0,74] mmHg/ml,  $P < 0,001$ ). Innerhalb der non-Prostanoid Patienten unterschied sich das Ansprechen der NO-Gruppe nicht von der Riociguat-Gruppe (siehe Abschnitt 4.1.8).

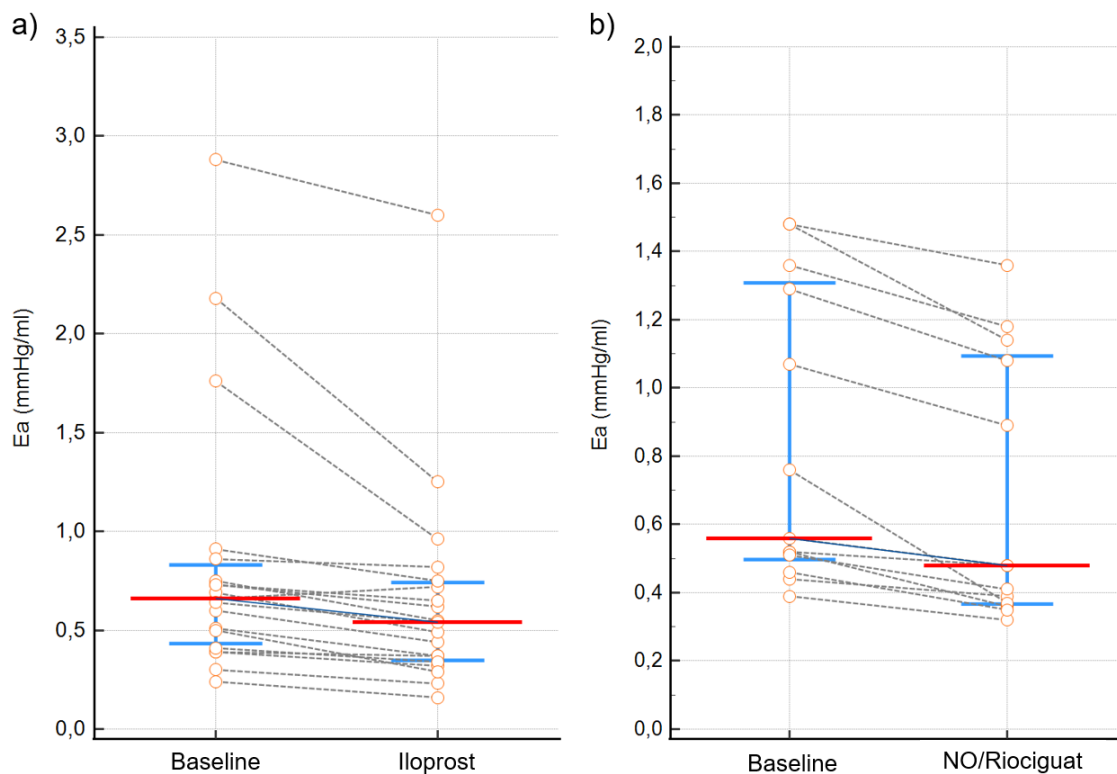


**Abbildung 17:** Einzelne Werte von Ees in (a, b) der Iloprost-Gruppe und (c, d) der NO/Riociguat-Gruppe unter Verwendung (a, c) gepoolter Singlebeat- und Multibeatmessungen (VCI-Okklusion) und (b, d) reinen Multibeatmessungen (VCI-Okklusion und Valsalva-Manöver). Die rote Markierung entspricht dem Median, der blaue Marker entspricht dem Interquartilsabstand.

Bei den mittels der Singlebeat Methode ausgewerteten Patienten zeigte sich entsprechend der Veränderung der Ees lediglich in der NO/Riociguat-Gruppe ein signifikanter Abfall von  $P_{\max}$  (Iloprost:  $68 \pm 12$  vs.  $66 \pm 11$ ,  $p = 0,619$ ; NO/Riociguat:  $112 \pm 27$  vs.  $97 \pm 23$ ,  $p = 0,002$ ).

#### 4.1.5 Ea

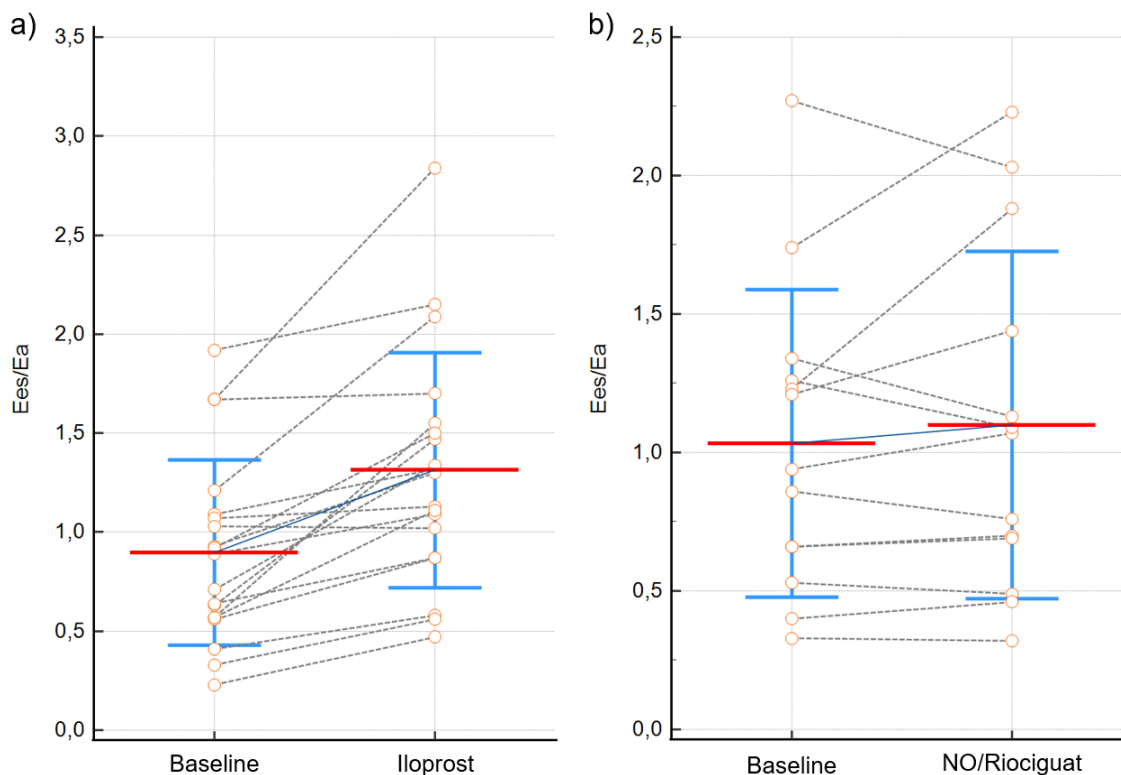
Sowohl Iloprost als auch die non-Prostanoid Intervention führte zu einem signifikanten Abfall der arteriellen Elastance gegenüber der Baseline (Iloprost:  $0,66 [0,41 - 0,86]$  vs.  $0,54 [0,34 - 0,75]$ ,  $p = 0,007$ ; NO/Riociguat:  $0,56 [0,48 - 1,33]$  vs.  $0,48 [0,36 - 1,11]$ ,  $p = 0,001$ ). Dies entsprach einer Abnahme von 16,5 % ( $23,4 - 12,9$ ) in der non-Prostanoid- und 19,0 % ( $27,9 - 14,8$ ) in der Iloprost-Gruppe; die Gruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant ( $P = 0,5446$ ). Entsprechend der Abnahme der Ea zeigte sich in beiden Gruppen ein Abfall des endsystolischen Druckes um ca. 15 % gegenüber der Baseline.



**Abbildung 18:** Einzelne Werte von Ea (mmHg/ml) in a) der Iloprost-Gruppe ( $p < 0,001$ ) und b) der NO & Riociguat Gruppe ( $p = 0,001$ ). Die rote Markierung entspricht dem Median, der blaue Marker entspricht dem Interquartilsabstand.

#### 4.1.6 Ees/Ea

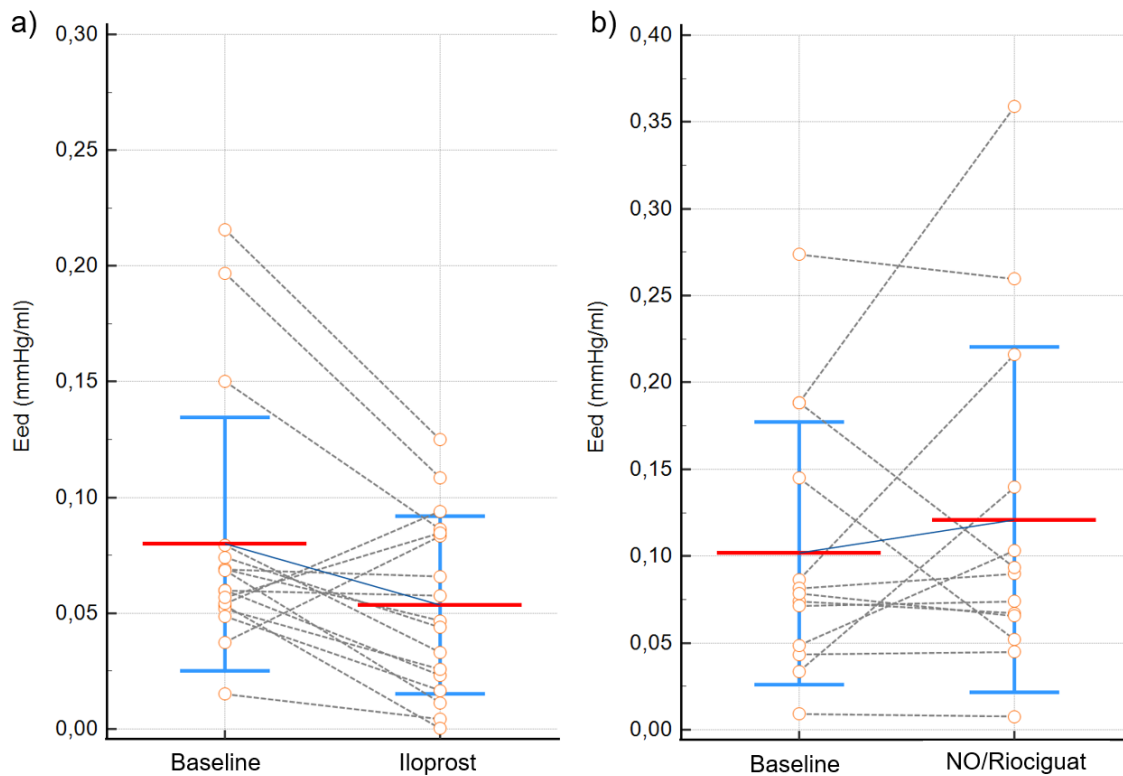
Durch die Zunahme der Ees und Abnahme der Ea führte die Inhalation von Iloprost zu einem signifikanten Anstieg des Ees/Ea-Verhältnisses gegenüber der Baseline ( $0,93 \pm 0,44$  auf  $1,46 \pm 0,70$ ;  $P < 0,001$ ). In der NO/Riociguat-Gruppe entsprach die Abnahme der Ea ungefähr derer der Ees (16,5 % [23,4 – 13,2] vs. 18,3 % [23,7 – 4,0]), weshalb sich keine signifikante Änderung des Ees/Ea-Verhältnisses einstellte ( $1,05 \pm 0,51$  auf  $1,11 \pm 0,64$ ;  $P = 0,409$ ).



**Abbildung 19:** Einzelne Werte von Ees/Ea in a) der Iloprost-Gruppe ( $p < 0,001$ ) und b) der NO & Riociguat Gruppe ( $p = 0,381$ ). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht  $\pm 1$  Standardabweichung.

#### 4.1.7 Eed

Während die enddiastolische Elastance (Eed) durch NO und Riociguat nicht eindeutig beeinflusst wurde (Baseline:  $0,102 \pm 0,076$  vs. Medikament:  $0,121 \pm 0,010$ ;  $p = 0,393$ ), führte die Inhalation von Iloprost zu einer statistisch signifikanten Abnahme und somit Verbesserung der Eed (Ausgangswert:  $0,080 \pm 0,055$  vs. Medikament:  $0,054 \pm 0,038$ ;  $p = 0,015$ ).



**Abbildung 20:** Einzelne Werte von  $E_{ed}$  in a) der Iloprost-Gruppe ( $p = 0,015$ ) und b) der NO & Riociguat Gruppe ( $p = 0,393$ ). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht  $\pm 1$  Standardabweichung. Zwei fehlende Werte in der Iloprost Gruppe ( $n=17$ ).

#### 4.1.8 Vergleich der non-Prostanoid Subgruppen

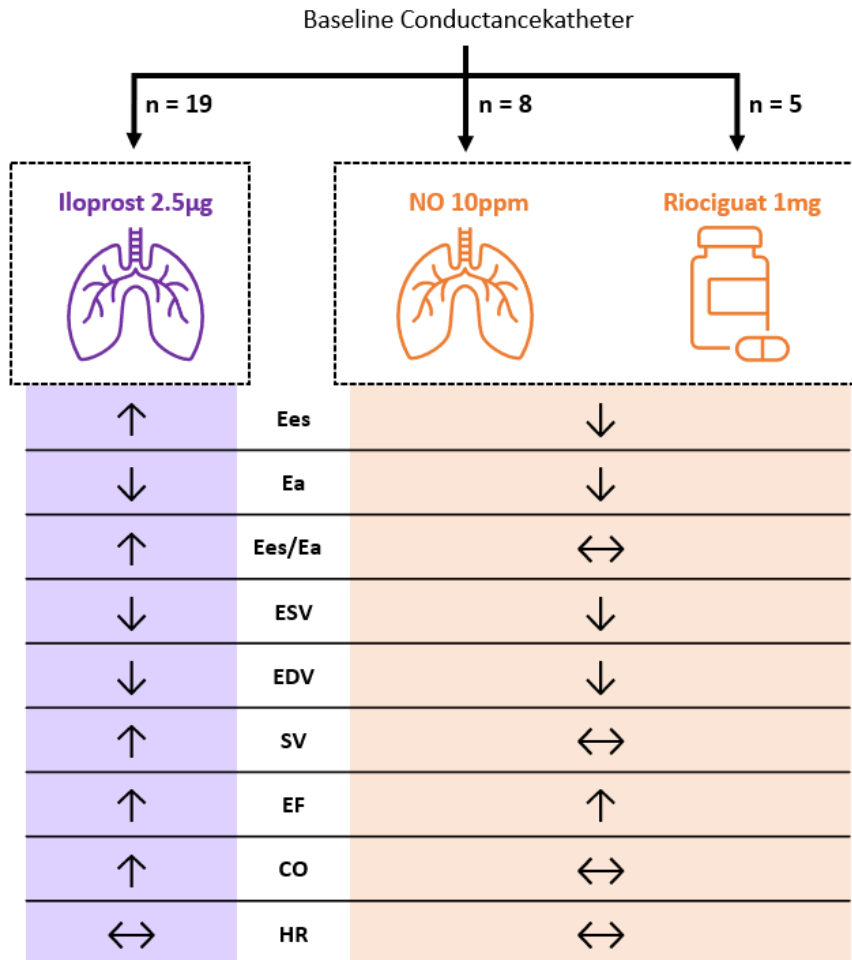
Im direkten Vergleich der NO- mit der Riociguat-Subgruppe, zeigte sich hinsichtlich aller gemessenen Parameter ein identisches Verhalten. Auch zeigten sich in den Ausgangswerten vor Medikamenteneinnahme keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 6 zeigt eine Ergebnisübersicht. Die NO-Gruppe zeigte einen tendenziell stärkeren Abfall der  $E_a$  (21,2 % [27,4 – 16,4]) gegenüber der Riociguat-Gruppe (13,5 % [14,9 – 11,2]), dieser Trend erreicht aufgrund der kleinen Stichprobe jedoch knapp keine statistische Signifikanz ( $p = 0,057$ ). Dennoch unterschied sich die NO-Gruppe bezüglich der prozentualen Veränderung des  $E_{es}/E_a$ -Verhältnisses nicht signifikant von der Riociguat-Gruppe (NO: +9,1 %  $\pm$  22,6; Riociguat: +1,3 %  $\pm$  14,4;  $p = 0,509$ ).

	NO ( $n = 8$ )	Riociguat ( $n = 5$ )	<i>P</i>
<b><math>E_{es}</math>, mmHg/ml*</b>			
Baseline	0,83 $\pm$ 0,27	0,65 $\pm$ 0,30	0,296
Medikament	0,63 $\pm$ 0,24	0,58 $\pm$ 0,28	0,732

<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,004	0,052	
<b>Ea, mmHg/ml</b>			
Baseline	0,64 (0,52–1,18)	0,56 (0,43–1,39)	0,826
Medikament	0,45 (0,37–0,99)	0,48 (0,37–1,22)	0,608
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,008	0,012	
<b>Ees/Ea*</b>			
Baseline	1,16 ± 0,60	0,87 ± 0,30	0,345
Medikament	1,23 ± 0,75	0,92 ± 0,39	0,410
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,571	0,318	
<b>Eed, mmHg/ml</b>			
Baseline	0,075 ± 0,053	0,145 ± 0,092	0,106
Medikament	0,099 ± 0,060	0,156 ± 0,144	0,329
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,374	0,801	
<b>Schlagvolumen, ml</b>			
Baseline	77 ± 15	83 ± 24	0,611
Medikament	78 ± 16	85 ± 27	0,579
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,744	0,399	
<b>RV-EF, %</b>			
Baseline	49,5 (35,0–50,5)	39,0 (23,0–50,0)	0,555
Medikament	53,5 (36,5–59,5)	41,0 (25,0–60,0)	0,557
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,016	0,125	
<b>CO, l/min</b>			
Baseline	6,15 ± 1,62	6,24 ± 1,55	0,923
Medikament	6,26 ± 1,63	6,28 ± 1,74	0,986
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,731	0,825	
<b>Herzfrequenz, bpm</b>			
Baseline	81,0 ± 17,9	77,6 ± 12,5	0,716
Medikament	81,5 ± 17,9	75,4 ± 7,9	0,500
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,799	0,522	
<b>EDV, ml</b>			
Baseline	176 (162–208)	228 (197–264)	0,124
Medikament	156 (143–195)	218 (176–255)	0,107
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,018	0,043	
<b>ESV, ml</b>			
Baseline	89 (78–142)	168 (98–182)	0,420
Medikament	67 (59–127)	157 (71–170)	0,380
<i>P</i> (Baseline vs. Medikament)	0,017	0,043	

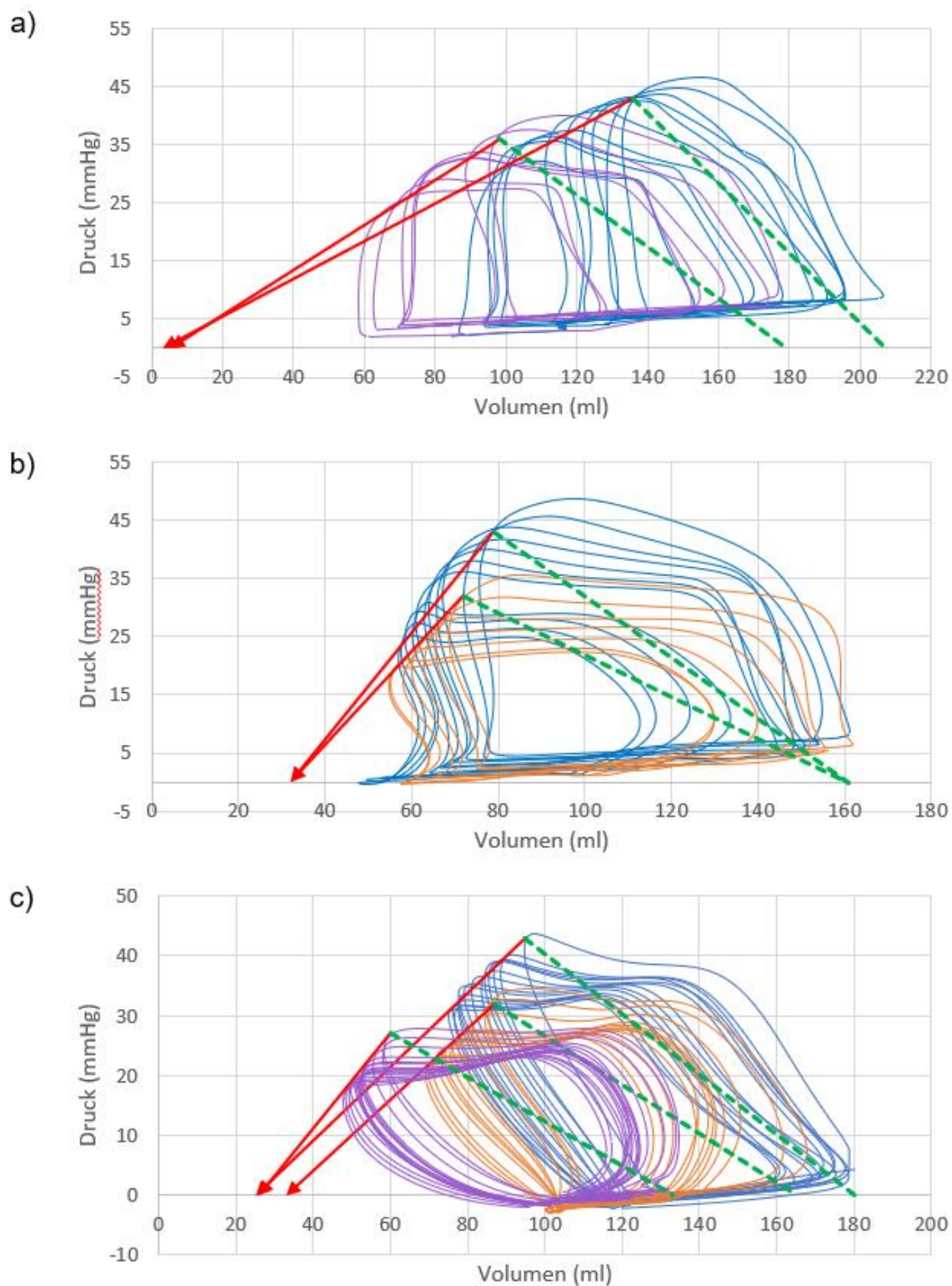
**Tabelle 7:** Ergebnisübersicht der Conductance-Katheter Messungen vor und nach Verabreichung des entsprechenden Medikamentes. \*Ees gemessen mittels der Multibeat Methode (Vorlastreduktion durch VCI-Okklusion oder Valsalva-Manöver).

**4.1.9 Zusammenfassung und exemplarische PV-Loops**

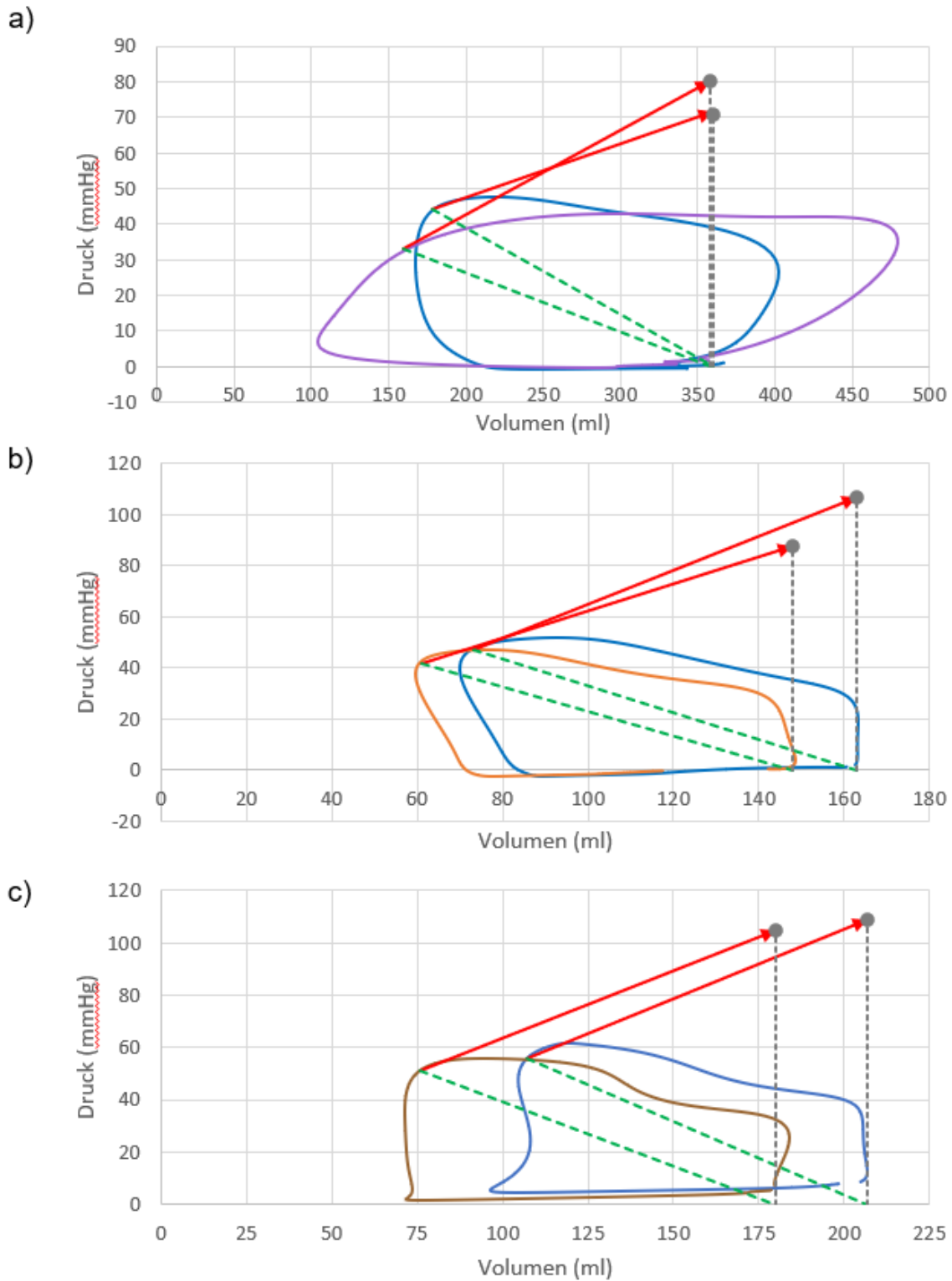


**Abbildung 21:** Graphische Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der klinischen Studie.

Während Iloprost das Ees/Ea-Verhältnis akut durch eine Kombination aus gesteigerter Kontraktilität und sinkender Nachlast verbessert, zeigt sich bei Medikamenten des NO-cGMP-Signalweges eine simultane Abnahme von Ees und Ea, so dass das Ees/Ea-Verhältnis unberührt bleibt. Als Konsequenz des verbesserten RV-PA Couplings der Iloprost-Gruppe zeigte sich eine signifikante Zunahme des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens (CO) ohne signifikante Änderung der Herzfrequenz. In der non-Prostanoid Gruppe hingegen zeigte sich keine signifikanten Änderungen des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz. Sowohl in der Iloprost als auch in der non-Prostanoid Gruppe kam es zu einer Abnahme des enddiastolischen und endsystolischen Volumens, was zu einer konsekutiven Besserung der RV-EF führte.



**Abbildung 22:** Exemplarische Multibeat-Messungen für die Effekte des entsprechenden Medikamentes auf Ees, Ea und Ees/Ea bei a) Iloprost (Baseline = blau, Iloprost = Violett), b) NO (Baseline = blau, NO = orange) und c) NO und Iloprost sequenziell bei einem Patienten (Baseline = blau, Iloprost = Violett, NO = orange). Die gestrichelte grüne Linie entspricht Ea, der rote Pfeil entspricht der Ees gemessen durch Vorlastreduktion.

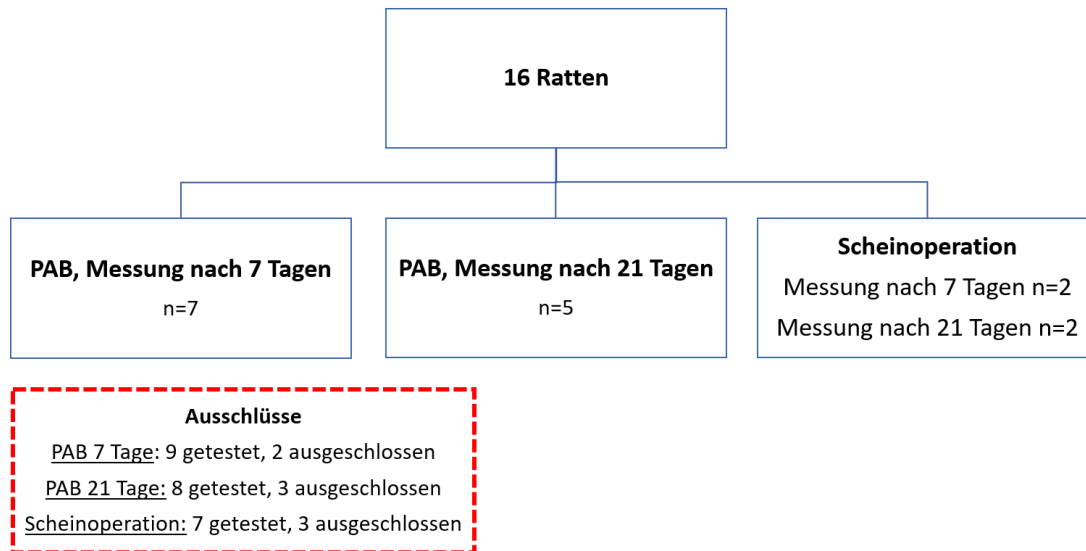


**Abbildung 23:** Exemplarische Singlebeat-Messungen für die Effekte des entsprechenden Medikamentes auf Ees, Ea und Pmax bei a) Iloprost (Baseline = blau, Iloprost = Violett), b) NO (Baseline = blau, NO = orange) und c) Riociguat (Baseline = blau, Riociguat = braun. Die gestrichelte grüne Linie entspricht Ea, der rote Pfeil entspricht der  $E_{es}$  und der Kopf der gestrichelten graue Linie entspricht Pmax.

## 4.2 Tiermodell

### 4.2.1 Versuchstiere

Insgesamt wurden 16 Versuchstiere in die Auswertung einbezogen. Allen Tieren wurde 100 ng/kg/min Iloprost (Bayer, Leverkusen, Deutschland) intravenös verabreicht.



**Abbildung 24** zeigt den Flowchart der Studie. *PAB = Banding der Pulmonalarterien.*

Das Banding der Pulmonalarterien führte zu signifikanten Veränderungen des rechten Ventrikels gegenüber der Scheinoperation. Es kam zu einem signifikanten Anstieg der Nachlast, gemessen als  $E_a$ , gegenüber den scheinoperierten Tieren. Entsprechend war auch der endsystolische Druck signifikant höher bei den operierten Tieren. Als Reaktion auf die gesteigerte Nachlast zeigten die Tiere nach Pulmonalarterienbanding eine Zunahme der Kontraktilität, die nach 21 Tagen ausgeprägter als nach 7 Tagen war. Folgerichtig wiesen die scheinoperierten Tiere das beste  $E_{es}/E_a$ -Verhältnis auf und die Tiere nach 7 Tagen das niedrigste – wobei diese Unterschiede aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Signifikanz erreichen und somit einen Trend darstellen.

	PAB für 7 Tage	PAB für 21 Tage	Scheinoperation	P
Stichprobe	n = 7	n = 5	n = 4	
Gewicht, g	360 ± 7	419 ± 24	413 ± 38	
<b>RV Druck-Volumen Messungen</b>				

Ees, mmHg/RVU	0,89 ± 0,26	1,69 ± 0,86	0,49 ± 0,12	0,011
Ea, mmHg/RVU	1,60 ± 0,30	2,57 ± 1,15	0,51 ± 0,09	0,002*
Ees/Ea	0,58 ± 0,24	0,65 ± 0,34	0,99 ± 0,26	0,100
EDV, RVU	189 ± 21	183 ± 55	159 ± 12	0,394
ESP, mmHg	48 ± 20	48 ± 15	19 ± 3	0,026*

**Tabelle 8** zeigt die Baseline-Charakteristika der Versuchstiere. \* *Der anschließende post-hoc Test (Games-Howell) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen einem Pulmonalarterienbanding nach 7 und 21 Tagen. PAB = Banding der Pulmonalarterien. RVU = Relative Volume Units.*

#### 4.2.1.1 Ausschlüsse

Von Insgesamt 24 getesteten Tieren mussten acht ausgeschlossen werden. Gründe hierfür waren Blutungen oder Perikardtamponaden während der Katheterisierung sowie messtechnische Probleme (verrauschte Signalspuren).

#### 4.2.2 Ergebnistabelle

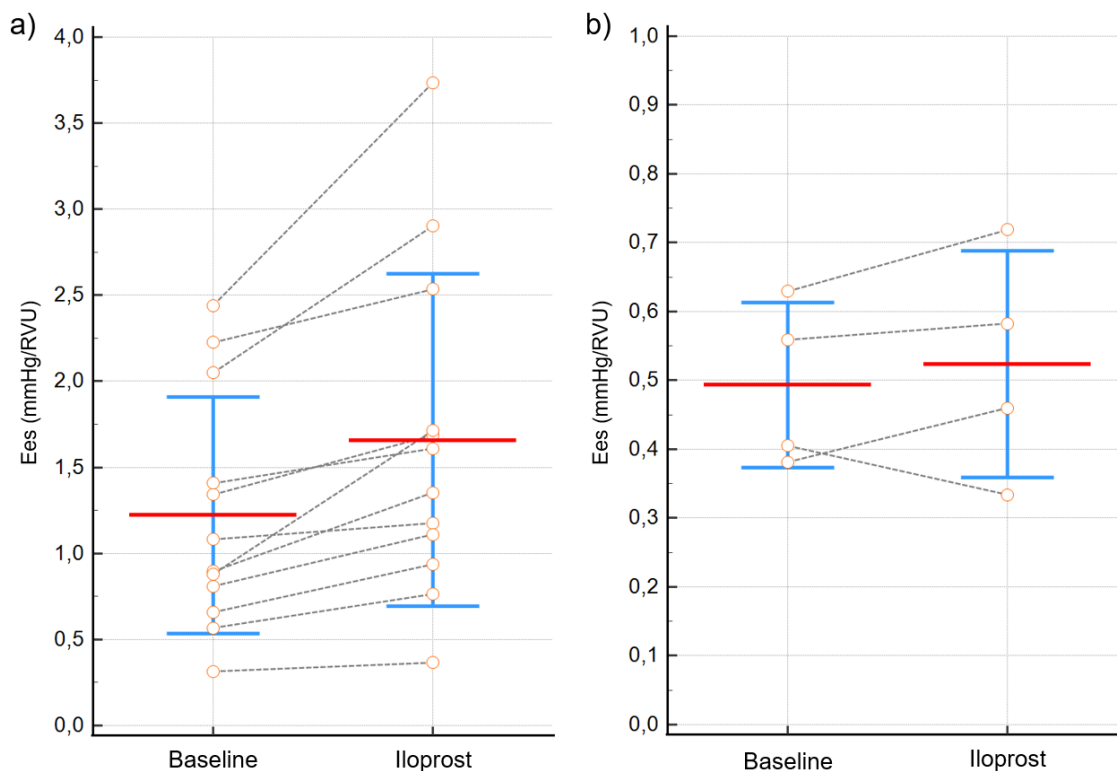
	PAB (n = 12)*	Sham (n = 4)	P
<b>Ees, mmHg/RVU</b>			
Baseline	1,22 ± 0,69	0,49 ± 0,12	0,058
Iloprost	1,66 ± 0,97	0,52 ± 0,16	0,038
P (Baseline vs. Iloprost)	0,002	0,471	
<b>Ea, mmHg/RVU</b>			
Baseline	2,00 ± 0,88	0,51 ± 0,09	0,005
Iloprost	1,95 ± 0,89	0,44 ± 0,11	0,005
P (Baseline vs. Iloprost)	0,145	0,053	
<b>Ees/Ea ratio</b>			
Baseline	0,61 ± 0,27	0,99 ± 0,26	0,032
Iloprost	0,85 ± 0,38	1,21 ± 0,35	0,113
P (Baseline vs. Iloprost)	<0,001	0,125	
<b>Stroke volume, RVU</b>			
Baseline	27 ± 14	38 ± 7	0,142
Iloprost	32 ± 13	47 ± 5	0,040
P (Baseline vs. Iloprost)	0,002	0,020	
<b>EDV, RVU</b>			
Baseline	187 ± 37	159 ± 12	0,174
Iloprost	188 ± 35	167 ± 13	0,269

P (Baseline vs. Iloprost)	0,704	0,263	
<b>ESV, RVU</b>			
Baseline	163 (149 – 175)	128 (117 – 142)	0,020
Iloprost	161 (145-180)	121 (119 – 138)	0,030
P (Baseline vs. Iloprost)	0,638	0,465	
<b>EF, %</b>			
Baseline	14,7 ± 6,0	24,7 ± 3,8	0,008
Iloprost	17,4 ± 6,2	29,8 ± 2,0	0,002
P (Baseline vs. Iloprost)	<0,001	0,013	
<b>CO RVU/min</b>			
Baseline	7724 ± 4443	11703 ± 2568	0,116
Iloprost	9018 ± 4437	14798 ± 2811	0,030
P (Baseline vs. Iloprost)	0,018	0,014	
<b>ESP, mmHg</b>			
Baseline	48,0 ± 17,3	19,1 ± 3,1	0,002
Iloprost	56,0 ± 18,5	20,4 ± 3,1	<0,001
P (Baseline vs. Iloprost)	0,043	0,383	
<b>HR, bpm</b>			
Baseline	277,5 (270,6 – 292,2)	289,4 (280,4 – 348,5)	0,170
Iloprost	266,5 (248,1 – 291,6)	298,7 (277,3 – 350,4)	0,058
P (Baseline vs. Iloprost)	0,182	0,465	

**Tabelle 9:** Ergebnisübersicht der Conductance-Katheter Messungen im Tiermodell vor und nach der intravenösen Verabreichung von Iloprost. \*PAB für 7 Tage n = 7, 21 Tage n = 5.

### 4.2.3 Ees

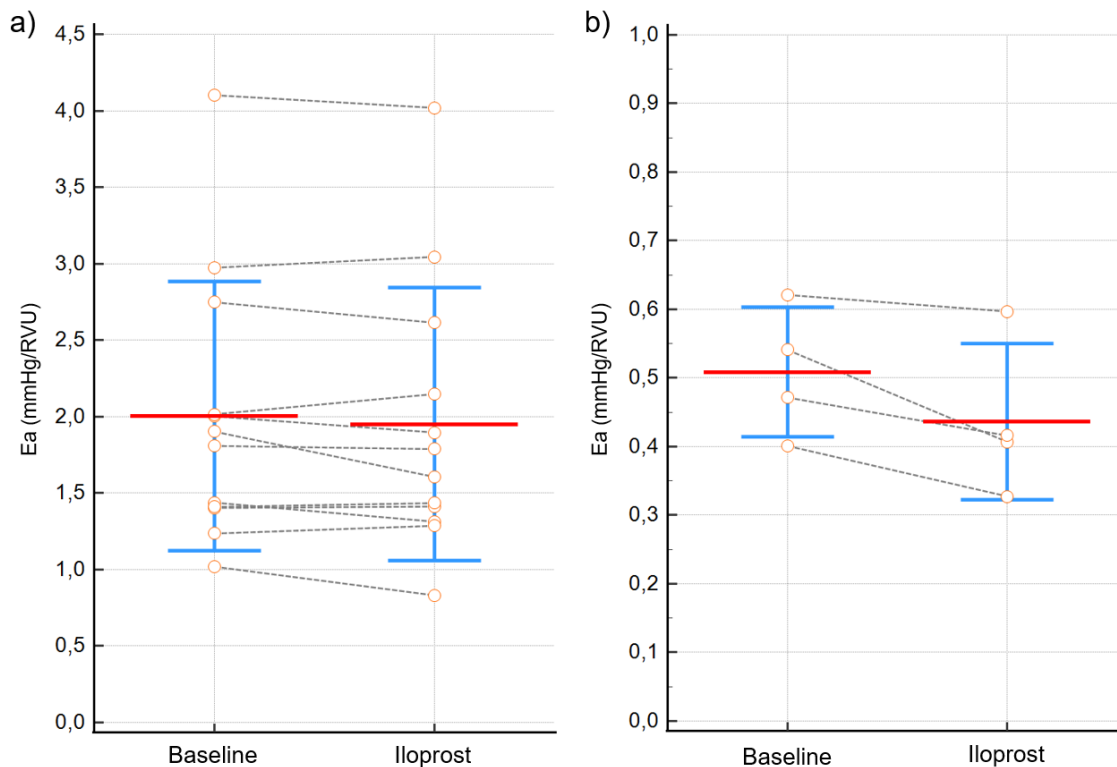
Die Infusion von Iloprost führte bei den Ratten mit PAB zu einer signifikanten Zunahme der Ees gegenüber der Baseline (Tabelle 9). Im Mittel entsprach dies einer Zunahme von 36 % ( $\pm 24$  %). Das PAB über 7 Tage unterschied sich diesbezüglich nicht signifikant von einem PAB über 21 Tage ( $42$  %  $\pm$  27 % vs.  $28$  %  $\pm$  18 %;  $P = 0,3302$ ). Bei den scheinoperierten Tieren zeigte sich keine signifikante Veränderung der Ees (Tabelle 9). Wie auch in der Baseline, war die Ees nach Infusion von Iloprost bei scheinoperierten Tieren signifikant niedriger als bei den Tieren mit PAB.



**Abbildung 25:** Einzelne Werte von Ees vor und nach der intravenösen Verabreichung von Iloprost in a) der PAB-Gruppe ( $p = 0,002$ ) und b) der Scheinoperations-Gruppe ( $p = 0,471$ ). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht  $\pm 1$  Standardabweichung.

### 4.2.4 Ea

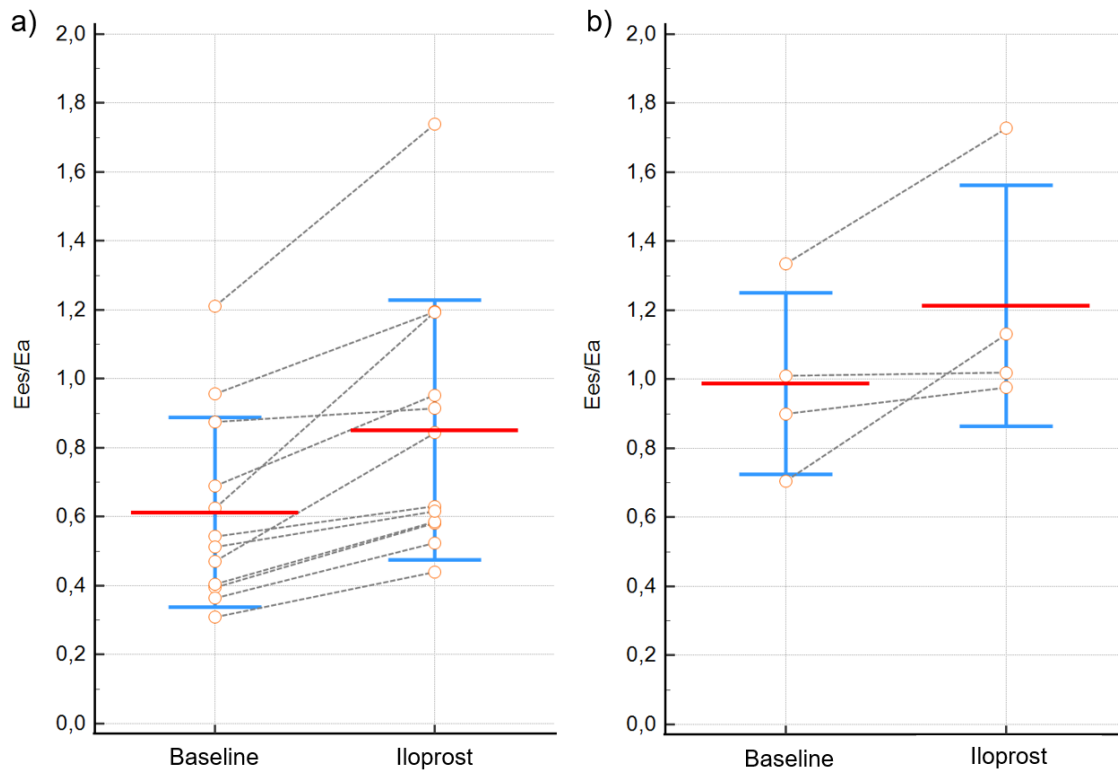
Erwartungsgemäß blieb die Ea bei den Tieren mit durch PAB fixierter Nachlast nach Infusion von Iloprost nahezu unverändert ( $2,00 \pm 0,88$  vs.  $1,95 \pm 0,89$ ,  $p = 0,145$ ). Bei gleichzeitig zunehmender Kontraktilität führte dies zu einer signifikanten Zunahme des endsystolischen Druckes ( $48,0 \pm 17,3$  vs.  $56,0 \pm 18,5$ ,  $p = 0,043$ ). Bei den scheinoperierten Tieren zeigte sich ein Trend zu einem leichten Abfall der Ea, der aufgrund der kleinen Stichprobe knapp statistische Signifikanz verfehlt ( $0,51 \pm 0,09$  vs.  $0,44 \pm 0,11$ ,  $p = 0,053$ ).



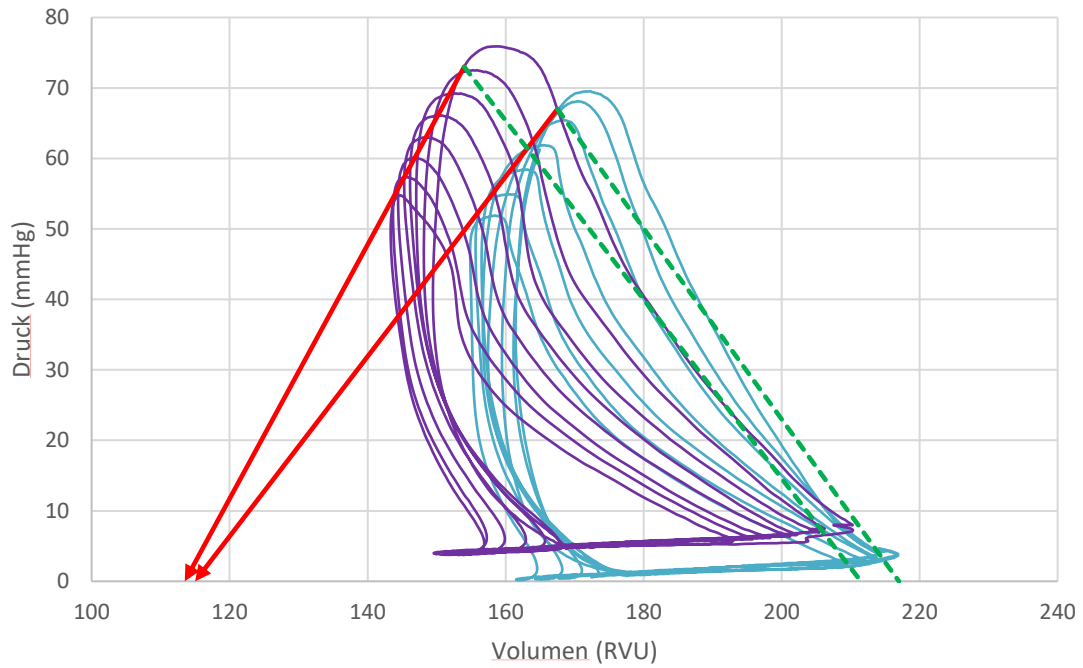
**Abbildung 26:** Einzelne Werte von Ea vor und nach der intravenösen Verabreichung von Iloprost in a) der PAB-Gruppe ( $p = 0,145$ ) und b) der Scheinoperations-Gruppe ( $p = 0,053$ ). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht  $\pm 1$  Standardabweichung.

#### 4.2.5 Ees/Ea

Durch die Zunahme der Ees bei konstanter Ea führte die Infusion von Iloprost bei Tieren mit PAB zu einem signifikanten Anstieg des Ees/Ea-Verhältnisses gegenüber der Baseline ( $0,61 \pm 0,27$  vs.  $0,85 \pm 0,38$ ;  $p < 0,001$ ). Im Mittel entsprach dies einer Zunahme von  $41 \% \pm 25 \%$ . Das PAB über 7 Tage unterschied sich diesbezüglich nicht signifikant von einem PAB über 21 Tage ( $48 \% \pm 30 \%$  vs.  $32 \% \pm 13 \%$ ;  $P = 0,2943$ ). Nach Scheinoperation zeigte die Infusion von Iloprost keinen signifikanten Effekt auf das Ees/Ea-Verhältnis. Als Ausdruck des verbesserten RV-PA Couplings bzw. der verbesserten Kontraktilität zeigte sich bei den Tieren mit PAB eine signifikante Zunahme der EF ( $14,7 \pm 6,0$  vs.  $17,4 \pm 6,2$ ;  $p < 0,001$ ), des Schlagvolumens ( $27 \pm 14$  vs.  $32 \pm 13$ ;  $p = 0,002$ ) und des CO ( $7724 \pm 4443$  vs.  $9018 \pm 4437$ ,  $p = 0,018$ ) bei tendenziell eher fallender Herzfrequenz ( $277,5 [270,6 - 292,2]$  vs.  $266,5 [248,1 - 291,6]$ ;  $p = 0,182$ ). Auch die scheinoperierten Tiere zeigten ein solches Verhalten. Anders als in den klinischen Versuchen zeigte sich bei durch PAB fixierter Nachlast keine signifikante Abnahme des endsystolischen oder enddiastolischen Volumens.



**Abbildung 27:** Einzelne Werte von Ees /Ea vor und nach der intravenösen Verabreichung von Iloprost in a) der PAB-Gruppe ( $p < 0,001$ ) und b) der Scheinoperations-Gruppe ( $p = 0,125$ ). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht  $\pm 1$  Standardabweichung.



**Abbildung 28:** Exemplarische Messungen für den Effekt von Iloprost auf Ees, Ea und Ees/Ea bei Tieren mit PAB (Baseline = blau, Iloprost = Violett). Die gestrichelte grüne Linie entspricht Ea, der rote Pfeil entspricht der Ees gemessen durch Vorlastreduktion.

## 5 Diskussion

In dieser Arbeit konnten Akuteffekte von PH-spezifischen Therapien auf das RV-PA Coupling nachgewiesen werden. Es konnte sowohl im klinischen als auch im Tierexperimentellen Setting gezeigt werden, dass Iloprost die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion und das Herzzeitvolumen bei Patienten mit PAH durch eine Kombination aus verringerter Nachlast und erhöhter RV-Kontraktilität akut erhöht, während nicht-prostanoide Interventionen zu einer gleichzeitigen Abnahme der Nachlast und Kontraktilität führen und keinen signifikanten Einfluss auf das RV-PA Coupling und Herzzeitvolumen nehmen. Auch konnte als Akuteffekt der Inhalation von Iloprost eine Verbesserung der diastolischen Funktion gezeigt werden.

### 5.1 Iloprost

Obwohl die rechtsventrikuläre Funktion - darstellbar durch das RV-PA Coupling - die Hauptdeterminate von Symptomatik und Prognose bei pulmonaler arterieller Hypertonie ist, haben nur sehr wenige Studien bisher untersucht, ob zugelassene PAH-Medikamente direkt die lastunabhängige RV-Kontraktilität und somit das RV-PA Coupling beeinflussen. Insbesondere existiert in der Literatur bezüglich einer möglichen inotropen Wirkung von Prostazyklinen - die ein wichtiger Faktor im klinischen Management von Patienten mit PAH sein könnten - kein einheitliches Bild. Tiermodelle und In-vitro-Myokardgewebepräparate zeigten entweder keinen Einfluss auf die Kontraktilität (Wauthy et al. 2003; Holmboe et al. 2017; Kerbaul et al. 2007; Axelgaard et al. 2017), eine reduzierte Kontraktilität (Rex et al. 2008; Vanderpool et al. 2017) oder häufiger eine Kontraktilitätssteigerung (Metsä-Ketelä 1981; Fassina et al. 1983; Kemming et al. 2005; Holmboe et al. 2013; Zeineh et al. 2014; Pavlović et al. 1995).

Nur einige dieser Tiermodelle haben die ventrikuläre Funktion mittels der Analyse von PV-Loops im Hinblick auf das Ees/Ea-Verhältnis untersucht und sind somit vergleichbar. Zeineh et al. konnten mittels PV-Loops ebenfalls eine Steigerung der Kontraktilität des rechten Ventrikels der Ratte durch Iloprost messen (Zeineh et al. 2014). Diese Arbeit ist insofern beachtenswert, da mit der gleichen Messtechnik wie in dieser Arbeit ähnliche Daten erhoben wurden. Mittels Monocrotalin wurde eine PAH und RV-Hypertrophie bei den Versuchstieren erzeugt. In der Druck-Volumen Katheterisierung konnte ebenfalls eine Steigerung der Ees gemessen werden, welche zusammen mit einer Reduktion von Ea zu einer Verbesserung des RV-PA Couplings führte. Es konnte jedoch keine akute Verbesserung des Herzminutenvolumens oder eine Änderung der Herzfrequenz beobachtet werden. Des Weiteren konnten Zeineh et al. eine dosisabhängige Steigerung

der cAMP-Konzentration in den Kardiomyozyten der Versuchstiere durch Iloprost zeigen und lieferten damit auch einen möglichen molekularen Mechanismus für die Steigerung der Kontraktilität. Die Expression von Prostazyklinrezeptoren im Myokard wurde bereits gezeigt (Nakagawa et al. 1994). Kemmig et al. untersuchten den Effekt von inhalativem Iloprost und Epoprostenol auf die RV und LV-Funktion bei gesunden Schweinen ohne pulmonale Hypertonie oder RV-Hypertrophie (Kemming et al. 2005). Wie auch in dieser Arbeit konnte eine Verbesserung der RV-EF, Reduktion des enddiastolischen Volumens gezeigt werden. Weiterhin konnte eine deutliche Steigerung der linksventrikulären Kontraktilität (LV-Ees) gezeigt werden. Die Inhalation von Iloprost und i.v.-Epoprostenol führten zu denselben Effekten. Beachtenswert ist, dass auch die scheinoperierten Tiere in dieser Arbeit eine Verbesserung des Schlagvolumens, der RV-EF und des Herzzeitvolumens zeigten. Drei von vier Tieren zeigten zudem einen Anstieg der LV-Ees. In einem Hundemodell mit mittels PAB induziertem akuten Rechtsherzversagen zeigten Kerbaul et al. ein verbessertes Ees/Ea-Verhältnis als Reaktion auf intravenöses Epoprostenol, was hauptsächlich auf seine pulmonal-vasodilatatorische Wirkung zurückgeführt wurde (Kerbaul et al. 2007). Dennoch stieg auch in dieser Studie Ees im Vergleich zur Baseline nach Induktion des Rechtsherzversagens leicht an ( $0,54 \pm 0,02$  vs.  $0,63 \pm 0,10$  mmHg/ml). Anzumerken ist, dass in dieser Arbeit ausschließlich eine Singlebeat Methode zur Berechnung von Ees angewendet wurde und die Volumetrie über eine relative Änderung des Flusses in der Pulmonalarterie berechnet wurde. Axelgaard et al. untersuchten die Auswirkungen der chronischen Infusion von Treprostinil bei PAB-Ratten (Axelgaard et al. 2017). Die Autoren zeigten, dass eine mittel- und hochdosierte Behandlung mit Treprostinil über 6 Wochen die RV-Funktion weder bei kompensierter noch bei dekomensierter Rechtsherzinsuffizienz verbesserte. Obwohl das verwendete Tiermodell dem in dieser Arbeit verwendeten ähnelt, ist ein wichtiger Unterschied zu dieser Arbeit, dass die chronische Wirkung von Prostanoiden auf die RV-Funktion bei PAB-Ratten untersucht wurde und nicht der Akuteffekt. Im Kontrast zu den zuvor genannten Untersuchungen zeigten Rex et al. bei Schweinen mit durch hypoxische Vasokonstriktion akut induzierter pulmonaler Hypertonie eine globale Verbesserung der globalen Hämodynamik durch die Inhalation von Iloprost, welche primär der pulmonalen Vasodilatation und Wiederherstellung der linksventrikulären Vorlast zugeschrieben wurde (Rex et al. 2008). Die Reduktion der Ea war in dieser Arbeit von einem gleichzeitigen Abfall der rechtsventrikulären Kontraktilität (Ees) begleitet, weshalb das Coupling unverändert blieb. Es ist jedoch fraglich, inwiefern die akute durch Hypoxie induzierte pulmonale Hypertonie repräsentativ für klinische Fälle ist, bei denen chronische Veränderungen der Lungenstrombahn und des rechten Ventrikels vorliegen.

Generell gibt es bisher keine Studie, die den Effekt einer Prostazyklintherapie auf die lastunabhängige Kontraktilität mittels in Echtzeit aufgezeichneten PV-Loops im klinischen Setting untersucht hat. Diverse klinische Studien haben jedoch gezeigt, dass Prostazyklin und seine Analoga das Herzzeitvolumen und die Leistungsfähigkeit von Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbessern (Olschewski et al. 2002; Olschewski et al. 2010; McLaughlin et al. 2006; Gall et al. 2016). Eine dieser klinischen Studien konnte sogar zeigen, dass inhalatives Iloprost bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie das Herzzeitvolumen stärker erhöht als inhalatives NO (Hoeper et al. 2000). Diese Beobachtung entspricht auch den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit. Montalescot et al. untersuchten den Effekt von i.v.-Prostanoiden bei Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie als Folge einer Linksherzinsuffizienz und konnten einen inotropen Effekt im Sinne einer gesteigerten Kontraktionsgeschwindigkeit des linken Ventrikels messen (Montalescot et al. 1998). Allen genannten klinischen Studien ist jedoch gemeinsam, dass keine genaue Aussage darüber getroffen werden kann, ob die verbesserte RV-Funktion (und somit das RV-PA Coupling) alleine durch eine Senkung der Nachlast oder tatsächlich auch durch eine Änderung der lastunabhängigen Kontraktilität entsteht. Eine einzige Studie hat bisher das Ees/Ea-Verhältnis bei der Therapie mit Prostanoiden im klinischen Setting dezidiert untersucht: Vanderpool et al. konnten zeigen, dass nach dreimonatiger Therapie mit Treprostinil eine nachhaltige Reduktion der Nachlast (Ea) bei gleichzeitig verringerter Kontraktilität eintritt (Vanderpool et al. 2017). Das RV-PA Coupling insgesamt blieb unberührt. Jedoch konnte, wie auch in der vorliegenden Arbeit, eine Abnahme ventrikulärer Volumina und der diastolischen Steifigkeit (Eed) gezeigt werden. Es ist anzumerken, dass die PV-Loops in der genannten Arbeit nicht in Echtzeit aufgezeichnet wurden, sondern im Nachhinein aus MRT-Volumendaten und Drücken aus einer Rechtsherzkatheteruntersuchung konstruiert wurden. Auch wurde hier ein Langzeiteffekt beobachtet, während die vorliegende Arbeit einen Akuteffekt beschreibt.

Aus der bisher veröffentlichten Literatur und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergibt sich, dass einige Unterscheidungen getroffen werden müssen, welche die unterschiedlichen Ergebnisse zum Teil erklären könnten:

Im Tierversuch ist es wahrscheinlich, dass die Wahl des Tiermodells bzw. die Weise wie eine pulmonale Hypertension und Rechtsherzbelastung erzeugt wurde, eine Rolle spielt. Es könnte einen Unterschied machen, ob das Prostanoid auf ein chronisch belastetes und umgebautes Myokard (Holmboe et al. 2013; Zeineh et al. 2014) trifft oder nur auf ein für kurze Zeit belastetes (Rex et al. 2008; Kerbaul et al. 2007). Auch könnte eine inotrope Wirkung auf das RV-Myokard durch eine Senkung der RV-Nachlast maskiert werden. Sicherlich ist hier die genaue Messung der Ees und Ea weniger „fehleranfällig“

als die alleinige Beurteilung von lastabhängigen Parametern. Um den durch eine Änderung der Nachlast entstehenden Fehler möglichst gering zu halten, wurde in dem Tiermodell der vorliegenden Arbeit die Nachlast durch das Banding der Pulmonalarterie fixiert. Dennoch könnte die gesteigerte RV-Kontraktilität auch in diesem Modell zum Teil durch eine Zunahme der sympathischen Aktivität durch die systemische Wirkung von intravenösem Iloprost verursacht sein. Eine Zunahme der sympathischen Aktivität sollte sich jedoch auch in einer Zunahme der Herzfrequenz äußern, die sowohl im Tiermodell als auch in der klinischen Untersuchung nicht beobachtet wurde. Jedoch kann ein systemischer Effekt des Iloprost auf die in dieser Arbeit gemessenen direkten inotropen Effekte nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Unterschied könnte in den verabreichten Prostazyklin-Analoga und deren Weg der Verabreichung liegen. Die Wirkung der verschiedenen Prostazyklinderivate ist möglicherweise nicht identisch, da die einzelnen Substanzen jeweils unterschiedliche Affinitäten zu den verschiedenen bekannten Prostazyklinrezeptoren aufweisen (Lang und Gaine 2015). Auch könnte sich die inhalative Verabreichung von der i.v.-Verabreichung unterscheiden, jedoch erscheinen bis zu 76 % einer einzelnen inhalierten Dosis Iloprost für mindestens 20 Minuten auch systemisch intravaskulär (Olschewski et al. 2003; Schermuly et al. 2006). Somit sind auch die identischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich einer positiven inotropen Wirkung in der klinischen Studie (inhalatives Iloprost) und im Tiermodell (i.v.-Iloprost) erklärbar.

Weiterhin ist es möglich, dass der Akuteffekt unmittelbar nach Verabreichung nicht dem messbaren Effekt nach mehrmonatiger Therapie entspricht. So wäre es denkbar, dass der rechte Ventrikel sich über eine langanhaltende Nachlastsenkung ökonomisiert und die Kontraktilität reduziert, um das Ees/Ea-Verhältnis mit niedrigerem Energieeinsatz aufrecht zu erhalten. Eine solche Ökonomisierung wurde bereits postuliert (Vanderpool et al. 2017; Rex et al. 2008) und auch die im Rahmen dieser Arbeit gemessenen Effekte der Wirkung von NO und Riociguat deuten auf einen solchen Mechanismus hin. Der positiv-inotrope Effekt von Prostanoiden könnte möglicherweise begrenzt auf die initiale Anflutung des Medikamentes sein und dann abnehmen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Pharmakokinetik bedingt durch die inhalative Verabreichung liegen, da die Serumhalbwertszeit von Iloprost viel kürzer ist als die Halbwertszeit der pulmonalen vasodilatatorischen Wirkung (Olschewski et al. 2003). Das heißt, dass das Medikament eine verlängerte lokale Vasodilatation hervorruft, die nicht durch die Serumspiegel erklärbar ist. Der inotrope Effekt hingegen könnte einen Zusammenhang mit der Bioverfügbarkeit (dem Prozentsatz an vernebeltem Iloprost, der intravaskulär erscheint) haben.

Über die zeitliche Dimension der Kontraktilitätssteigerung kann mittels der in dieser Arbeit gemessenen Daten keine Aussage getroffen werden. Studien, welche die Kontraktilität zu mehreren Zeitpunkten nach Inhalation erfassen und gleichzeitig Daten zur Pharmakokinetik erheben, sollten diese Frage jedoch beantworten können.

## 5.2 Inhalatives NO und Riociguat

Die Daten dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die Inhalation von NO bei pulmonaler arterieller Hypertonie keinen Einfluss auf das RV-PA Coupling hat. Während durch die pulmonale Vasodilatation die Nachlast deutlich abfällt, findet sich keine signifikante Änderung der Kontraktilität. Der identische Effekt wurde für Riociguat gezeigt.

Während der Inhalation von NO konnte der Effekt einer Senkung der Nachlast durch eine Erweiterung des Gefäßquerschnittes der pulmonalen Strombahn mittels der angewandten Methodik eindeutig gezeigt werden. Die arterielle Elastance und der endsystolische Druck wurden bei allen Patienten deutlich gesenkt. Der physiologische Mechanismus zur Kompensation der erhöhten Nachlast bei pulmonaler arterieller Hypertonie ist eine Steigerung der Kontraktilität, um das RV-PA Coupling aufrecht zu erhalten. Erst wenn dieser Mechanismus erschöpft ist, setzt eine zunehmende Entkopplung von Kontraktilität und Nachlast ein. Die Daten dieser Arbeit legen als akuten Effekt einer Nachlastsenkung mit inhalativem NO eine teilweise Umkehr dieses Mechanismus nahe. Das heißt, dass bei sinkender Nachlast die Kontraktilität ebenfalls sinkt, um das RV-PA Coupling mit niedrigerem Energieeinsatz aufrecht zu erhalten (alle acht Patienten zeigten eine deutliche Abnahme der Ees). Dies entspricht den Beobachtungen von Wauthy et al. die den gleichen Effekt an Ferkeln mit Shunt-induzierter pulmonaler arterieller Hypertonie zeigen konnten (Wauthy et al. 2003). Es ist jedoch anzumerken, dass drei der acht Patienten sogar ein verbessertes Coupling unter Inhalation von NO zeigen. In diesen Fällen fiel die Reduktion der Kontraktilität geringer aus als die der Nachlast. Ein Erklärungsansatz wäre hier, dass der chronisch belastete und an diese Belastung angepasste rechte Ventrikel sich auf diesem Wege „ökonomisiert“ und das Bestreben hat, das Coupling nicht nur aufrechtzuerhalten, sondern weiter in den optimalen Bereich zu verschieben. Eine Verbesserung des RV-PA Couplings während einer Vasoreagibilitätstestung bei einer Patientin mit pulmonaler arterieller Hypertonie wurde auch von Tello et al. mittels Multi-Beat-Messungen gezeigt (Tello et al. 2019a). Es zeigt sich, dass diese Arbeit lediglich eine Senkung der Nachlast durch inhalatives NO sicher demonstrieren kann. Ob daraus jedoch eine Verbesserung des Couplings resultiert, kann nicht sicher beantwortet werden.

Nach der Einnahme von Riociguat konnte im Rahmen dieser Studie eine signifikante Senkung der arteriellen Elastance als Ausdruck einer effektiven Nachlastsenkung durch das Medikament gezeigt werden. Dementsprechend fiel auch der endsystolische Druck in Folge der Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstands ab. Wie auch bei inhalativem NO zeigte sich bei allen Patienten eine Abnahme der endsystolischen Elastance. Erwartungsgemäß blieb das Ees/Ea-Verhältnis erhalten.

### 5.3 Bedeutung dieser Studie

Dies ist die erste Arbeit, welche akute Effekte von PH-spezifischen Therapien auf das RV-PA Coupling in einem klinischen Setting und mit Goldstandard-Messtechnologie zeigen konnte. Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis einer kombinierten pulmonalvaskulären und RV-inotropen Wirkung von Iloprost, die sowohl im klinischen Setting als auch im Tierexperiment gezeigt werden konnte. Die medikamentöse Stimulation des NO-cGMP-Signalwegs hingegen zeigte neben einer pulmonal vasodilatatorischen Wirkung keinen solchen Effekt. Dies impliziert, dass beide pharmakologische Ansätze bei ähnlichen pulmonal vasodilatatorischen Eigenschaften unterschiedliche Wirkungen auf den rechten Ventrikel haben. Dementsprechend zeigte die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion und das Herzzeitvolumen ein stärkeres Ansprechen auf inhalatives Iloprost als auf NO oder Riociguat unter den Bedingungen der pulmonalen Hypertonie. Der in dieser Arbeit gezeigte Akuteffekt auf die rechtsventrikuläre Kontraktilität muss jedoch nicht zwingend zu klinischen Langzeiteffekten führen. Diese Arbeit kann jedoch Grundlage für größer angelegte klinische Studien sein, welche dieser Frage nachgehen. Bemerkenswerterweise wurde der inotrope Effekt von Iloprost auch bei Patienten beobachtet, die bereits mit einer pulmonal vasoaktiven Therapie behandelt waren.

Des Weiteren konnte diese Arbeit zeigen, dass der Nachweis von Reaktion des RV-PA Couplings auf pharmakologische Interventionen mittels der gewählten Methodik prinzipiell gelingen kann. Die Messung des RV-PA Couplings könnte somit als Baustein von Studien, die die Wirkmechanismen spezifischer Therapien bei PAH untersuchen zu einem besseren Verständnis der beobachteten klinischen Wirkung führen.

### 5.4 Limitationen

Die vorliegende Studie ist limitiert durch die kleine Anzahl der untersuchten Patienten. Dies betrifft vor allem die Gruppe der Patienten mit inhalativem NO oder Riociguat. Die pulmonalarterielle Hypertonie ist jedoch eine seltene Erkrankung und die verwendete

Messtechnik ist invasiv und sehr aufwändig, was es schwierig macht, die Studie mit deutlich größerer Patientenzahl zu wiederholen. Auch wurden keine pharmakokinetischen Daten erhoben, weshalb eventuelle dosisabhängige Effekte nicht erfasst werden können. Da die Studie jedoch bereits zugelassene Medikamente mit einer vorgeschriebenen Dosierung untersucht, verbieten sich selbstverständlich Abweichungen davon aus Gründen der Patientensicherheit.

Weiterhin kann keine Aussage über die zeitliche Dimension des Effektes getroffen werden. Es kann daher nur ein Akuteffekt beschrieben werden und die gesteigerte Kontraktilität durch die Inhalation von Iloprost könnte auf diesen beschränkt sein. Auch ist unklar, ob dem gezeigten Akuteffekt eine klinische Konsequenz entspringt. Dies müsste in größer angelegten klinischen Studien mit definierten Endpunkten gezeigt werden.

Für die Bestimmung von Ees wurden unterschiedliche Methoden verwendet. So wurde bei einigen Patienten zur Reduktion der Vorlast das Valsalva-Manöver verwendet und nicht der Goldstandard der Ballonokklusion der vena cava inferior. Das Valsalva-Manöver als Alternative zur VCI-Okklusion wurde jedoch bereits validiert (Tedford et al. 2013). Um diese Methode jedoch nochmals „abzusichern“, wurden die Patienten mit Valsalva-Manöver nochmals mittels der Singlebeat-Methode analysiert. Eine gute Korrelation der Multi- und Single-Beat Methodik wurde jedoch gezeigt (Inuzuka et al. 2018; Richter et al. 2020). Auch in den Daten dieser Arbeit zeigte sich eine gute Korrelation zwischen Singlebeat- und Multibeatdaten.

Grundsätzlich ist die Übertragbarkeit von Tiermodellen auf den Patienten nur eingeschränkt möglich. Insbesondere entspricht die durch das PAB akut induzierter Rechtsherzbelastung nicht dem klinischen Bild einer PAH als chronische Erkrankung mit entsprechenden Veränderungen am Myokard, Gefäßsystem und abhängigen Organen. Das Tiermodell wurde jedoch gewählt, da es ermöglicht, die gefäßerweiternde Wirkung von Iloprost auf das Lungengefäßsystem durch Fixierung der Nachlast zu egalisieren. So können die Effekte des Medikamentes isoliert auf den rechten Ventrikel beurteilt werden. Trotz den Limitationen des Modells konnte beobachtet werden, dass das Banding der Pulmonalarterie hinsichtlich der Coupling-Parameter zu der gleichen Konstellation führt, wie sie bei chronischem Rechtsherzversagen zu beobachten ist: Das Banding führte zu einem Anstieg der Kontraktilität gegenüber den scheinoperierten Tieren. Die Kontraktilität versucht sich der akut gestiegenen Nachlast also anzupassen. Jedoch zeigten die PAB-Tiere trotzdem ein gegenüber den scheinoperierten Tieren deutlich niedrigeres Ees/Ea-Verhältnis. Obwohl die Kontraktilität steigt, kann die Nachlast nicht vollständig kompensiert werden und das RV-PA Coupling verschlechtert sich.

Es wurden verschiedene Wege der Applikation von Iloprost im Tiermodell und in der klinischen Studie verwendet. Pharmakokinetische Daten zeigen jedoch, dass bis zu 76 % einer inhalierten Iloprostdosis auch in der systemischen Zirkulation erscheint (Olschewski et al. 2003).

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund** - Die rechtsventrikuläre Funktion - darstellbar durch das RV-PA Coupling - ist die Hauptdeterminante von Symptomatik und Prognose bei pulmonalarterieller Hypertonie (Vonk-Noordegraaf et al. 2013). Die zur Behandlung einer pulmonalarteriellen Hypertonie eingesetzten Medikamente bewirken durch eine pulmonale Vasodilatation hauptsächlich eine Abnahme der rechtsventrikulären Nachlast und senken den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP), jedoch wird insbesondere bei Prostazyklinen auch eine positive inotrope Wirkung auf den rechten Ventrikel immer wieder vermutet (Montalescot et al. 1998; Kemming et al. 2005; Fassina et al. 1983). Da der rechte Ventrikel sich im Verlauf der Krankheit durch zunehmende Kontraktilität (Ees) der steigenden Nachlast (Ea) anpasst (Naeije und Manes 2014), könnte eine medikamenteninduzierte Abnahme der Nachlast von einer scheinbar paradoxen Abnahme der Kontraktilität begleitet sein, was zu einem erhaltenen RV-PA Coupling führen würde (Kerbaul et al. 2007; Vanderpool et al. 2017). Bei einer parallelen Steigerung der intrinsischen Kontraktilität hingegen, müsste eine Verbesserung des RV-PA Couplings messbar sein.

**Methoden** – Diese Arbeit untersucht daher die akute Wirkung des Prostazyklinanalogs Iloprost auf die intrinsische rechtsventrikuläre Kontraktilität basierend auf invasiv, mittels Conductance-Katheter gemessenen PV-Loops. Inhalatives Iloprost (2,5 µg) wurde mit inhalativem Stickstoffmonoxid (NO, 10 ppm) oder oral verabreichtem Riociguat (1 mg) bei Patienten mit PAH (n = 19, 8 bzw. 5) verglichen. Die PV-Loops wurden unmittelbar vor und nach der Einnahme aufgezeichnet, wobei der Zeitpunkt der Messung nach Intervention nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten gewählt wurde. Belastungsunabhängige Kontraktilität (Ees) und Nachlast (Ea) wurden entweder mit der Multibeatmethode mit Vorlastreduktion durch Ballonokklusion der unteren Hohlvene oder bei Patienten, die diesem Verfahren nicht zustimmten, mit dem Valsalva-Manöver und ergänzender Singlebeat-Analyse bestimmt. Aufgrund der Stimulation desselben zellulären Signalweges (NO-sGC-cGMP-Signalweg) wurden die Riociguat- und NO-Patienten als eine Gruppe analysiert. Zur Bestätigung unter standardisierten Bedingungen wurde die Wirkung von Iloprost im Tiermodell bei zwölf Ratten mit Banding der Pulmonalarterie und vier scheinoperierten Tieren untersucht. Die PV-Loops wurden hier vor und zehn Minuten nach der kontinuierlichen intravenösen Infusion von Iloprost 100 ng/kg/min aufgezeichnet und mittels der Multibeat Methode ausgewertet.

**Ergebnisse** – Die Iloprost und NO/Riociguat Gruppe zeigten sich hinsichtlich der Ausgangsparameter vergleichbar und unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters ( $59 \pm 14$  vs.  $57 \pm 14$  Jahre), der Distanz im 6-Minuten Gehstest ( $366 \pm 125$  vs.  $417$

$\pm 100\text{m}$ ), dem mPAP ( $44 \pm 12$  vs.  $40 \pm 11$  mmHg), dem PVR ( $583 \pm 249$  vs.  $481 \pm 224$  dyn·s/cm<sup>5</sup>) und der Verteilung innerhalb der funktionellen WHO-Klassen (1, 8 und 10 Patienten vs. 0, 5 und 8 Patienten in den Klassen I, II bzw. III). Sowohl in der Iloprost als auch in der NO/Riociguat Gruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme von Ea gegenüber der Baseline (Iloprost:  $0,66$  [ $0,41$ – $0,86$ ] auf  $0,54$  [ $0,34$ – $0,75$ ] mmHg/ml; NO/Riociguat  $0,56$  [ $0,48$ – $1,33$ ] auf  $0,48$  [ $0,36$ – $1,11$ ]). In der Iloprost Gruppe kam es zu einer Zunahme von Ees ( $0,56$  [ $0,40$ – $0,79$ ] auf  $0,63$  [ $0,53$ – $0,90$ ] mmHg/ml), während es in der NO/Riociguat-Gruppe zu einer Abnahme der Ees kam ( $0,70$  [ $0,51$ – $1,04$ ] auf  $0,59$  [ $0,45$ – $0,74$ ] mmHg/ml). Als Konsequenz verbesserte sich das Ees/Ea-Verhältnis in der Iloprost Gruppe ( $0,93 \pm 0,44$  auf  $1,46 \pm 0,70$ ), während es in der NO/Riociguat Gruppe annähernd konstant blieb. Beide Gruppen zeigten eine Abnahme des rechtsventrikulären Volumens bei gleichzeitig zunehmender Ejektionsfraktion. Jedoch erhöhte nur die Inhalation von Iloprost das Schlag- und Herzzeitvolumen signifikant. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Riociguat und NO Untergruppe.

Im Tiermodell führte sowohl das Banding der Pulmonalarterie für sieben Tage ( $n = 7$ ) als auch das für 21 Tage ( $n = 5$ ) gegenüber den scheinoperierten Tieren zu einem deutlichen Anstieg der Ees ( $0,49 \pm 0,12$  auf  $1,22 \pm 0,69$  mmHg/ml) und Ea ( $0,51 \pm 0,09$  auf  $2,00 \pm 0,88$  mmHg/ml). Das Ees/Ea-Verhältnis verringerte sich durch das PAB deutlich ( $0,99 \pm 0,26$  auf  $0,61 \pm 0,27$ ). Die intravenöse Infusion von Iloprost führte bei den PAB-Ratten zu einem signifikanten Anstieg der Ees ( $1,22 \pm 0,69$  auf  $1,66 \pm 0,97$  mmHg/ml), während Ea sich nicht signifikant veränderte (Nachlast fixiert durch PAB). Infolgedessen kam es zu einem verbesserten Ees/Ea-Verhältnis ( $0,61 \pm 0,27$  auf  $0,85 \pm 0,38$ ), einem Anstieg der EF ( $14,7 \pm 6,0$  auf  $17,4 \pm 6,2$  %), des Schlagvolumens ( $27 \pm 14$  auf  $32 \pm 13$  RVU) und Herzzeitvolumens ( $7724 \pm 4443$  auf  $9018 \pm 4437$  RVU/min). Bei den scheinoperierten Tieren kam es zu keiner signifikanten Änderung der Ees.

**Schlussfolgerungen** – In dieser Arbeit konnten akute Effekte von PH-spezifischen medikamentösen Therapien auf das RV-PA Coupling gezeigt werden. Insbesondere konnte eine kombinierte pulmonalvaskuläre und RV-inotrope Akutwirkung von Iloprost, sowohl im klinischen Setting als auch im Tierexperiment gezeigt werden. Die medikamentöse Stimulation des NO-cGMP-Signalweges hingegen zeigte neben einer pulmonal vasodilatatorischen Wirkung keinen solchen Effekt. Dies impliziert, dass beide pharmakologische Ansätze bei ähnlichen pulmonal vasodilatatorischen Eigenschaften unterschiedliche Wirkungen auf den rechten Ventrikel haben. Dementsprechend zeigte die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion und das Herzzeitvolumen ein stärkeres Ansprechen auf inhalatives Iloprost als auf NO oder Riociguat unter den Bedingungen der pulmonalen

Hypertonie. Ob dem gezeigten Akuteffekt eine klinische Relevanz entspringt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

## 7 Abstract

**Background** – Right ventricular function - represented by RV-PA coupling - is the main determinant of symptoms and prognosis in pulmonary arterial hypertension (Vonk-Noordgraaf et al. 2013). Pharmacological therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension mainly act via pulmonary vasodilatation causing a decrease in right ventricular afterload and mean pulmonary arterial pressure (mPAP). However, a positive inotropic effect on the right ventricle, particularly in the case of prostacyclins, was repeatedly suspected (Montalescot et al. 1998; Kemming et al. 2005; Fassina et al. 1983). Over the course of the disease the right ventricle adapts to increased afterload ( $E_a$ ) by increasing contractility ( $E_{es}$ ) (Naeije und Manes 2014). A drug-induced decrease in afterload might therefore be accompanied by paradoxical decrease in contractility, resulting in conserved RV-PA coupling (Kerbaul et al. 2007; Vanderpool et al. 2017). With a parallel increasing intrinsic contractility by prostacyclins, on the other hand, an improvement in RV-PA coupling should be measurable.

**Methods** - Therefore, this study investigates the acute effect of the prostacyclin analogue iloprost on the intrinsic right ventricular contractility based on invasive PV loops measured with a conductance catheter. Inhaled iloprost (2.5  $\mu\text{g}$ ) was compared to inhaled nitric oxide (NO, 10 ppm) or oral riociguat (1 mg) in patients with PAH ( $n=19$ , 8, and 5, respectively). The PV loops were recorded immediately before and after intervention, with the time of measurement being chosen according to pharmacokinetic aspects. Load-independent contractility ( $E_{es}$ ) and afterload ( $E_a$ ) were determined using either the multibeat method with preload reduction via balloon occlusion of the inferior vena cava or in patients who not consented to this procedure with the valsalva maneuver and supplementary singlebeat analysis. Due to the stimulation of the same cellular signaling pathway (NO-sGC-cGMP signaling pathway), the riociguat and NO patients were analyzed as one group. For confirmation under standardized conditions, the effect of iloprost was studied in an animal model with twelve pulmonary artery banded rats and four sham operated animals. The PV loops were recorded before and ten minutes after the continuous intravenous infusion of iloprost 100 ng/kg/min and assessed using the multibeat method.

**Results** - There were no significant differences between the iloprost and NO/riociguat groups in age (mean  $\pm$  standard deviation,  $59 \pm 14$  years vs  $57 \pm 14$  years), 6-minute walk distance ( $366 \pm 125$  m vs  $417 \pm 100$  m), mPAP ( $44 \pm 12$  mm Hg vs  $40 \pm 11$  mm Hg), PVR ( $583 \pm 249$  dyn·s/cm<sup>5</sup> vs  $481 \pm 224$  dyn·s/cm<sup>5</sup>), and distribution of World Health Organization functional classes (1, 8, and 10 patients vs 0, 5, and 8 patients in classes

I, II, and III, respectively) (all  $P > 0.05$ ). There was a significant decrease in  $E_a$  compared to baseline in both the iloprost and the NO/riociguat group (iloprost:  $0.66 [0.41-0.86]$  vs.  $0.54 [0.34-0.75]$  mmHg/ml; NO/riociguat  $0.56 [0.48-1.33]$  to  $0.48 [0.36-1.11]$ ). In the iloprost group  $E_{es}$  increased after inhalation ( $0.56 [0.40-0.79]$  to  $0.63 [0.53-0.90]$  mmHg/ml), while decreasing in the NO/riociguat group ( $0.70 [0.51-1.04]$  to  $0.59 [0.45-0.74]$  mmHg/mL). Consequently, the  $E_{es}/E_a$  ratio improved in the iloprost group ( $0.93 \pm 0.44$  to  $1.46 \pm 0.70$ ), while remaining approximately constant in the NO/riociguat group. Both iloprost and NO/riociguat decreased RV volumes and increased RV ejection fraction (EF). However, only iloprost inhalation increased stroke volume and cardiac output (CO). There were no significant differences between the inhaled NO and riociguat subgroups.

In the animal model, banding of the pulmonary artery for seven days ( $n = 7$ ) as well as for 21 days ( $n = 5$ ) led to a significant increase in  $E_{es}$  compared to the sham-operated controls ( $0.49 \pm 0.12$  to  $1.22 \pm 0.69$  mmHg/ml) and  $E_a$  ( $0.51 \pm 0.09$  to  $2.00 \pm 0.88$  mmHg/ml). The  $E_{es}/E_a$  ratio decreased significantly with the PAB ( $0.99 \pm 0.26$  to  $0.61 \pm 0.27$ ). Intravenous infusion of iloprost in PAB rats resulted in a significant increase in  $E_{es}$  ( $1.22 \pm 0.69$  to  $1.66 \pm 0.97$  mmHg/ml), while  $E_a$  did not change significantly (afterload fixed by PAB). Consequently, there was an improved  $E_{es}/E_a$  ratio ( $0.61 \pm 0.27$  to  $0.85 \pm 0.38$ ), an increase in EF ( $14.7 \pm 6.0$  to  $17.4 \pm 6.2\%$ ), stroke volume ( $27 \pm 14$  to  $32 \pm 13$  RVU) and cardiac output ( $7724 \pm 4443$  to  $9018 \pm 4437$  RVU/min). In sham-operated controls, iloprost did not affect  $E_{es}$ .

**Conclusions** – This study was able to demonstrate acute effects of a PH-specific therapy on RV-PA Coupling. Foremost, a combined pulmonary vascular and RV inotropic acute effect of iloprost was detected in the clinical setting as well as in a rodent model of pulmonary hypertension. Pharmacological stimulation of the NO-cGMP signaling pathway (Riociguat and NO), on the other hand, only led to a pulmonary vasodilatory effect. This implies that although both pharmacological approaches have similar pulmonary vasodilatory properties, they have different effects on the right ventricle. Accordingly, right ventricular ejection fraction and cardiac output showed a greater response to inhaled iloprost than to NO or riociguat. Whether this acute effect implies a clinical relevance is subject to further investigation.

## Abkürzungsverzeichnis

6MWD	zurückgelegte Strecke im sechs-Minuten-Gehtest (m)
BDP	Druck zu Beginn der Diastole (mmHg)
BMI	Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )
BNP	brain natriuretic peptide
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index (= Herzminutenvolumen / Körperoberfläche) (L/min/m <sup>2</sup> )
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
CO	cardiac output (syn. Herzminutenvolumen) (L/min)
Ea	Arterielle Elastance (mmHg/ml)
EDP	enddiastolischer Druck (mmHg)
EDPVR	enddiastolische Druck-Volumen-Relation
EDV	enddiastolisches Volumen (ml oder RVU)
Eed	enddiastolische Elastance (mmHg/ml)
Ees	endsystolische Elastance (mmHg/ml)
eNOS	endotheliale NO-Synthetase
ESP	endsystolischer Druck (mmHg)
ESPVR	endsystolische Druck-Volumen-Relation
ESV	endsystolisches Volumen (ml oder RVU)
F	french (Maßeinheit)
FAC	fractional area change
GTP	Guanosintriphosphat
HF	Herzfrequenz (1/min)
HZV	Herzzeitvolumen (L/min)
i.v.	Intravenös
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
PA	Pulmonalarterie
PAB	Banding der Pulmonalarterie
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	Lungenkapillarenverschlussdruck (mmHg)
PDE-5	Phosphodiesterase 5
PH	pulmonale Hypertonie
ppm	parts per million (Maßeinheit)
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand (dyn x sec x cm <sup>-5</sup> )

---

RA	rechter Vorhof
RV	rechter Ventrikel
RV-EF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (%)
RVU	Relative Volumeneinheiten
sGC	lösliche Guanylatzyklase
SV	Schlagvolumen (ml oder RVU)
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion (mm)
WHO	World Health Organization
WHO-FC	WHO-Funktionsklasse
ZVD	zentralvenöser Druck (mmHg)

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Simonneau et al. (Simonneau et al. 2013).....	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung der prozentualen Veränderungen der Nachlast, Kontraktilität, des RV-PA Couplings, des rechtsventrikulären Volumens (RV-Volumen) und des Schlagvolumens (Y-Achse) über die Progression der Erkrankung (X-Achse). Zunächst kompensiert der rechte Ventrikel den Anstieg der Nachlast, indem er in annähernd selben Maße die Kontraktilität steigert, das Verhältnis von Kontraktilität zu Nachlast (RV-PA Coupling) bleibt somit zunächst erhalten. Im Stadium der Entkopplung, kann die Kontraktilität nicht weiter gesteigert werden und das RV-Volumen nimmt im Sinne einer Dilatation zu, während das RV-PA Coupling abnimmt. Adaptiert nach (Vonk Noordegraaf et al. 2017; Tello et al. 2019c). .....	6
Abbildung 3: Mögliche Reaktionen des Ees/Ea-Verhältnisses infolge PH-spezifischer Medikamente, dargestellt mittels schematischer PV-Loops. a) stabiles verbessertes Ees/Ea-Verhältnis. b) stabiles Ees/Ea-Verhältnis. c) Legende. ....	15
Abbildung 4: Schematische Darstellung des im rechten Ventrikel positionierten Conductance-Katheters. ....	18
Abbildung 5 zeigt die schematische Darstellung eines PV-Loops des rechten Ventrikels. A: Schluss der Trikuspidalklappe und Ende der Diastole (in grün dargestellt). B: Öffnung der Pulmonalklappe und Ende der isovolumetrischen Kontraktion (1). C: Schluss der Pulmonalklappe, Ende der Austreibungsphase (2) und Systole (in orange dargestellt). D: Öffnung der Trikuspidalklappe, Ende der isovolumetrischen Relaxation (3) und Beginn der Füllungsphase (4). ....	19
Abbildung 6 zeigt die Bestimmung der ESPVR (roter Pfeil) mittels der Multi-Beat Methode. Die Reduktion der Vorlast erfolgt von rechts nach links. ....	21
Abbildung 7: a) PV-Loops aufgezeichnet unter Vorlastreduktion mittels Valsalva-Manöver. Der rote Pfeil zeigt die ESPVR. b) Verlauf des rechtsventrikulären Volumensignals während eines Valsalva-Manövers. Es zeigt sich eine effektive Abnahme der Füllung. ....	22
Abbildung 8: Darstellung der Berechnung von Ees nach der Singlebeat Methode. ....	23
Abbildung 9: Aus jeweils 4 PV-Loops (a) wurde eine gemeinsame dp/dt-Zeit- (b) und Druck-Zeit-Kurve berechnet (c). Anschließend wurden die Druckwerte von der Enddiastole bis zum Punkt des maximalen Druckanstieges $dp/dt_{max}$ sowie vom minimalen Druckanstieg $dp/dt_{min}$ über den linearen Druckabfall Richtung Beginn der Diastole ausgewählt (c). ..	24
Abbildung 10 zeigt die Gerade der arteriellen Elastance (Ea), berechnet aus dem Verhältnis von endsystolischem Druck (ESP) und Schlagvolumen, abgeleitet aus der Differenz von ESV und EDV. ....	25

Abbildung 11: a) Ermittlung der enddiastolischen Elastance mittels der Multibeat Methode. b) Berechnung der enddiastolischen Elastance mit der Singlebeat Methode. Adaptiert nach (Trip et al. 2015).....	26
Abbildung 12: Berechnung der Eed vor (blaue Linie) und nach Medikament (rote Linie). Darstellung aus MATLAB®.....	27
Abbildung 13: Druck-, Volumen- und d(p)/d(t)-Kurve während eines Okklusionsmanövers. Darstellung aus LEYCOM® Conduct NT V 3.18. ....	31
Abbildung 14: Druck- (blau) und Volumenkurve (schwarz) während eines Okklusionsmanövers bei einer Ratte. Darstellung aus LabChart®.....	32
Abbildung 15: Flowchart der Humanstudie. VCI = vena cava inferior.....	34
Abbildung 16 zeigt beispielhaft Probleme im Volumensignal, die zum Ausschluss des entsprechenden Patienten geführt haben. a) Volumenverschiebung durch akzidentelle Repositionierung des Katheters. b) Anlegen des Katheters an Strukturen des Ventrikels. ....	37
Abbildung 17: Einzelne Werte von Ees in (a, b) der Iloprost-Gruppe und (c, d) der NO/Riociguat-Gruppe unter Verwendung (a, c) gepoolter Singlebeat- und Multibeatmessungen (VCI-Okklusion) und (b, d) reinen Multibeatmessungen (VCI-Okklusion und Valsalva-Manöver). Die rote Markierung entspricht dem Median, der blaue Marker entspricht dem Interquartilsabstand. ....	40
Abbildung 18: Einzelne Werte von Ea (mmHg/ml) in a) der Iloprost-Gruppe ( $p < 0,001$ ) und b) der NO & Riociguat Gruppe ( $p = 0,001$ ). Die rote Markierung entspricht dem Median, der blaue Marker entspricht dem Interquartilsabstand. ....	41
Abbildung 19: Einzelne Werte von Ees/Ea in a) der Iloprost-Gruppe ( $p < 0,001$ ) und b) der NO & Riociguat Gruppe ( $p = 0,381$ ). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht $\pm 1$ Standardabweichung. ....	42
Abbildung 20: Einzelne Werte von $E_{ed}$ in a) der Iloprost-Gruppe ( $p = 0,015$ ) und b) der NO & Riociguat Gruppe ( $p = 0,393$ ). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht $\pm 1$ Standardabweichung. Zwei fehlende Werte in der Iloprost Gruppe ( $n=17$ ). ....	43
Abbildung 21: Graphische Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der klinischen Studie. ....	45
Abbildung 22: Exemplarische Multibeat-Messungen für die Effekte des entsprechenden Medikamentes auf Ees, Ea und Ees/Ea bei a) Iloprost (Baseline = blau, Iloprost = Violett), b) NO (Baseline = blau, NO = orange) und c) NO und Iloprost sequenziell bei einem Patienten (Baseline = blau, Iloprost = Violett, NO = orange). Die gestrichelte grüne Linie entspricht Ea, der rote Pfeil entspricht der Ees gemessen durch Vorlastreduktion. ....	46
Abbildung 23: Exemplarische Singlebeat-Messungen für die Effekte des entsprechenden Medikamentes auf Ees, Ea und Pmax bei a) Iloprost (Baseline = blau, Iloprost = Violett), b) NO (Baseline = blau, NO = orange) und c) Riociguat (Baseline = blau, Riociguat =	

---

<i>braun. Die gestrichelte grüne Linie entspricht <math>E_a</math>, der rote Pfeil entspricht der <math>E_{es}</math> und der Kopf der gestrichelten graue Linie entspricht <math>P_{max}</math>.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 24 zeigt den Flowchart der Studie. PAB = Banding der Pulmonalarterien. ....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 25: Einzelne Werte von <math>E_{es}</math> vor und nach der intravenösen Verabreichung von Iloprost in a) der PAB-Gruppe (<math>p = 0,002</math>) und b) der Scheinoperations-Gruppe (<math>p = 0,471</math>). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht <math>\pm 1</math> Standardabweichung. ....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 26: Einzelne Werte von <math>E_a</math> vor und nach der intravenösen Verabreichung von Iloprost in a) der PAB-Gruppe (<math>p = 0,145</math>) und b) der Scheinoperations-Gruppe (<math>p = 0,053</math>). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht <math>\pm 1</math> Standardabweichung. ....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 27: Einzelne Werte von <math>E_{es} / E_a</math> vor und nach der intravenösen Verabreichung von Iloprost in a) der PAB-Gruppe (<math>p &lt; 0,001</math>) und b) der Scheinoperations-Gruppe (<math>p = 0,125</math>). Die rote Markierung entspricht dem Mittelwert, der blaue Marker entspricht <math>\pm 1</math> Standardabweichung. ....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 28: Exemplarische Messungen für den Effekt von Iloprost auf <math>E_{es}</math>, <math>E_a</math> und <math>E_{es}/E_a</math> bei Tieren mit PAB (Baseline = blau, Iloprost = Violett). Die gestrichelte grüne Linie entspricht <math>E_a</math>, der rote Pfeil entspricht der <math>E_{es}</math> gemessen durch Vorlastreduktion. ....</i>	<i>54</i>

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Übersicht über Studien, welche die akute Wirkung von Prostanoiden mittels in Echtzeit aufgezeichneter PV-Loops untersucht haben. \* statistisch nicht signifikant. LV = linker Ventrikel.* 12
- Tabelle 2: Basischarakteristika der Iloprost und Non-Prostanoid (Riociguat und inhalatives NO) Gruppe. Die Werte entsprechen dem Mittelwert  $\pm$  1 Standardabweichung oder dem Median (Interquartilsabstand). \*Riociguat n = 5, NO n = 8.* 35
- Tabelle 3: Therapiestatus der Patienten in der Iloprost und Non-Prostanoid (Riociguat und inhalatives NO) Gruppe zum Zeitpunkt des Einschlusses. \*Riociguat n = 5, NO n = 8.* 36
- Tabelle 4: Effekte der Inhalation von Iloprost auf Ees und Ees/Ea in der gepoolten Singlebeat- und Multibeatanalyse gegenüber der reinen Multibeatanalyse. SB = Singlebeat, MB = Multibeat. \*VCI-Ballonokklusion und Valsalva-Manöver.* 38
- Tabelle 5: Effekte von NO/Riociguat auf Ees und Ees/Ea in der gepoolten Singlebeat- und Multibeatanalyse gegenüber der reinen Multibeatanalyse. SB = Singlebeat, MB = Multibeat. \*VCI-Ballonokklusion und Valsalva-Manöver.* 38
- Tabelle 6: Ergebnisübersicht der Conductance-Katheter Messungen vor und nach Verabreichung des entsprechenden Medikamentes. \*Riociguat n = 5, NO n = 8. \*\*Zwei fehlende Werte in der Iloprost-Gruppe (n = 17). \*\*\*Ees gemessen mittels der Multibeatmethode (Vorlastreduktion durch VCI-Okklusion oder Valsalva-Manöver).* 39
- Tabelle 7: Ergebnisübersicht der Conductance-Katheter Messungen vor und nach Verabreichung des entsprechenden Medikamentes. \*Ees gemessen mittels der Multibeat Methode (Vorlastreduktion durch VCI-Okklusion oder Valsalva-Manöver).* 45
- Tabelle 8 zeigt die Baseline-Charakteristika der Versuchstiere. \* Der anschließende post-hoc Test (Games-Howell) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen einem Pulmonalarterienbanding nach 7 und 21 Tagen. PAB = Banding der Pulmonalarterien. RVU = Relative Volume Units.* 49
- Tabelle 9: Ergebnisübersicht der Conductance-Katheter Messungen im Tiermodell vor und nach der intravenösen Verabreichung von Iloprost. \*PAB für 7 Tage n = 7, 21 Tage n = 5.* 50

## Literaturverzeichnis

### Literatur

Axelgaard S, Holmboe S, Ringgaard S, Hillgaard TK, Andersen S, Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE (2017) Effects of chronic treprostinil treatment on experimental right heart hypertrophy and failure. *Cardiology in the young* 27:90–100. doi:10.1017/S1047951116000160

Axell RG, Messer SJ, White PA, McCabe C, Priest A, Statopoulou T, Drozdzyńska M, Viscasillas J, Hinchey EC, Hampton-Till J, Alibhai HI, Morrell N, Pepke-Zaba J, Large SR, Hoole SP (2017) Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. *Physiological reports* 5. doi:10.14814/phy2.13227

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW (1996) A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. *The New England journal of medicine* 334:296–301. doi:10.1056/NEJM199602013340504

Beshay S, Sahay S, Humbert M (2020) Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine* 171:106099. doi:10.1016/j.rmed.2020.106099

Bourgeois A, Omura J, Habbout K, Bonnet S, Boucherat O (2018) Pulmonary arterial hypertension: New pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. *The international journal of biochemistry & cell biology* 104:9–13. doi:10.1016/j.biocel.2018.08.015

Brewis MJ, Bellofiore A, Vanderpool RR, Chesler NC, Johnson MK, Naeije R, Peacock AJ (2016) Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology* 218:206–211. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.015

Brimioulle S, Wauthy P, Ewalenko P, Rondelet B, Vermeulen F, Kerbaul F, Naeije R (2003) Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 284:H1625-30. doi:10.1152/ajpheart.01023.2002.

Fassina G, Tessari F, Dorigo P (1983) Positive inotropic effect of a stable analogue of PGI<sub>2</sub> and of PGI<sub>2</sub> on isolated guinea pig atria. Mechanism of action. *Pharmacological Research Communications* 15:735–749. doi:10.1016/S0031-6989(83)80003-4

Gabrielli L, Ocaranza MP, Sitges M, Kanacri A, Saavedra R, Sepulveda P, Sepulveda L, Rossel V, Zagolin M, Verdejo HE, Baraona F, Zalaquett R, Chiong M, Lavandero S, Castro PF (2017) Acute effect of iloprost inhalation on right atrial function and ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary artery hypertension. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 34:53–60. doi:10.1111/echo.13401

Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M (2016) 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* 37:67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317

Gall H, Sommer N, Milger K, Richter MJ, Voswinckel R, Bandorski D, Seeger W, Grimminger F, Ghofrani H-A (2016) Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study. *BMC pulmonary medicine* 16:5. doi:10.1186/s12890-015-0164-2

Gessler T, Ghofrani H-A, Held M, Klose H, Leuchte H, Olschewski H, Rosenkranz S, Fels L, Li N, Ren D, Kaiser A, Schultze-Mosgau M-H, Müllinger B, Rohde B, Seeger W (2017) The safety and pharmacokinetics of rapid iloprost aerosol delivery via the BREELIB nebulizer in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation* 7:505–513. doi:10.1177/2045893217706691

Giaid A, Saleh D (1995) Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 333:214–221. doi:10.1056/NEJM199507273330403

Gomez-Arroyo J, Sakagami M, Syed AA, Farkas L, van Tassell B, Kraskauskas D, Mizuno S, Abbate A, Bogaard HJ, Byron PR, Voelkel NF (2015) Iloprost reverses established fibrosis in experimental right ventricular failure. *The European respiratory journal* 45:449–462. doi:10.1183/09031936.00188013

Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, Weissmann N, Mück W, Unger S, Wensing G, Schermuly RT, Ghofrani HA (2009) First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 33:785–792. doi:10.1183/09031936.00039808

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

Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, Jing Z-C, Gibbs JSR (2016) A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine* 4:306–322. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3

Holmboe S, Andersen A, Vildbrad MD, Nielsen JM, Ringgaard S, Nielsen-Kudsk JE (2013) Iloprost improves ventricular function in the hypertrophic and functionally impaired right heart by direct stimulation. *Pulmonary circulation* 3:870–879. doi:10.1086/674760

Holmboe S, Andersen A, Jensen RV, Kimose HH, Ilkjær LB, Shen L, Clapp LH, Nielsen-Kudsk JE (2017) Prostacyclins have no direct inotropic effect on isolated atrial strips from

the normal and pressure-overloaded human right heart. *Pulmonary circulation* 7:339–347. doi:10.1177/2045893217691532

Hsu S, Simpson CE, Houston BA, Wand A, Sato T, Kolb TM, Mathai SC, Kass DA, Hassoun PM, Damico RL, Tedford RJ (2020) Multi-Beat Right Ventricular-Arterial Coupling Predicts Clinical Worsening in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American Heart Association* 9:e016031. doi:10.1161/JAHA.119.016031

Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S (2022) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehac237

Inuzuka R, Hsu S, Tedford RJ, Senzaki H (2018) Single-Beat Estimation of Right Ventricular Contractility and Its Coupling to Pulmonary Arterial Load in Patients With Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Heart Association* 7. doi:10.1161/JAHA.117.007929

Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, Kass DA (1992) Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation* 86:513–521. doi:10.1161/01.CIR.86.2.513

Kemming G, Kisch-Wedel H, Flondor M, Hofstetter C, Kreyling W, Thein E, Meisner F, Bruhn S, Zwissler B (2005) Improved ventricular function during inhalation of PGI(2) aerosol partly relies on enhanced myocardial contractility. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes* 37:9–17. doi:10.1159/000083142

Kerbaul F, Brimiouille S, Rondelet B, Dewachter C, Hubloue I, Naeije R (2007) How prostacyclin improves cardiac output in right heart failure in conjunction with pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 175:846–850. doi:10.1164/rccm.200611-1615OC

Kisch-Wedel H, Kemming G, Meisner F, Flondor M, Kuebler WM, Bruhn S, Koehler C, Zwissler B (2003) The prostaglandins epoprostenol and iloprost increase left ventricular contractility in vivo. *Intensive care medicine* 29:1574–1583. doi:10.1007/s00134-003-1891-z

Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *The European respiratory journal* 34:888–894. doi:10.1183/09031936.00145608

Lahm T, Douglas IS, Archer SL, Bogaard HJ, Chesler NC, Haddad F, Hemnes AR, Kawut SM, Kline JA, Kolb TM, Mathai SC, Mercier O, Michelakis ED, Naeije R, Tuder RM, Ventetuolo CE, Vieillard-Baron A, Voelkel NF, Vonk-Noordegraaf A, Hassoun PM (2018) 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:e15-e43. doi:10.1164/rccm.201806-1160ST

Lang M, Kojonazarov B, Tian X, Kalymbetov A, Weissmann N, Grimminger F, Kretschmer A, Stasch J-P, Seeger W, Ghofrani HA, Schermuly RT (2012) The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *PLoS one* 7:e43433. doi:10.1371/journal.pone.0043433

Lang IM, Gaine SP (2015) Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 24:630–641. doi:10.1183/16000617.0067-2015

Li J-H, Zhang H-D, Wang Z-Z, Lu Q-Q, Li D, Lian T-Y, Lv Z-C, Jiang X, Wu Y, Ye J, Zhao S, Yang Z (2018) Acute Iloprost Inhalation Improves Right Ventricle Function in Pulmonary Artery Hypertension: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *Frontiers in pharmacology* 9:1550. doi:10.3389/fphar.2018.01550

Malik KU, Sehic E (1990) Prostaglandins and the release of the adrenergic transmitter. *Annals of the New York Academy of Sciences* 604:222–236. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb31996.x

Marra AM, Halank M, Benjamin N, Bossone E, Cittadini A, Eichstaedt CA, Egenlauf B, Harutyunova S, Fischer C, Gall H, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lange TJ, Olsson KM, Klose H, Grünig E (2018) Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respiratory research* 19:258. doi:10.1186/s12931-018-0957-y

Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K, Weisfeldt ML (1979) Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circulation research* 44:309–315. doi:10.1161/01.res.44.3.309

McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ (2006) Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 174:1257–1263. doi:10.1164/rccm.200603-358OC

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al (2009) ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 119:2250–2294. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230

Metsä-Ketelä T (1981) Cyclic AMP-dependent and -independent effects of prostaglandins on the contraction-relaxation cycle of spontaneously beating isolated rat atria. *Acta physiologica Scandinavica* 112:481–485. doi:10.1111/j.1748-1716.1981.tb06847.x

Montalescot G, Drobinski G, Meurin P, Maclouf J, Sotirov I, Philippe F, Choussat R, Morin E, Thomas D (1998) Effects of prostacyclin on the pulmonary vascular tone and cardiac contractility of patients with pulmonary hypertension secondary to end-stage

heart failure. *The American journal of cardiology* 82:749–755. doi:10.1016/s0002-9149(98)00439-1

Mubarak KK (2010) A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine* 104:9–21. doi:10.1016/j.rmed.2009.07.015

Naeije R, Manes A (2014) The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 23:476–487. doi:10.1183/09059180.00007414

Naeije R, Brimiouille S, Dewachter L (2014) Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulmonary circulation* 4:395–406. doi:10.1086/677354.

Nakagawa O, Tanaka I, Usui T, Harada M, Sasaki Y, Itoh H, Yoshimasa T, Namba T, Narumiya S, Nakao K (1994) Molecular cloning of human prostacyclin receptor cDNA and its gene expression in the cardiovascular system. *Circulation* 90:1643–1647. doi:10.1161/01.cir.90.4.1643

Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W (2002) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 347:322–329. doi:10.1056/NEJMoa020204

Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA, Schmehl T (2003) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest* 124:1294–1304. doi:10.1378/chest.124.4.1294

Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, Enke B, Olschewski A, Seeger W (2004) Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacology & therapeutics* 102:139–153. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.01.003

Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, Winkler J, Pfeifer M, Wilkens H, Ghofrani HA, Nikkho S, Seeger W (2010) Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respiratory medicine* 104:731–740. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.008

Panzenbeck MJ, Hintze TH, Kaley G (1988) 6-Keto-prostaglandin E1 is a potent coronary vasodilator and stimulates a vagal reflex in dogs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 244:814–819

Pavlović M, Petković D, Cvetković M, Macut DJ, Zdjelar K, Nesić M, Bosnić O, Radulović R, Mihajlović M (1995) The influence of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) on contractile properties of isolated right ventricle of rat heart. *Experientia* 51:941–944. doi:10.1007/BF01921744

Prins KW, Thenappan T (2016) World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiology clinics* 34:363–374. doi:10.1016/j.ccl.2016.04.001

Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petitpretz P, Hervé P, Duroux P, Dinh-Xuan AT, Simonneau G (1996) Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 93:484–488. doi:10.1161/01.CIR.93.3.484

Rai N, Veeroju S, Schymura Y, Janssen W, Wietelmann A, Kojonazarov B, Weissmann N, Stasch J-P, Ghofrani HA, Seeger W, Schermuly RT, Novoyatleva T (2018) Effect of Riociguat and Sildenafil on Right Heart Remodeling and Function in Pressure Overload Induced Model of Pulmonary Arterial Banding. *BioMed research international* 2018:3293584. doi:10.1155/2018/3293584

Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CT-J, Westerhof N, Stienen GJ, Paulus WJ, Ottenheijm CAC, Marcus JT, Dorfmueller P, Guignabert C, Humbert M, Macdonald P, Dos Remedios C, Postmus PE, Saripalli C, Hidalgo CG, Granzier HL, Vonk-Noordegraaf A, van der Velden J, Man FS de (2013) Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 128:2016-25, 1-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001873

Rex S, Missant C, Claus P, Buhre W, Wouters PF (2008) Effects of inhaled iloprost on right ventricular contractility, right ventriculo-vascular coupling and ventricular interdependence: a randomized placebo-controlled trial in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Critical care (London, England)* 12:R113. doi:10.1186/cc7005

Rich S, Kaufmann E, Levy PS (1992) The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 327:76–81. doi:10.1056/NEJM199207093270203

Richter MJ, Ghofrani HA, Voswinckel R, Seeger W, Schulz R, Reichenberger F, Gall H (2015) Acute hemodynamic effects of nebulized iloprost via the I-neb Adaptive Aerosol Delivery system in pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 5:162–170. doi:10.1086/679722

Richter MJ, Wan J, Ghofrani HA, Seeger W, Gall H, Rieth A, Tello K (2019) Acute response to rapid iloprost inhalation using the Breelib™ nebulizer in pulmonary arterial hypertension: the Breelib™ acute study. *Pulmonary circulation* 9:2045894019875342. doi:10.1177/2045894019875342

Richter MJ, Peters D, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Sommer N, Gall H, Grimminger F, Seeger W, Tello K (2020) Evaluation and Prognostic Relevance of Right Ventricular-Arterial Coupling in Pulmonary Hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 201:116–119. doi:10.1164/rccm.201906-1195LE

Rimar S, Gillis CN (1993) Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 88:2884–2887. doi:10.1161/01.CIR.88.6.2884

Rimoldi O, Pierini S, Pagani MR, Pagani M (1991) Reduced cardiovascular sympathetic excitatory responses during iloprost infusion in conscious dogs. *Cardiovascular research* 25:793–801. doi:10.1093/cvr/25.10.793a

Ruiter G, Ying Wong Y, Man FS de, Louis Handoko M, Jaspers RT, Postmus PE, Westerhof N, Niessen HWM, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A (2013) Right ventricular

oxygen supply parameters are decreased in human and experimental pulmonary hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 32:231–240. doi:10.1016/j.healun.2012.09.025

Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch GH, Case RB, Stainsby WN, Macruz R (1958) Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. *The American journal of physiology* 192:148–156. doi:10.1152/ajplegacy.1957.192.1.148

Schermuly RT, Stasch J-P, Pullamsetti SS, Middendorff R, Müller D, Schlüter K-D, Dingendorf A, Hackemack S, Kolosionek E, Kaulen C, Dumitrascu R, Weissmann N, Mittendorf J, Klepetko W, Seeger W, Ghofrani HA, Grimminger F (2008) Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 32:881–891. doi:10.1183/09031936.00114407

Schermuly RT, Schulz A, Ghofrani HA, Breitenbach CS, Weissmann N, Hildebrand M, Kurz J, Grimminger F, Seeger W (2006) Comparison of pharmacokinetics and vasodilatory effect of nebulized and infused iloprost in experimental pulmonary hypertension: rapid tolerance development. *Journal of aerosol medicine : the official journal of the International Society for Aerosols in Medicine* 19:353–363. doi:10.1089/jam.2006.19.353

Schmeißer A, Rauwolf T, Groscheck T, Fischbach K, Kropf S, Luani B, Tanev I, Hansen M, Meißler S, Schäfer K, Steendijk P, Braun-Dullaeus RC (2021) Predictors and prognosis of right ventricular function in pulmonary hypertension due to heart failure with reduced ejection fraction. *ESC heart failure* 8:2968–2981. doi:10.1002/ehf2.13386

Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R (2013) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62:D34-41. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029

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

Sommer N, Richter MJ, Tello K, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA, Gall H (2017) Update pulmonalerterielle Hypertonie : Definitionen, Diagnose, Therapie. *Der Internist* 58:937–957. doi:10.1007/s00108-017-0301-5

Stasch JP, Becker EM, Alonso-Alija C, Apeler H, Dembowski K, Feurer A, Gerzer R, Minuth T, Perzborn E, Pleiss U, Schröder H, Schroeder W, Stahl E, Steinke W, Straub A, Schramm M (2001) NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature* 410:212–215. doi:10.1038/35065611

Suga H, Sagawa K, Shoukas AA (1973) Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circulation research* 32:314–322. doi:10.1161/01.res.32.3.314

Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, Mathai SC, Zaiman AL, Houston-Harris T, Boyce D, Kelemen BW, Bacher AC, Shah AA, Hummers LK, Wigley FM, Russell SD, Saggar R, Saggar R, Maughan WL, Hassoun PM, Kass DA (2013) Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circulation. Heart failure* 6:953–963. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000008

Tello K, Richter MJ, Axmann J, Buhmann M, Seeger W, Naeije R, Ghofrani HA, Gall H (2018) More on Single-Beat Estimation of Right Ventriculoarterial Coupling in Pulmonary Arterial Hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 198:816–818. doi:10.1164/rccm.201802-0283LE

Tello K, Dalmer A, Husain-Syed F, Seeger W, Naeije R, Ghofrani HA, Gall H, Richter MJ (2019a) Multibeat Right Ventricular-Arterial Coupling during a Positive Acute Vasoreactivity Test. *American journal of respiratory and critical care medicine* 199:e41-e42. doi:10.1164/rccm.201809-1787IM

Tello K, Gall H, Richter M, Ghofrani A, Schermuly R (2019b) Rechtsventrikuläre Funktion bei pulmonaler (arterieller) Hypertonie. *Herz* 44:509–516. doi:10.1007/s00059-019-4815-6

Tello K, Dalmer A, Axmann J, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Sommer N, Wilhelm J, Gall H, Richter MJ (2019c) Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circulation. Heart failure* 12:e005512. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005512

Tello K, Seeger W, Naeije R, Vanderpool R, Ghofrani HA, Richter M, Tedford RJ, Bogaard HJ (2019d) Right heart failure in pulmonary hypertension: Diagnosis and new perspectives on vascular and direct right ventricular treatment. *British journal of pharmacology*. doi:10.1111/bph.14866

Tello K, Kremer N, Richter MJ, Gall H, Muenks J, Ghofrani A, Schermuly R, Naeije R, Kojonazarov B, Seeger W (2022) Inhaled Iloprost Improves Right Ventricular Load-Independent Contractility in Pulmonary Hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 206:111–114. doi:10.1164/rccm.202201-0095LE

Trip P, Rain S, Handoko ML, van der Bruggen C, Bogaard HJ, Marcus JT, Boonstra A, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Man FS de (2015) Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 45:1603–1612. doi:10.1183/09031936.00156714

van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, Boonstra A, Marques KMJ, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A (2011) Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 58:2511–2519. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.068

van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, Spreeuwenberg MD, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Henkens IR, Gan CT-J, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A (2008) Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *European heart journal* 29:120–127. doi:10.1093/eurheartj/ehm567

Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, Deible C, Kosaraju V, Bunner C, Mathier MA, Lacomis J, Champion HC, Simon MA (2015) RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)* 101:37–43. doi:10.1136/heartjnl-2014-306142

Vanderpool RR, Desai AA, Knapp SM, Simon MA, Abidov A, Yuan JX-J, Garcia JGN, Hansen LM, Knoper SR, Naeije R, Rischard FP (2017) How prostacyclin therapy improves right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 50. doi:10.1183/13993003.00764-2017

Vieillard-Baron A, Naeije R, Haddad F, Bogaard HJ, Bull TM, Fletcher N, Lahm T, Magder S, Orde S, Schmidt G, Pinsky MR (2018) Diagnostic workup, etiologies and management of acute right ventricle failure : A state-of-the-art paper. *Intensive care medicine* 44:774–790. doi:10.1007/s00134-018-5172-2.

Vonk Noordegraaf A, Galiè N (2011) The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 20:243–253. doi:10.1183/09059180.00006511

Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N (2017) The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 69:236–243. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.047

Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM (2013) Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *Journal of the American College of Cardiology* 62:D22-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.027

Wang Z, Yuan L-j, Cao T-s, Yang Y, Duan Y-y, Xing C-y (2013) Simultaneous beat-by-beat investigation of the effects of the Valsalva maneuver on left and right ventricular filling and the possible mechanism. *PloS one* 8:e53917. doi:10.1371/journal.pone.0053917

Wauthy P, Abdel Kafi S, Mooi WJ, Naeije R, Brimiouille S (2003) Inhaled nitric oxide versus prostacyclin in chronic shunt-induced pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 126:1434–1441. doi:10.1016/S0022-5223(03)01183-8

Zeineh NS, Bachman TN, El-Haddad H, Champion HC (2014) Effects of acute intravenous iloprost on right ventricular hemodynamics in rats with chronic pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 4:612–618. doi:10.1086/677358

# Anhang

## Publikationsverzeichnis

### Die Ergebnisse dieser Arbeit fanden Eingang in folgende Publikation:

Tello K\*, **Kremer N\***, Richter MJ, Gall H, Muenks J, Ghofrani A, Schermuly R, Naeije R, Kojonazarov B, Seeger W (2022) Inhaled Iloprost Improves Right Ventricular Load-Independent Contractility in Pulmonary Hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 206:111–114. doi:10.1164/rccm.202201-0095LE

\*geteilte Erstautorenschaft

### Weitere Publikationen:

**Kremer NC**, Richter MJ, Rako ZA, Tello K (2021) Acute Impact of Prone Positioning on the Right Ventricle in COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Circulation. Heart failure* 14:e008810. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008810

**Kremer N**, Rako Z, Douschan P, Gall H, Ghofrani HA, Grimminger F, Guth S, Naeije R, Rieth A, Schulz R, Seeger W, Tedford RJ, Vadász I, Vanderpool R, Wiedenroth CB, Richter MJ, Tello K (2021) Unmasking right ventricular-arterial uncoupling during fluid challenge in pulmonary hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. doi:10.1016/j.healun.2021.11.019

**Kremer N**, Richter MJ, Tello K (2022) Response by Kremer et al to Letter Regarding Article, "Acute Impact of Prone Positioning on the Right Ventricle in COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome". *Circulation. Heart failure:CIRCHEARTFAILURE*121009371. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009371

**Kremer N**, Rako Z, Ghofrani H, Tello K, Gall H (2022) CTEPH – die Rolle der medikamentösen Therapie. *Kompodium Pneumologie* 2022 10.1055/a-1699-0594

**Kremer N**, Rako Z, Glocker F, Tello K (2022) Monitoring of Right Ventricular Failure With Daily Pressure Volume Loops Obtained via an Application and 3-Dimensional Echocardiography. *Circulation. Heart failure:e010097*. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010097

Rako ZA\*, **Kremer N\***, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Fail*. 2022 Nov 23. doi: 10.1002/ehf2.14233 Epub ahead of print.

\*geteilte Erstautorenschaft

Richter MJ, Zedler D, Berliner D, Douschan P, Gall H, Ghofrani HA, Kimmig L, **Kremer N**, Olsson KM, Brita da Rocha B, Rosenkranz S, Seeger W, Yogeswaran A, Rako Z, Tello K (2021) Clinical Relevance of Right Atrial Functional Response to Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in cardiovascular medicine* 8:775039. doi:10.3389/fcvm.2021.775039



## 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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD. Dr. Khodr Tello und Herrn Prof. Dr. Werner Seeger für die Bereitstellung meines Themas sowie für ihre vielseitige Förderung meiner Person und Forschung bedanken. Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und insbesondere meiner Frau Sarah, die mich immer vollkommen unterstützte und die nicht ausbleibenden Abwesenheiten und Belastungen durch meine Forschungsarbeit tolerierte. Allen namentlich hier nicht erwähnten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik und Poliklinik II und des CPI, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben, möchte ich ebenfalls danken.