

Klinischer Verlauf der pulmonalvenösen Hypertonie unter medikamentöser Therapie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Müller-Lucks, Mira

aus Kiel

Gießen 2013

Aus dem Zentrum Innere Medizin

Medizinische Klinik II

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Leiter/Direktor: Herr Prof. Dr. Werner Seeger

Gutachter: PD Dr. R. Voswinckel

Gutachter: Prof. Dr. E. Roeb

Tag der Disputation: 25.09.2013

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Pulmonale Hypertonie (PH)	1
1.2	Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie.....	1
1.3	PH bei Linksherzerkrankungen	3
1.3.1	Pathophysiologie der PH bei Linksherzerkrankungen	4
1.3.2	Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankungen.....	6
1.3.3	Herzinsuffizienz bei reduzierter linksventrikulärer Funktion (HF-REF).....	7
1.3.4	Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Funktion (HF-PEF).....	7
1.3.5	Klappenerkrankungen (Vitien).....	8
1.4	Medikamentöse Therapie	8
1.5	Fragestellungen.....	10
1.6	Ziel der Arbeit	10
2	Patienten und Methoden	11
2.1	Patienten	11
2.1.1	Patientenkollektiv	11
2.1.2	Einschlusskriterien.....	12
2.1.3	Ausschlusskriterien.....	12
2.2	Methoden.....	12
2.2.1	Rechtsherzkatheter.....	12
2.2.2	Spiroergometrie	14
2.2.3	6-Minuten-Gehtest.....	15
2.2.4	BNP (Brain Natriuretic Peptide).....	15
2.2.5	NTproBNP (N-terminales proBNP)	16
2.3	Medikamentenerfassung	16
2.4	Statistik	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Allgemeines	18
3.2	Charakterisierung des Gesamtkollektives und der Untergruppen	19
3.3	Pulmonale Hämodynamik	20
3.3.1	Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)	20
3.3.2	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PAWP)	24
3.3.3	Transpulmonaler Gradient (TPG).....	28
3.3.4	CI (Cardiac Index = Herzindex)	29
3.3.5	Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)	33
3.4	Weitere Prognoseparameter.....	37
3.4.1	Maximale Sauerstoffaufnahme (peak V _O ₂)	37
3.4.2	6-Minuten-Gehtest (6-MWT)	41
3.4.3	Brain Natriuretic Peptid (BNP)	45

3.4.4	N-terminales BNP (NTproBNP)	49
3.5	Hauptergebnisse der pulmonalen Hämodynamik	53
3.6	Medikamente	54
3.6.1	Diuretika	54
3.6.2	Aldosteron-Antagonisten.....	58
3.6.3	Betablocker (BB).....	62
3.6.4	Calciumantagonist	66
3.6.5	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer).....	69
3.6.6	Angiotensin-1-Rezeptorblocker (AT1-Antagonist).....	73
3.6.7	PAH-spezifische Medikation.....	77
3.7	Hauptergebnisse der Medikamenteneinnahme	81
4	Diskussion.....	82
4.1	Einschränkungen und Methodenkritik.....	82
4.2	Verlauf der klinischen Parameter	82
4.3	Verlauf der medikamentösen Therapie.....	86
4.4	Einfluss der medikamentösen Therapie auf den klinischen Verlauf der PVH	89
4.5	Ausblick.....	91
5	Zusammenfassung / Abstract	93
6	Abkürzungsverzeichnis	95
7	Abbildungs-und Tabellenverzeichnis	97
8	Literaturverzeichnis	104
9	Erklärung zur Dissertation.....	111
10	Danksagung.....	112
11	Tabellarischer Lebenslauf	113

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie (PH)

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere, chronisch fortschreitende Erkrankung der Lungenstrombahn, hervorgerufen durch Vasokonstriktion und strukturelle Veränderungen der pulmonalen Gefäße. Die dadurch resultierende Druck- und Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf führt zu einer zunehmenden Rechtsherzbelastung, welche die Lebenserwartung limitiert. So geht eine Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion, bei Patienten mit vergleichbar eingeschränkter linksventrikulärer Leistung, mit einem über zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko einher (Groote *et al.*, 1998).

Die Diagnose PH kann gestellt werden, wenn mittels Rechtsherzkatheter ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg in Ruhe gemessen wird (Galie *et al.*, 2009). Der mPAP liegt bei Gesunden bei 14 ± 3 mmHg, die obere Normgrenze beträgt 20 mmHg (Badesch *et al.*, 2009). Bei Werten zwischen 20 und 25 mmHg handelt es sich um einen Graubereich. Die Klinik der pulmonalen Hypertonie ist unspezifisch. Häufige Symptome sind Belastungsdyspnoe, Schwindel, Synkopen, Thoraxschmerz, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Ödemneigung (Hoeper, 2006).

1.2 Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie

Die PH stellt den Überbegriff verschiedenster Krankheitsursachen dar. Im Jahr 1973 wurde die erste Klassifikation der PH von der WHO erarbeitet, die seitdem mehrfach modifiziert wurde (Simonneau *et al.*, 2009). Die aktuellste Klassifikation der PH wurde im Jahr 2008 in Dana Point, Kalifornien, beschlossen. Hier werden fünf Untergruppen definiert, die sich hinsichtlich ihrer Pathophysiologie und Therapie unterscheiden (Subias *et al.*, 2010).

**Tab.1.1: Ätiologische Klassifikation der PH (Dana Point, 2008)
(Simonneau *et al.*, 2009; Rosenkranz *et al.*, 2011)**

1 Pulmonal arterielle Hypertonie
1.1 Idiopathisch (IPAH)
1.2 Hereditär (HPAH) – BMPR2, ALK1, Endoglin
1.3 Medikamenten-/Drogen-assoziiert (Appetitzügler /andere)
1.4 Assoziiert mit (APAH):
a. Kollagenose
b. HIV-Infektion
c. Portale Hypertension
d. Angeborener Herzfehler
e. Schistosomiasis
f. Chronisch-hämolytische Anämie
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
2.1 Systolische Dysfunktion
2.2 Diastolische Dysfunktion
2.3 Linksseitige Herzklappenerkrankungen
3 Pulmonale Hypertonie in Verbindung mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
3.3 Andere pulmonale Erkrankungen mit gemischtem restriktiv-obstruktivem Muster
3.4 Schlafapnoe-Syndrom (SAS)
3.5 Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation
3.6 Chronischer Aufenthalt in Höhenlagen
3.7 Pulmonale Entwicklungsstörungen
4 Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5 Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen
5.1 Hämatologische Erkrankungen (myeloproliferative Erkrankung, Splenektomie)
5.2 Systemerkrankungen (Vaskulitis, Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose)
5.3. Metabolische Erkrankungen (Glykogenspeicherkrankheit, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen)
5.3 Kongenitale Herzerkrankungen (andere als Links-Rechts-Shunt-Vitien)
5.4 Sonstige (Gefäßkompression von außen durch Tumoren, Lymphknoten, fibrosierende Mediastinitis), chronische Niereninsuffizienz / Dialyse

In der hämodynamischen Klassifikation wird zwischen der prä- und der postkapillären Form der PH unterschieden. Während beide Formen einen erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Druck aufweisen, wird bei einer zusätzlichen Erhöhung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes über 15 mmHg eine postkapilläre PH diagnostiziert. Nur die Gruppe 2 der Dana Point Klassifikation, der PH bei Linksherzinsuffizienz, gehört zu der postkapillären Form, während alle anderen Gruppen zu der Präkapillären zählen (Opitz *et al.*, 2010; Galie *et al.*, 2009).

Tab.1.2: Hämodynamische Klassifikation der PH (Opitz *et al.*, 2010)

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppe
<i>Pulmonale Hypertonie</i>	PAPm \geq 25 mm Hg	Alle Gruppen
<i>Prä-kapilläre PH</i>	PAPm \geq 25 mm Hg PCWP \leq 15 mm Hg HZV normal oder \downarrow	1 PAH 3 PH bei Lungen- erkrankungen 4 CTEPH 5 Unklar oder multi- faktoriell
<i>Post-kapilläre PH</i>	PAPm \geq 25 mm Hg PCWP $>$ 15 mm Hg HZV normal oder \downarrow	2 PH bei Linksherzer- krankungen
<i>passiv</i>	TPG \leq 12 mm Hg	
<i>reaktiv (out of proportion)</i>	TPG $>$ 12 mm Hg	
<i>CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie;</i> <i>HZV = Herzzeitvolumen; PAPm = mittlerer Druck in der Pulmonalarterie,</i> <i>TPG = transpulmonaler Gradient (PAPm – PCWP), PCWP = mittlerer pulmonal-</i> <i>kapillärer Verschlussdruck.</i>		

1.3 PH bei Linksherzerkrankungen

Erkrankungen des linken Herzens stellen die größte Gruppe aller von PH betroffenen Patienten (Galie *et al.*, 2009; Subias *et al.*, 2010). Obwohl genaue epidemiologische Daten nicht verfügbar sind, lässt eine echokardiographische Studie die Schätzung zu, dass bei fast 80 % der Patienten mit PH eine Linksherzerkrankung zugrunde liegt (Strange *et al.*, 2012). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wird in den Industrienationen auf 1-2 % der Bevölkerung geschätzt, mit einer Inzidenz von 5 bis 10 von 1000 Patienten pro Jahr (Mosterd and Hoes, 2007). Hierbei kann sich bei über der Hälfte der Patienten mit schwerer Linksherzinsuffizienz eine PH entwickeln (Opitz *et al.*, 2009), wobei die Prävalenz der PH mit zunehmender NYHA-Klasse steigt (Rosenkranz *et al.*, 2010b). Es ist jedoch nicht möglich, die Entwicklung und den Schweregrad der PH individuell vorherzusehen, da diese stark variabel und die einzelnen Einflussfaktoren noch nicht ausreichend erforscht worden sind (Lam *et al.*, 2009). Für Patienten mit

Erkrankungen des linken Herzens stellt die Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie einen unabhängigen Prognosefaktor dar (Haddad *et al.*, 2011), der zu einer erhöhten Mortalität führt (Grigioni *et al.*, 2006; Torres-Macho *et al.*, 2012). Laut einer prospektiven Studie von Grigioni *et al.*, in die 196 Patienten der NYHA-Klasse III und IV eingeschlossen wurden, ist das zusätzliche Vorhandensein einer PH mit einem fast zweifach erhöhten Risiko assoziiert, ein ungünstiges kardiogenes Ereignis zu erleiden (Grigioni *et al.*, 2006).

1.3.1 Pathophysiologie der PH bei Linksherzerkrankungen

Trotz unterschiedlicher Ursachen, die zu einer Linksherzinsuffizienz führen können, ist die gemeinsame Endstrecke ein Anstieg des linksatrialen Druckes. Hierdurch kommt es zu einem Rückstau in die Lungenstrombahn und einer zunächst passiven Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes (Lourenço *et al.*, 2012). Der transpulmonale Gradient (TPG), das heißt die Differenz zwischen dem mittleren pulmonal arteriellen Druck und dem mittleren pulmonal kapillären Verschlussdruck, beträgt bei einer rein passiven Druckerhöhung weniger / gleich 12 mmHg. Der chronische Rückstau in die Lungenstrombahn kann jedoch im weiteren Verlauf auch zu einer reaktiven Vasokonstriktion und konsekutiven strukturellen Umbauvorgängen der Lungengefäße führen, die einen im Vergleich zum pulmonalkapillären Verschlussdruck stärker ansteigenden pulmonalarteriellen Druck erzeugen. Der hieraus resultierende Anstieg des transpulmonalen Gradienten auf über 12 mmHg und eine Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes wird als reaktive postkapilläre PH bezeichnet (Rosenkranz *et al.*, 2010b). Dieser Druckanstieg kann reversibel sein, wird jedoch bei einigen Patienten mit der Zeit durch Gewebeumbau (Remodeling) fixiert. Durch chronisch erhöhte Endothelschädigung werden vermehrt Kollagen und extrazelluläre Matrix in die Gefäßwand eingelagert. Bei diesen strukturellen Veränderungen lassen sich histologisch die Entwicklung einer Mediahypertrophie und Ausbildung einer Intimafibrose der distalen Pulmonalarterien nachweisen (Delgado *et al.*, 2005), die wiederum zu einer Gefäßversteifung und einem verminderten Ansprechen auf Vasodilatoren führen (Moraes Denzil L. *et al.*, 2000). Bisher konnte die Frage, welche Patienten eine reversible oder eine fixierte Form der PH entwickeln und welche Einflussfaktoren hierbei eine Rolle spielen, noch nicht ausreichend geklärt werden (Galie *et al.*, 2009). Bei der Pathogenese scheint jedoch, neben anderen Faktoren,

Stickstoffmonoxid (NO) eine Rolle zu spielen. NO wird auf verschiedene Reize hin von Endothelzellen freigesetzt und aktiviert in der benachbarten glatten Muskulatur die NO-sensitive lösliche Guanylatzyklase. Diese bildet daraufhin cGMP, das über eine Signalkaskade zur Vasodilatation führt. Studien konnten zeigen, dass die NO-Produktion der Pulmonalarterie bei chronischer Herzinsuffizienz vermindert ist und dass die daraus resultierende verminderte Vasodilatation vermutlich zur Entwicklung einer PH bei Linksherzinsuffizienz beiträgt (Moraes Denzil L. *et al.*, 2000).

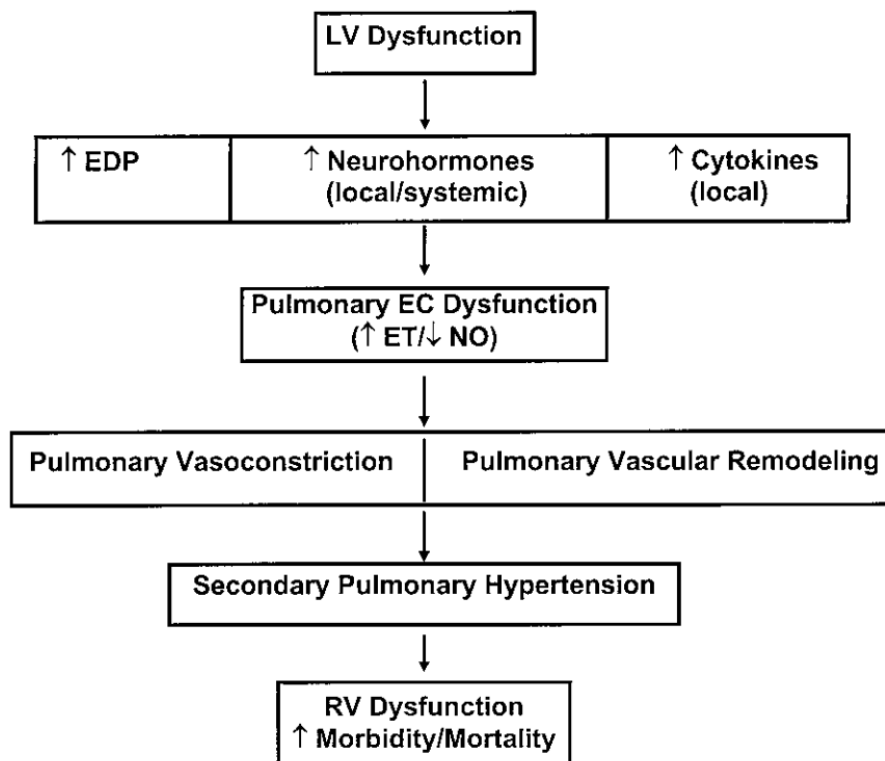


Figure 1. Proposed relationship between LV dysfunction and secondary events that may contribute to development of pulmonary hypertension. Increase in pulmonary ET and/or reduction in endothelium-derived NO may cause pathophysiological changes in vessel structure and function, which adversely affect long-term morbidity and mortality. EDP indicates end-diastolic pressure; EC, endothelial cell.

Abb.1.1: Modell zur Pathogenese der Pulmonalen Hypertonie bei linksventrikulärer Dysfunktion (Moraes Denzil L. *et al.*, 2000)

1.3.2 Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

Hinsichtlich ihrer Ätiologie und ihrer Behandlung wird die Gruppe 2 der Dana Point Klassifikation weiter unterteilt. Die drei großen Gruppen umfassen die Herzinsuffizienz bei reduzierter linksventrikulärer Funktion (HF-REF, systolische Herzinsuffizienz), die Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (HF-PEF, diastolische Herzinsuffizienz) und die Klappenvitien des linken Herzens.

Tab.1.3: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankung (Rosenkranz *et al.*, 2010a)

<i>Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (EF ≤ 50%)*</i>
▶ Ischämische Kardiomyopathie (ICM)
▶ Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
<i>Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (EF > 50%)*</i>
▶ Hypertensive Herzerkrankung
▶ Koronare Herzerkrankung (KHK)
▶ Diabetische Kardiomyopathie
▶ Hypertrophe Kardiomyopathie
▶ Restriktive Kardiomyopathie
▶ Pericarditis constrictiva
<i>Klappenerkrankungen</i>
▶ Aortenklappenstenose
▶ Aortenklappeninsuffizienz
▶ Mitralklappenstenose
▶ Mitralklappeninsuffizienz
▶ Persistierende/residuelle PH nach korrigiertem Klappenvitium
<i>Andere Ursachen</i>
▶ Vorhofflimmern
▶ Andere Rhythmusstörungen
▶ Cor triatriatum
▶ Myxom oder linksatrialer Thrombus
<i>* anstelle der Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz wird hier gemäß aktueller Empfehlungen und Leitlinien zwischen Herzinsuffizienz mit reduzierter vs. erhaltener linksventrikulärer Funktion differenziert; die Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion weist jedoch in aller Regel auch Zeichen einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels auf.</i>
<i>EF = Ejektionsfraktion</i>

1.3.3 Herzinsuffizienz bei reduzierter linksventrikulärer Funktion (HF-REF)

Im physiologischen Zustand kann der linke Ventrikel zwischen 55 und 70 % seiner enddiastolischen Füllmenge auswerfen (Wilkenshoff and Kruck, 2008). Dieser Wert kann mit Hilfe echokardiographischer Daten berechnet werden und wird als Ejektionsfraktion bezeichnet. Von einer reduzierten linksventrikulären Funktion, beziehungsweise einer systolischen Funktionsstörung, wird bei einer Ejektionsfraktion $\leq 50\%$ gesprochen (Jung *et al.*, 2012). Bei bis zu 70 % der Patienten, die eine schwere Linksherzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Funktionsstörung haben, findet sich eine pulmonale Hypertonie (Ghio *et al.*, 2001). Die Höhe des pulmonalarteriellen Mitteldruckes korreliert hier invers mit dem Überleben der Patienten (Grigioni *et al.*, 2006).

1.3.4 Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Funktion (HF-PEF)

Die aktuellen europäischen Guidelines verwenden die Bezeichnungen „diastolische Herzinsuffizienz“ und „Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion“ äquivalent (McMurray *et al.*, 2012), auch wenn der Begriff der „diastolischen Herzinsuffizienz“ nicht immer klar definiert ist. Bei Jung *et al.* wurde bei dem Vorhandensein typischer Symptome einer Herzinsuffizienz, einer Ejektionsfraktion von über 50 % und dem echokardiographischem Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung, „eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion“ diagnostiziert (Jung *et al.*, 2012). Diastolische Funktionsstörungen zeichnen sich durch eine Versteifung des linken Ventrikels aus, bedingt durch eine verminderte Compliance (diastolische Dehnbarkeit) und Relaxation (Gutierrez and Blanchard, 2004), bei gleichzeitig erhaltener systolischer Pumpfunktion. Als Konsequenz kommt es zu einem vermindertem Schlagvolumen, wobei die prozentuale Ejektionsfraktion jedoch normal ist (Herold, 2012). Die verminderte Compliance führt weiterhin zu erhöhten enddiastolischen linksventrikulären Drücken und damit zu einer venösen Stauung. Die Inzidenz der diastolischen Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter, wobei angenommen wird, dass 50 % der älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine isolierte diastolische Herzinsuffizienz aufweisen (Satpathy *et al.*, 2006). Die Häufigkeit der Entwicklung einer PH bei Patienten mit diastolischer Funktionsstörung wird je nach

Studie auf 50 – 80 % geschätzt (Lam *et al.*, 2009; Leung *et al.*, 2010). Häufigste Ursache der diastolischen Herzinsuffizienz sind die hypertensive Herzerkrankung und die koronare Herzerkrankung.

Bei den meisten Patienten, die dieser Gruppe angehören, zeigt sich eine reaktive Komponente, die zu einem erhöhten transpulmonalen Gradienten führt (Rosenkranz *et al.*, 2010a). Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass eine diastolische Herzinsuffizienz häufiger bei weiblichen, älteren und übergewichtigen Patienten auftritt (Vasan *et al.*, 1999; Guazzi and Arena, 2010; Jung *et al.*, 2012).

1.3.5 Klappenerkrankungen (Vitien)

Hämodynamisch relevante Klappenerkrankungen des linken Herzens können, durch Rückstau in die Lungenstrombahn, zur Ausbildung einer PH führen. Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der PH mit der Schwere und der Klinik von linksseitigen Klappenvitien korreliert (Rosenkranz *et al.*, 2010b). Die Studie von Faggiano *et al.* konnte zeigen, dass 65 % der Patienten mit symptomatischer Aortenstenose eine PH ausbilden (Faggiano *et al.*, 2000). Patienten, die von einer schweren Mitralklappenschädigung betroffen sind, entwickelten im Krankheitsverlauf fast immer eine PH (Rosenkranz *et al.*, 2010a).

1.4 Medikamentöse Therapie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen für die Behandlung der PH bei Linksherzerkrankung keine spezifischen Medikamente zur Verfügung, so dass hier die klassischen Antihypertensiva zum Einsatz kommen (Galie *et al.*, 2009; McMurray *et al.*, 2012). Die aktuellen europäischen Leitlinien geben keine Empfehlungen zum Einsatz PAH-spezifischer Medikamente bei Patienten der Dana Point Gruppe 2. Bei einem nachweislich erhöhten transpulmonalen Gradienten über 12 mmHg sollten Betroffene jedoch in Studien eingeschlossen werden, in denen die Wirkung PAH-spezifischer Medikamente getestet wird (Galie *et al.*, 2009). Zu den PAH-spezifischen Medikamenten gehören Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5i), Prostacycline und

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten.

Bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz konnte Sildenafil, ein Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5i), kurze und längerfristige positive Effekte aufweisen (Alaeddini *et al.*, 2004; Guazzi *et al.*, 2004; Guazzi *et al.*, 2007; Lewis *et al.*, 2007a; Lewis *et al.*, 2007b). Die Wirkung von Sildenafil bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz wird in der derzeit laufenden RELAX-Studie erforscht (RELAX Studie).

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten konnten bislang in keiner größeren Studie einen Benefit für Patienten mit PVH zeigen. Teilweise mussten entsprechende Studien, wegen unerwünschter Nebenwirkungen oder Verschlechterung der klinischen Situation, vorzeitig abgebrochen werden (Rich and McLaughlin Vallerie V., 2003; Anand *et al.*, 2004; Kalra Paul R., 2002).

Die FIRST-Studie, in der Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz mit Epoprostenol, intravenösem Prostacyclin, therapiert wurden, zeigte teils eine klinische Verbesserung der Patienten, musste jedoch wegen gesteigerter Mortalität unter Therapie vorzeitig abgebrochen werden (Califf *et al.*, 1997).

Zur Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz werden Diuretika (Schleifen- und Thiaziddiuretika), Aldosteron-Antagonisten, Betablocker, ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten eingesetzt. Für diese Arzneimittelgruppen konnten eindeutige Prognose verbessernde Effekte nachgewiesen werden. Lediglich Diuretika wirken rein symptomatisch (McMurray *et al.*, 2012).

Die Therapieempfehlungen der diastolischen Herzinsuffizienz sind bislang weitestgehend empirisch, da für die einzelnen Arzneimittelgruppen aktuell keine großen randomisierten Studien existieren oder diese keine signifikante Senkung der Mortalität zeigten (Schaefer and Dieterle, 2011). Je nach europäischer oder amerikanischer Richtlinie wird der Einsatz von Diuretika, Betablockern und Calciumantagonisten, ACE-Hemmern und AT1-Blockern empfohlen (McMurray *et al.*, 2012; Crouse *et al.*, 2011).

Für die Therapie von Herzklappenerkrankungen sind je nach Art und Ausprägung verschiedene Antihypertensiva indiziert oder kontraindiziert. Die generell einsetzbaren Antihypertensiva umfassen jedoch alle bereits genannten Medikamentengruppen (Vahanian *et al.*, 2012).

1.5 Fragestellungen

- Wie ist der klinische Verlauf von Patienten mit pulmonalvenöser Hypertonie nach Erstdiagnose?
- Wie ändert sich die Medikation nach Erstdiagnose und im Verlauf?

1.6 Ziel der Arbeit

- Darstellung des Verlaufes der PVH unter medikamentöser Therapie innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine retrospektive Patientendatenanalyse zweier klinischer Zentren: der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie des Medizinischen Zentrums II der Universitätsklinik Gießen und Marburg am Standort Gießen und der Herzinsuffizienzambulanz der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim. Die Daten wurden im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Diagnostik und Therapiekontrollen erhoben. Die Gießener Daten stammen aus der Datenbank für pulmonale Hypertonie Patienten (PH-Datenbank Gießen, Dr. Tiede), die Kerckhoff-Klinik Daten aus dem dortigen Herzschwächeregister (Projektleiter: Dr. Rieth, Dr. Lehinant, Prof. Dr. Mitrovic). Eine Bewilligung der Nutzung dieser Daten durch die zuständige Ethikkommission wurde eingeholt (Aktenzeichen 181/12).

Anhand von Rechtsherzkatheter-Daten und Arztbriefen wurden Patienten mit der Diagnose PH bei Linksherzerkrankung identifiziert. Der Auswertungszeitraum umfasste Daten ab dem Jahr 1999 bis Herbst 2012. Das Gesamtkollektiv umfasste 147 Patienten, die der Dana Point Gruppe 2 zugeordnet werden konnten, davon 53 Patienten aus der Gießener Universitätsklinik und 94 aus der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim. Ausgangszeitpunkt „0“ der Datenerfassung war für jeden Patienten individuell der Nachweis einer pulmonalvenösen Hypertonie mittels Rechtsherzkatheter nach aktueller hämodynamischer Definition. Prognostisch relevante Parameter wurden, soweit Daten vorlagen, zum Zeitpunkt 0 (Erstdiagnose) und jeweils 3, 6, 12 und 24 Monate nach der Erstdiagnose erfasst. Anschließend wurden die Patienten, entsprechend der Klassifikation der PH bei Linksherzerkrankungen, anhand echokardiographischer Befunde den Gruppen HF-REF (Herzinsuffizienz bei reduzierter linksventrikulärer Funktion), HF-PEF (Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Funktion) und der Gruppe der Vitien zugeordnet.

2.1.2 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- 1.) Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose musste die hämodynamische Definition der postkapillären PH erfüllt werden. Diese erfordert einen mPAP von mindestens 25 mmHg und einen PAWP über 15 mmHg (Rosenkranz *et al.*, 2010a).
- 2.) Vorliegen einer zweiten Rechtsherzkatheteruntersuchung maximal zwei Jahre nach der Erstdiagnose.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Vorliegen einer anderen Form der PH (d.h. der Dana Point Klassen 1, 3, 4 und 5)

2.2 Methoden

2.2.1 Rechtsherzkatheter

Mittels Rechtsherzkatheter, der als Goldstandard in der Diagnostik der PH gilt, können Hinweise auf die hämodynamische Beeinträchtigung der Patienten gewonnen werden (Rosenkranz *et al.*, 2011). Zu den unabhängigen Prognosefaktoren der PH bei Linksherzinsuffizienz gehört unter anderem ein Anstieg des mPAP über 25 mmHg (Ghio *et al.*, 2001; Grigioni *et al.*, 2006; Guazzi and Arena, 2010). Der PAWP liegt bei Gesunden unter 12 mmHg (Balletshofer, 2006). Eine pathologische Erhöhung ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer niedrigen Belastungstoleranz, schwerwiegenden Symptomen und einer schlechten Prognose assoziiert (Traversi *et al.*, 2001). Der Cardiac Index, dessen Normwert bei 2,5 - 4,0 l/min/m² liegt und der zu den Leistungsparametern des Herzens gehört, berechnet sich aus dem Herzminutenvolumen (HMV) und der Körperoberfläche (KÖ) [CI = HMV / KÖ l/min/m²] (Herold, 2012; Striebel, 2008). Ein CI unter 2 l/min/m² verschlechtert die Prognose bei PH (Opitz *et al.*, 2010).

Auch die Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes gehört zu den wichtigen Prognosefaktoren der PVH (Opitz *et al.*, 2009). Er berechnet sich nach der Formel: $PVR = 80 \times (mPAP - PAWP) \times HZV^{-1}$ [$\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$], wobei sein Normwert bei 45 - 120 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ liegt (Balletshofer, 2006).

Für die Rechtsherzkatheteruntersuchungen kamen Swan-Ganz Standard-Thermodilutions-Pulmonalarterienkatheter der Firma Edwards Lifesciences zum Einsatz. Über die sich an der Katheterspitze befindliche Öffnung kann der pulmonalarterielle Druck über eine geschlossene Wassersäule mit einem elektromechanischen Druckaufnehmer (Braun, Melsungen) gemessen werden. Eine weitere Öffnung, die sich zirka 30 cm proximal davon befindet, ermöglicht die Messung des zentralvenösen Druckes vor dem rechten Vorhof. Durch den Druckaufnehmer ist eine visuelle Darstellung von Druckkurven möglich. Der an der Katheterspitze angebrachte Ballon kann über ein weiteres Lumen mit Raumluft oder Kochsalzlösung insuffliert werden. Zirka vier cm proximal von der Katheterspitze entfernt befindet sich ein Thermistor zur Temperaturmessung, der an ein Herzzeitvolumenmessgerät gekoppelt ist. Mit Hilfe der Thermodilutionsmethode ist so eine Abschätzung des Herzzeitvolumens möglich.

Nach Lokalanästhesie wurde unter sterilen Bedingungen eine venöse Schleuse, meist in die rechte Vena jugularis interna, gelegt. Danach wurde der Rechtsherzkatheter durch eine sterile Plastikhülle mittels Seldinger-Technik eingeführt, anschließend der Ballon insuffliert und der Katheter in Richtung Herz vorgeschoben. Der aufgeblasene Ballon wurde mittels Blutstrom passiv, durch das rechte Herz hindurch, bis in einen Ast der Pulmonalarterie transportiert. Anhand des Verlaufes der Druckkurven konnte die jeweilige Position des Katheters lokalisiert werden. Die Zielposition war erreicht, wenn die Katheterspitze in einem Seitenast der Pulmonalarterie lag, welcher vom Ballon okkludiert wurde. Durch die Unterbrechung des antegraden Blutflusses bildete sich eine statische Blutsäule zwischen Katheterspitze und den Pulmonalvenen, so dass der pulmonalkapilläre Verschlussdruck der Höhe des pulmonalvenösen Druckes, und damit auch des linken Vorhofes entspricht (Balletshofer, 2006). Wenn diese als „Wedge-Position“ bezeichnete Position erreicht wurde, konnte der Ballon geleert und das Druckmesssystem so geeicht werden, dass sich die Nullpunktlage auf Höhe des rechten Ventrikels befand. Nun konnte die direkte Messung des mPAP, HZV und PAWP erfolgen. Der CI und der PVR wurden nach den oben benannten Formeln berechnet.

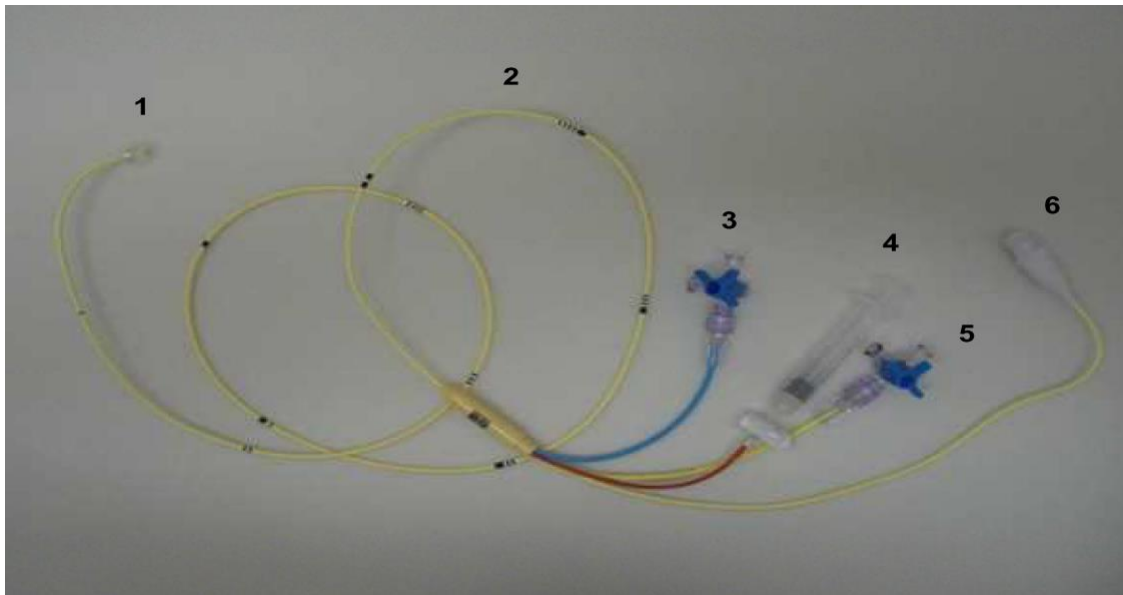


Abb.2.1: Swan-Ganz-Katheter; 1 = Ballon, 2 = doppellumiger Katheter, 3 = proximales Lumen, 4 = Spritze zur Füllung des Ballons, 5 = distaler Schenkel, 6 = Anschluss für die Herzzeitvolumenmessung (Carlos J. Bätzner, 2012)

2.2.2 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie dient sowohl der prognostischen Einschätzung als auch der Verlaufskontrolle der PH unter medikamentöser Therapie (Dumitrescu and Rosenkranz, 2008).

Ein aussagekräftiger Parameter der Spiroergometrie ist die Sauerstoffaufnahme unter individuell maximaler Belastung (peak $\dot{V}O_2$), die in Millilitern pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht angegeben wird. Eine peak $\dot{V}O_2$ über 15 ml/min/kg gilt als prognostisch günstig, wohingegen eine peak $\dot{V}O_2$ unter 12 ml/min/kg mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Hoepfer *et al.*, 2009).

Die spiroergometrischen Untersuchungen wurden mit dem Liegeergometer „ergometrics ER 900 EL“ der Firma „ergoline“ und dem Spirometer „Vmax229“ der Firma „SensorMedics“ durchgeführt. Vor der Testung erhielten die Patienten standardisierte Vorgaben zum Untersuchungsablauf. Anschließend erfolgte eine stufenweise Ausbelastung der Patienten bis zur individuellen Belastungsgrenze mit anschließender Ruhephase. Während der gesamten Untersuchung wurden fortlaufend kardiale Parameter, Ventilation und Gasaustausch erfasst, aus denen sich die peak $\dot{V}O_2$ ermitteln ließ.

2.2.3 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist als Prognose- und Verlaufsparemeter bei Herz-Lungenerkrankungen etabliert. Seine Bedeutung liegt hier vor allem in der nichtinvasiven Erfolgskontrolle bei Änderungen der Medikation (Enright, 2003; Budev *et al.*, 2003). Der 6-Minuten-Gehtest beschreibt die Strecke in Metern, die ein Patient innerhalb von exakt 6 Minuten bei submaximaler Belastung in der Ebene zurücklegen kann. Erreichte Strecken über 500 Meter gelten als normwertig, Werte unterhalb von 300 Metern sind mit einer schlechten Prognose verbunden (Leschke *et al.*, 2009). Der Test wurde nur am Standort Gießen durchgeführt. Die für den 6-Minuten-Gehtest verwandte Gehstrecke maß 25 Meter auf einem ebenen Korridor. Vor der Durchführung erhielten die Patienten standardisierte Instruktionen durch qualifiziertes Personal.

2.2.4 BNP (Brain Natriuretic Peptide)

Das BNP gehört zu den etablierten Biomarkern und Prognoseparametern der PH (Miura *et al.*, 2010), die eine Einschätzung der Krankheitsschwere und des Therapieverlaufes ermöglichen (Schannwell *et al.*, 2007).

Das Brain Natriuretic Peptide wird bei erhöhtem myokardialen Stress produziert und sezerniert, um den Blutdruck zu senken. Über die Aktivierung von Signalkaskaden kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur und konsekutiv zu einer Vor- und Nachlastsenkung des Herzens. In der Niere fördert das BNP die Natriuresis und trägt über diesen Mechanismus zur Senkung des Blutdruckes bei (Suzuki *et al.*, 2001). Die europäische Gesellschaft definiert die Grenze zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei akut einsetzenden oder neu aufgetretenen Symptomen bei Werten von 100 pg/ml (McMurray *et al.*, 2012). Sowohl BNP als auch NTproBNP gehören zu den am häufigsten genutzten Biomarkern der PH und gelten als hervorstechende Marker für die Schwere einer Rechtsherzinsuffizienz (Subias *et al.*, 2010). Die Höhe des BNP korreliert sowohl mit den invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern als auch mit der Überlebenszeit und dem Therapieansprechen bei Patienten mit PH (Blyth *et al.*, 2007). Weiterhin korreliert der BNP-Level mit Belastungsparametern, wie dem 6-Minuten-Gehtest und dem peak $\dot{V}O_2$ (Schannwell *et al.*, 2007). Die Konzentration des BNP im Blut ist abhängig von der Nierenfunktion (Srisawasdi *et al.*, 2009).

2.2.5 NTproBNP (N-terminales proBNP)

Die sezernierte Vorstufe des BNP ist das proBNP, das nachfolgend in das aktive BNP und das biologisch inaktive N-terminale proBNP (NTproBNP) aufgespalten wird. Ein Vorteil des NTproBNPs, im Gegensatz zum BNP, ist seine längere Halbwertszeit und höhere Stabilität, sowohl im Organismus als auch in Blutproben (Galie *et al.*, 2009). Laut den aktuellen europäischen Guidelines für akute und chronische Herzinsuffizienz liegt die Grenze zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei akuter Symptomverschlechterung oder Erstdiagnose bei 300 pg/ml (McMurray *et al.*, 2012). Auch für das NTproBNP konnte gezeigt werden, dass es mit den invasiv gemessenen Parametern und der Überlebensrate bei PH korreliert (Blyth *et al.*, 2007). Die Konzentration des NTproBNP im Blut ist abhängig von der Nierenfunktion (Srisawasdi *et al.*, 2009).

2.3 Medikamentenerfassung

Erfasst wurden Medikamente, die aktuell bei Patienten mit PH aufgrund von Linksherzerkrankungen eingesetzt werden. Dazu gehören neben den klassischen Antihypertensiva auch Medikamente, die bislang nur im Rahmen von Studien bei dieser Patientengruppe verordnet werden (Prostacycline, Phosphodiesteraseinhibitoren, Endothelin-Antagonisten). Die Medikation wurde sowohl vor der Erstdiagnose der PH als auch zwischen den genannten Messzeitpunkten erfasst. Für jedes Medikament wurde anhand der Roten Liste[®] die Tagesmaximaldosis ermittelt und diese dem Wert „100 % der Tagesmaximaldosis“ zugeordnet, so dass die Medikation als prozentualer Anteil der Tagesmaximaldosis erfasst werden konnte. Für die Gruppe der Diuretika (Schleifen- und Thiaziddiuretika) wurde lediglich die Anzahl der eingesetzten Diuretika kodiert. Dazu wurde zwischen den Kategorien: kein Diuretikum, 1, 2 oder > 2 Diuretika unterschieden. Für die Berechnung und Darstellung der Mittelwerte der Tagesmaximaldosis und die Darstellung der Dosierungen der einzelnen Medikamentengruppen wurden nur die Daten der Patienten einbezogen, die im Erfassungszeitraum mit entsprechendem Medikament therapiert wurden.

2.4 Statistik

Alle Patientendaten und Parameter wurden in einer Excel-Tabelle 2010[®] erfasst, die zur statistischen Auswertung anonymisiert und in SPSS transformiert wurde. Die statistische Datenauswertung erfolgte durch Herrn Dr. H. Tiede der Universitätsklinik Gießen. Neben der deskriptiven Auswertung kamen folgende Testverfahren zur Anwendung: ANOVA-Test (analysis of covariance), der Post Hoc-Test (Tukey HSD) und der T-Test für gepaarte Stichproben. Hierbei wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant definiert. Die Graphiken wurden mit dem Programm Excel 2010[®] erstellt. Bei der Angabe von Mittelwerten steht die entsprechende Standardabweichung in Klammern dahinter.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Insgesamt wurden die Daten von 147 Patienten mit PVH ausgewertet. Das Patientenkollektiv wurde anhand echokardiographischer Daten in drei Gruppen unterteilt. Der Gruppe HF-REF (reduzierte Ejektionsfraktion $\leq 50\%$) wurden 60 Patienten zugeordnet, der Gruppe HF-PEF 45 Patienten mit einer erhaltenen Ejektionsfraktion ($EF > 50\%$) und der Gruppe der Vitien wurden 42 Patienten zugeordnet, die ein mindestens zweitgradiges Vitium des linken Herzens zeigten.

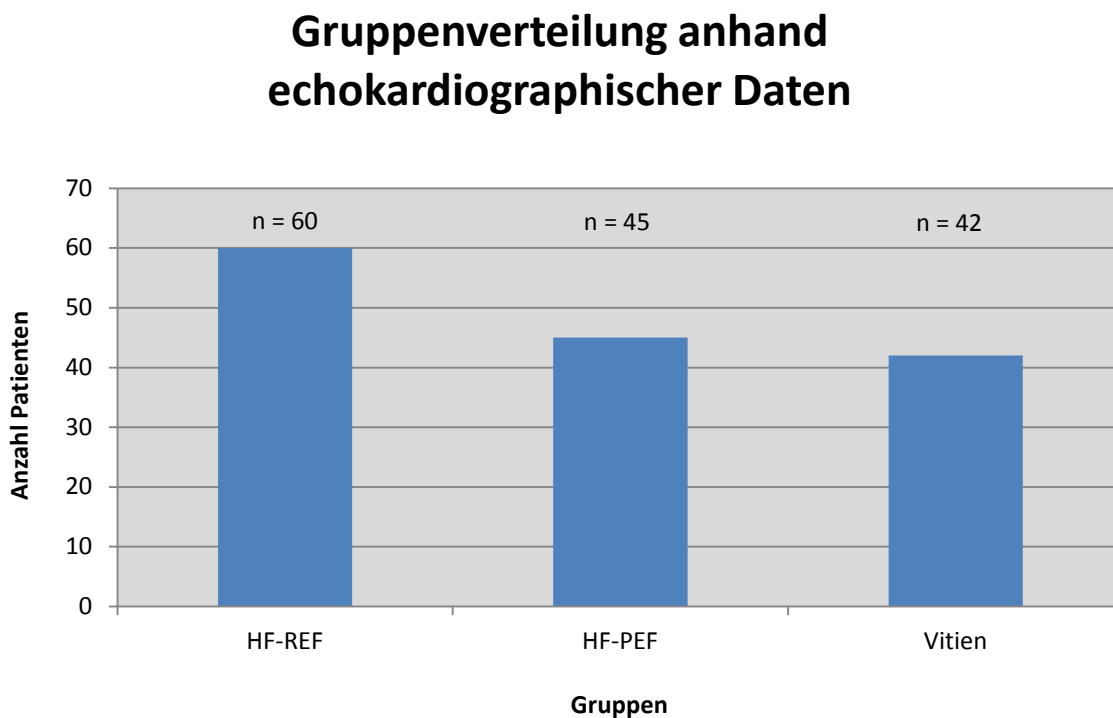


Abb.3.1: Verteilung des Gesamtkollektives anhand echokardiographischer Befunde auf die drei Gruppen; HF-REF = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion $\leq 50\%$, HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion $> 50\%$, Vitien = Patienten mit Linksherzvitium, n = Anzahl der Patienten

3.2 Charakterisierung des Gesamtkollektives und der Untergruppen

Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 89 Männern und 58 Frauen zusammen, so dass sich hier ein Geschlechterverhältnis von drei zu zwei ergab. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 62,5 Jahren ($\pm 12,1$ Jahre), die mittlere Größe bei 169,7 cm (± 11 cm) und das mittlere Gewicht betrug 81,6 kg ($\pm 16,5$ kg).

Tab.3.1: Angaben von Größe, Gewicht und Alter bei Erstdiagnose in Mittelwert und Standardabweichung, Geschlechterangaben in Prozent. Das Alter bei Erstdiagnose bezieht sich auf den Zeitpunkt, zu dem die PH erstmals mittels Rechtsherzkatheter diagnostiziert wurde

Gruppe	Anzahl Patienten	Größe in cm	Gewicht in kg	Alter bei Erstdiagnose	Anteil Männer in %	Anteil Frauen in %
Gesamt	147	169,7 ($\pm 11,0$)	81,6 ($\pm 16,5$)	62,5 ($\pm 12,1$)	60 %	40 %
HF-REF	60	172,9 ($\pm 10,4$)	85,9 ($\pm 15,1$)	57,5 ($\pm 11,8$)	72 %	28 %
HF-PEF	45	166,0 ($\pm 9,3$)	80,3 ($\pm 16,3$)	65,9 ($\pm 10,4$)	44 %	56 %
Vitien	42	169,0 ($\pm 12,3$)	76,4 ($\pm 16,8$)	66,5 ($\pm 11,8$)	62 %	38 %

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich bei folgenden Parametern:

- Patienten der HF-REF-Gruppe waren signifikant größer als die Patienten der HF-PEF-Gruppe ($p = 0,03$)
- Patienten der Gruppe HF-REF waren mit 57,5 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant jünger als die Patienten der Gruppe HF-PEF ($p = 0,003$) mit 65,9 Jahren und der Gruppe der Vitien ($p = 0,004$) mit 66,5 Jahren

Wesentliche Unterschiede zeigten sich zudem im Frauenanteil in den einzelnen Gruppen. Während in der Gruppe der HF-REF nur 28 % der Patienten weiblich waren und in der Gruppe der Vitien nur 38 %, so lag der Frauenanteil mit 56 % in der Gruppe der HF-PEF deutlich höher.

3.3 Pulmonale Hämodynamik

3.3.1 Mittlerer pulmonaler arterieller Druck (mPAP)

An den verschiedenen Zeitpunkten sind jeweils die Patienten eingeschlossen, zu denen die entsprechenden Daten vorlagen. Deshalb entspricht das „n“ an den verschiedenen Messzeitpunkten jeweils der Anzahl der Patienten, bei denen die betreffenden Untersuchungen durchgeführt wurden. Dieses bedingt, dass zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nicht die identischen Kollektive betrachtet wurden.

Der **mPAP des Gesamtkollektives** lag initial bei 38,4 mmHg ($\pm 11,7$ mmHg) und sank nach drei Monaten im Durchschnitt signifikant auf 34,7 mmHg ($\pm 11,4$ mmHg) ab ($p = 0,03$). Sechs Monate nach Erstdiagnose wurde ein mPAP von 32,6 mmHg ($\pm 12,0$ mmHg) ermittelt, der im Durchschnitt signifikant unter dem Ausgangswert von 37,7 mmHg ($\pm 9,5$ mmHg) lag ($p = 0,01$). Nach insgesamt einem Jahr war der mPAP im Durchschnitt signifikant von 35,9 mmHg ($\pm 10,9$ mmHg) auf 30,6 mmHg ($\pm 11,8$ mmHg) gesunken ($p = 0,0002$). Nach zwei Jahren zeigte der durchschnittliche mPAP keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu der Erstdiagnose mehr ($p = 0,157$).

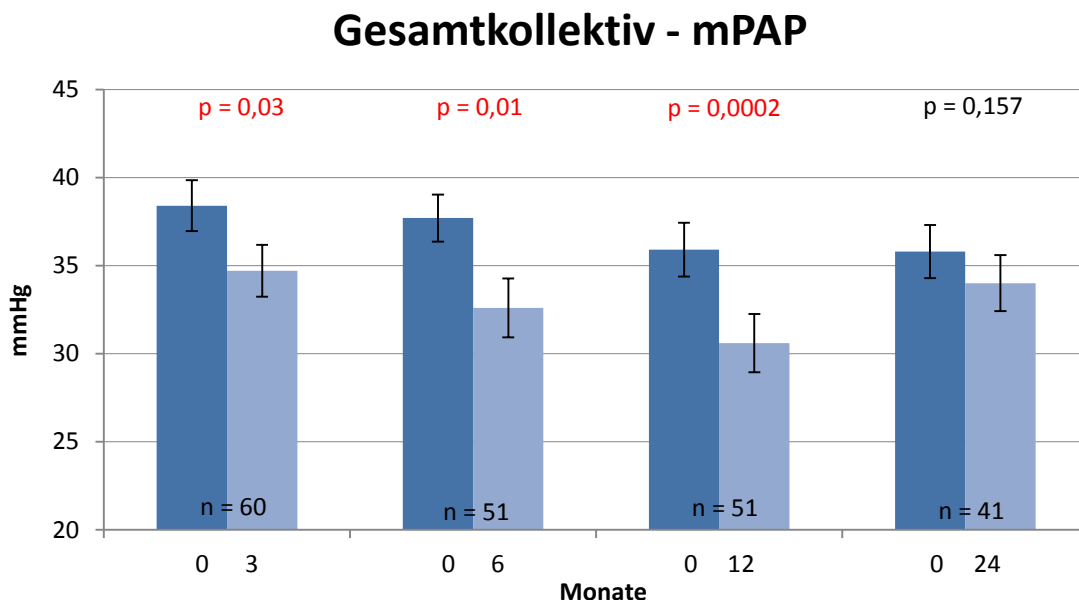


Abb.3.2: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den mPAP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck in mmHg, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Der **mPAP der Gruppe HF-REF** betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 39,5 mmHg ($\pm 12,7$ mmHg) und sank nach drei Monaten im Durchschnitt signifikant auf 35 mmHg ($\pm 10,6$ mmHg) ab ($p = 0,046$). Zum Zeitpunkt sechs Monate war der mPAP von 35,4 mmHg ($\pm 8,7$ mmHg) auf 31,5 mmHg ($\pm 12,2$) gesunken. Hier konnte das Signifikanzniveau ($p = 0,088$) nicht erreicht werden, es zeigte sich allerdings ein sinkender Trend. Zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert.

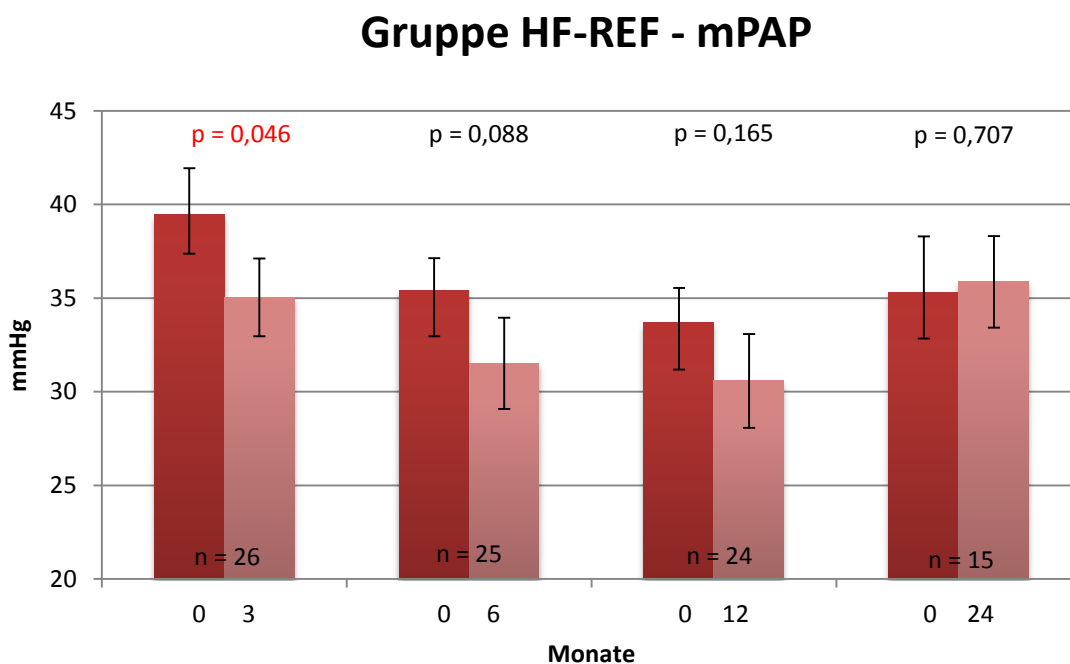


Abb.3.3: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den mPAP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF; Gruppe HF-REF = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck in mmHg, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-PEF** zeigte der **mPAP** im Durchschnitt zwar keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ausgangswert von 37,0 mmHg (± 10 mmHg) und dem Wert nach drei Monaten mit 33,7 mmHg ($\pm 13,8$ mmHg), dafür aber einen abnehmenden Trend ($p = 0,099$). Für den mPAP sechs Monate nach Erstdiagnose konnte, verglichen mit dem Ausgangswert, kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach einem Jahr war der mPAP von 37,7 mmHg ($\pm 8,8$ mmHg) auf 33,7 mmHg ($\pm 9,1$ mmHg) gesunken und zeigte im Durchschnitt einen nahe am Signifikanzniveau liegenden Unterschied ($p = 0,056$). Nach insgesamt zwei Jahren betrug der Ausgangswert 38,2 mmHg ($\pm 9,7$ mmHg) und sank, ebenfalls nahe am Signifikanzniveau, auf 32,8 mmHg ($\pm 11,4$ mmHg) ab ($p = 0,057$).

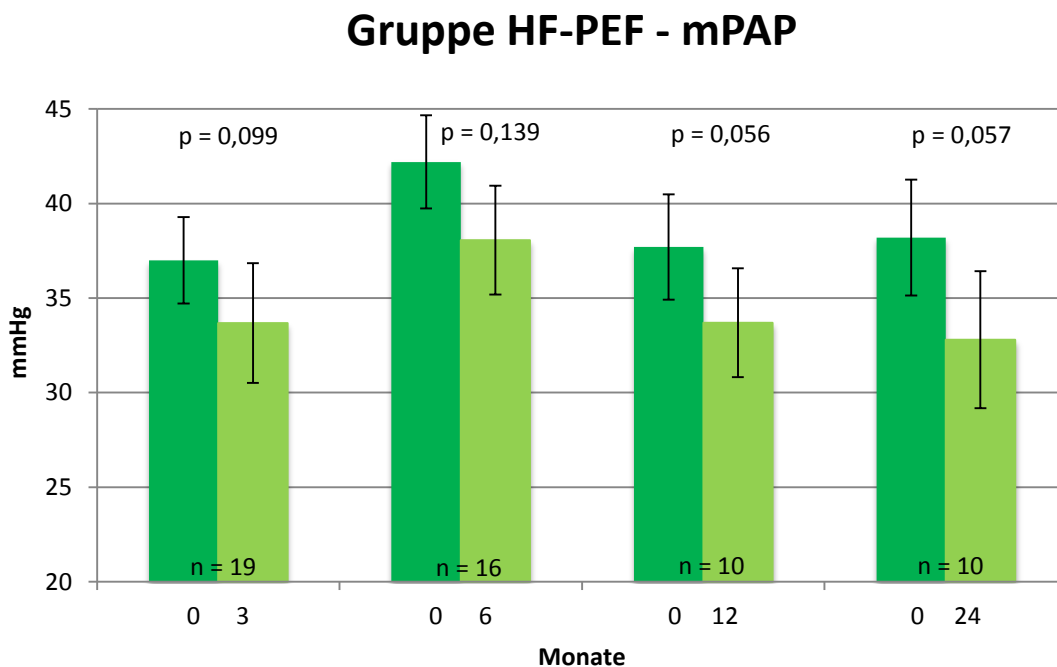


Abb.3.4: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den mPAP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF; Gruppe HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Der initiale **mPAP der Gruppe der Vitien** erreichte 38,3 mmHg ($\pm 10,4$ mmHg) und sank nach drei Monaten auf 35,4 mmHg ($\pm 10,1$ mmHg) ab, ohne dass sich im Durchschnitt ein signifikanter Unterschied zeigte. Verglichen mit seinem Ausgangswert von 36,1 mmHg ($\pm 9,5$ mmHg) sank der mPAP sechs Monate nach Erstdiagnose im Durchschnitt signifikant auf 26,5 mmHg (± 14 mmHg) ab ($p = 0,008$). Nach einem Jahr zeigte sich ebenfalls eine signifikante Senkung von 34,8 mmHg ($\pm 7,9$ mmHg) auf 33 mmHg ($\pm 10,5$ mmHg) ($p = 0,0004$). Zwei Jahre nach Erstdiagnose konnte der mPAP keinen signifikanten Unterschied mehr zu dem Ausgangswert aufweisen.

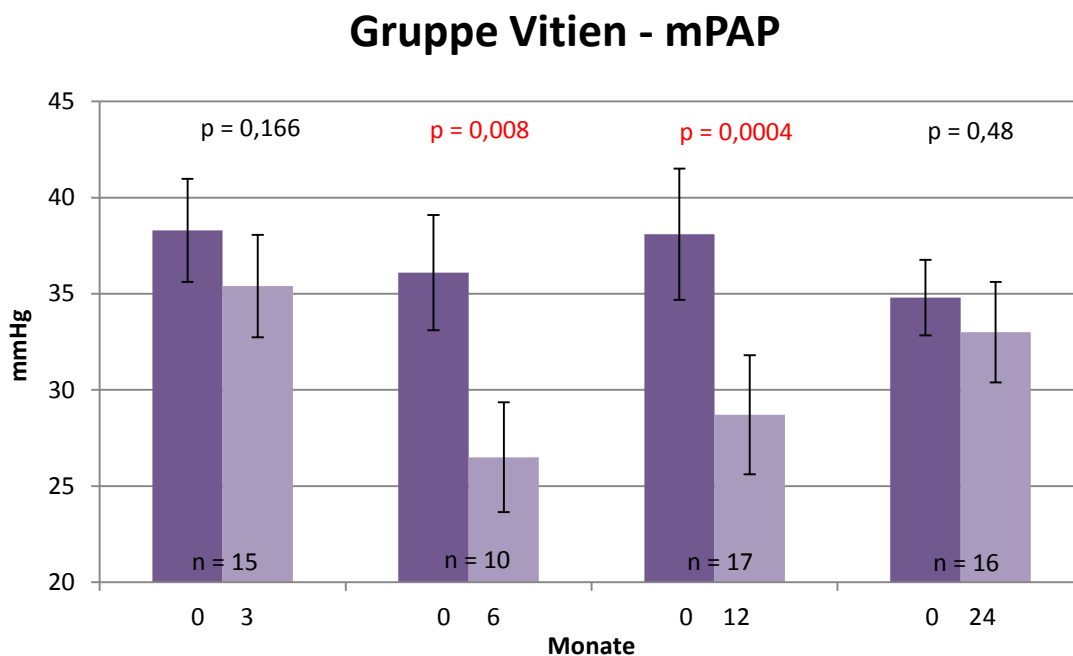


Abb.3.5: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den mPAP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe Vitien; Gruppe Vitien = Patienten mit Linksherzvitium in der Echokardiographie, mPAP = mittlerer pulmonalerterieller Druck in mmHg, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

3.3.2 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PAWP)

Der PAWP des Gesamtkollektives lag initial bei 23,5 mmHg ($\pm 7,2$ mmHg) und sank nach drei Monaten im Durchschnitt signifikant auf 20 mmHg ($\pm 7,3$ mmHg) ab ($p = 0,0004$). Sechs Monate nach Erstdiagnose wurde ein PAWP von 18,5 mmHg ($\pm 8,2$ mmHg) ermittelt, der im Durchschnitt signifikant unter dem Ausgangswert von 21,7 mmHg ($\pm 5,8$ mmHg) lag ($p = 0,04$). Nach insgesamt einem Jahr war der mPAP im Durchschnitt signifikant von 23 mmHg ($\pm 7,5$ mmHg) auf 18,5 mmHg ($\pm 7,6$ mmHg) gesunken ($p = 0,0002$). Nach zwei Jahren zeigte der durchschnittliche mPAP keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu der Erstdiagnose mehr ($p = 0,435$).

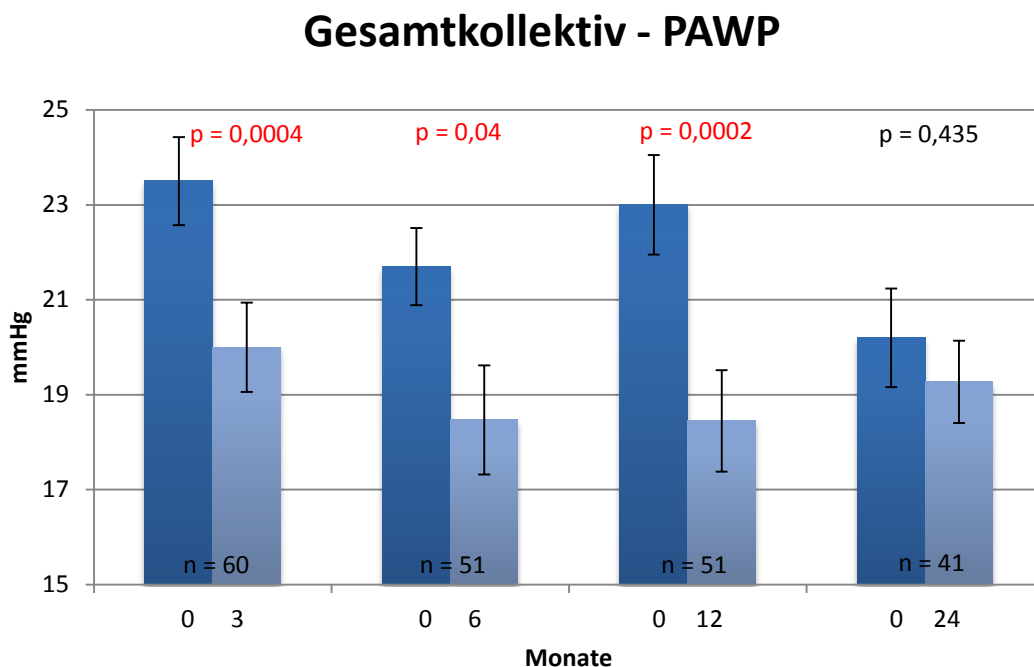


Abb.3.6: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PAWP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert; PAWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mmHg, n= Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-REF** startete der **PAWP**-Ausgangswert mit 25,4 mmHg ($\pm 6,95$ mmHg) und zeigte nach drei Monaten eine im Durchschnitt signifikante Absenkung auf 21,6 mmHg ($\pm 7,1$ mmHg) ($p = 0,031$). Der nach sechs Monaten erreichte PAWP lag mit 19,2 mmHg (± 8 mmHg) signifikant unter dem Ausgangswert von 22,6 mmHg (± 6 mmHg) ($p = 0,04$). Nach insgesamt einem Jahr konnte sich der PAWP von 23,2 mmHg ($\pm 6,5$ mmHg) auf 19,8 mmHg ($\pm 8,6$ mmHg) senken. Hier konnte zwar das Signifikanzniveau nicht erreicht werden, es zeigte sich allerdings ein abnehmender Trend ($p = 0,063$). Zwei Jahre nach der Erstdiagnose zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu dem Ausgangs-PAWP.

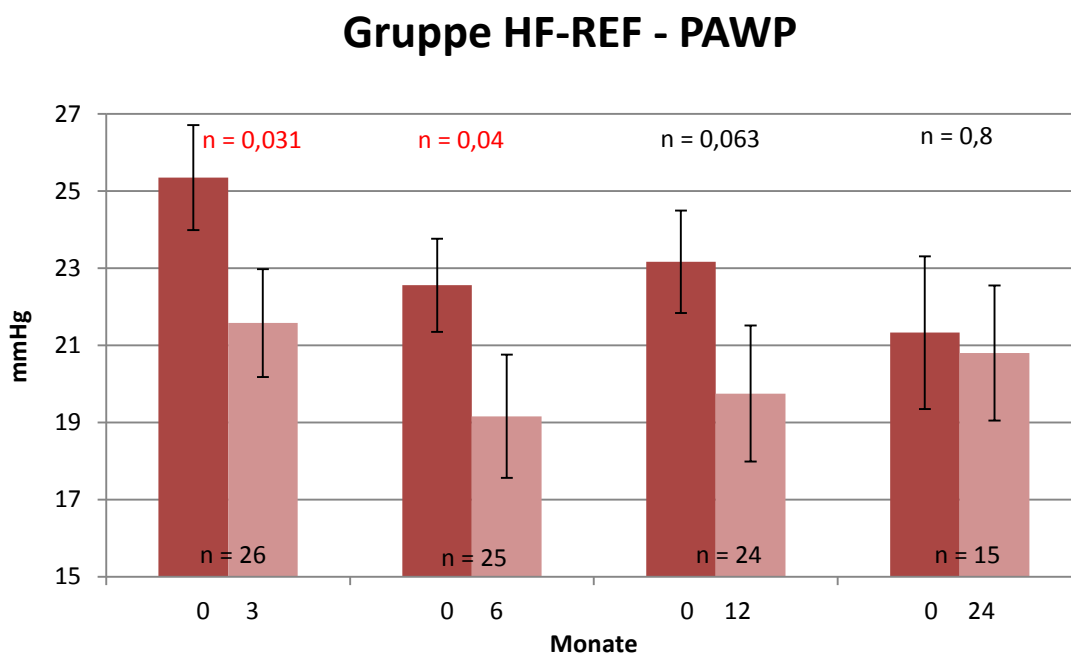


Abb.3.7: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PAWP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe **HF-REF**; Gruppe HF-REF = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, PAWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mmHg, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Der **PAWP der Gruppe HF-PEF** zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant niedriger als der Ausgangs-PAWP der Gruppe HF-REF (Tukey-Test, $p = 0,009$). Der PAWP des Gesamtkollektives lag initial bei 20,5 mmHg ($\pm 5,7$ mmHg) und sank nach drei Monaten im Durchschnitt signifikant auf 16,9 mmHg ($\pm 7,8$ mmHg) ab ($p = 0,026$). Sechs Monate nach der Erstdiagnose betrug der PAWP 17,8 mmHg ($\pm 9,7$ mmHg) und konnte im Durchschnitt keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert von 19,3 mmHg ($\pm 5,8$ mmHg) zeigen. Im weiteren Verlauf zeigten sich weder für den nach einem noch für den nach zwei Jahren bestimmten PAWP im Durchschnitt signifikante Unterschiede bezüglich der Ausgangswerte.

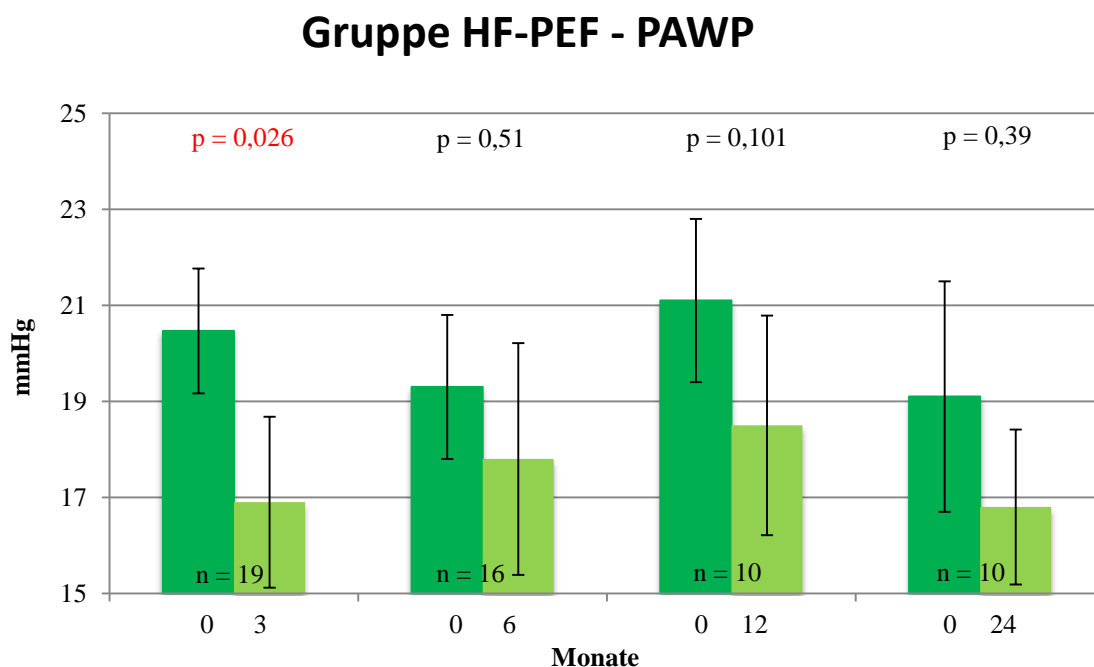


Abb.3.8: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PAWP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF; Gruppe HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, PAWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mmHg, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Die **Gruppe der Vitien** startete mit einem initialen **PAWP** von 24,7 mmHg ($\pm 8,4$ mmHg), der nach drei Monaten auf 21,2 mmHg ($\pm 6,2$ mmHg) gesenkt werden konnte, ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wurde. Allerdings zeigte sich ein abnehmender Trend ($p = 0,103$). Ein halbes Jahr nach Erstdiagnose lag der PAWP im Durchschnitt mit 17,8 mmHg ($\pm 6,7$ mmHg) signifikant unterhalb des Startwertes von 23,5 mmHg ($\pm 4,3$ mmHg) ($p = 0,007$). Ein Jahr nach der Erstdiagnose war der PAWP im Durchschnitt signifikant von 23,8 mmHg ($\pm 9,8$ mmHg) auf 16,6 mmHg ($\pm 6,3$ mmHg) gesunken ($p = 0,004$). Nach zwei Jahren konnte sich kein signifikanter Unterschied mehr zu dem Ausgangswert bestimmen lassen.

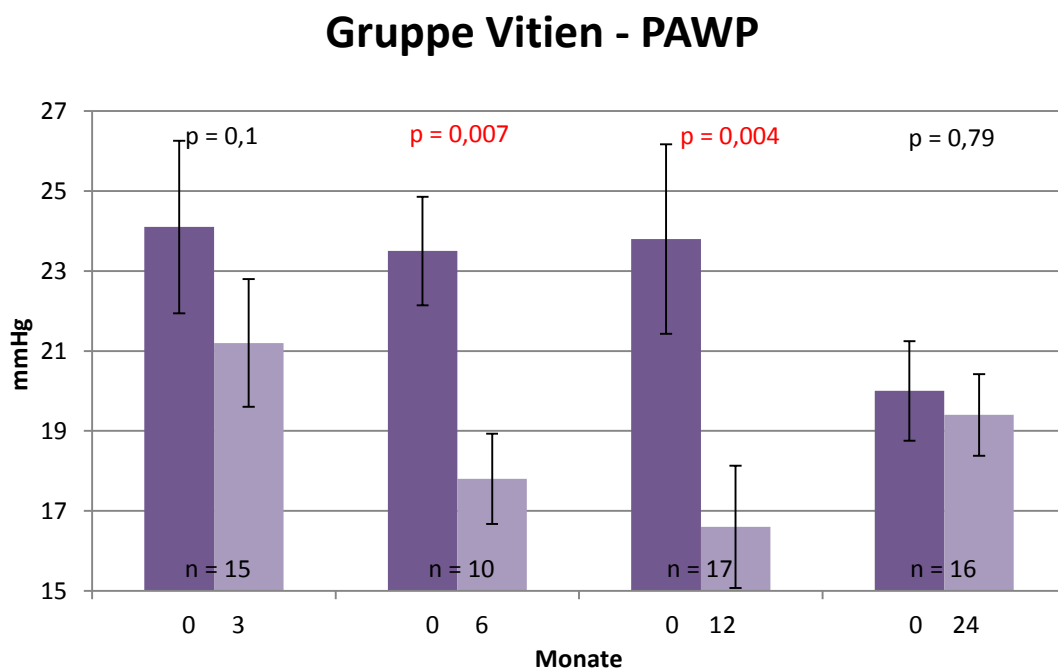


Abb.3.9: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PAWP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe Vitien; Gruppe Vitien = Patienten mit Linksherzvitium in der Echokardiographie, PAWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mmHg, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

3.3.3 Transpulmonaler Gradient (TPG)

Im Gesamtkollektiv zeigten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 56 % der Patienten einen erhöhten TPG. Nach insgesamt drei Monaten war der Anteil der Patienten, die einen TPG > 12 mmHg aufwiesen, auf 50 % gesunken. Zu den Zeitpunkten 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose lag der Anteil der Patienten mit einem erhöhten TPG bei zirka 40 %.

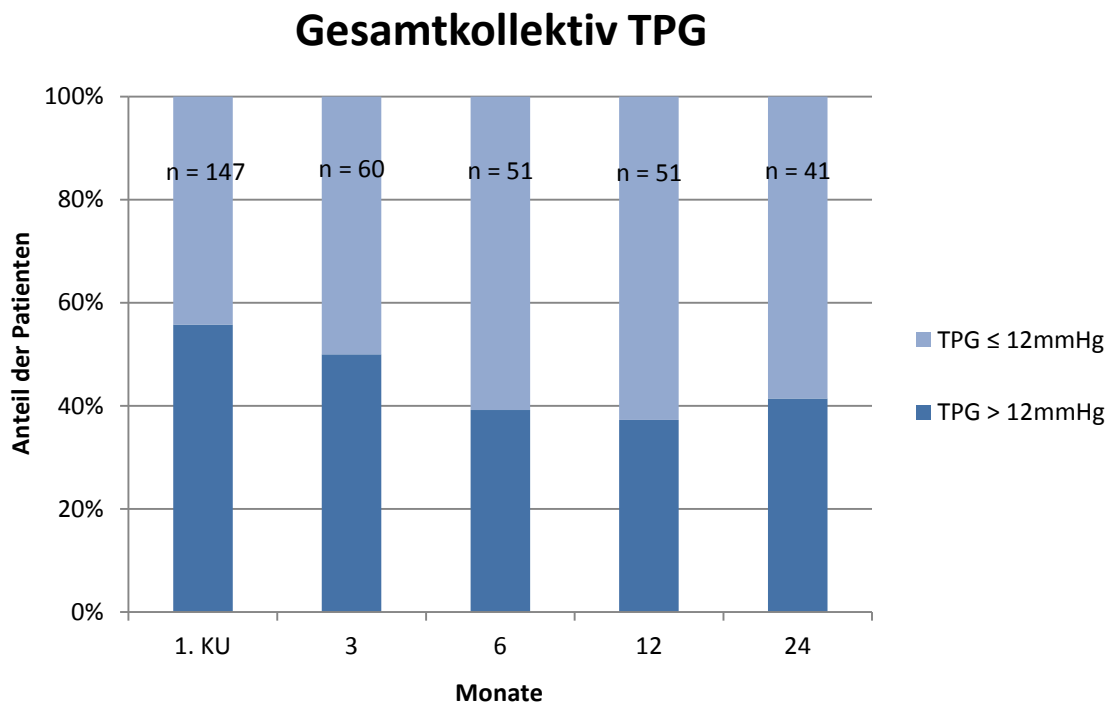


Abb.3.10: Darstellung des prozentuellen Verhältnisses von Patienten mit normalem TPG zu Patienten mit erhöhtem TPG zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und 3,6,12 und 24 Monate nach der Erstdiagnose; TPG = transpulmonaler Gradient = mPAP – PAWP, TPG ≤ 12mmHg = postkapilläre passive PH, TPG > 12 mmHg = postkapilläre reaktive PH, 1. KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

3.3.4 CI (Cardiac Index = Herzindex)

Im **Gesamtkollektiv** stieg der **CI** nach der Erstdiagnose von $2,17 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,82 \text{ l/min/m}^2$) auf $2,27 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,55 \text{ l/min/m}^2$), ohne dass sich der Unterschied als signifikant erwies ($p = 0,31$). Sechs Monate nach Erstdiagnose konnte sich ebenfalls im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert zeigen. Ein Jahr nach Erstdiagnose war der CI von $2,11 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,57 \text{ l/min/m}^2$) auf $2,29 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,58 \text{ l/min/m}^2$) angestiegen. Das Signifikanzniveau wurde hier zwar nicht erreicht, jedoch war ein Trend feststellbar ($p = 0,106$). Nach insgesamt zwei Jahren konnte im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied zum Ursprungswert gezeigt werden.

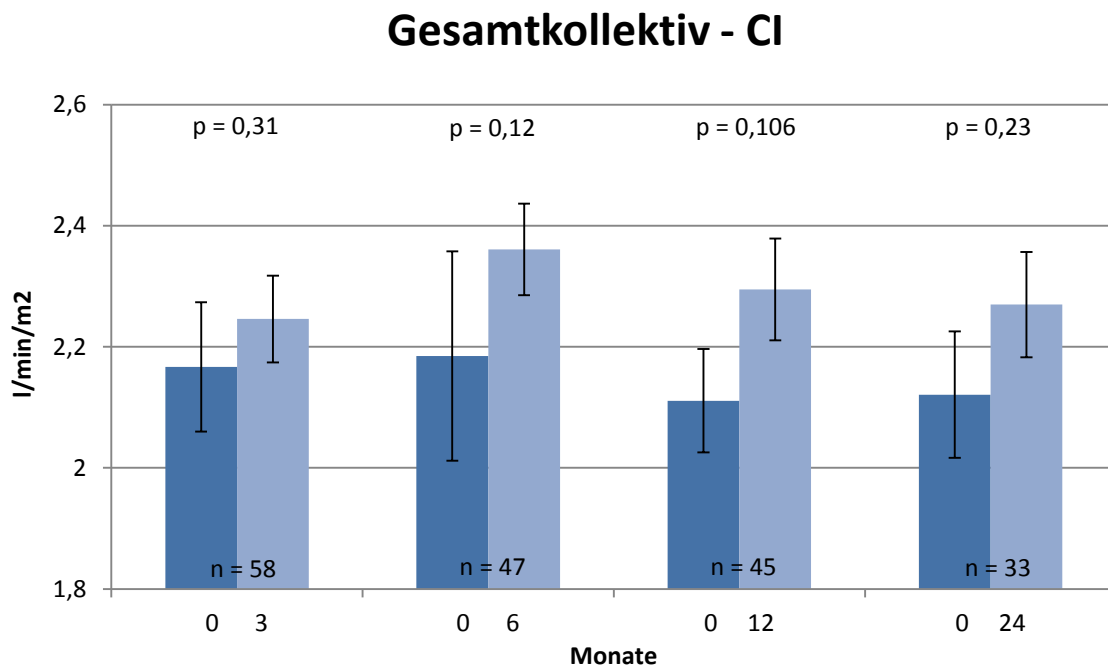


Abb.3.11: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den CI-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert; CI = Cardiac Index in l/min/m^2 , n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-REF** zeigte sich initial eine im Durchschnitt marginale, nicht signifikante, Abnahme des **CI** von $2,12 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 1,01 \text{ l/min/m}^2$) auf $2,08 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,4 \text{ l/min/m}^2$) ($p = 0,81$). Sechs Monate nach Erstdiagnose stieg der CI von $2,14 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,83 \text{ l/min/m}^2$) auf $2,18 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,47 \text{ l/min/m}^2$), ohne im Durchschnitt einen signifikanten Unterschied zu zeigen. Die Messwerte des CI konnten sich auch 12 und 24 Monate nach der Erstdiagnose im Durchschnitt nicht signifikant von den Ausgangswerten unterscheiden.

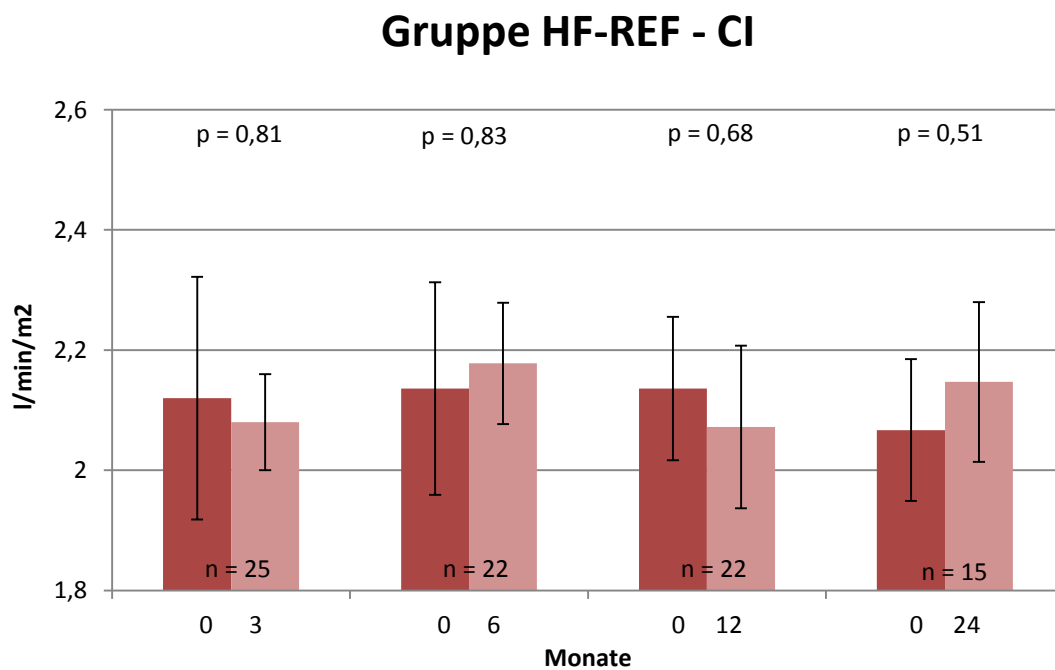


Abb.3.12: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den CI-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF; Gruppe HF-REF = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, CI = Cardiac Index in l/min/m², n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-PEF** unterschied sich der **CI** drei Monate nach Erstdiagnose mit $2,47 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,61 \text{ l/min/m}^2$) nur marginal und nicht signifikant mit $2,43 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,69 \text{ l/min/m}^2$) vom Ausgangswert. Ein halbes Jahr nach Erstdiagnose war der CI von $2,36 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,71 \text{ l/min/m}^2$) auf $2,69 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,46 \text{ l/min/m}^2$) angestiegen. Ein signifikanter Unterschied war hierbei nicht auszumachen, es zeigte sich allerdings ein Trend ($p = 0,066$). Zwölf Monate nach Erstdiagnose lag der CI mit $2,62 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,46 \text{ l/min/m}^2$) signifikant über seinem Ausgangswert von $2,2 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,42 \text{ l/min/m}^2$) ($p = 0,04$). Nach 24 Monaten konnte sich im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied mehr zum Ausgangswert zeigen.

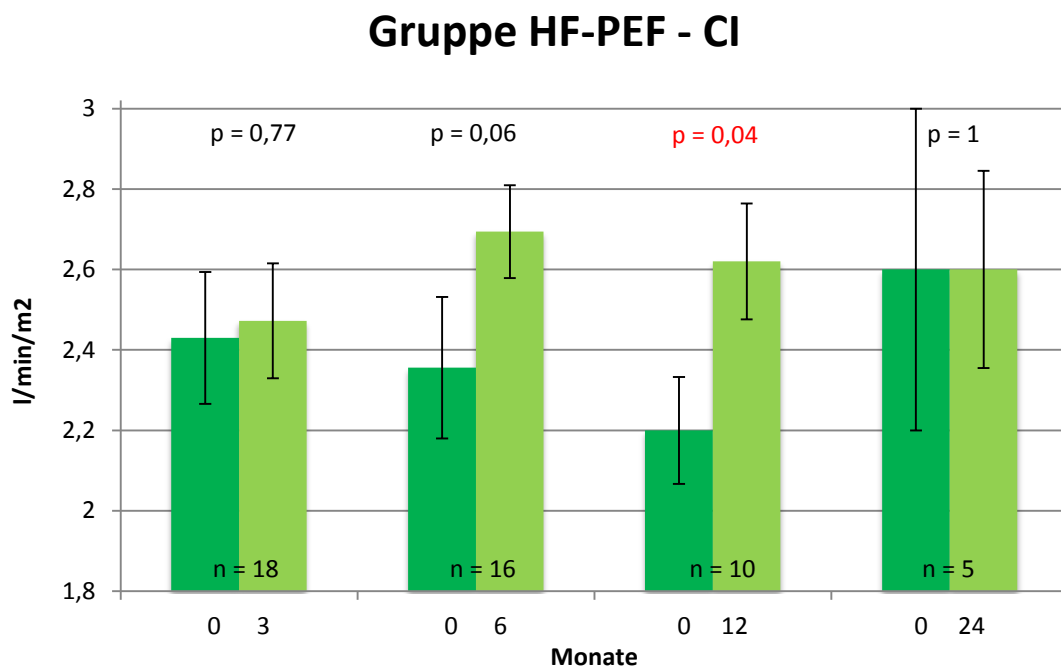


Abb.3.13: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den CI-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF; Gruppe HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, CI = Cardiac Index in l/min/m^2 , n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe der Vitien** lag der initiale **CI** bei $1,93 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,46 \text{ l/min/m}^2$) und steigerte sich im Durchschnitt signifikant auf $2,33 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,62 \text{ l/min/m}^2$) ($p = 0,028$). Weitere drei Monate später zeigte sich eine im Durchschnitt nicht signifikante Steigerung des CI von 2 l/min/m^2 ($\pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$) auf $2,22 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,66 \text{ l/min/m}^2$). Ein Jahr nach Erstdiagnose hatte der CI von 2 l/min/m^2 ($\pm 0,71 \text{ l/min/m}^2$) auf $2,4 \text{ l/min/m}^2$ ($\pm 0,44 \text{ l/min/m}^2$) zugenommen. Hierbei wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht, es zeigte sich aber ein Trend ($p = 0,092$). Zum Zeitpunkt 24 Monate war im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied zu dem Ausgangswert detektierbar.

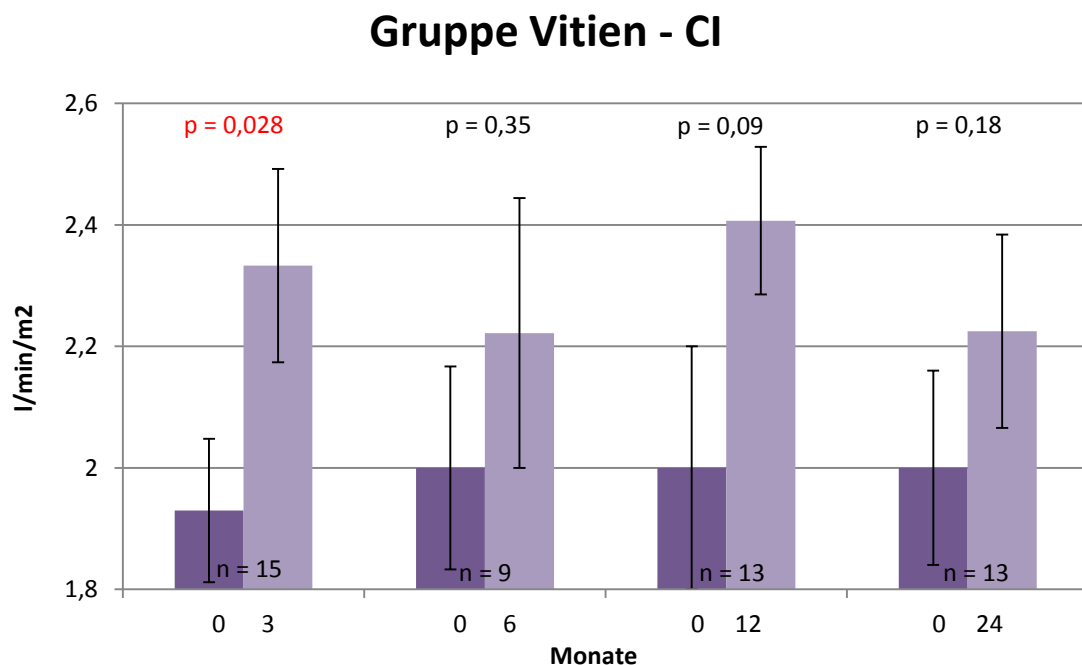


Abb.3.14: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den CI-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien; Gruppe Vitien = Patienten mit Linksherzvitium in der Echokardiographie, CI = Cardiac Index in l/min/m^2 , n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

3.3.5 Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

Im **Gesamtkollektiv** blieb der **PVR** drei Monate nach Erstdiagnose mit $282 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 194 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) auf ähnlichem Niveau im Vergleich zum Ausgangswert von $290 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 179 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$), so dass kein signifikanter Unterschied bestimmbar war ($p = 0,64$). Sechs Monate nach der Erstdiagnose zeigte sich ein im Durchschnitt signifikantes Absinken der PVR von $317 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 196 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) auf $260 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 145 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) ($p = 0,017$). Nach insgesamt einem Jahr konnte ein nicht signifikantes Absinken des PVR von $260 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 152 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) auf $234 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 158 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) registriert werden. Auch nach zwei Jahren konnte sich im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert zeigen.

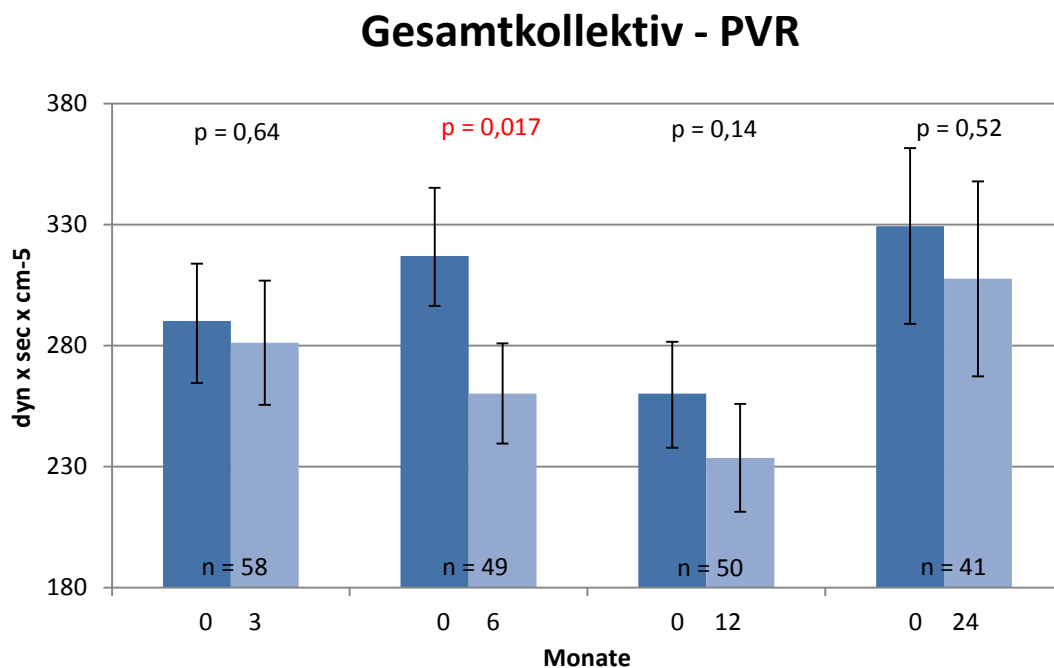


Abb.3.15: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PVR-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand in $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Die Gruppe **HF-REF** startete mit einem initialen **PVR** von $293,9 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 168,6 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) und war zum Zeitpunkt drei Monate auf $260,5 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 159,5 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) gesunken, ohne einen im Durchschnitt signifikanten Unterschied zu zeigen ($p = 0,18$). Ein halbes Jahr nach Erstdiagnose betrug der PVR $254 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 153 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) und konnte sich ebenfalls nicht signifikant vom Ursprungswert von $280 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 185 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) unterscheiden. Nach insgesamt einem Jahr lag der PVR mit $221 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 144 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) ebenfalls nicht signifikant unterhalb des Ausgangswertes von $242 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 136 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$). Wie auch zu den anderen Zeitpunkten waren nach 24 Monaten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem ursprünglichen PVR erkennbar.

Gruppe HF-REF - PVR

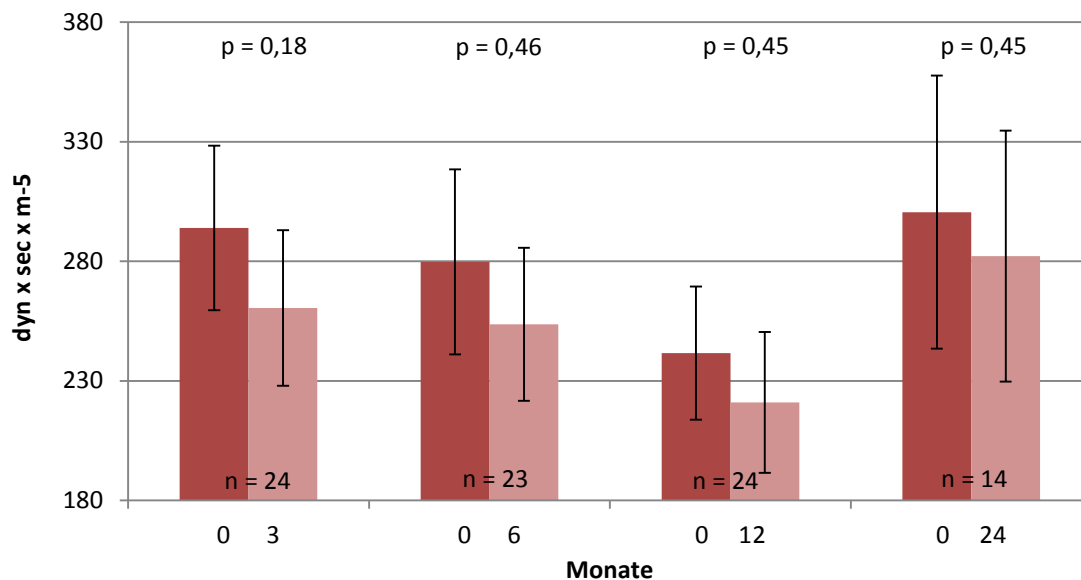


Abb.3.16: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PVR-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe **HF-REF**; Gruppe HF-REF = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand in $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Die **Gruppe HF-PEF** wies zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen **PVR** von $286,2 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 216,1 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) auf, der nach drei Monaten nicht signifikant auf $305,2 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 254,3 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) anstieg ($p = 0,67$). Sechs Monate nach Erstdiagnose zeigte sich ein nicht signifikanter, jedoch im Trend deutlich niedrigerer PVR von $313 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 144 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) im Vergleich zum Ausgangswert von $394 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 208 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) ($p = 0,071$). Nach einem Jahr sowie auch nach 24 Monaten konnten sich keine signifikanten Unterschiede mehr zeigen.

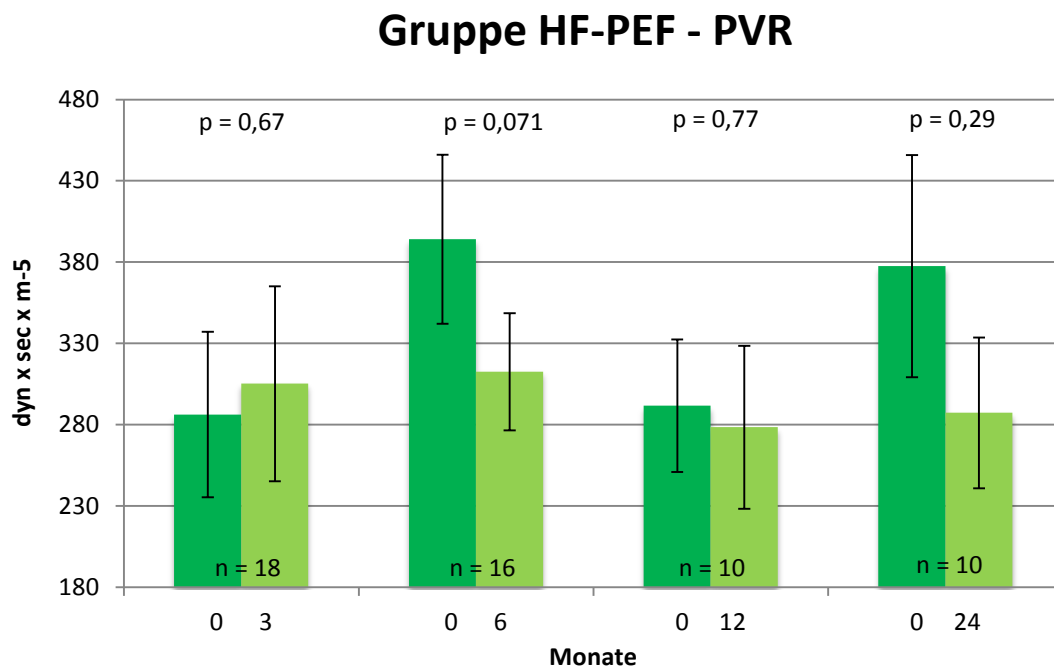


Abb.3.17: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PVR-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF; Gruppe HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand in $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe der Vitien** lag der **PVR** bei Erstdiagnose mit $289 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 156,1 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) fast auf dem gleichen Niveau wie drei Monate später mit $287 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 169 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) ($p = 0,95$). Weitere drei Monate später zeigte sich jedoch ein Absinken des PVR von $280 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 184 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) auf $191 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 96 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$). Hier konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden, es zeigte sich aber ein deutliche abnehmender Trend mit ($p = 0,083$). Ein Jahr nach Erstdiagnose sank der PVR von $268 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 190 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) auf $225 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ($\pm 181 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$), ohne im Durchschnitt einen signifikanten Unterschied darzustellen. Zwei Jahr nach Beginn der Beobachtungszeit stieg der PVR nicht signifikant um $18 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ im Vergleich zum Ausgangswert an.

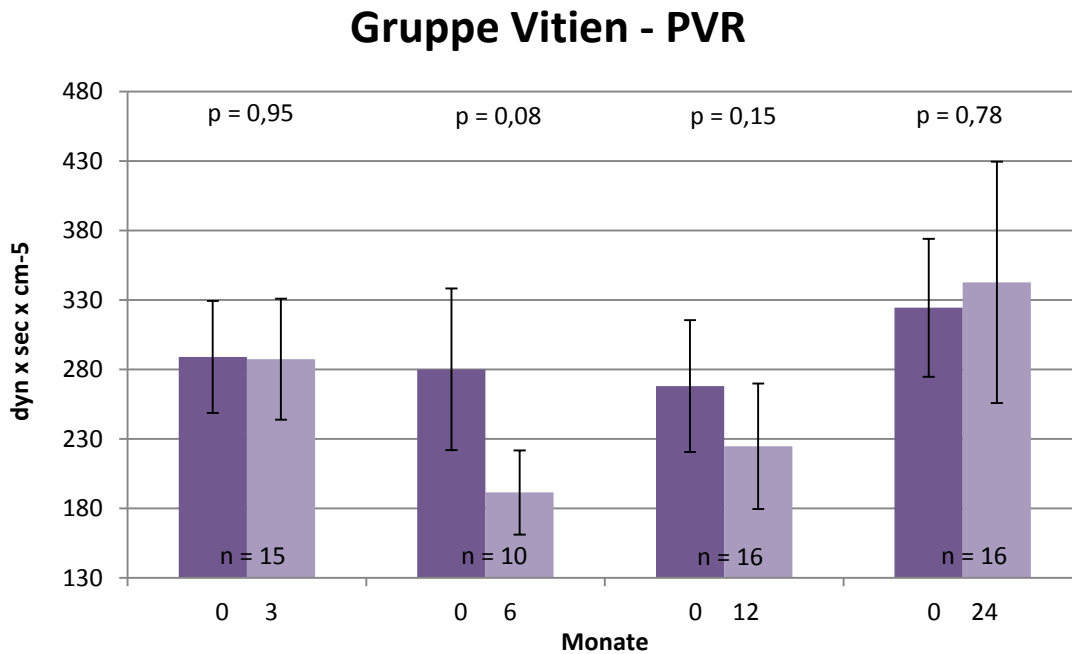


Abb.3.18: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PVR-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien; Gruppe Vitien = Patienten mit Linksherzvitium in der Echokardiographie, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand in $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

3.4 Weitere Prognoseparameter

3.4.1 Maximale Sauerstoffaufnahme (peak V_{O2})

Für das **Gesamtkollektiv** zeigte sich drei Monate nach Erstdiagnose eine Steigerung der **peak V_{O2}** von 11,4 ml/kg/KG (± 3 ml/kg/KG) auf 12 ml/kg/KG ($\pm 2,8$ ml/kg/KG), ohne dass sich im Durchschnitt ein signifikanter Unterschied zeigte ($p = 0,49$). Weitere drei Monate später zeigte sich eine, im Durchschnitt nicht signifikante, Erhöhung der peak V_{O2} von 12 ml/kg/KG ($\pm 4,1$ ml/kg/KG) auf 12,3 ml/kg/KG (± 3 ml/kg/KG) ($p = 0,6$). Ein Jahr nach Erstdiagnose war die peak V_{O2} im Durchschnitt signifikant von 13,1 ml/kg/KG ($\pm 3,7$ ml/kg/KG) auf 11,7 ml/kg/KG ($\pm 3,3$ ml/kg/KG) gesunken ($p = 0,004$). Nach insgesamt 24 Monaten zeigte sich ein leichter Abfall der peak V_{O2} von 11,7 ml/kg/KG ($\pm 3,6$ ml/kg/KG) auf 11,6 ml/kg/KG ($\pm 4,2$ ml/kg/KG), ohne sich im Durchschnitt signifikant voneinander zu unterscheiden ($p = 0,94$).

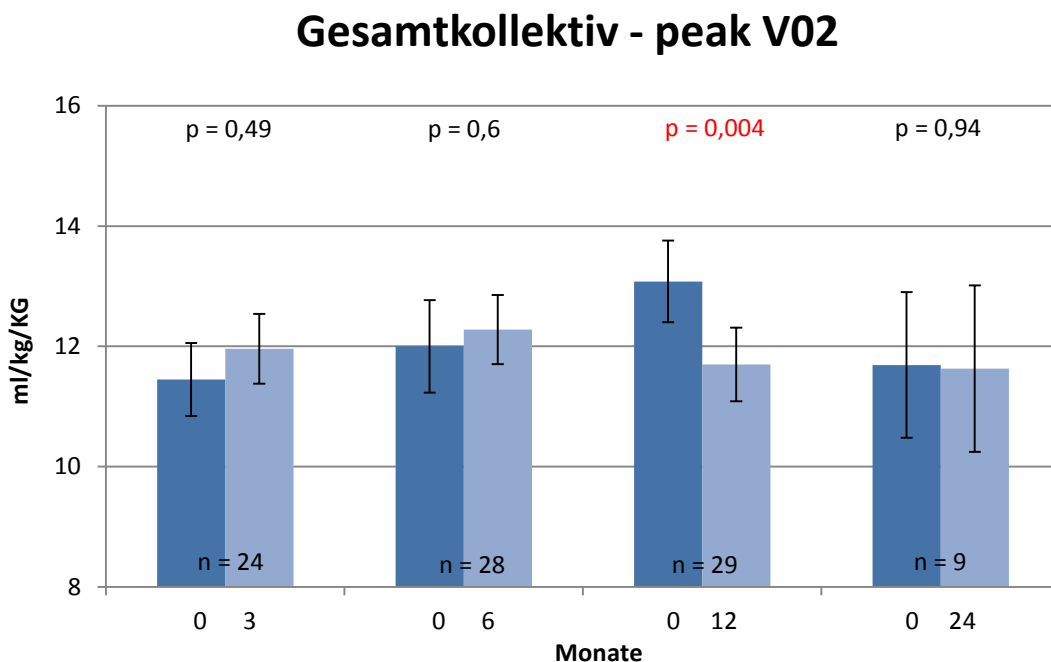


Abb.3.19: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den peak V_{O2}-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert; peak V_{O2} = maximale Sauerstoffaufnahme in l/kg/KG, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-REF** blieb die peak V02 mit 11,9 ml/kg/KG ($\pm 2,7$ ml/kg/KG) gegenüber dem Ausgangswert von 12 ml/kg/KG ($\pm 2,9$ ml/kg/KG) fast konstant ($p = 0,88$). Weitere drei Monate später sank die peak V02, im Durchschnitt nicht signifikant, von 13,2 ml/kg/KG ($\pm 4,3$ ml/kg/KG) auf 12,6 ml/kg/KG ($\pm 3,5$ ml/kg/KG) ($p = 0,34$). Ein Jahr nach Erstdiagnose sank die peak V02 im Durchschnitt signifikant von 13,9 ml/kg/KG ($\pm 3,7$ ml/kg/KG) auf 12 ml/kg/KG ($\pm 3,5$ ml/kg/KG) ($p = 0,002$). Nach insgesamt 24 Monaten konnte sich kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert zeigen.

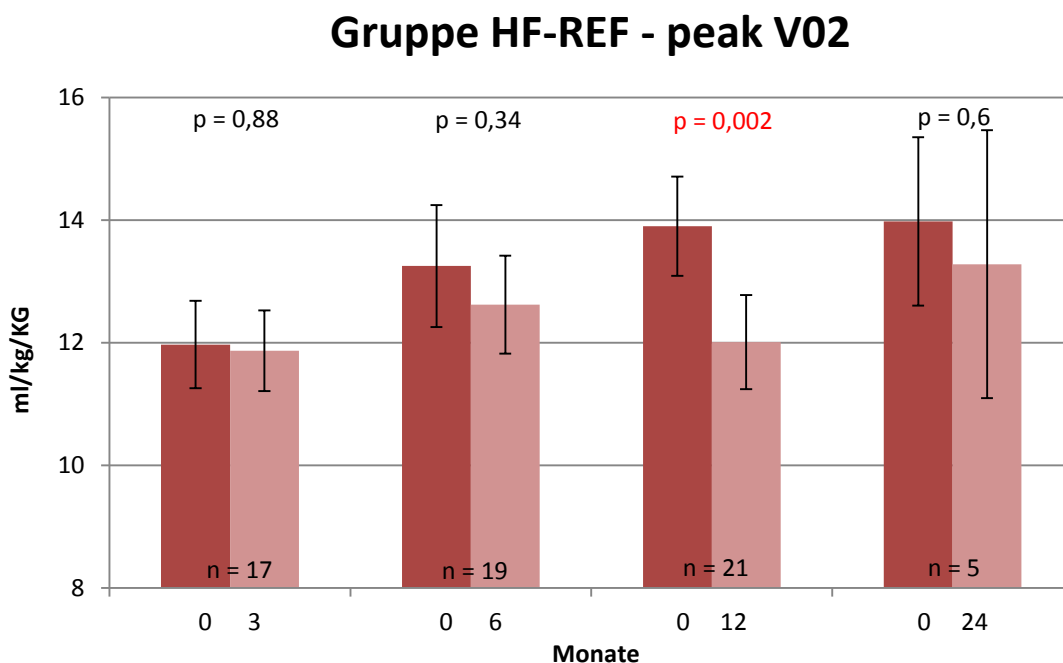


Abb.3.20: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den peak V02-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF; Gruppe HF-RE = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, peak V02 = maximale Sauerstoffaufnahme in l/min/kg/KG, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-PEF** steigerte sich die peak V02 von initial 10,3 ml/kg/KG ($\pm 3,4$ ml/kg/KG) auf 12,8 ml/kg/KG ($\pm 3,6$ ml/kg/KG), ohne sich im Durchschnitt signifikant vom Ausgangswert zu unterscheiden ($p = 0,4$). Ein halbes Jahr nach Erstdiagnose zeigte sich ebenfalls eine, im Durchschnitt nicht signifikante, Steigerung der peak V02 von 9,9 ml/kg/KG ($\pm 0,9$ ml/kg/KG) auf 11 ml/kg/KG ($\pm 1,2$ ml/kg/KG) ($p = 0,17$). Zum Zeitpunkt 12 Monate differierte die erreichte peak V02 von 11,3 ml/kg/KG (± 2 ml/kg/KG) kaum vom Ausgangswert von 11,4 ml/kg/KG ($\pm 1,9$ ml/kg/KG) ($p = 0,9$). Zum Zeitpunkt 24 Monate wurde bei dem Vorhandensein von nur zwei Werten auf eine Auswertung verzichtet.

Gruppe HF-PEF - peak V02

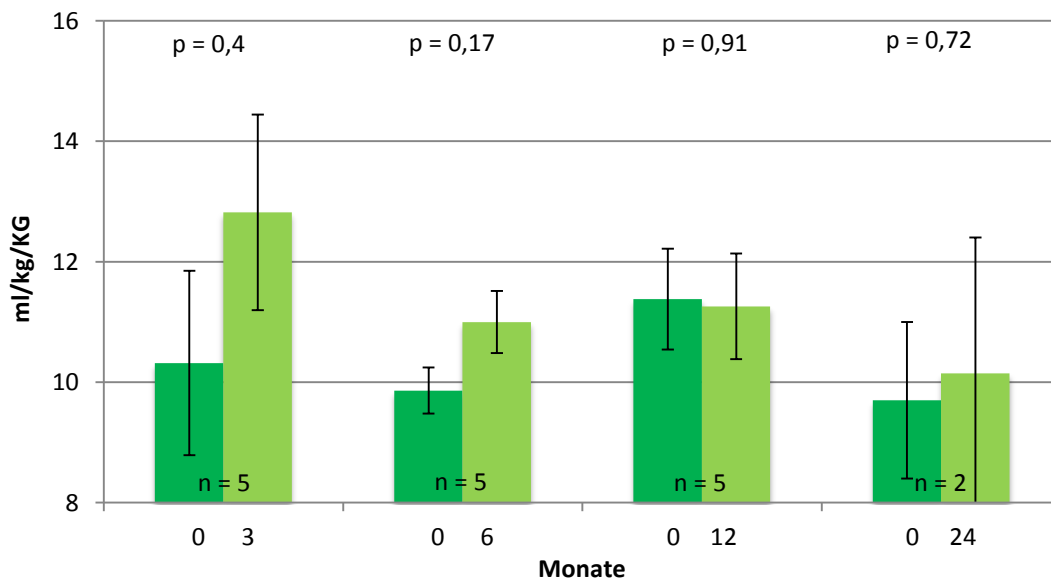


Abb.3.21: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den peak V02-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF- PEF; Gruppe HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, peak V02 = maximale Sauerstoffaufnahme in l/min/kg/KG, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe der Vitien** zeigte sich drei Monate nach Erstdiagnose eine leichte, im Durchschnitt nicht signifikante, Steigerung der **peak V02** von 9,8 ml/kg/KG ($\pm 0,99$ ml/kg/KG) auf 10,6 ml/kg/KG ($\pm 2,8$ ml/kg/KG) ($p = 0,82$). Nach einem halben Jahr steigerte sich die peak V02, im Durchschnitt signifikant, von 8,7 ml/kg/KG ($\pm 1,8$ ml/kg/KG) auf 12,2 ml/kg/KG ($\pm 2,4$ ml/kg/KG) ($p = 0,38$). Zwölf Monate nach Erstdiagnose zeigte die peak V02 im Durchschnitt mit 10,3 ml/kg/KG ($\pm 4,3$ ml/kg/KG) nur eine marginale Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert von 10,2 ml/kg/KG ($\pm 4,1$ ml/kg/KG) ($p = 0,68$). Die nach 24 Monaten erreichte peak V02 zeigte im Durchschnitt keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert ($p = 0,31$).

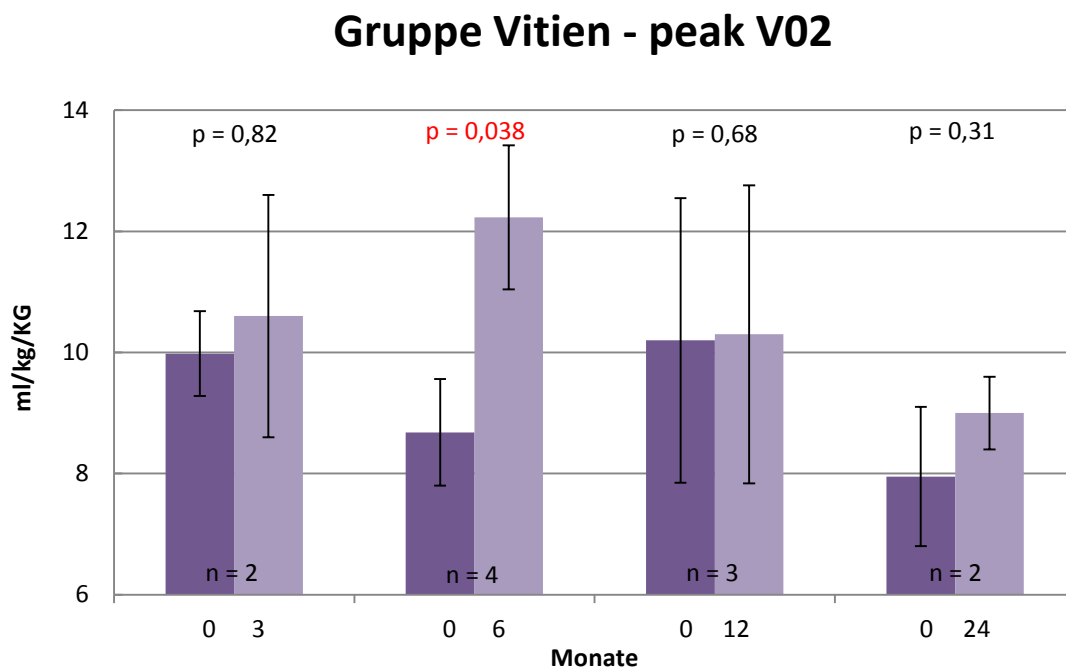


Abb.3.22: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den peak V02-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien; Gruppe der Vitien = Patienten mit Linksherzvitium in der Echokardiographie, peak V02 = maximale Sauerstoffaufnahme in l/min/kg/KG, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

3.4.2 6-Minuten-Gehtest (6-MWT)

Drei Monate nach Erstdiagnose im **Gesamtkollektiv** konnte die **Gehstrecke** von 298 m (± 117 m) auf 324 m (± 118 m) gesteigert werden, ohne dass sich im Durchschnitt ein signifikanter Unterschied zeigte, dafür aber ein deutlicher Trend ($p = 0,06$). Sechs Monate nach Erstdiagnose konnte die Gehstrecke ebenfalls, im Durchschnitt allerdings nicht signifikant, von 321 m (± 114 m) auf 335 m (± 132 m) erhöht werden ($p = 0,32$). Nach einem Jahr lag die Gehstrecke mit 323 m (± 125 m) nahezu auf dem Ausgangsniveau von 321 m (± 119 m). Nach insgesamt 24 Monaten konnte sich im Durchschnitt ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu dem entsprechenden Ausgangswert zeigen ($p = 0,48$).

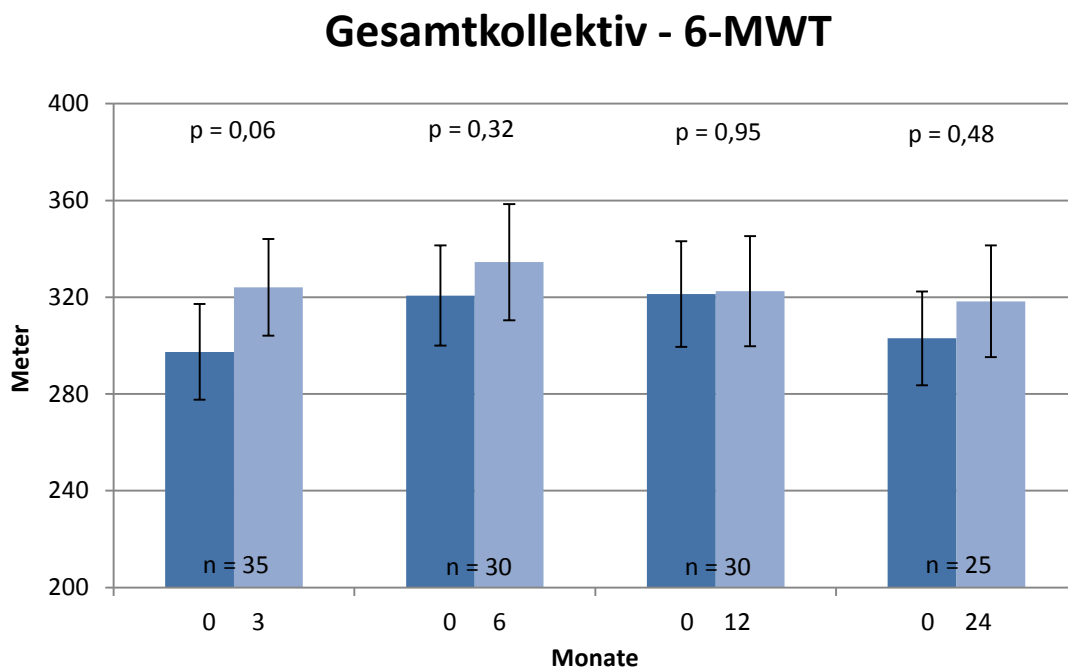


Abb.3.23: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den 6-MWT-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert
6-MWT = in sechs Minuten zurückgelegte Gehstrecke in Metern, n = Patientenzahl, p= Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Die Gruppe **HF-REF** zeigte zu Beginn eine **Gehstrecke** von 301,4 m ($\pm 95,6$ m), die drei Monate später im Durchschnitt nicht signifikant auf 292 m (± 119 m) gesunken war ($p = 0,6$). Weitere drei Monate später konnte ebenfalls ein leichter Rückgang der Wegstrecke von 284 m (± 82 m) auf 261 m (± 140 m) verzeichnet werden, ohne dass er sich im Durchschnitt signifikant unterschied ($p = 0,55$). Ein Jahr nach Erstdiagnose zeigte sich eine, im Durchschnitt nicht signifikante, Abnahme der Gehstrecke von 280 m (± 94 m) auf 222 m (± 150 m) ($p = 0,31$). Auch zum Zeitpunkt 24 Monate konnte sich kein signifikanter Unterschied der Gehstrecke im Bezug zum Ausgangswert feststellen lassen ($p = 0,82$).

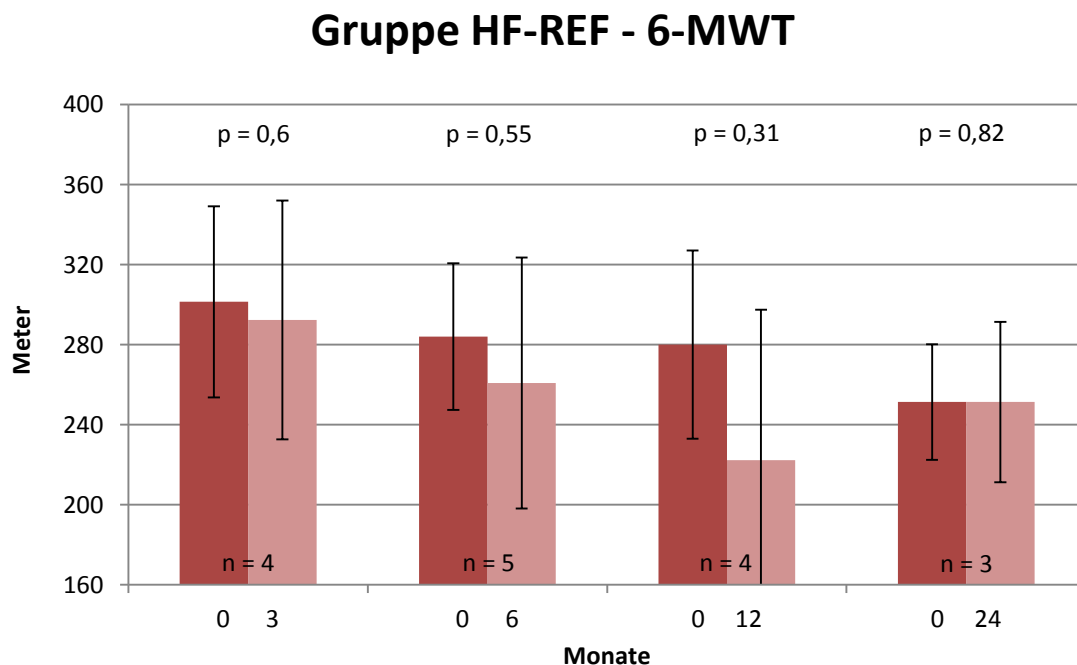


Abb.3.24: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den 6-MWT-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe **HF-REF**; Gruppe HF-REF = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, 6-MWT = in sechs Minuten zurückgelegte Gehstrecke in Metern, n= Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-PEF** steigerte sich die **Gehstrecke** drei Monate nach der Erstdiagnose von 282 m (± 128 m) auf 308 m (± 125 m), ohne sich im Durchschnitt signifikant voneinander zu unterscheiden ($p = 0,15$). Sechs Monate nach Erstdiagnose konnte sich die Gehstrecke von 333 m (± 126 m) marginal auf 340 m (± 137 m) verbessern, ohne dass sich im Durchschnitt ein signifikanter Unterschied zeigte ($p = 0,6$). Nach insgesamt einem Jahr sank die Gehstrecke von 316 m (± 135 m) auf 304 m (± 116 m) ab, ohne dass sich die Werte im Durchschnitt signifikant unterschieden. Auch für die Gehstrecke dieser Gruppe konnte 24 Monate nach Erstdiagnose kein signifikanter Unterschied zu dem Ausgangswert ermittelt werden ($p = 0,94$).

Gruppe HF-PEF - 6-MWT

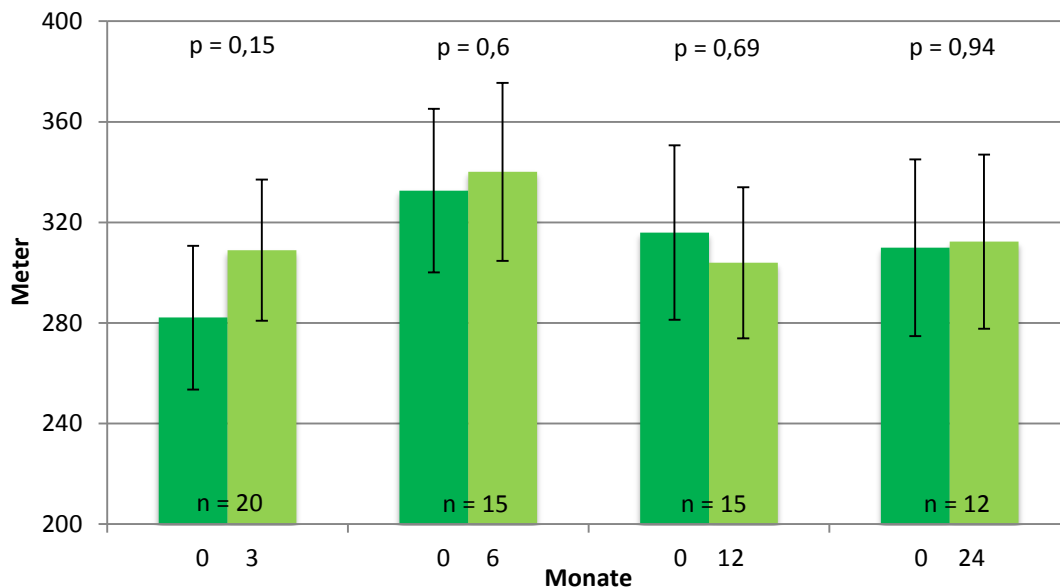


Abb.3.25: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den 6-MWT-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF; Gruppe HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, 6-MWT = in sechs Minuten zurückgelegte Gehstrecke in Metern, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Die **Gruppe der Vitien** startete auf dem höchsten Ausgangsniveau mit einer mittleren **Gehstrecke** von 324 m ($\pm 108,2$ m) und konnte nach drei Monaten eine weitere Steigerung auf 363 m (± 103 m) aufweisen, ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wurde ($p = 0,21$). Ein ähnliches Bild bot sich sechs Monate nach der Erstdiagnose. Hier konnte die Gehstrecke, im Durchschnitt nicht signifikant, von 321 m (± 114 m) auf 363m (± 117 m) erhöht werden ($p = 0,19$). Nach einem Jahr konnte die bewältigte die Gehstrecke von 344 m (± 110 m) auf 384 m (± 103 m) gesteigert werden, wobei kein signifikanter Unterschied feststellbar war ($p = 0,23$). 24 Monate nach der Erstdiagnose wurde die Gehstrecke, im Durchschnitt nicht signifikant, von 310 m (± 73 m) auf 350 m (± 117 m) erhöht ($p = 0,27$).

Gruppe Vitien - 6-MWT

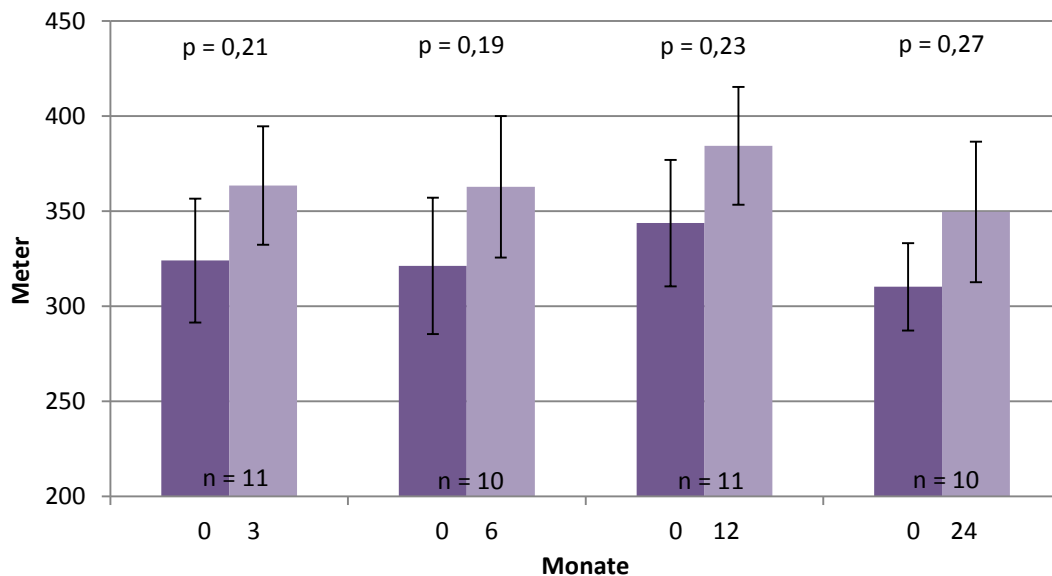


Abb.3.26: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den 6-MWT-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien; Gruppe der Vitien = Patienten mit Linksherzvitium in der Echokardiographie, 6-MWT = in sechs Minuten zurückgelegte Gehstrecke in Metern, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

3.4.3 Brain Natriuretic Peptid (BNP)

Im **Gesamtkollektiv** zeigte das **BNP** drei Monate nach Erstdiagnose im Durchschnitt eine nicht signifikante Senkung von 178 pg/ml (\pm 183 pg/ml) auf 145 pg/ml (\pm 161 pg/ml) ($p = 0,28$). Sechs Monate nach Erstdiagnose zeigt sich das BNP nur marginal und nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert verändert ($p = 0,9$). Ein Jahr nach der Erstdiagnose sank das BNP, im Durchschnitt signifikant, von 176 pg/ml (\pm 177 pg/ml) auf 88,3 pg/ml (\pm 72 pg/ml) ab ($p = 0,012$). Zum Zeitpunkt 24 Monate war eine wiederum nicht signifikante Senkung von 165 pg/ml (\pm 173 pg/ml) auf 130 pg/ml (\pm 102 pg/ml) feststellbar ($p = 0,26$).

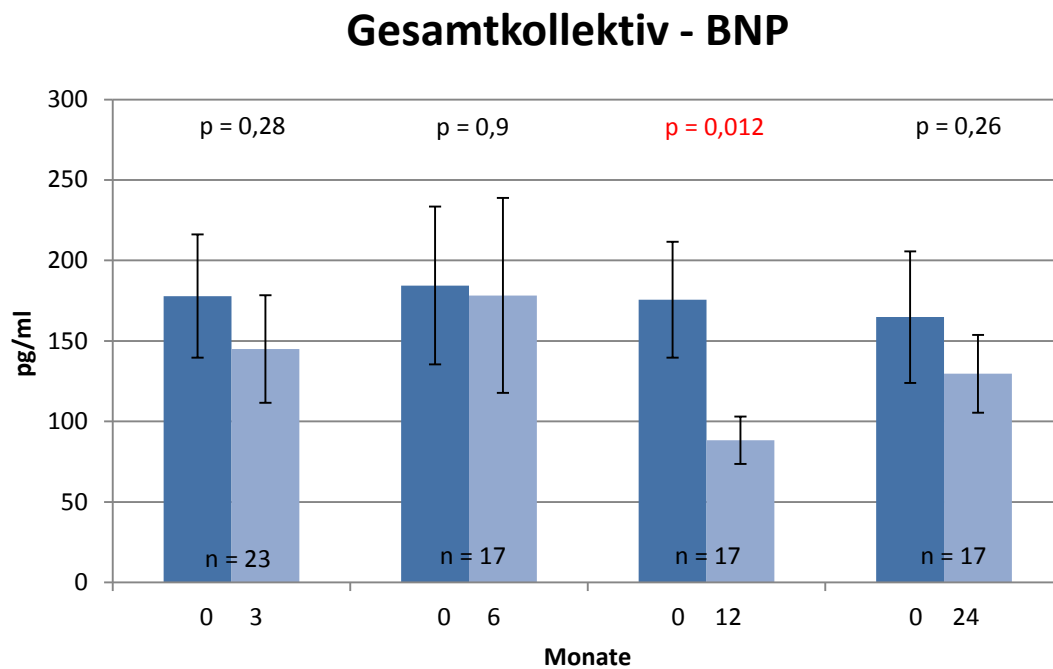


Abb.3.27: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den BNP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert; BNP = Brain Natriuretic Peptide in pg/ml, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-REF** sank das **BNP** nach drei Monaten von 309 pg/ml (± 279 pg/ml) auf 252 pg/ml (± 256 pg/ml), ohne dass sich im Durchschnitt ein signifikanter Unterschied zeigen ließ. Sechs Wochen nach Erstdiagnose zeigte das BNP im Mittel nur leichtgradige, ebenfalls im Durchschnitt nicht signifikante, Veränderungen von 235 pg/ml (± 281 pg/ml) auf 213 pg/ml (± 256 pg/ml) ($p = 0,2$). Nach insgesamt einem Jahr nahm das BNP von 227 pg/ml (± 264 pg/ml) auf 96 pg/ml (± 14 pg/ml) ab, ohne sich im Durchschnitt signifikant voneinander zu unterscheiden ($p = 0,41$). 24 Monate nach der Erstdiagnose war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert feststellbar.

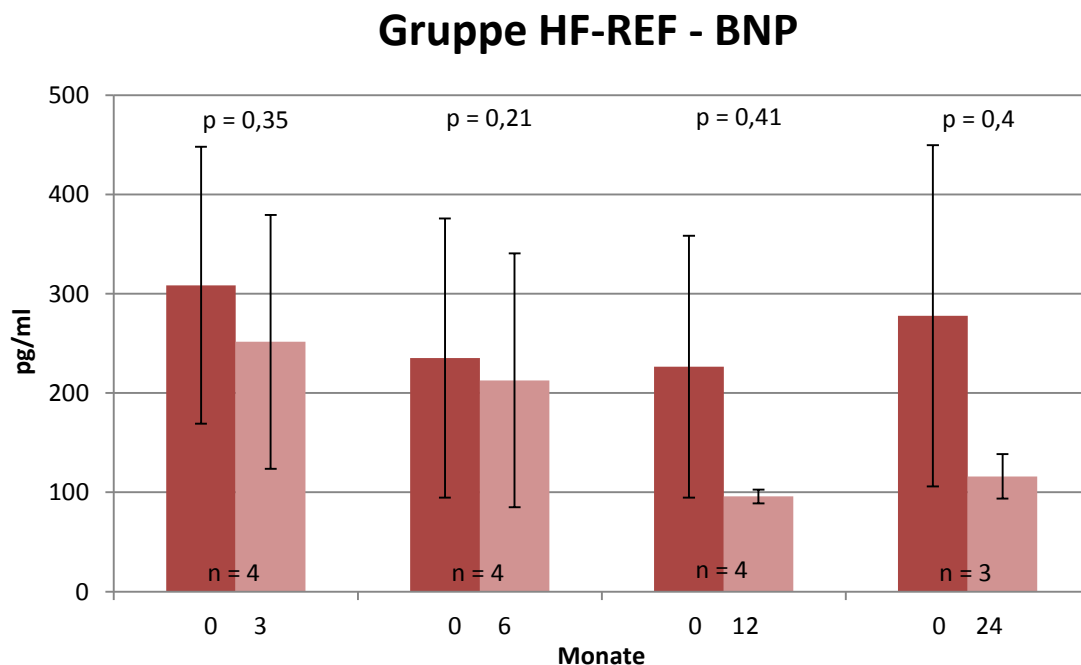


Abb.3.28: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den BNP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe **HF-REF**; Gruppe HF-REF = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, BNP = Brain Natriuretic Peptide in pg/ml, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

Die **Gruppe HF-PEF** startete mit einem initialen **BNP** in Höhe von 96 pg/ml (± 63 pg/ml) und stieg, im Durchschnitt nicht signifikant, auf 118 pg/ml (± 136 pg/ml) an ($p = 0,48$). Weitere drei Monate später war das BNP von 91 pg/ml (± 80 pg/ml) auf 50 pg/ml (± 41 pg/ml) gefallen, ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wurde ($p = 0,21$). Ein Jahr nach Erstdiagnose war das BNP im Durchschnitt signifikant von 123 pg/ml (± 111 pg/ml) auf 59 pg/ml (± 43 pg/ml) gesunken ($p = 0,039$). Nach insgesamt zwei Jahren konnte das BNP im Durchschnitt keinen signifikanten Unterschied mehr zum Ausgangswert aufweisen ($p = 0,51$).

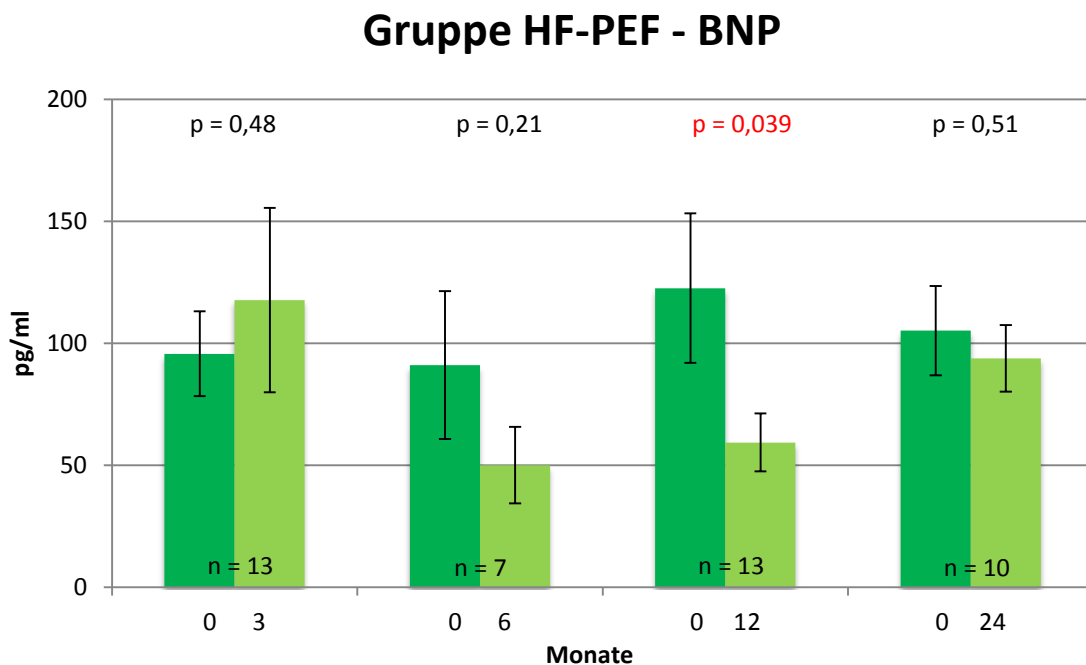


Abb.3.29: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den BNP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF; Gruppe HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, BNP = Brain Natriuretic Peptide in pg/ml, n = Patientenanzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe der Vitien** lag das Ausgangs-BNP bei 269 pg/ml (± 224 pg/ml) und fiel nach drei Monaten auf 133 pg/ml (± 135 pg/ml) ab, ohne dass der Unterschied im Durchschnitt signifikant wäre ($p = 0,12$). Ein halbes Jahr nach Erstdiagnose war das BNP, im Durchschnitt nicht signifikant, von 259 pg/ml (± 233 pg/ml) auf 305 pg/ml (± 340 pg/ml) angestiegen ($p = 0,74$). Nach insgesamt 12 Monaten war das BNP, ebenfalls im Durchschnitt nicht signifikant, von 245 pg/ml (± 216 pg/ml) auf 138 pg/ml (± 107 pg/ml) abgesunken ($p = 0,18$). Zum Zeitpunkt 24 Monate konnte sich im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied zum entsprechenden Ausgangswert zeigen ($p = 0,9$).

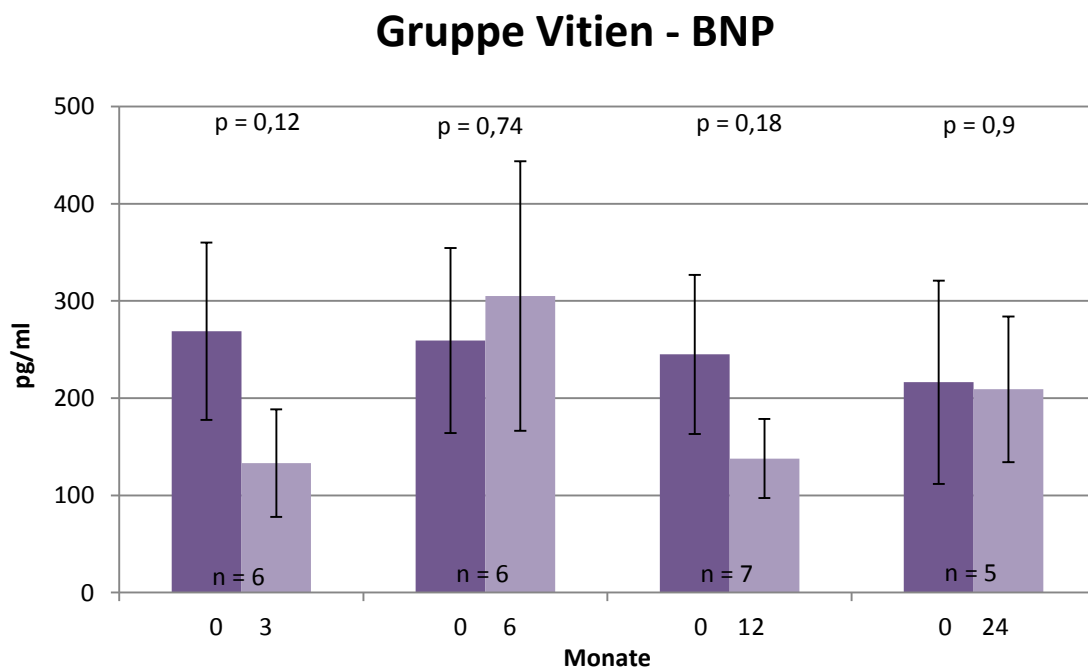


Abb.3.30: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den BNP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien; Gruppe Vitien = Patienten mit Linksherzvitium in der Echokardiographie, BNP = Brain Natriuretic Peptide in pg/ml, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

3.4.4 N-terminales BNP (NTproBNP)

Im **Gesamtkollektiv** lag das initiale **NTproBNP** bei 3858 pg/ml (\pm 5679 pg/ml) und sank im Durchschnitt nicht signifikant auf 3382 pg/ml (\pm 2998 pg/ml) ab ($p = 0,58$). Weitere drei Monate später zeigte sich ebenfalls ein Absinken des NTproBNP von 3921 pg/ml (\pm 5984 pg/ml) auf 3099 pg/ml (\pm 4174 pg/ml), ohne das Signifikanzniveau zu erreichen ($p = 0,34$). Nach insgesamt einem Jahr lag das NTproBNP mit 3841 pg/ml (\pm 5493 pg/ml) nur leicht und, im Durchschnitt nicht signifikant, niedriger als der Ausgangswert von 4397 pg/ml (\pm 6069 pg/ml). Auch nach zwei Jahren konnte sich das NTproBNP, im Durchschnitt nicht signifikant, von seinem Ursprungswert unterscheiden.

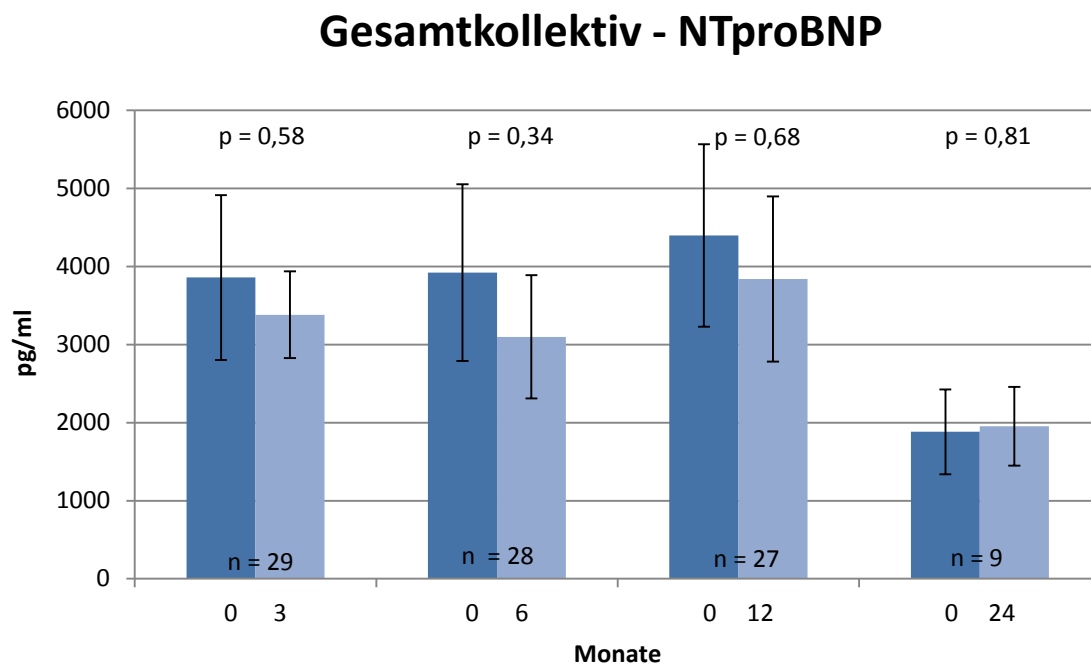


Abb.3.31: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den NTproBNP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert; NTproBNP = N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide in pg/ml, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-REF** lag das **NTproBNP** zum Startzeitpunkt bei 3242 pg/ml (\pm 3102 pg/ml) und zeigte drei Monate mit 3091 (\pm 2869 pg/ml) kaum eine Veränderung ($p = 0,82$). Sechs Monate nach der Erstdiagnose war das NTproBNP, ohne im Durchschnitt einen signifikanten Unterschied zu zeigen, leicht von 3223 pg/ml (\pm 3749 pg/ml) auf 3671 pg/ml (\pm 4813 pg/ml) angestiegen ($p = 0,71$). Nach insgesamt einem Jahr war der NTproBNP-Spiegel mit 4530 pg/ml (\pm 6499 pg/ml) ebenfalls höher als der Ausgangswert von 3584 pg/ml (\pm 3724 pg/ml) ($p = 0,54$). Zum Zeitpunkt 24 Monate nach Erstdiagnose konnte ebenfalls im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied zum entsprechenden Ausgangswert festgestellt werden ($p = 0,7$).

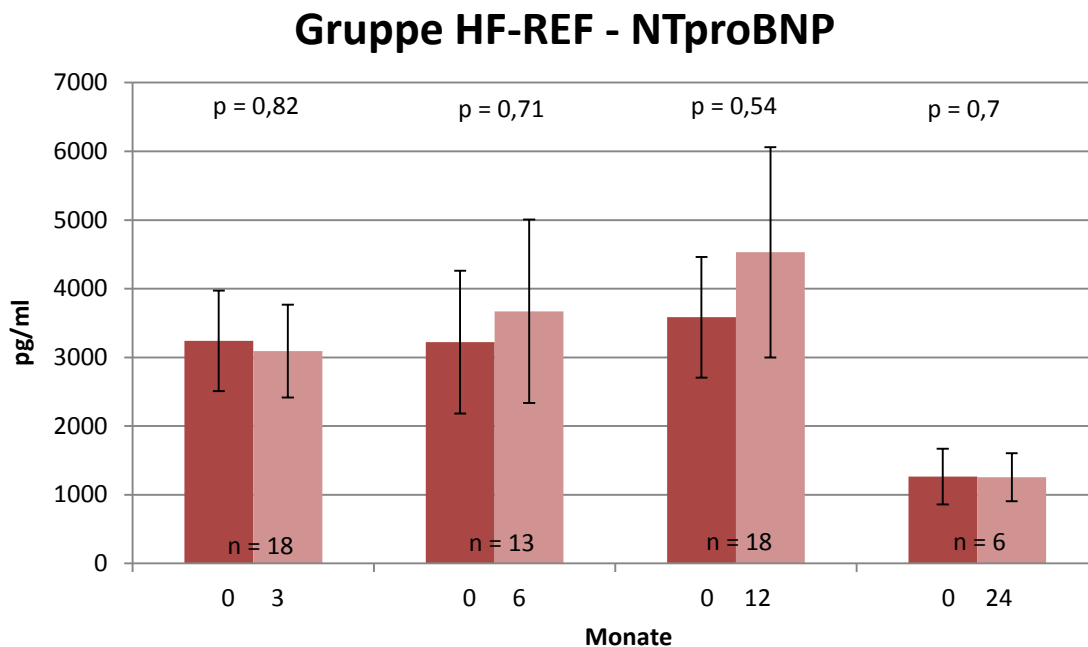


Abb.3.32: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den NTproBNP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF; Gruppe HF-REF = Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, NTproBNP = N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide in pg/ml, n = Patientenanzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe HF-PEF** kam es drei Monate nach Erstdiagnose zu einem, im Durchschnitt nicht signifikanten, Absinken des **NTproBNPs** von 8115 pg/ml (± 14543 pg/ml) auf 3884 pg/ml (± 3781 pg/ml) ($p = 0,5$). Nach insgesamt sechs Monaten zeigte sich ein Absinken des NTproBNP-Spiegels von 4949 pg/ml (± 9479 pg/ml) auf 2815 pg/ml (± 4163 pg/ml), ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wurde ($p = 0,27$). Weitere sechs Monate später fiel das NTproBNP ebenfalls, im Durchschnitt nicht signifikant, von 7602 pg/ml (± 12511 pg/ml) auf 3069 pg/ml (± 2672 pg/ml). Bei nur einem NTproBNP-Wert zum Zeitpunkt 24 Monate konnte hier keine Auswertung stattfinden.

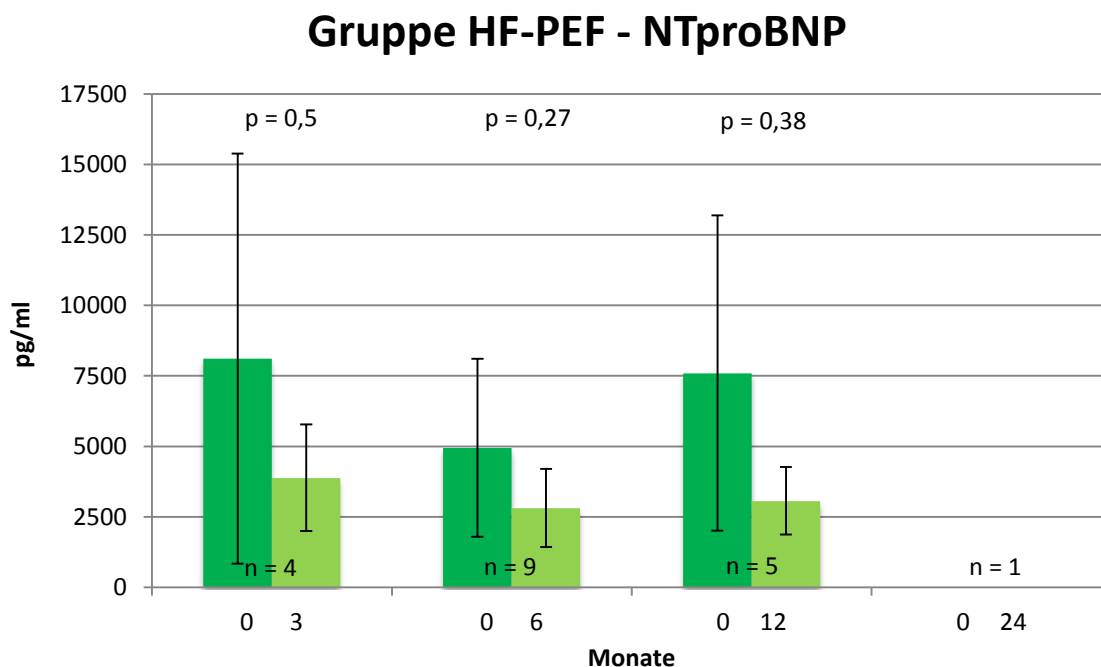


Abb.3.33: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den NTproBNP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF; Gruppe HF-PEF = Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion in der Echokardiographie, NTproBNP = N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide in pg/ml, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

In der **Gruppe der Vitien** war der **NTproBNP**-Spiegel drei Monate nach Erstdiagnose von anfangs 3009 pg/ml (\pm 1845 pg/ml) auf 3843 pg/ml (\pm 3287 pg/ml) angestiegen, ohne dass der Unterschied signifikant wäre ($p = 0,27$). Sechs Monate nach Erstdiagnose sank das NTproBNP, im Durchschnitt nicht signifikant, von 3893 pg/ml (\pm 3568 pg/ml) auf 2285 pg/ml (\pm 2998 pg/ml) ab ($p = 0,23$). Nach insgesamt einem Jahr lag der NTproBNP-Spiegel mit 1703 pg/ml (\pm 1650 pg/ml) niedriger als der Ausgangswert von 4025 pg/ml (\pm 2075 pg/ml), ohne im Durchschnitt einen signifikanten Unterschied zu zeigen ($p = 0,3$). Bei nur zwei NTproBNP-Werten dieser Gruppe zum Zeitpunkt 24 Monate wurden diese bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

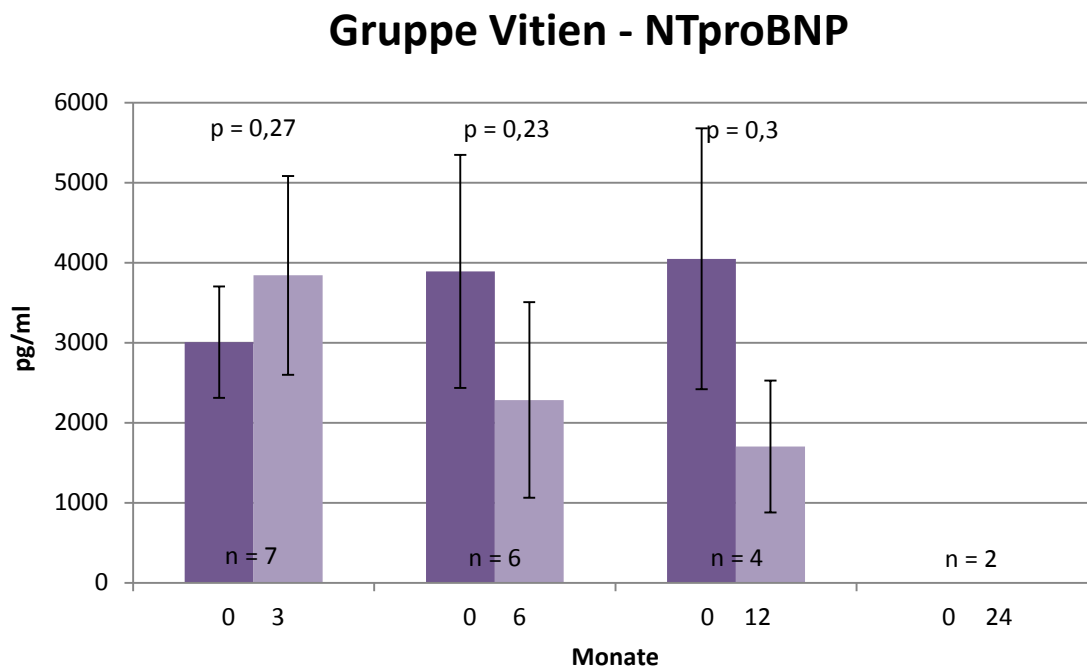


Abb.3.34: T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den NTproBNP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien; Gruppe Vitien = Patienten mit Linksherzvitium in der Echokardiographie, NTproBNP = N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide in pg/ml, n = Patientenzahl, p = Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern

3.5 Hauptergebnisse der pulmonalen Hämodynamik

Für das **Gesamtkollektiv** zeigten sich, verglichen mit den Ausgangswerten bei Erstdiagnose, ein **signifikantes Absinken** des/ der:

- **mPAP** nach 3,6 und 12 Monaten
- **PAWP** nach 3,6 und 12 Monaten
- **PVR** nach 6 Monaten
- **peak V_O₂** nach 12 Monaten
- **BNP** nach 12 Monaten

Für die **Gruppe HF-REF** zeigte sich, verglichen mit den Ausgangswerten bei Erstdiagnose, ein **signifikantes Absinken** des/ der;

- **mPAP** nach 3 Monaten
- **PAWP** nach 3 und 6 Monaten
- **peak V_O₂** nach 12 Monaten

Für die **Gruppe HF-PEF** zeigten sich, verglichen mit den Ausgangswerten bei Erstdiagnose, ein **signifikantes Absinken** des:

- **PAWP** nach 3 Monaten
- **CI** nach 12 Monaten
- **BNP** nach 12 Monaten

Für die **Gruppe der Vitien** zeigten sich, verglichen mit den Ausgangswerten bei Erstdiagnose, ein **signifikantes Absinken** des/ der:

- **mPAP** nach 6 und 12 Monaten
- **PAWP** nach 6 und 12 Monaten
- **CI** nach 3 Monaten
- **peak V_O₂** nach 6 Monaten

3.6 Medikamente

3.6.1 Diuretika

Von allen Patienten des **Gesamtkollektives** erhielten vor der Erstdiagnose 88 % der Patienten eine **Diuretikatherapie**. Nach Erstdiagnose zeigte sich ein deutlicher Anstieg der mit Diuretika behandelten Patienten. Drei Monate nach Erstdiagnose wurden 95 % der Patienten mit Diuretika therapiert. Dieses Niveau blieb über den weiteren Zeitverlauf konstant.

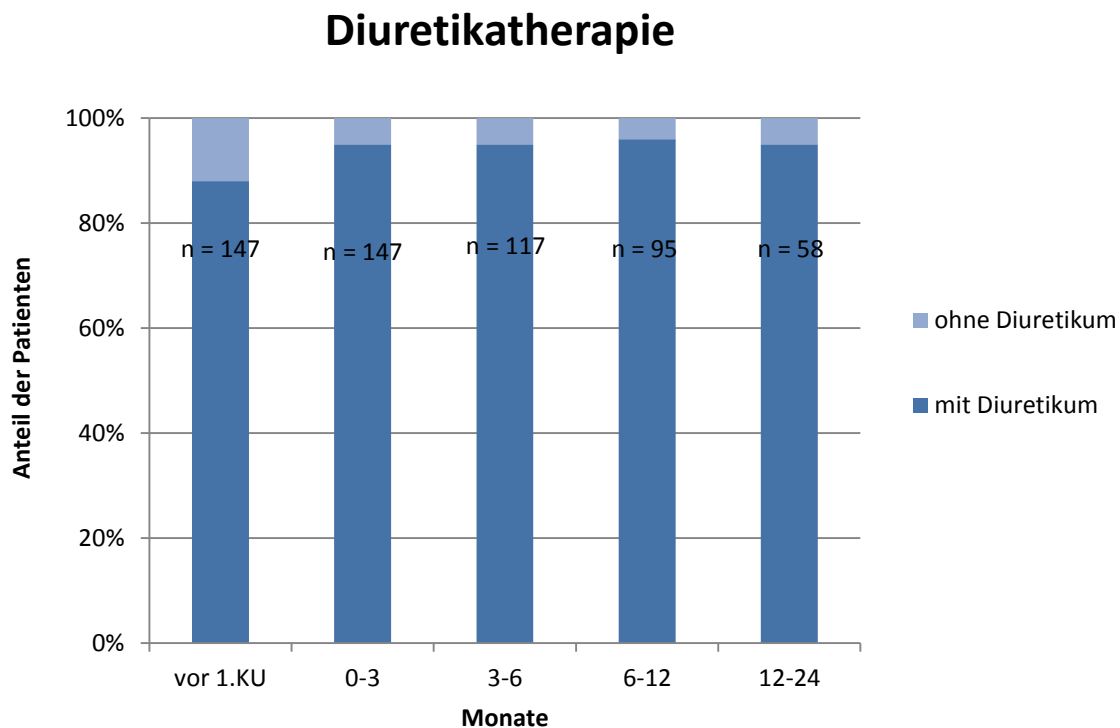


Abb.3.35: Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Diuretika therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum; n = Patientenanzahl des Gesamtkollektives zu den einzelnen Erfassungszeiträumen, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Vor der Erstdiagnose erhielten die Patienten, die eine **Diuretikatherapie** erhielten, im Mittel 1,4 Diuretika. Nach der Erstdiagnose lag die mittlere Anzahl der Diuretika pro Patient bei 1,5 Diuretika und steigerte sich nachfolgend auf 1,75 Diuretika pro Patient im Zeitraum 12 bis 24 Monate.

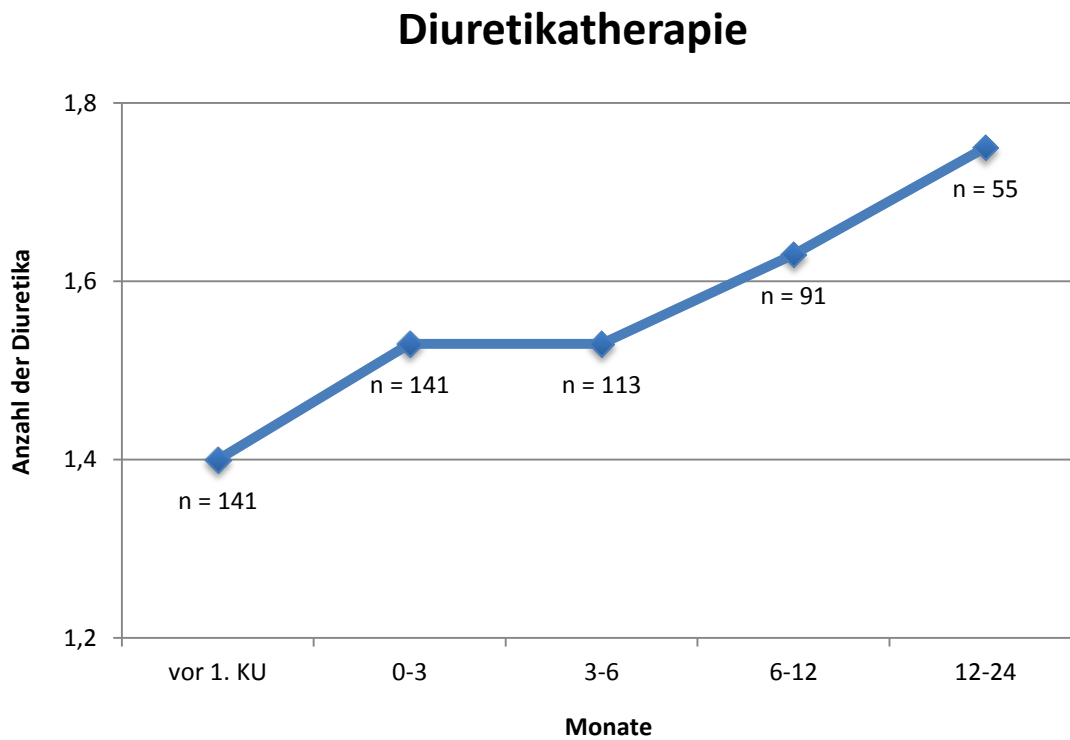


Abb.3.36: Verlauf der mittleren Anzahl an Diuretika im Gesamtkollektiv ; n = Anzahl der Patienten, die eine Diuretikatherapie erhielten, KU = Erstdiagnose durch die Rechtsherzkatherteruntersuchung

Wie auch im Gesamtkollektiv, so zeigte sich ebenfalls in den **einzelnen Untergruppen** eine Zunahme der verordneten Anzahl an **Diuretika** pro Patient innerhalb des Erfassungszeitraumes.

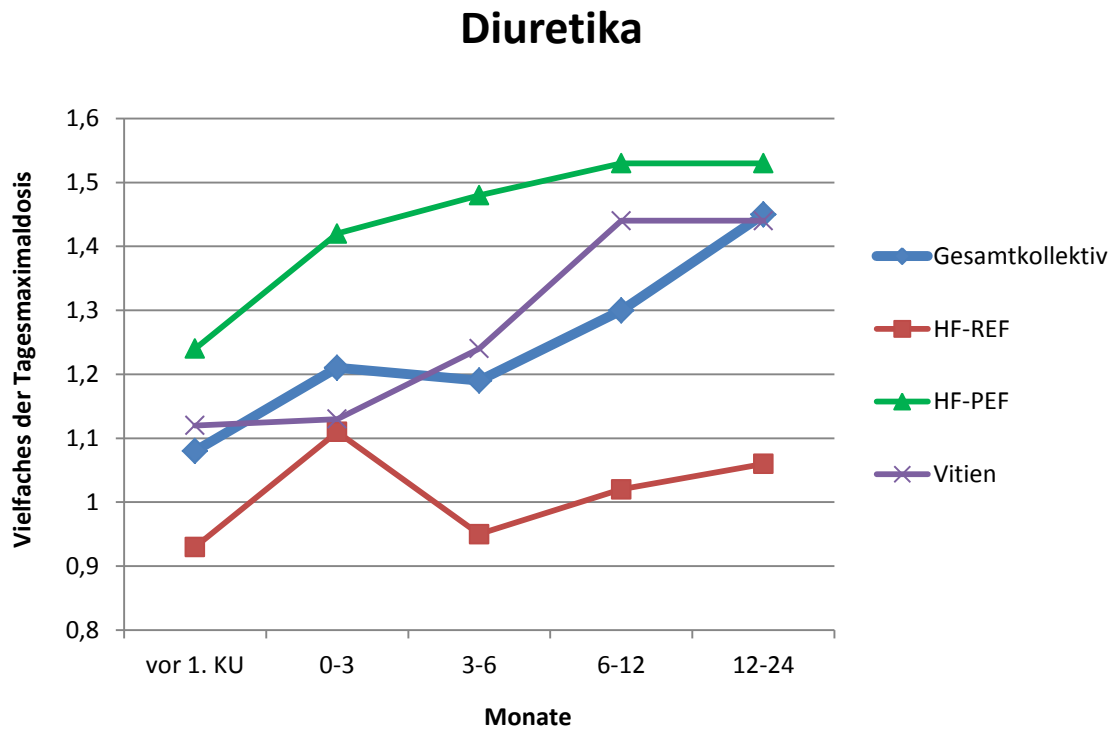


Abb.3.37: Verlauf der mittleren Anzahl an Diuretika im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen; n = Anzahl der Patienten, die eine Diuretikatherapie erhielten, KU = Erstdiagnose durch die Rechtsherzkatherteruntersuchung, HF-REF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HF-PEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, Vitien = Linksherzvitien

Von allen Patienten, die im Verlauf mit **Diuretika** behandelt wurden, zeigte sich über den zeitlichen Verlauf eine prozentuale Zunahme der Patienten, die mit einer Kombination aus zwei, drei oder mehr Diuretika therapiert wurden. Währenddessen sank der prozentuale Anteil der Patienten, die kein oder nur ein Diuretikum erhielten, kontinuierlich ab.

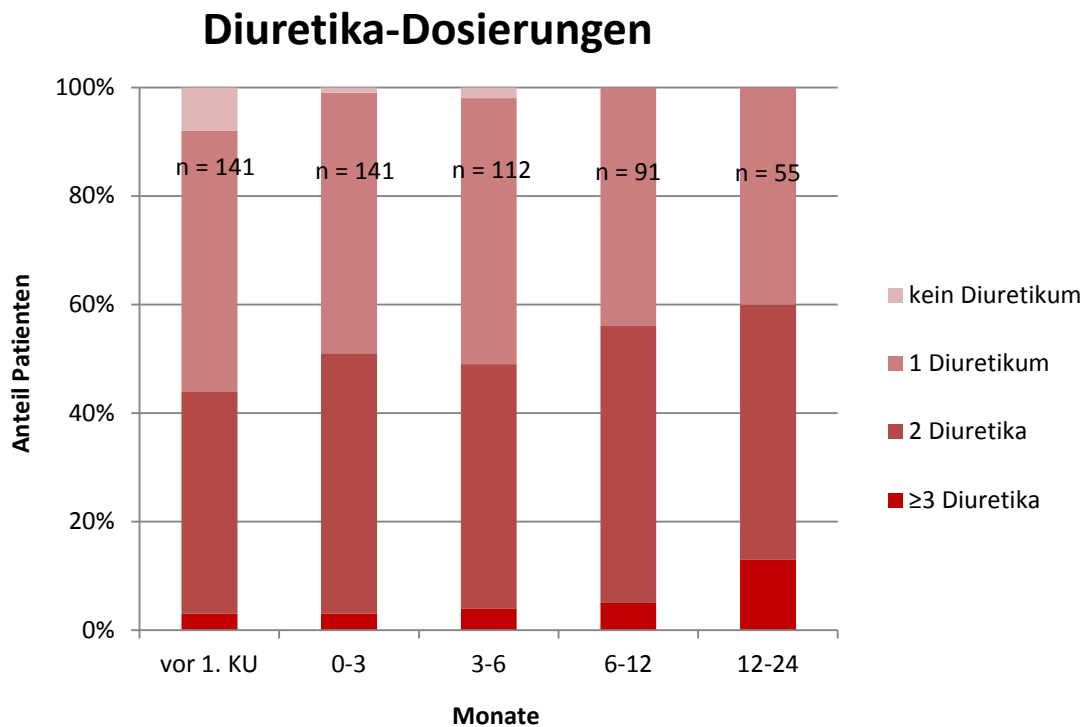


Abb.3.38: Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Diuretikatherapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Diuretikatherapie; n = Anzahl aller Patienten, die im Verlauf eine Diuretikatherapie erhielten, KU = Erstdiagnose durch die Rechtsherzkatherteruntersuchung

3.6.2 Aldosteron-Antagonisten

Erhielten vor Erstdiagnose 46 % der Patienten eine **Aldosteron-Antagonisten-Therapie**, so zeigte sich danach ein Anstieg auf 55 % aller Patienten. Im Zeitraum 6 bis 12 Monate nach Erstdiagnose wurden 60 % aller Patienten mit Aldosteron-Antagonisten behandelt und erreichten in diesem Zeitraum einen Höchstwert.

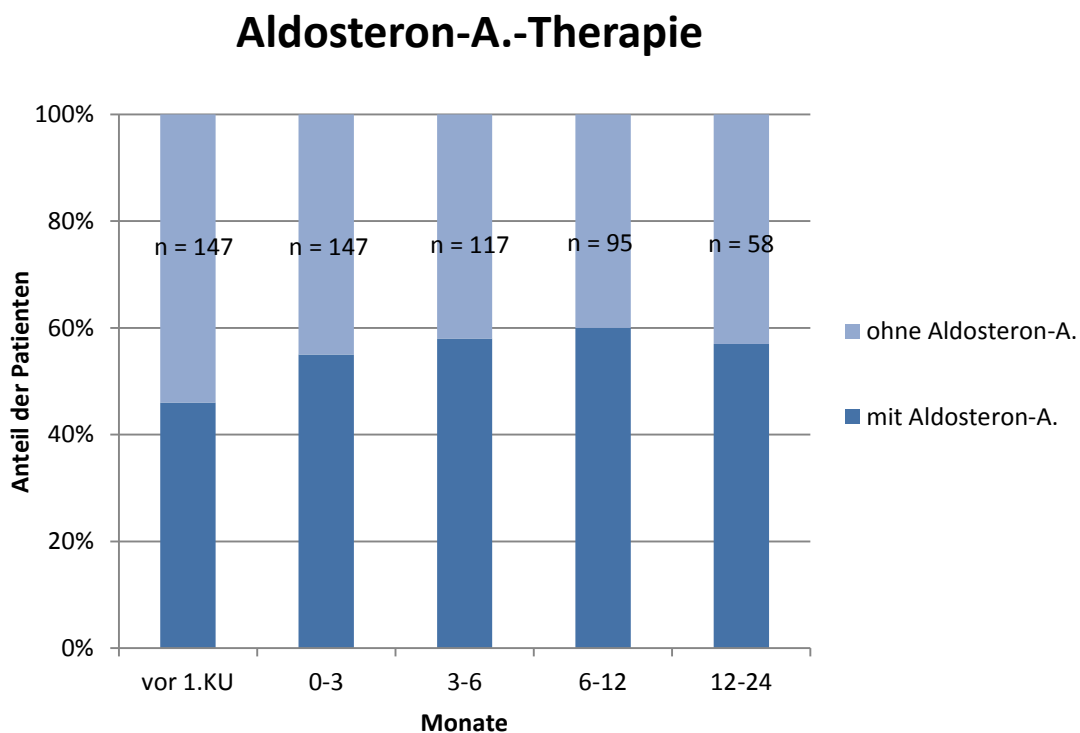


Abb.3.39: Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Aldosteron-Antagonisten therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum; n = Patientenanzahl des Gesamtkollektives zu den einzelnen Erfassungszeiträumen, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die mittlere Tagesmaximaldosis **aller Patienten**, die im Verlauf eine **Aldosteron-Antagonisten-Therapie** erhielten, steigerte sich von 48 % der Tagesmaximaldosis vor der Erstdiagnose auf 65 % nach der Erstdiagnose. Im letzten Erfassungszeitraum zwischen einem und zwei Jahren nach Erstdiagnose wurde der Höchstwert von im Mittel 68 % der Tagesmaximaldosis erreicht.

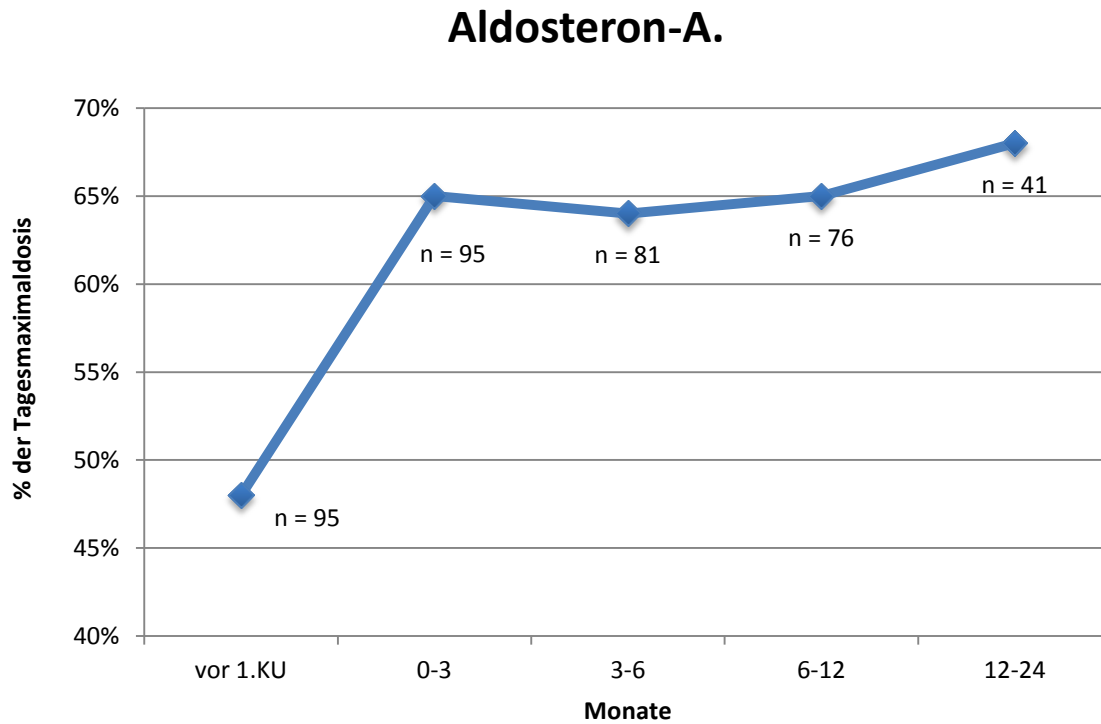


Abb.3.40: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Aldosteron-Antagonisten über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis, n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Aldosteron-Antagonisten-Therapie erhielten, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Wie im Gesamtkollektiv so zeigten auch die **einzelnen Untergruppen** die stärksten Steigerungen des prozentualen Anteils der Tagesmaximaldosis nach der Erstdiagnose. Der weitere zeitliche Verlauf des prozentualen Anteils der Tagesmaximaldosis der Untergruppen verlief annähernd parallel zu dem des Gesamtkollektives.

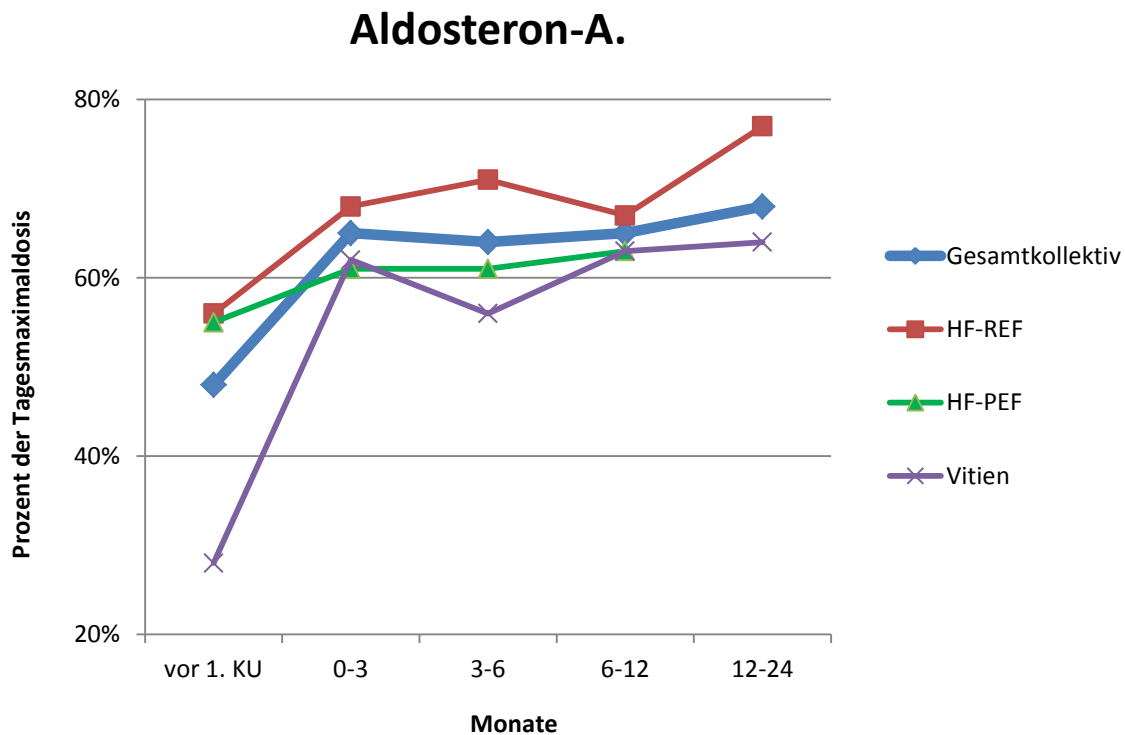


Abb.3.41: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Aldosteron-Antagonisten über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100%igen Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose der PH durch Rechtsherzkatheteruntersuchung, HF-REF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HF-PEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, Vitien = Linksherzvitien

Von **allen Patienten**, die im Verlauf eine **Aldosteron-Antagonisten-Therapie** erhielten, zeigte sich über die Zeit eine Verschiebung zu höheren Dosierungen bei reziprokem Rückgang der Patienten, ohne bzw. mit niedrig dosierter Aldosteron-Antagonisten-Therapie.

Aldosteron-A.-Dosierungen

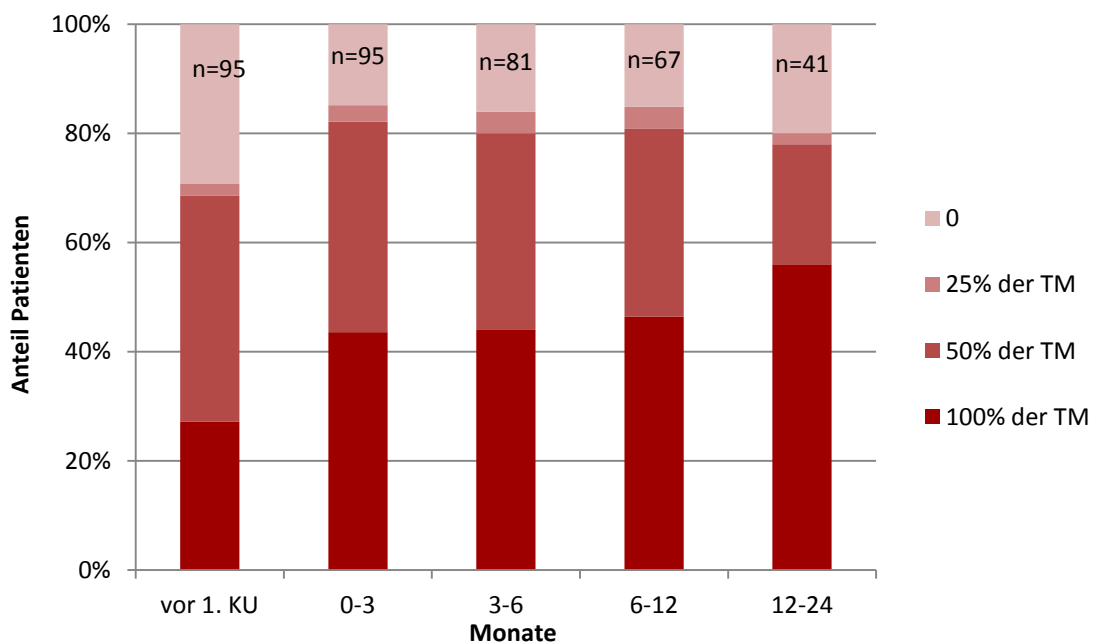


Abb.3.42: Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Aldosteron-Antagonisten Therapie erhielten als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Aldosteron-Antagonisten-Therapie; n = Anzahl aller Patienten, die im Verlauf eine Aldosteron-Antagonisten-Therapie erhielten, TM = Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose durch die Rechtsherzkatherteruntersuchung

3.6.3 Betablocker (BB)

Der prozentuale Anteil der Patienten des **Gesamtkollektives**, die eine **Betablocker-Therapie** erhielten, zeigte nach der Erstdiagnose eine leichte Zunahme von 68 auf 70 % der Patienten, um im weiteren Verlauf kontinuierlich auf 50 % im letzten Erfassungszeitraum abzusinken.

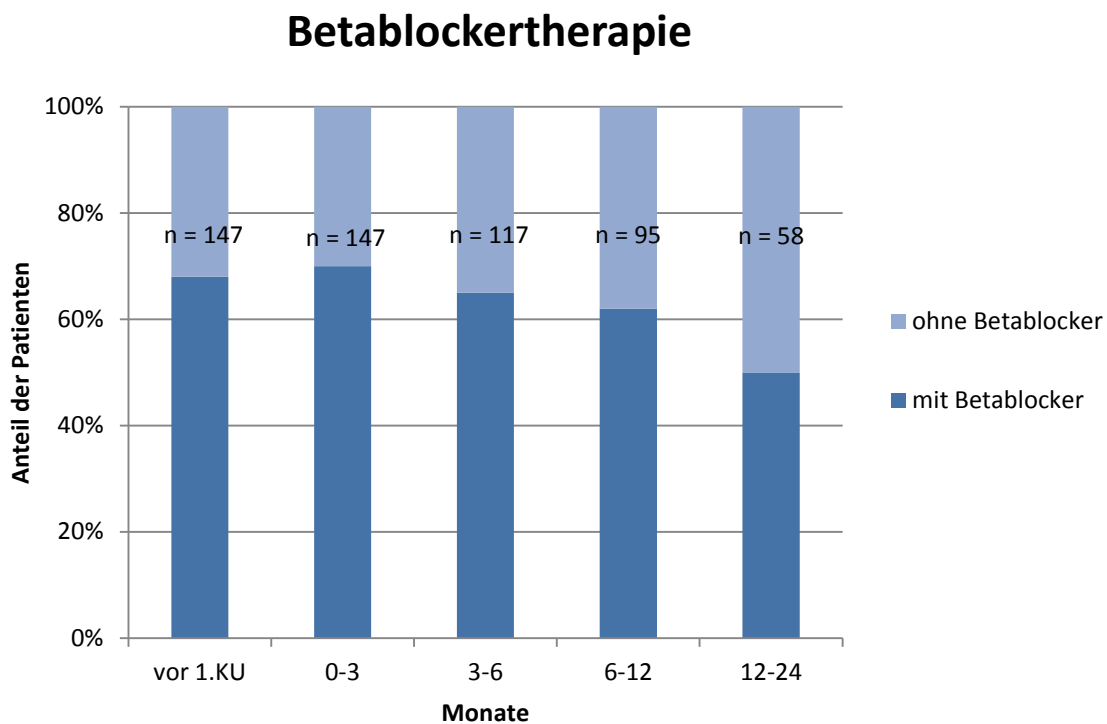


Abb.4.43: Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Betablocker therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum; n = Patientenanzahl des Gesamtkollektives zu den einzelnen Erfassungszeiträumen, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die mittlere Tagesmaximaldosis **aller Patienten**, die im Verlauf eine **Betablocker-Therapie** erhielten, steigerte sich von 47 % der Tagesmaximaldosis vor der Erstdiagnose auf 52 % nach der Erstdiagnose. Im weiteren Verlauf senkte sich der prozentuale Anteil der Tagesmaximaldosis auf zuletzt 45 % im Zeitraum 12 bis 24 Monate.

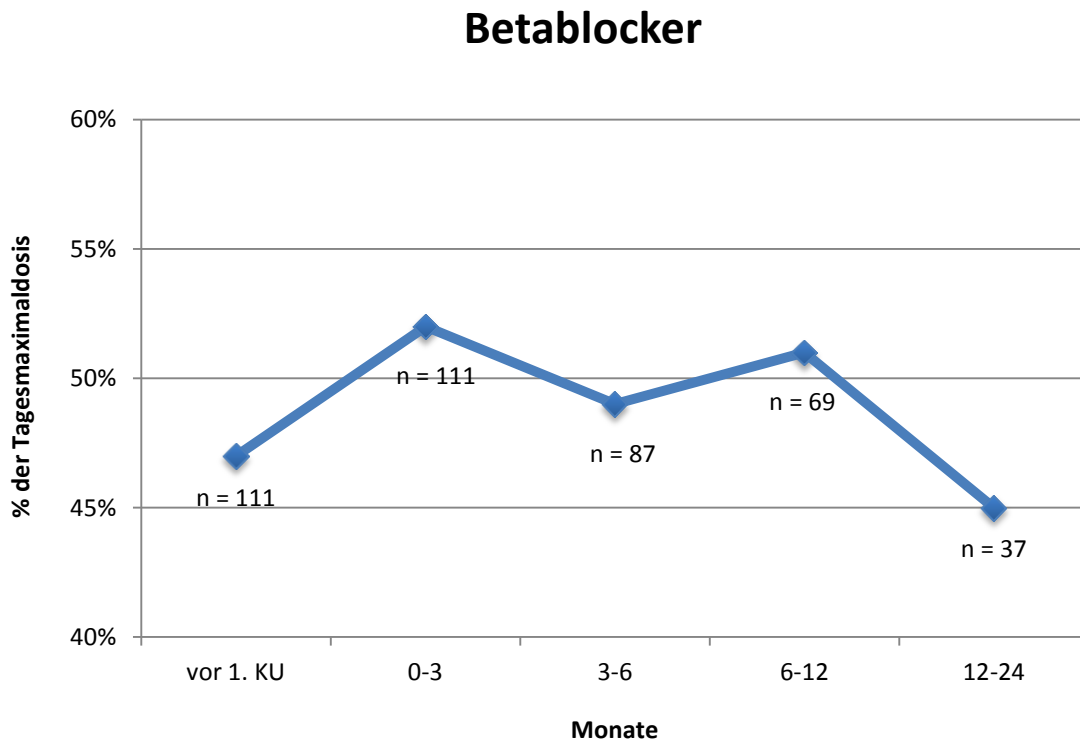


Abb.4.44: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Betablocker über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis, n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Betablocker-Therapie erhielten, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

In der Gruppe **HF-REF** steigerte sich die mittlere prozentuale Tagesdosis von 47 % vor Erstdiagnose nahezu kontinuierlich auf zuletzt knapp 60 % der Tagesmaximaldosis nach einem Jahr. In der Gruppe **HF-PEF** zeigte sich nach der Erstdiagnose zunächst ein Ansteigen von im Mittel 54 % auf 58 % der Tagesmaximaldosis und nachfolgend ein kontinuierliches Absinken der Tagesmaximaldosis. Die **Gruppe der Vitien** startete bei einer mittleren Dosierung von 42 % der Tagesmaximaldosis. Diese sank über die Zeit kontinuierlich auf 33 % der Tagesmaximaldosis zwischen einem und zwei Jahren nach der Erstdiagnose.

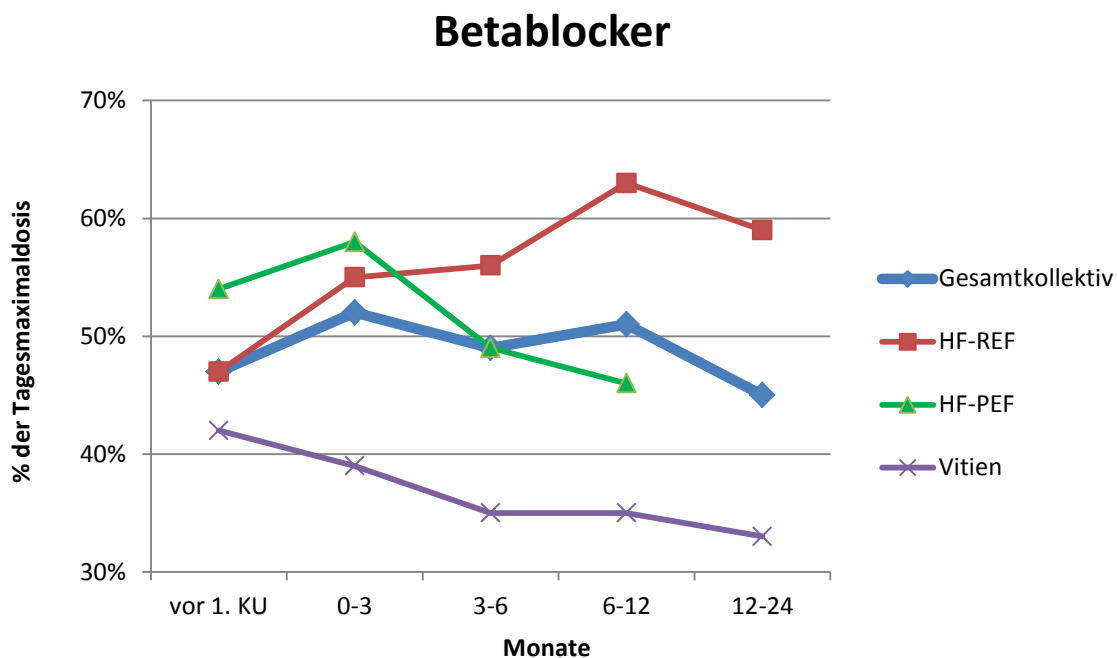


Abb.3.45: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Betablocker über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung, HF-REF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HF-PEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, Vitien = Linksherzvitien

Von **allen Patienten**, die eine **Betablocker-Therapie** erhielten, zeigte sich nach der Erstdiagnose eine leichte Verschiebung hin zu höheren Dosierungen. Im weiteren zeitlichen Verlauf zeigten sich nur graduelle Unterschiede bei der prozentualen Verteilung der Patienten je nach Dosierung.

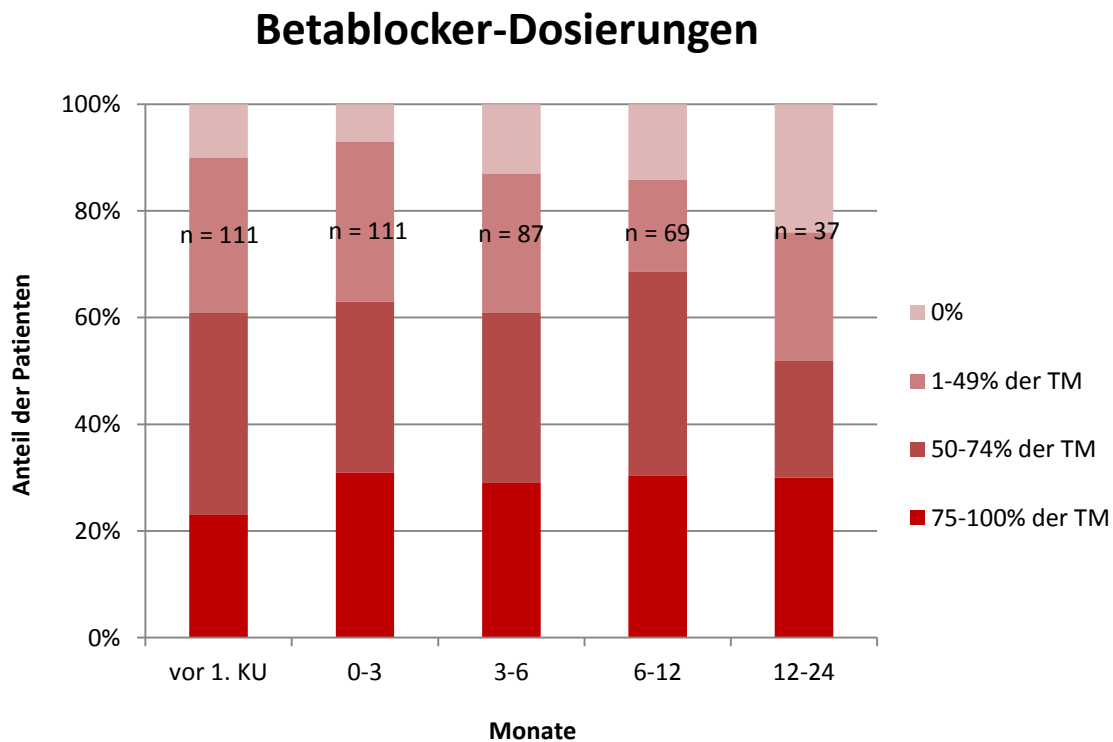


Abb.3.46: Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Betablocker-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Betablocker-Therapie; n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Betablocker-Therapie erhielten; TM = Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose durch die Rechtsherzkatherteruntersuchung

3.6.4 Calciumantagonist

Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine **Calcium-Antagonisten-Therapie** erhielten, blieb vor Erstdiagnose und innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose bei 13 bis 14 % des **Gesamtkollektives** konstant und stieg zum Erfassungszeitraum zwischen einem und zwei Jahren auf 22 % der Patienten an.

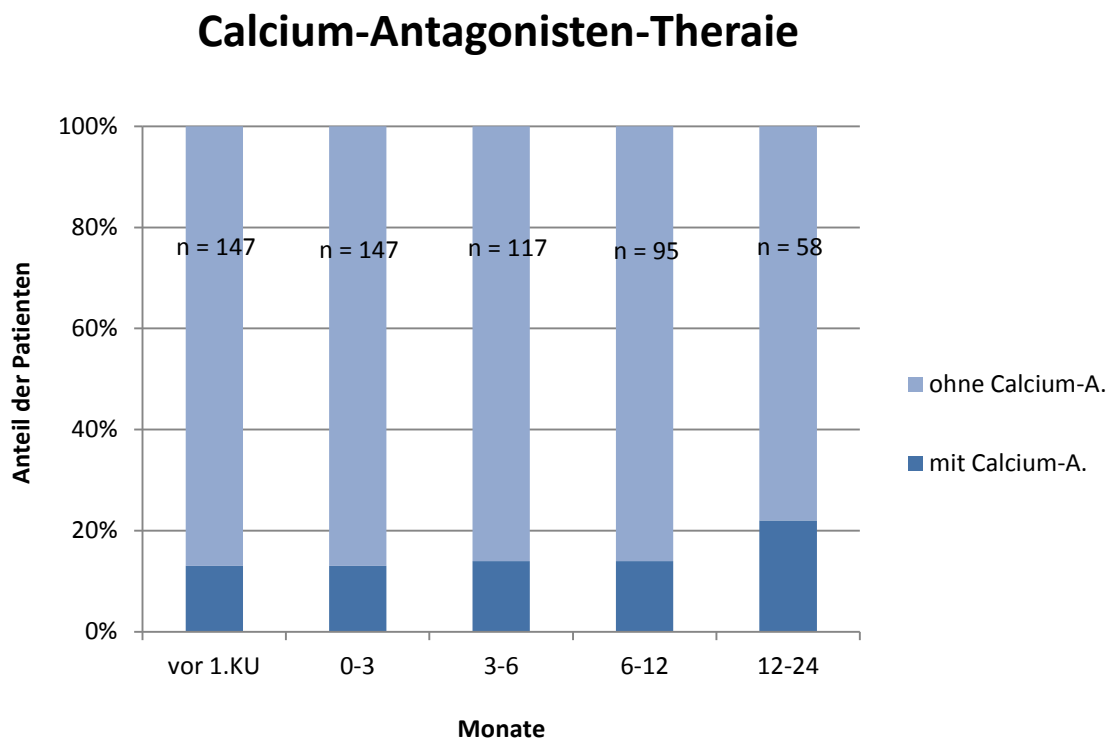


Abb.3.47: Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Calcium-Antagonisten therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum; n = Patientenanzahl des Gesamtkollektives zu den einzelnen Erfassungszeiträumen, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die mittlere Tagesmaximaldosis **aller Patienten**, die im Verlauf eine **Calcium-Antagonisten-Therapie** erhielten, steigerte sich von 45 % der Tagesmaximaldosis vor der Erstdiagnose kontinuierlich auf 51 % im Zeitraum 3 bis 12 Monate und nahm nach einem Jahr auf 77 % der Tagesmaximaldosis zu.

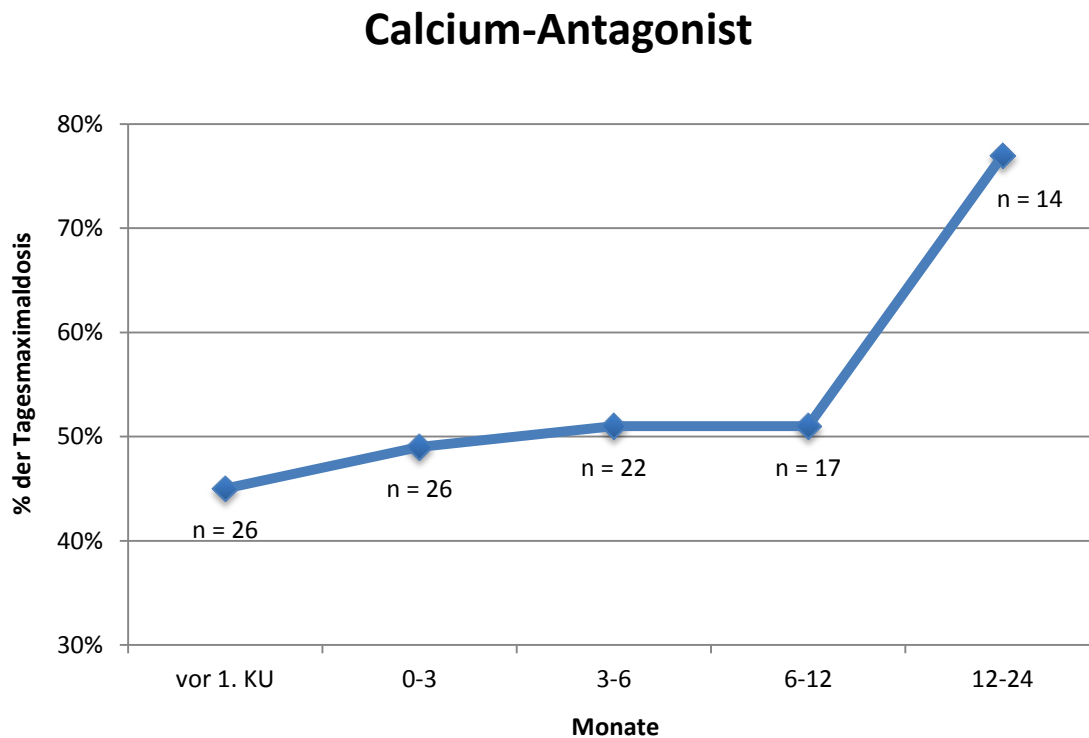


Abb.3.48: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Calcium-Antagonisten über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis, n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Calcium-Antagonisten-Therapie erhielten, KU = Erstdiagnose der Pulmonalen Hypertonie durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Von **allen Patienten**, die im zeitlichen Verlauf eine **Calcium-Antagonisten-Therapie** erhielten, zeigte sich über den gesamten zeitlichen Verlauf eine Zunahme des prozentualen Anteils der Patienten mit höheren Calcium-Antagonisten-Dosierungen und einer gleichzeitigen Abnahme des Anteils der Patienten ohne oder mit nur niedrig dosierter Calcium-Antagonisten-Therapie.

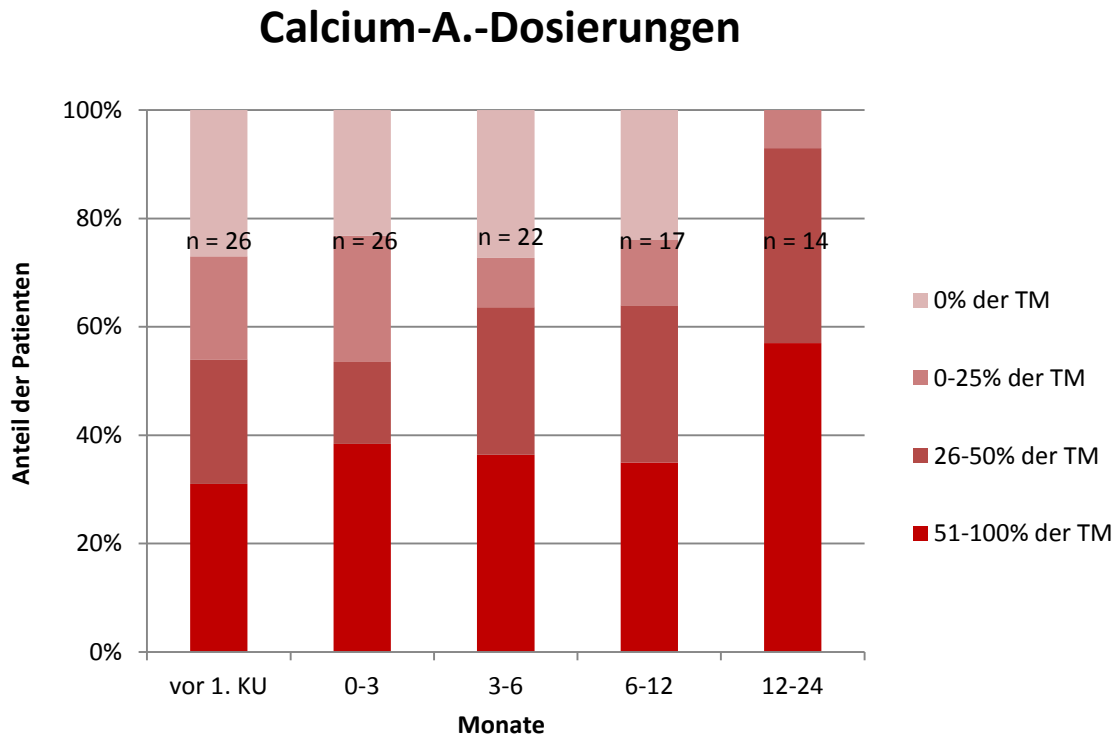


Abb.3.49: Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Calcium-Antagonisten-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Calcium-Antagonisten-Therapie; n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Calcium-Antagonisten-Therapie erhielten; TM = Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose durch die Rechtsherzkatherteruntersuchung

3.6.5 Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer)

Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine **ACE-Hemmer-Therapie** erhielten, steigerte sich im zeitlichen Verlauf kontinuierlich von 44 % der Patienten vor Erstdiagnose auf 62 % im Zeitraum 12 bis 24 Monate

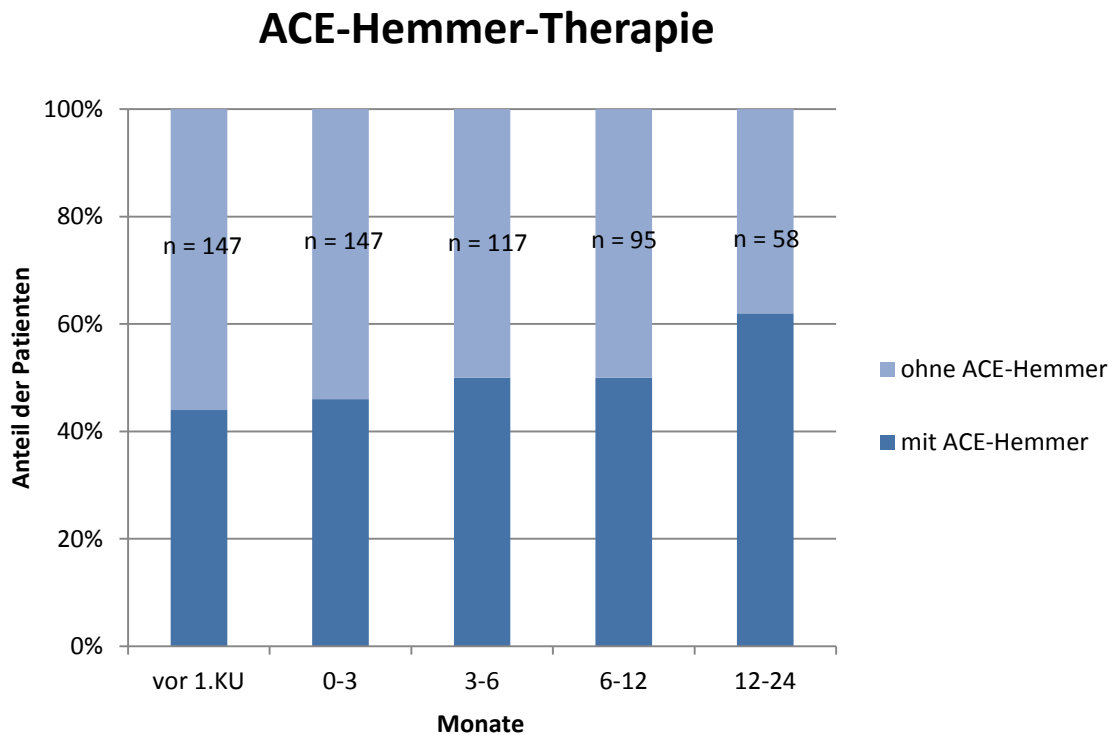


Abb.3.50: Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne ACE-Hemmer therapiert wurden über den Erfassungszeitraum; n = Patientenanzahl des Gesamtkollektives zu den einzelnen Erfassungszeiträumen, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die mittlere Tagesmaximaldosis **aller Patienten**, die im Verlauf eine **ACE-Hemmer-Therapie** erhielten, steigerte sich kontinuierlich von 42 % vor der Erstdiagnose auf 57 % der Tagesmaximaldosis im Zeitraum 12 bis 24 Monate.

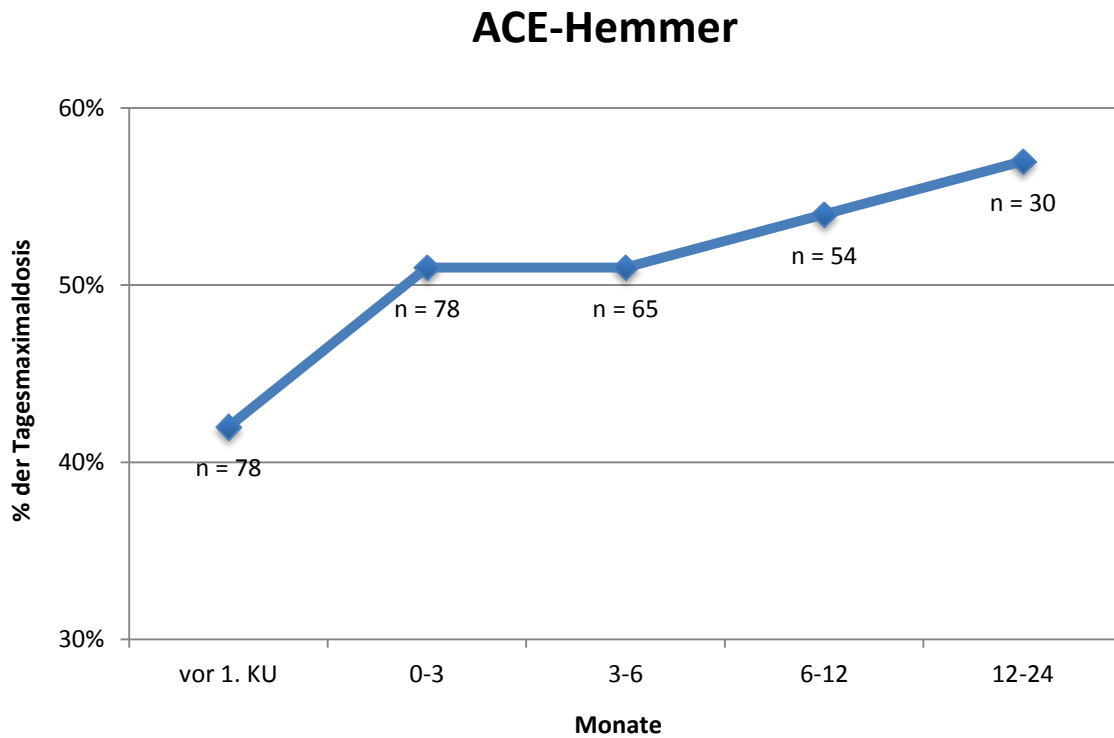


Abb.3.51: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der ACE-Hemmer über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis, n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine ACE-Hemmer-Therapie erhielten, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Wie auch im Gesamtkollektiv, so stiegen die mittleren prozentualen Anteile der Tagesmaximaldosis ebenfalls in den **drei Untergruppen** im zeitlichen Verlauf an.

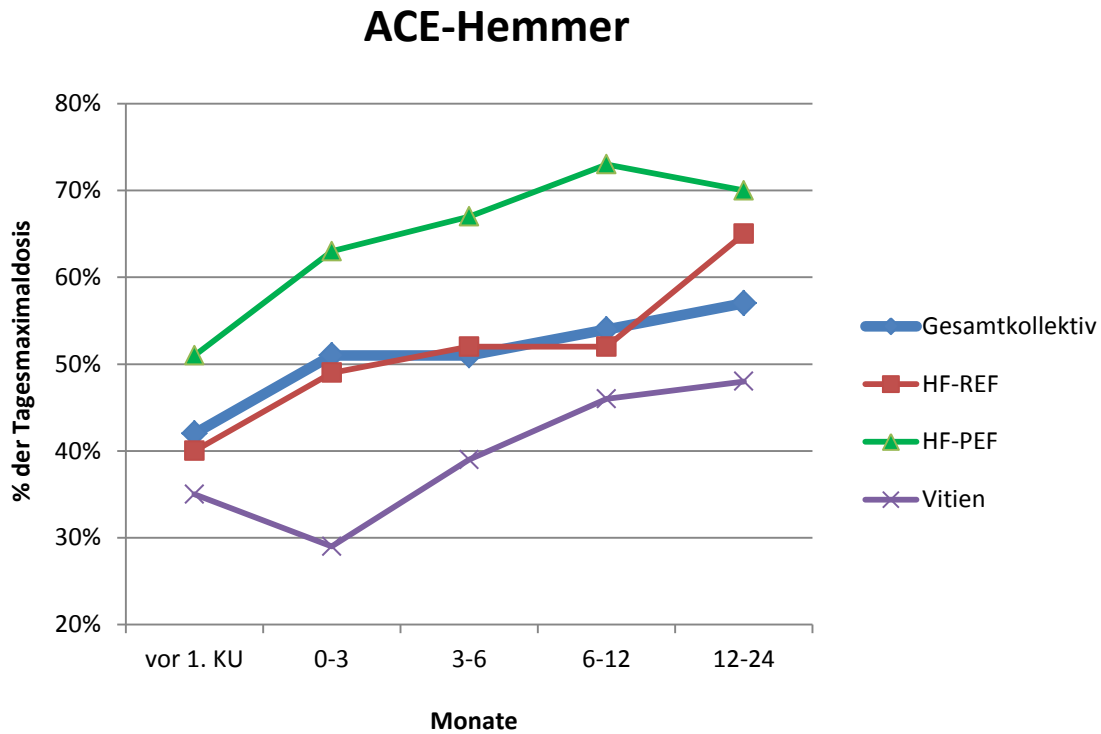


Abb.3.52: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der ACE-Hemmer über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung, HF-REF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HF-PEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, Vitien = Linksherzvitien

Von **allen Patienten**, die im zeitlichen Verlauf eine **ACE-Hemmer-Therapie** erhielten, zeigte sich über den gesamten zeitlichen Verlauf eine leichte Zunahme des prozentualen Anteils der Patienten mit höheren ACE-Hemmer-Dosierungen. Gleichzeitig nahm der Anteil der Patienten ohne oder mit nur niedrig dosierter ACE-Hemmer-Therapie ab.

ACE-Hemmer-Dosierungen

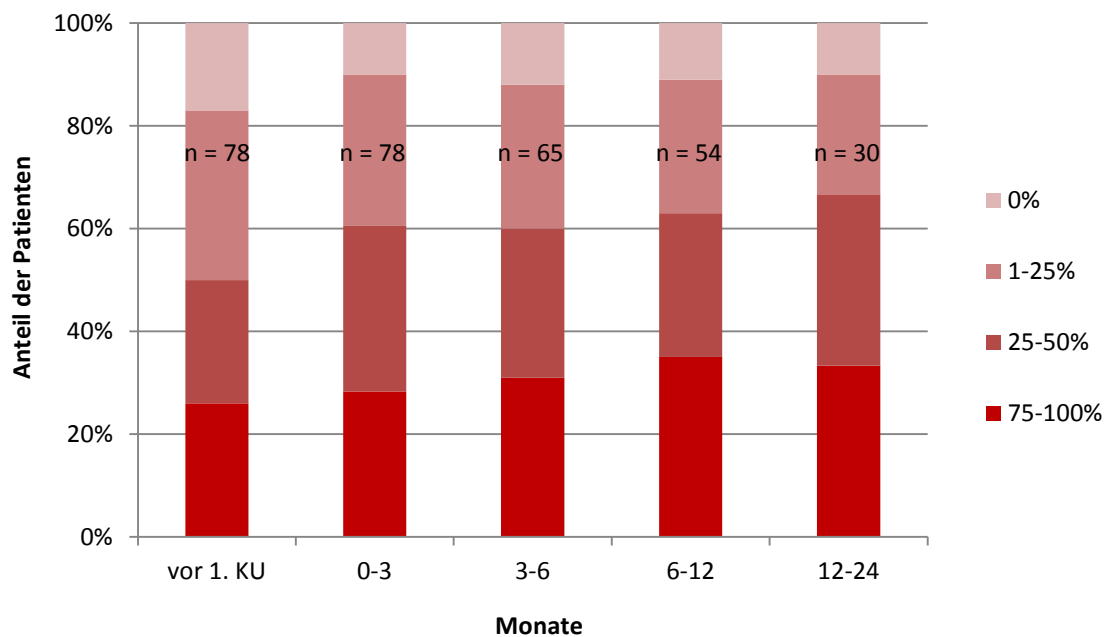


Abb.3.53: Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine ACE-Hemmer-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der ACE-Hemmer-Therapie; n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Aldosteron-Antagonisten-Therapie erhielten; TM = Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose durch die Rechtsherzkatherunteruchung

3.6.6 Angiotensin-1-Rezeptorblocker (AT1-Antagonist)

Der prozentuale Anteil **aller Patienten**, die eine Therapie mit **AT1-Antagonisten** erhielten, zeigte im Verlauf nur geringe Schwankungen zwischen 32 und 36 % der Patienten, ohne eine eindeutige Richtung aufzuzeigen.

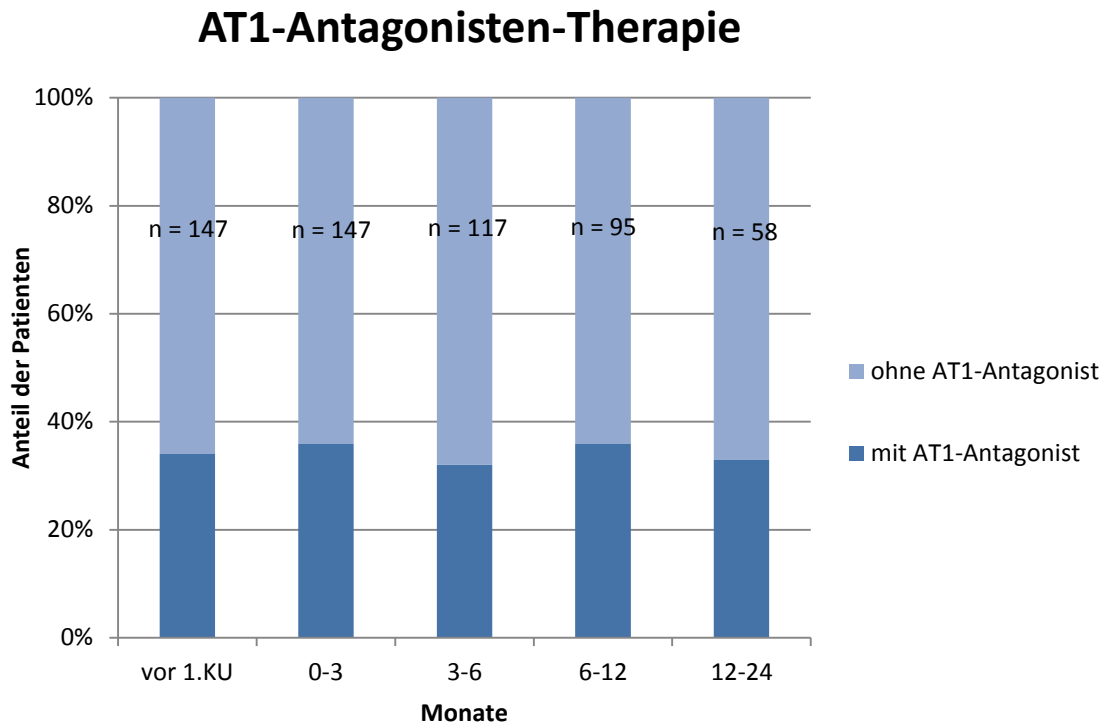


Abb.3.54: Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne AT1-Antagonisten therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum; n = Patientenanzahl des Gesamtkollektives zu den einzelnen Erfassungszeiträumen, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die mittlere Tagesmaximaldosis **aller Patienten**, die im Verlauf eine **AT1-Antagonisten-Therapie** erhielten, steigerte sich von 47 % der Tagesmaximaldosis vor der Erstdiagnose auf 60 % im Zeitraum 12 bis 24 Monate.

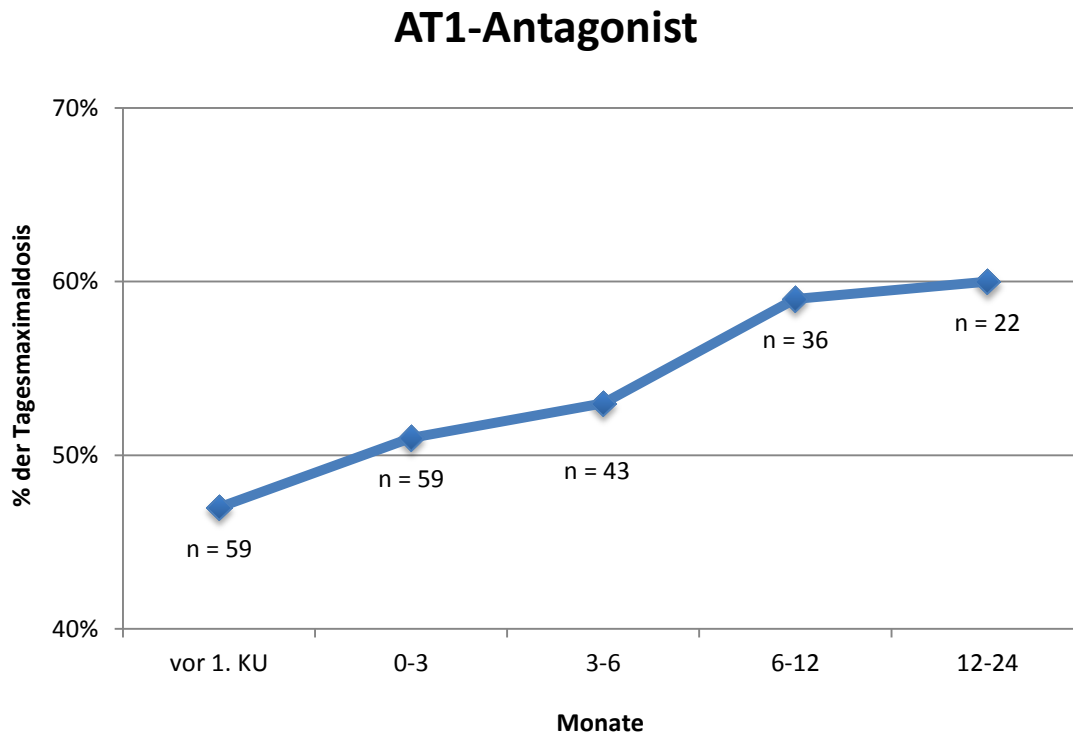


Abb.3.55: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der AT1-Antagonisten über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis, n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine AT1-Antagonisten-Therapie erhielten, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Auch in den drei **Untergruppen** steigerte sich der prozentuale Anteil der Tagesmaximaldosis der **AT1-Antagonisten** über die Zeit, wobei sich in der Gruppe HF-REF zuerst ein Absinken des prozentualen Anteils verzeichnen ließ, der nach sechs Monaten jedoch ebenfalls eine Steigerung zeigte.

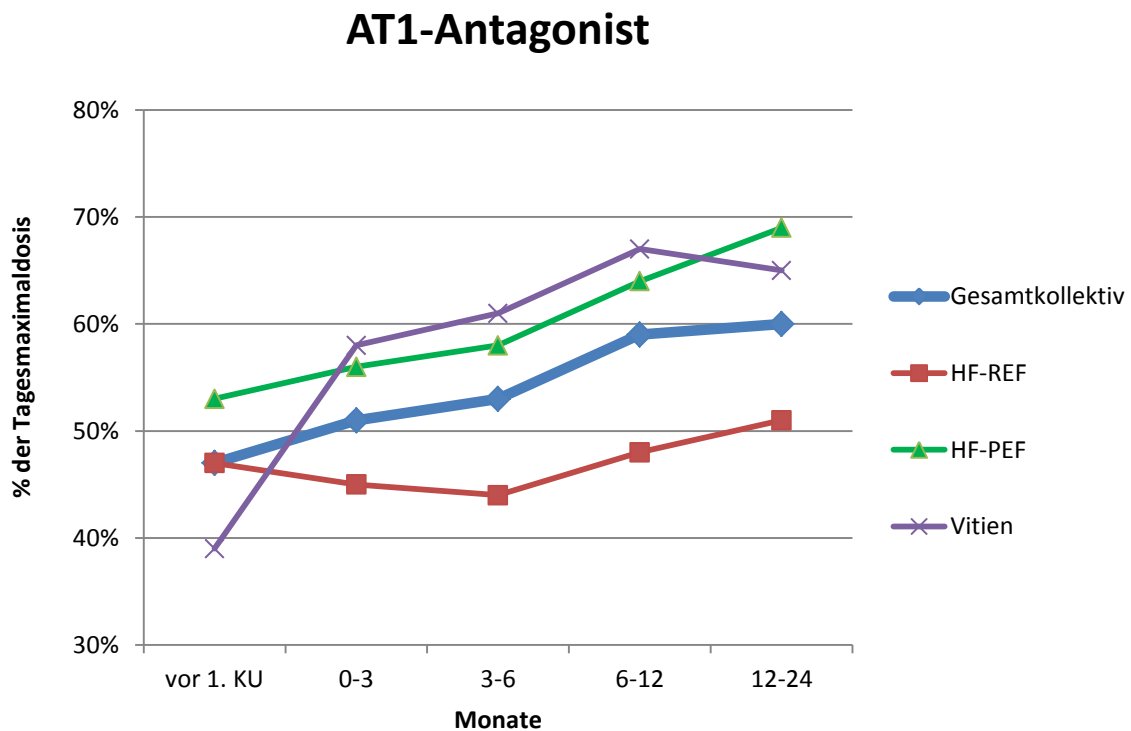


Abb.3.56: Darstellung der mittleren Tagesmaximaldosis der AT1-Antagonisten über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis; KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung, HF-REF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HF-PEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, Vitien = Linksherzvitien

Von **allen Patienten**, die im zeitlichen Verlauf eine **AT1-Antagonisten-Therapie** erhielten, zeigte sich über den gesamten zeitlichen Verlauf eine leichte Zunahme des prozentualen Anteils der Patienten mit höheren AT1-Antagonisten-Dosierungen und einer gleichzeitigen Abnahme des Anteils der Patienten ohne oder mit nur niedrig dosierter AT1-Antagonisten-Therapie.

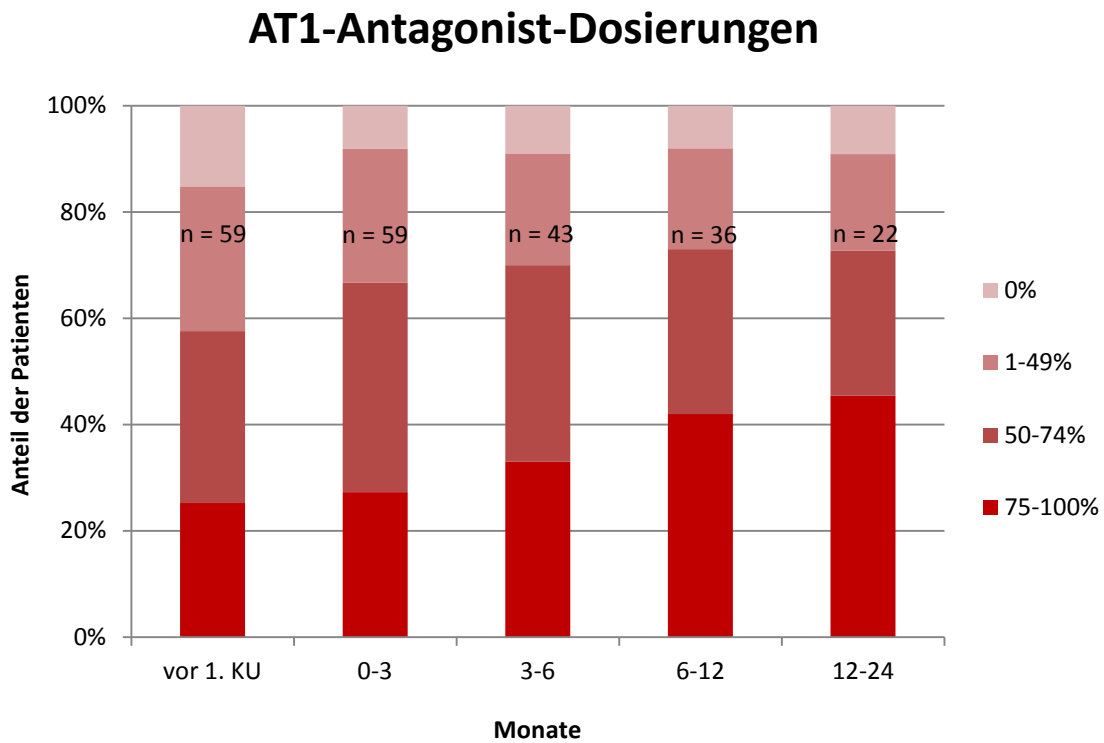


Abb.3.57: Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine AT1-Antagonisten-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der AT1-Antagonisten-Therapie; n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine AT1-Antagonisten-Therapie erhielten; TM = Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose durch die Rechtsherzkatherunteruchung

3.6.7 PAH-spezifische Medikation

Von **allen Patienten** wurde nur ein Patient mit einem **Prostacyclin** behandelt, acht erhielten einen **Endothelin-Antagonisten**. Sildenafil, ein **selektiver Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5i)**, war das am häufigsten eingesetzten PAH-spezifischen Medikament.

Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Therapie mit Phosphodiesterase-5-Hemmern bekam, steigerte sich von 7 % vor Erstdiagnose auf 12 % nach der Erstdiagnose. Nachfolgend zeigten sich nur leichte Schwankungen bis zu einem weiteren Anstieg auf 16 % der Patienten im Zeitraum 12 bis 24 Monate.

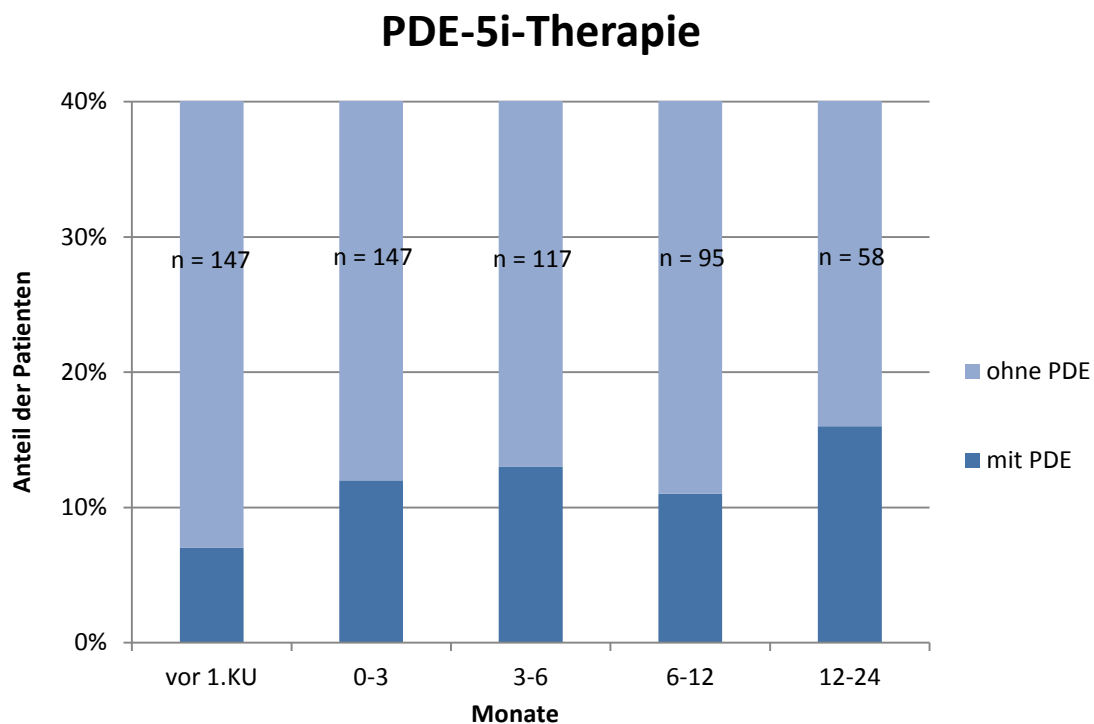


Abb.3.58: Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Phosphodiesterase-5-Inhibitor therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum; n = Patientenanzahl des Gesamtkollektives zu den einzelnen Erfassungszeiträumen, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die mittlere Tagesmaximaldosis **aller Patienten**, die im Verlauf **Phosphodiesterase-5-Hemmer-Therapie** erhielten, steigerte sich von 40 % vor Erstdiagnose auf knapp 70 % nach Erstdiagnose. Nachfolgend blieb die Tagesmaximaldosis auf diesem Niveau, um sich zum Zeitpunkt 12 bis 24 Monate auf 82 % der Tagesmaximaldosis zu steigern.

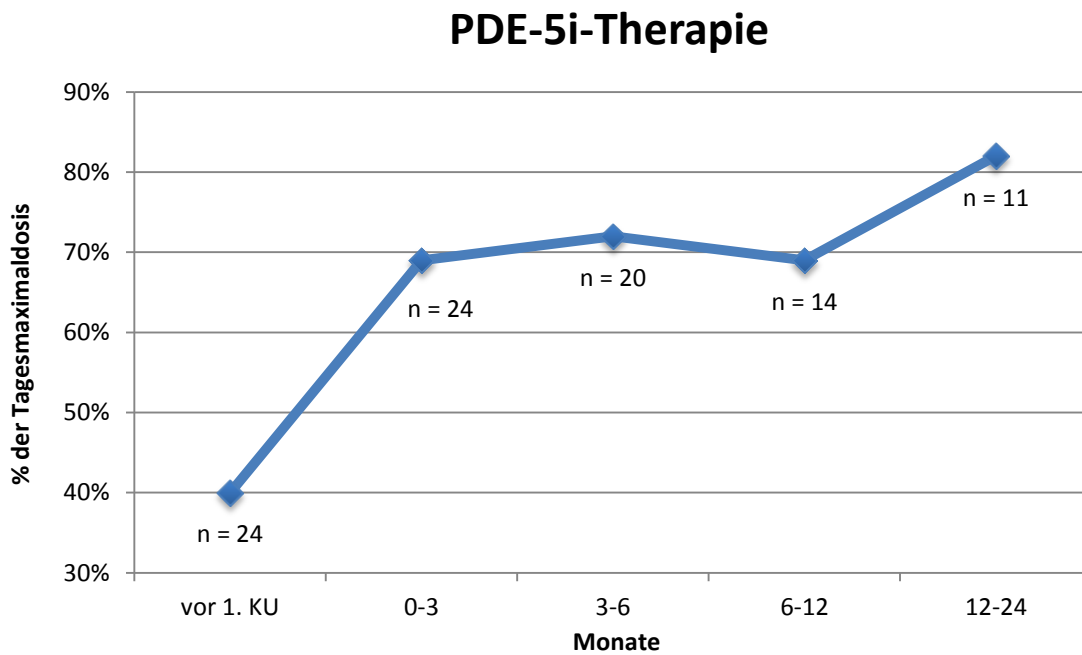


Abb.3.59: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Phosphodiesterase-5-Hemmer über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100%igen Tagesmaximaldosis, n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Phosphodiesterase-5-Hemmer-Therapie erhielten, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung

In allen **Untergruppen** steigerte sich der prozentuale Anteil der Tagesmaximaldosis der **Phosphodiesterase-5-Hemmer**, vor allem nach der Erstdiagnose, um nachfolgend eher auf demselben Niveau zu verbleiben.

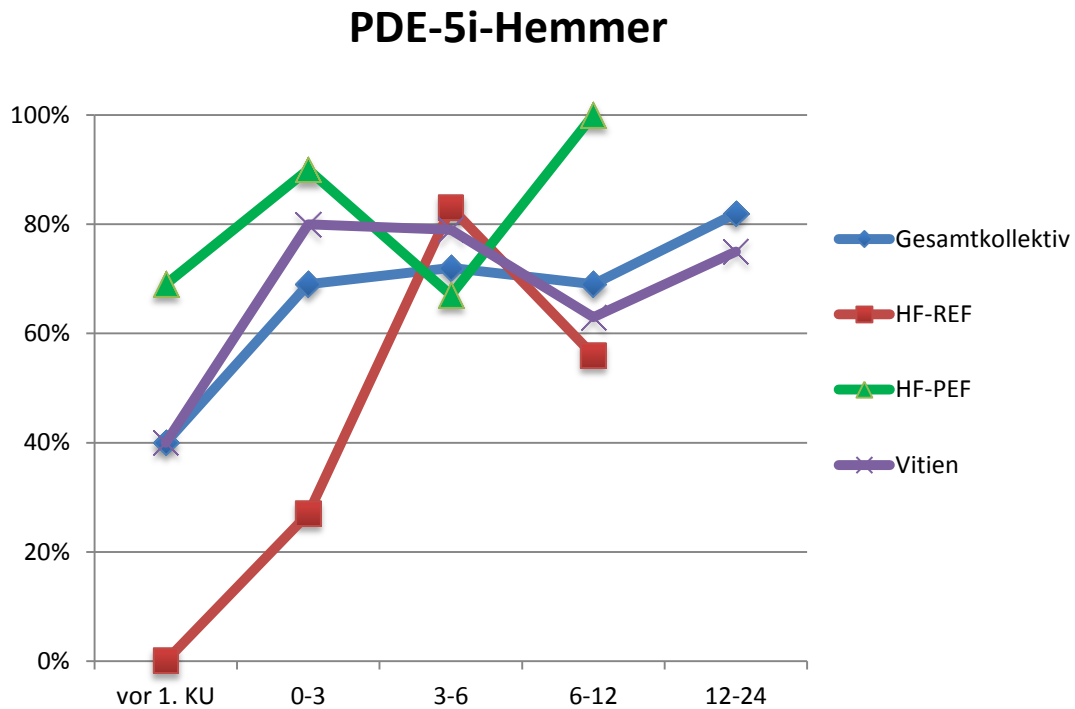


Abb.3.60: Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Phosphodiesterase-5-Hemmer über den Erfassungszeitraum; % der Tagesmaximaldosis = prozentualer Anteil der 100 %igen Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung, HF-REF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HF-PEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, Vitien = Linksherzvitien

Von **allen Patienten**, die im zeitlichen Verlauf eine **Phosphodiesterase-5i-Therapie** erhielten, zeigte sich vor allem nach der Erstdiagnose eine Erhöhung des prozentualen Anteils der Patienten mit höheren Dosierungen. Nachfolgend zeigten sich Schwankungen mit einer nochmaligen Zunahme des Anteils der höchsten Dosierung zum Zeitpunkt 12 bis 24 Monate nach Erstdiagnose.

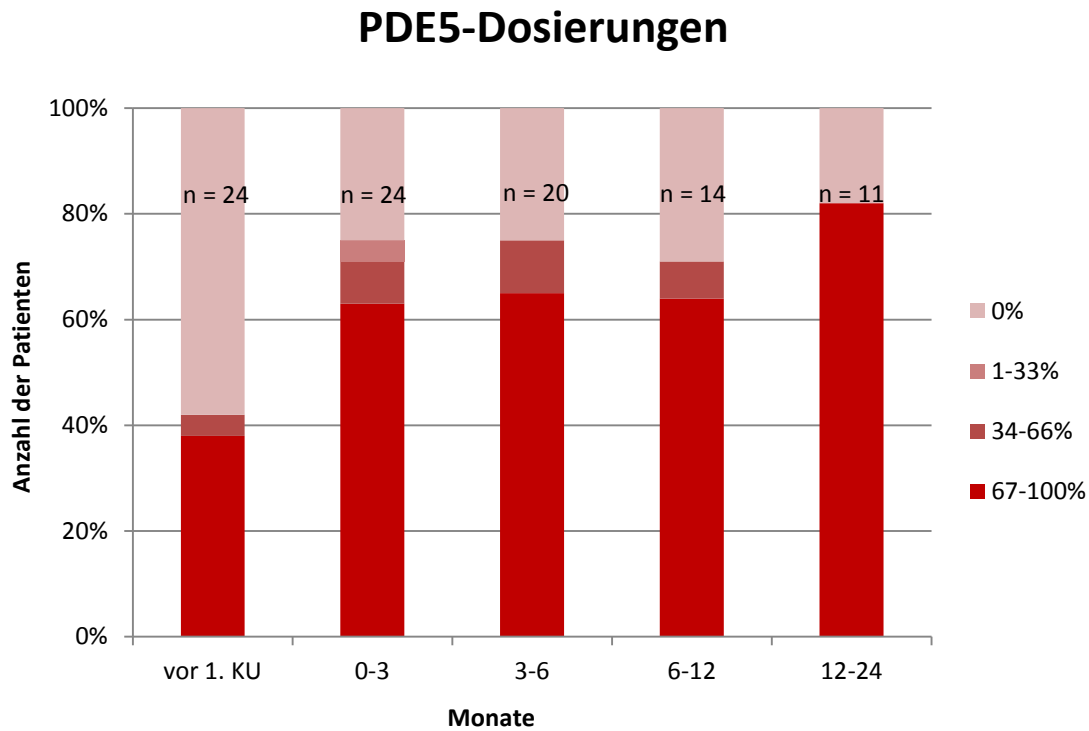


Abb.3.61: Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Phosphodiesterase-5i-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Phosphodiesterase-5i-Therapie; n = Anzahl aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Phosphodiesterase-5i-Therapie erhielten; TM = Tagesmaximaldosis, KU = Erstdiagnose der PH durch die Rechtsherzkatherteruntersuchung

3.7 Hauptergebnisse der Medikamenteneinnahme

Für die Medikamentengruppe der **Diuretika, Aldosteron-Antagonisten, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer** und **Phosphodiesterase-5-Hemmer** zeigte sich im zeitlichen Verlauf:

- eine prozentuale Zunahme an Patienten, die mit entsprechendem Medikament behandelt wurden
- eine Steigerung des prozentualen Anteils der Tagesmaximaldosis
- eine prozentuale Steigerung des Anteils an Patienten, die eine höhere Dosierung erhielten

Die größten Änderungen der medikamentösen Therapie zeigten sich hierbei vor allem innerhalb der ersten drei Monate nach der Erstdiagnose der PH.

Der prozentuale Anteil der Patienten, die mit **AT1-Antagonisten** therapiert wurden, zeigte keine Steigerung innerhalb des Erfassungszeitraumes. Für diejenigen Patienten, die mit AT1-Antagonisten behandelt wurden, zeigte sich jedoch über die Zeit eine Tendenz zu höheren Dosierungen.

Nach der Erstdiagnose stieg der prozentuale Anteil, der mit **Betablockern** therapierten Patienten, geringfügig an. Ebenso ließ sich eine leichte Erhöhung des prozentualen Anteils der Tagesmaximaldosis registrieren. Anschließend sanken jedoch sowohl prozentuale Anteil der Patienten mit Betablocker-Therapie wie auch der prozentuale Anteil der Betablocker-Tagesmaximaldosis deutlich ab.

4 Diskussion

4.1 Einschränkungen und Methodenkritik

Einschränkungen der Aussagekraft dieser Arbeit könnten sich durch die teilweise niedrigen Patientenzahlen und die begrenzte Anzahl an Messparametern zu bestimmten Erfassungszeitpunkten ergeben. Der Großteil der Patienten mit pulmonalvenöser Hypertonie konnte nicht in diese Arbeit aufgenommen werden, da sie keinen zweiten Rechtsherzkatheter innerhalb des Erfassungszeitraumes von 24 Monaten erhalten hatten. Bei den Patienten, die dieses Kriterium erfüllten, lagen häufig jedoch keine oder nur wenige weitere Messparameter vor. Waren beispielsweise BNP-Werte bei einem Patienten zwar im Verlauf, nicht jedoch zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben worden, so konnten auch diese Werte nicht in die Auswertung mit einfließen. Teilweise lagen zu bestimmten Erfassungszeiträumen keine Arztbriefe vor, so dass in diesen Fällen von einer gleichbleibenden Medikation ausgegangen werden musste. Der komplexe Einfluss von Nebendiagnosen und anderen Medikamenten auf den Krankheitsverlauf konnte ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Die korrekte echokardiographische Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Untergruppen wurde durch die teilweise sehr unterschiedliche Art der Auswertung und dem Vorliegen komplexer Befunde erschwert.

Zusammenfassend bietet hier vorliegende Arbeit jedoch eine gute Übersicht über den klinischen Verlauf der pulmonalvenösen Hypertonie unter medikamentöser Therapie, deren Ergebnisse jedoch der Bestätigung durch ein größeres Patientenkollektiv bedürfen.

4.2 Verlauf der klinischen Parameter

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der hämodynamischen und funktionellen Veränderungen von Patienten mit pulmonalvenöser Hypertonie unter „real life“ Therapie im Sinne einer retrospektiven, offenen Beobachtungsstudie. Hierzu wurde der klinische Verlauf mittels ausgewählter Prognoseparameter bewertet, indem hämodynamische Parameter (mPAP, PAWP, CI und PVR), Biomarker (BNP,

NTproBNP) und funktionelle Belastungsparameter (VO_2max und 6-MWT) zur Beurteilung herangezogen wurden.

Die Therapie wurde durch diese Studie nicht beeinflusst. Die Studie wurde an zwei spezialisierten Ambulanzen für Lungenhochdruck und Herzinsuffizienz durchgeführt. Insgesamt wurden die Daten von 147 Patienten mit der Diagnose PH bei Linksherzerkrankung ausgewertet. Anschließend wurden die Patienten, analog der Klassifikation der PH bei Linksherzerkrankungen (Rosenkranz *et al.*, 2010a), drei verschiedenen Untergruppen zugeordnet, um eventuell bestehende Unterschiede im Krankheitsverlauf aufzuzeigen. Anhand echokardiographischer Befunde wurden 60 Patienten der Gruppe HF-REF mit reduzierter Ejektionsfraktion ($\text{EF} \leq 50\%$), 45 Patienten der Gruppe HF-PEF mit erhaltener Ejektionsfraktion ($\text{EF} > 50\%$) und 42 Patienten der dritten Gruppe mit einem mindestens zweitgradigem Vitium des linken Herzens zugeordnet.

Die Auswertung der anthropometrischen Daten zeigte zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen. Die Patienten der Gruppe HF-REF waren signifikant größer ($p = 0,03$) und hatten einen signifikant höheren Männeranteil ($p = 0,013$) als die Patienten der Gruppe HF-PEF. Die Patienten der Gruppe HF-REF waren mit einem durchschnittlichen Alter von 57,5 Jahren bei Erstdiagnose signifikant jünger als die Patienten der Gruppe HF-PEF ($p = 0,00026$) mit 65,9 Jahren und die der Vitiengruppe ($p = 0,00039$) mit 66,5 Jahren. Diese Ergebnisse decken sich mit Studienergebnissen, in denen gezeigt werden konnte, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz häufiger weiblich, adipöser und älter waren (Vasan *et al.*, 1999; Vasan *et al.*, 1995; Pernenkil Ratnakar *et al.*, 1997; Galderisi, 2005).

Verschiedene Studien konnten beweisen, dass eine pathologische Erhöhung des mPAP einen unabhängigen Prognosefaktor bei Linksherzinsuffizienz darstellt (Ghio *et al.*, 2001; Haddad *et al.*, 2011; Grigioni *et al.*, 2006; Park and Mehra, 2012). Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine im Durchschnitt signifikante Senkung des mPAP drei ($p = 0,03$), sechs ($p = 0,01$) und zwölf ($p = 0,0002$) Monate nach Erstdiagnose, wohingegen sich zwei Jahre nach Erstdiagnose kein signifikanter Unterschied mehr zum Ausgangswert aufweisen ließ. In den Untergruppen ließen sich, bei mindestens zwei Zeitpunkten innerhalb des ersten Jahres, ebenfalls signifikante oder im Trend

abnehmende mPAP-Werte registrieren. Durchschnittlich konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt der Normwert von 25 mmHg erreicht werden.

Traversi et al. konnten zeigen, dass ein hoher PAWP bei Linksherzerkrankungen mit einer schlechten Prognose, schweren Symptomen und einer verminderten Leistungsfähigkeit einhergeht (Traversi *et al.*, 2001). Auch der PAWP konnte im Gesamtkollektiv drei ($p = 0,0004$), sechs ($p = 0,04$) und zwölf ($p = 0,0002$) Monate nach Erstdiagnose eine im Durchschnitt signifikante Abnahme zeigen. Entsprechend den Daten des mPAP, konnte auch der PAWP in den Untergruppen, an mindestens zwei Zeitpunkten innerhalb des ersten Jahres, signifikant oder im Trend gesenkt werden. 24 Monate nach Erstdiagnose waren keine signifikanten Unterschiede mehr im Vergleich zu den Ausgangswerten ablesbar. Trotz erfolgreicher Senkung des PAWP wurde im Durchschnitt zu keinem Zeitpunkt eine Reduktion auf 15 mmHg erreicht.

Der CI, ein etablierter Leistungsparameter des Herzens, konnte von Miura et al. ebenso als signifikanter und unabhängiger Prognosefaktor für Patienten mit PH identifiziert werden (Miura *et al.*, 2010). Das Gesamtkollektiv und die Vitiengruppe zeigten 12 Monate nach Erstdiagnose einen positiven Trend des CI, während die Werte in der Gruppe HF-REF über den zeitlichen Verlauf auf einem Niveau blieben. Im Gegensatz dazu erreichte die Gruppe HF-PEF einen positiven Trend des CI sechs Monate nach Erstdiagnose und wies nach insgesamt 12 Monaten einen im Durchschnitt signifikant erhöhten CI auf. Zudem konnte nur die Gruppe HF-PEF den Normwert von $2,51 \text{ /min/m}^2$ erreichen.

Auch die Höhe des PVR stellt einen wichtigen Prognosefaktor bei PH durch Linksherzerkrankungen dar (Opitz *et al.*, 2009). Butler et al. konnten zudem zeigen, dass der PVR bei Herzinsuffizienz häufig erhöht ist und durch Reduktion des Herzzeitvolumens zu einer verminderten Leistungsfähigkeit führt (Butler Javed *et al.*, 1999). Bemerkenswerterweise konnte sich lediglich sechs Monate nach Erstdiagnose eine signifikante Senkung des PVR-Wertes zeigen ($p = 0,017$). Abgesehen von dieser Ausnahme, ergaben sich weder im Gesamtkollektiv noch in den Untergruppen signifikante oder im Trend sinkende PVR-Werte.

Ein erhöhter transpulmonaler Gradient gilt als Hinweis auf intrinsische Veränderungen der Lungenstrombahn (Rosenkranz *et al.*, 2010a) und geht mit einem erhöhten

Mortalitätsrisiko nach Herztransplantation einher (Torres-Macho *et al.*, 2012). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 56 % aller Patienten einen TPG > 12 mmHg auf. Nach insgesamt drei Monaten lag der prozentuale Anteil der Patienten mit erhöhtem TPG bei 50 % und sank nach weiteren drei Monaten auf zirka 40 % ab. Auf diesem Niveau blieb der prozentuale Anteil bis zum Zeitpunkt 24 Monate annähernd konstant.

Die Aussagekraft der Belastungs- und Laborparameter ist durch die geringe Anzahl der zur Verfügung stehenden Daten begrenzt.

Die Spiroergometrie dient bei Patienten mit PH sowohl der prognostischen Einschätzung als auch der Verlaufskontrolle unter medikamentöser Therapie (Dumitrescu and Rosenkranz, 2008). In den europäischen Leitlinien für PH von 2009 gilt eine maximale Sauerstoffaufnahme von weniger als 12 ml/min/kg als Marker einer ungünstigen Prognose (Hoeper *et al.*, 2009). Weiterhin zeigte sich bei herzinsuffizienten Patienten ein inverser Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und den mPAP- und PVR-Werten in Ruhe (Butler *et al.*, 1999; Franciosa *et al.*, 1985). Die maximale Sauerstoffaufnahme konnte im Gesamtkollektiv drei und sechs Monate nach Erstdiagnose, im Durchschnitt allerdings nicht signifikant, gesteigert werden. Zu diesen Zeitpunkten konnten normwertige peak $\dot{V}O_2$ von über 12 ml/min/kg erreicht werden. 12 Monate nach Erstdiagnose zeigte sich ein signifikanter Abfall der maximalen Sauerstoffaufnahme ($p = 0,004$). In der nach Gruppen eingeteilten Analyse ist ersichtlich, dass dieser Unterschied von der Gruppe HF-REF verursacht wird, während in den anderen Gruppen zu wenige Fälle vorliegen, um signifikante Ergebnisse zu bekommen.

Der 6-Minuten-Gehtest dient bei PH-Patienten sowohl als Erfolgskontrolle nach Änderung der Medikation als auch als Prognoseparameter, wobei eine Gehstrecke von weniger als 300 Metern mit einer schlechten Prognose verbunden ist (Enright, 2003; Budev *et al.*, 2003; Leschke *et al.*, 2009). Für das Gesamtkollektiv zeigte sich drei Monate nach Erstdiagnose eine im Trend zunehmende Gehstrecke. Insgesamt konnten weder signifikante Steigerungen noch im Durchschnitt normwertige Gehstrecken erreicht werden.

Die Messung des BNP gehört ebenso zu den etablierten, nicht-invasiven Prognoseparametern der PH (Miura *et al.*, 2010). Seine Höhe korreliert sowohl mit den hämodynamischen (Blyth *et al.*, 2007), als auch mit den Belastungsparametern, wie dem 6-Minuten-Gehtest und der maximalen Sauerstoffaufnahme (Schannwell *et al.*, 2007). Im Resümee dient das BNP zur Einschätzung der Krankheitsschwere und des Therapieverlaufes der PH (Schannwell *et al.*, 2007).

Auch für das NTproBNP konnte gezeigt werden, dass es mit den invasiv gemessenen Parametern und der Überlebensrate bei PH korreliert (Blyth *et al.*, 2007). So gehören sowohl das BNP als auch das NTproBNP zu den am häufigsten genutzten Biomarkern der PH und gelten als hervorragende Marker für die Schwere einer Rechtsherzinsuffizienz (Subias *et al.*, 2010). Ein bemerkenswertes Ergebnis bezüglich der natriuretischen Peptide ist die signifikante Senkung des BNP im Gesamtkollektiv ein Jahr nach der Erstdiagnose.

4.3 Verlauf der medikamentösen Therapie

Für die Medikamentengruppe der Diuretika, der Aldosteron-Antagonisten, der Calcium-Antagonisten, der ACE-Hemmer und der Phosphodiesterase-5-Hemmer konnten im zeitlichen Verlauf folgende Veränderungen festgestellt werden:

- eine Steigerung des prozentualen Anteils der therapierten Patienten
- eine Steigerung des prozentualen Anteils der Tagesmaximaldosis
- eine Steigerung des prozentualen Anteils der Patienten mit höheren Medikamentendosierungen

Die größten Steigerungen zeigten sich hierbei generell im ersten Messzeitraum. Bei den AT1-Antagonisten konnte sich der prozentuale Anteil der therapierten Patienten nicht steigern. Für diejenigen Patienten, die mit AT1-Antagonisten behandelt wurden, zeigte sich jedoch über die Zeit eine Tendenz zu höheren Dosierungen. Für die Gruppe der Betablocker zeigte sich initial eine geringe Steigerung des prozentualen Anteils der therapierten Patienten und des prozentualen Anteils der Tagesmaximaldosis. Danach sanken in dieser Gruppe jedoch sowohl der prozentuale Anteil der Therapierten als auch der prozentuale Anteil der Tagesmaximaldosis ab.

Zum aktuellen Zeitpunkt steht für die Behandlung der PH bei Linksherzerkrankung keine spezifische Therapie zur Verfügung, auch wenn verschiedene Antihypertensiva über eine Verminderung der linksseitigen Füllungsdrücke eine begrenzte Senkung des pulmonalarteriellen Druckes bewirken können (Rosenkranz *et al.*, 2010a). Die aktuellen europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie empfehlen daher für die Behandlung der PH bei Linksherzerkrankungen eine optimierte Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung (Galie *et al.*, 2009). Für keines der bei Linksherzinsuffizienz eingesetzten Medikamente besteht, wenn zusätzliche eine PH vorliegt, eine Kontraindikation (Hoeper *et al.*, 2009).

Die aktuellen Therapieempfehlungen der systolischen Herzinsuffizienz finden sich in den „Leitlinien für akutes und chronisches Herzversagen 2012“. Je nach Krankheitsschwere wird eine Kombinationstherapie verschiedener Antihypertensiva empfohlen. Bei der systolischen Herzinsuffizienz sind eindeutig Prognose verbessernde Effekte sowohl für ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Betablocker und Aldosteron-Antagonisten nachweisbar, wohingegen Diuretika (Schleifendiuretika und Thiazide) lediglich symptomatisch wirken (McMurray *et al.*, 2012).

Im Gegensatz zu den klaren Therapieempfehlungen der systolischen Herzinsuffizienz sind die der diastolische Herzinsuffizienz vor allem empirischer Natur. Grund dieses Umstandes ist, dass große, kontrollierte, randomisierte Studien fehlen oder keinen signifikanten Unterschied, bezogen auf die Reduktion von Mortalität und Morbidität, zeigen konnten (Schaefer and Dieterle, 2011). Für die Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz empfehlen die europäischen Leitlinien den Einsatz von Diuretika, Betablockern und Calcium-Antagonisten, wohingegen sie in Bezug auf ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten keine eindeutige Stellungnahme geben (McMurray *et al.*, 2012). Im Gegensatz dazu werden ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten von der „American College of Cardiology Foundation“ und der „American Heart Association“ jedoch empfohlen (Crouse *et al.*, 2011; Hunt *et al.*, 2009). Diverse kleinere Studien weisen auf eine mögliche Wirksamkeit verschiedener Antihypertensiva bei diastolischer Herzinsuffizienz in Bezug auf die Klinik, die Leistungsfähigkeit oder die Mortalität hin (Tribouilloy *et al.*, 2008; Cleland *et al.*, 2006; Philbin *et al.*, 2000; Aronow and Ahn Chul, 1997; Setaro *et al.*, 1990; Hung *et al.*, 2002; Yusuf *et al.*, 2003; Warner *et al.*, 1999; Massie B. M. *et al.*, 2008).

Zwei Studien mit 358 beziehungsweise 83 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz zeigten unter ACE-Hemmer-Therapie eine signifikant gesenkte Langzeitmortalität im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Tribouilloy *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2002). Weiterhin wurde unter ACE-Hemmer-Therapie eine Verbesserung der funktionellen NYHA-Klassifikation als auch der Leistungsfähigkeit erreicht (Philbin *et al.*, 2000; Cleland *et al.*, 2006). Verschiedene Studien, die die Wirkung von AT1-Antagonisten bei diastolischer Herzinsuffizienz untersuchten, konnten zwar teilweise eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit zeigen, die Langzeitüberlebensrate konnte jedoch nicht signifikant verbessert werden (Yusuf *et al.*, 2003; Warner *et al.*, 1999; Massie B. M. *et al.*, 2008). Zwei Studien mit 83 bzw. 158 Patienten zeigten eine signifikant reduzierte Mortalität der diastolischen Herzinsuffizienz unter Betablockertherapie (Aronow and Ahn Chul, 1997; Chen *et al.*, 2002). Weiterhin gaben zwei Studien mit jeweils weniger als 30 Patienten Hinweise darauf, dass der Calciumantagonist Verapamil einen positiven Einfluss auf die Symptomatik und körperliche Belastbarkeit bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz hat (Setaro *et al.*, 1990; Hung *et al.*, 2002).

Diuretika werden bei der diastolischen Herzinsuffizienz lediglich symptomatisch zur Volumenkontrolle eingesetzt, um Dyspnoe durch Lungenstauung und Ödembildung zu vermindern (Schaefer and Dieterle, 2011).

Die aktuellen europäischen „Leitlinien für Herzklappenerkrankungen des Jahres 2012“ empfehlen je nach Art und Lokalisation des Klappenvitiums, verschiedene medikamentöse und chirurgische Therapieverfahren (Vahanian *et al.*, 2012).

Der generelle Einsatz PAH-spezifischer Medikamente wird bis zum Nachweis aussagekräftiger Studien nicht von den europäischen Leitlinien empfohlen. Sie sprechen sich jedoch dafür aus, alle Patienten mit PVH, bei denen ein erhöhter transpulmonaler Gradient nachweisbar ist, in klinische Studien mit PH-spezifischen Medikamenten einzuschließen (Galie *et al.*, 2009).

Eine Reihe kleinerer klinischer Studien, vor allem an Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, weisen auf akute und längerfristige positive Effekte von Sildenafil hin (Alaeddini *et al.*, 2004; Guazzi *et al.*, 2004; Guazzi *et al.*, 2007; Lewis *et al.*, 2007a; Lewis *et al.*, 2007b). So konnte durch eine Sildenafil-Therapie über drei bzw. sechs Monate eine signifikante Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes und des

pulmonalvaskulären Widerstandes erreichen werden, bei gleichzeitiger Steigerung der Belastungstoleranz und der Lebensqualität (Guazzi *et al.*, 2007; Lewis *et al.*, 2007b). Wie sich eine Sildenafil-Therapie im Speziellen auf Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz auswirkt, soll die derzeit noch laufende RELAX-Studie zeigen (RELAX Studie).

Bisher konnten keine größeren Studien einen Benefit für den Einsatz von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten bei PVH zeigen. Zudem mussten Studien auf Grund von Nebenwirkungen, wie Transaminasenerhöhungen oder Verschlechterung der klinischen Situation, teilweise vorzeitig abgebrochen werden (Rich and McLaughlin Vallerie V., 2003; Anand *et al.*, 2004; Kalra Paul R., 2002). Zu inhalativen Prostacyclinen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und PH existieren derzeit keine Daten aus kontrollierten Studien (Rosenkranz *et al.*, 2010a). Die FIRST-Studie, in der Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz mit Epoprostenol, intravenösem Prostacyclin, therapiert wurden, zeigte teils klinische Verbesserungen der Patienten, musste jedoch wegen gesteigerter Mortalität unter Therapie vorzeitig beendet werden (Califf *et al.*, 1997). Aus diesem Grund ist eine symptomatische Verbesserung von Patienten mit PVH durch PAH-spezifische Medikation in unkontrollierten Studien mit großer Vorsicht zu beurteilen, da negative Langzeiteffekte und insbesondere erhöhte Mortalität unbekannt sind.

4.4 Einfluss der medikamentösen Therapie auf den klinischen Verlauf der PVH

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich bis zu einem Jahr nach Erstdiagnose einer PH bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz zum Teil signifikant positive Veränderungen unterschiedlicher Prognoseparameter fanden. Dieses galt sowohl in Bezug auf das Gesamtkollektiv, als auch für die einzelnen Untergruppen. Bei gleichzeitig zu beobachtender Intensivierung der medikamentösen Therapie, vor allem nach der Erstdiagnose, kann hier von einem Zusammenhang ausgegangen werden. Trotz signifikanter Senkung des mPAP innerhalb des ersten Jahres konnte im Durchschnitt zu keinem Zeitpunkt der Normwert von 25 mmHg erreicht werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen verschiedener Publikationen, die darauf hinweisen, dass die PH trotz optimaler und leitliniengerechter Therapie der

Linksherzinsuffizienz meist weiter fortbesteht (Rosenkranz *et al.*, 2010b; Lourenço *et al.*, 2012). Es zeigt sich somit deutlich eine Notwendigkeit zur Entwicklung weiterer wirkungsvoller Therapieprinzipien der Herzinsuffizienz und PVH.

Auch der PAWP konnte innerhalb des ersten Jahres signifikant gesenkt werden. Verschiedene Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass insbesondere Diuretika den linksventrikulären enddiastolischen Druck senken und damit eine Normalisierung des PAWP erreichen können (Rosenkranz *et al.*, 2010a; Opitz *et al.*, 2010; Mazen *et al.*, 2012). Obwohl nach Erstdiagnose 95 % der Patienten eine Diuretikatherapie erhielten und ein Großteil dieser Patienten eine Diuretika-Mehrfachkombination, konnte bei den in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten im Mittel jedoch keine Senkung des PAWP unter 15 mmHg erreicht werden. Mögliche Teilursache dieses Phänomens ist eine nicht volle Ausdosierung der Diuretika, welche allerdings auch durch die individuelle Nierenfunktion und Nebenwirkungen (Hypotension) limitiert ist. Bis auf eine Ausnahme konnte der PVR, insbesondere in den Untergruppen, im Durchschnitt nicht signifikant gesenkt werden. Außerdem konnte der PVR zu keinem Zeitpunkt den Normwert von $120 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ erreichen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Angaben aus der Literatur, dass gegenwärtig keine Medikamente zur gezielten Senkung des PVR für Patienten mit PH bei chronischer Herzinsuffizienz zur Verfügung stehen (Opitz *et al.*, 2009).

Die Auswertung der Katheterdaten erbrachte, dass unter Intensivierung der medikamentösen Therapie der mPAP stärker fiel als der PAWP. In der Konsequenz sanken somit sowohl der PVR als auch der TPG. Eine Senkung des PVR in den Normbereich von $45\text{-}120 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ konnte nicht erreicht werden. Es zeigte aber, dass die reaktive präkapilläre Komponente rückläufig war.

Weiterhin geben der CI, die Belastungsparameter und die Natriuretischen Peptide ebenfalls in begrenztem Umfang Hinweise auf eine klinische Verbesserung innerhalb des ersten Jahres.

In der Summe sind für das Gesamtkollektiv unter Intensivierung der medikamentösen Therapie positive und teilweise signifikante Verbesserungen der Prognoseparameter 3, 6 und 12 Monate nach Erstdiagnose ableitbar, während keiner der Parameter 24 Monate

nach Erstdiagnose signifikante Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten zeigte. Dieses Phänomen könnte als tatsächliche Verschlechterung des Krankheitsverlaufes der Patienten gedeutet werden. Möglich ist aber auch eine Selektion von Patienten, die sich durch einen besonders schweren oder therapieresistenten Krankheitsverlauf auszeichneten und die deshalb einen weiteren Kontrollkatheter in einem größeren zeitlichen Abstand zur Erstdiagnose erhielten.

4.5 Ausblick

Da die aktuelle Studienlage zum Einsatz spezifischer Medikamente zur Therapie der PH bei Linksherzerkrankungen bislang nur eine begrenzte Aussagekraft bietet, werden die Ergebnisse neuer Therapieansätze sowie großer, kontrollierter randomisierter Studien mit Spannung erwartet. Wie bereits erwähnt, zeigten verschiedene Single Center Studien positive Effekte von Sildenafil auf die Leistungsfähigkeit und die hämodynamischen Parameter bei Patienten mit PH bei systolischer Herzinsuffizienz (Guazzi and Arena, 2010; Haddad *et al.*, 2011; Guazzi *et al.*, 2010). Die aktuell laufende RELAX-Studie hat das Ziel, die Effektivität von Sildenafil jetzt auch bei Patienten mit PH bei diastolischer Herzinsuffizienz zu evaluieren. Bei Patienten mit PH bei Herzinsuffizienz zeigten Studien einen relativen Mangel der basalen pulmonalarteriellen NO-Produktion (Moraes Denzil L. *et al.*, 2000), der wiederum eine verminderte cGMP-Aktivierung zur Folge hat. Sildenafil wirkt pharmakologisch über eine Abbauphemmung des cGMPs. Es wird vermutet, dass bei einigen Patienten mit PH der endogene NO-Spiegel so weit herabgesetzt ist, dass Sildenafil keine ausreichende Erhöhung des cGMP mehr bewirken kann (Mittendorf *et al.*, 2009; Evgenov *et al.*, 2006).

Cinaciguat und Riociguat sind Aktivatoren der löslichen Guanylatzyklase, deren klinischer Einsatz bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz Gegenstand aktueller Forschungen ist. Durch die Stimulation der Guanylatzyklase erzeugt diese zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), das über eine Signalkaskade den Gefäßtonus der glatten Muskulatur reguliert (Ghio *et al.*, 2012).

Cinaciguat führte bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Senkung der Vor- und Nachlast und folglich zur Entlastung des Herzens sowie

Verbesserung der Hämodynamik, jedoch verbunden mit der Gefahr der Hypotension (Erdmann *et al.*, 2013; Lapp *et al.*, 2009).

Riociguat stimuliert, sowohl NO-unabhängig als auch NO-synergistisch die lösliche Guanylatzyklase (Ghio *et al.*, 2012). Bei Tiermodellen mit künstlich erzeugter PAH bewirkte die orale Gabe von Riociguat eine partielle Reversibilität der PAH, der Rechtsherzhypertrophie und des Remodellings der Lungenstrombahn (Schermulý *et al.*, 2011). Die erste klinische Anwendung an Patienten mit PH wurde in der Pulmonologischen Ambulanz der Universitätsklinik Gießen durchgeführt. Durch Verabreichung von Riociguat konnte bei 19 Patienten, die an einer PAH, CTEPH oder einer PH bei interstitieller Lungenerkrankung litten, akut eine signifikante Senkung des PVR bei gleichzeitiger Verbesserung des mPAP und des CI erreicht werden (Griminger *et al.*, 2009). In einer weiteren, zwölfwöchigen Multicenterstudie an 33 Patienten mit PAH und 42 Patienten mit CTEPH konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung des PVR, mPAP und CI erreicht werden (Ghofrani *et al.*, 2010a; Ghofrani *et al.*, 2010b).

Für Patienten mit PH bei systolischer Herzinsuffizienz läuft aktuell die LEPHT-Studie mit Riociguat, deren Ergebnisse mit großem Interesse erwartet werden (Ghio *et al.*, 2012).

Somit besteht die berechtigte Hoffnung, in Zukunft auch der Therapie der PH bei Linksherzinsuffizienz ein potentes Medikament zur Senkung des PVR hinzufügen zu können.

5 Zusammenfassung / Abstract

Klinischer Verlauf der pulmonalvenösen Hypertonie unter medikamentöser Therapie

Hintergrund: Erkrankungen des linken Herzens stellen die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Pulmonalen Hypertonie und sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Bisläng stehen nur begrenzt Informationen über den klinischen Verlauf der pulmonalvenösen Hypertonie unter medikamentöser Therapie zur Verfügung.

Zielstellung: Im Rahmen dieser Arbeit sollte der klinische Verlauf der pulmonalvenösen Hypertonie unter medikamentöser Therapie aufgezeigt werden.

Methoden: Die Daten von 147 Patienten mit nachgewiesener pulmonalvenöser Hypertonie wurden retrospektiv ausgewertet. Der klinische Verlauf wurde anhand etablierter hämodynamischer, laborchemischer und belastungsabhängiger Prognoseparameter zu den Zeitpunkten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose erfasst. Alle Medikamente, die zur Therapie der PH bei Linksherzerkrankungen zum Einsatz kamen, wurden vor Erstdiagnose der PVH und über den zeitlichen Verlauf bis 24 Monate nach Erstdiagnose registriert.

Ergebnisse: Die medikamentöse Therapie wurde über den zeitlichen Verlauf intensiviert, insbesondere direkt nach der Erstdiagnose der PVH. Drei, sechs und zwölf Monate nach Erstdiagnose waren sowohl der mittlere pulmonalarterielle Druck als auch der pulmonalarterielle Verschlussdruck im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant gesunken. Der Cardiac Index zeigte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung, während der pulmonalvaskuläre Widerstand ausschließlich sechs Monate nach der Erstdiagnose signifikant gesunken war. Trotz teilweise signifikanter Verbesserungen innerhalb des ersten Jahres, konnten zu keinem Zeitpunkt von einem der Prognoseparameter Normwerte erreicht werden. Zwei Jahre nach der Erstdiagnose konnten keine signifikanten Unterschiede verglichen mit den Ausgangswerten festgestellt werden.

Fazit: Unter Intensivierung der medikamentösen Therapie zeigten die Prognoseparameter innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose der PVH vorübergehend positive Therapieeffekte.

Clinical course of pulmonary venous hypertension under medical therapy

Background: Left-sided heart failure is the most common cause of pulmonary hypertension and associated with a bad prognosis. To date, only limited information about the clinical course of pulmonary venous hypertension under medical therapy is available.

Goal: The aim of this thesis was to present the clinical course of pulmonary venous hypertension under medical therapy.

Methods: The data of 147 patients, with proven pulmonary venous hypertension, were evaluated retrospectively. The clinical course was recorded 3, 6, 12 and 24 months after the initial diagnosis by established hemodynamic, laboratory and exercise-dependent prognostic parameters. All drugs, which were used for the therapy of pulmonary hypertension due to left-sided heart failure, were recorded before the initial diagnosis and during a follow up period of 24 months after the initial diagnosis of pulmonary venous hypertension.

Results: Medical therapy was intensified over the course of the study, especially directly after the initial diagnosis of pulmonary venous hypertension. Three, 6 and 12 months after the initial diagnosis the mean pulmonary artery pressure as well as the pulmonary arterial wedge pressure were reduced significantly in comparison with the initial values. The cardiac index did not show significant changes at any time, while the pulmonary vascular resistance was reduced exclusively 6 months after the initial diagnosis. Despite partially significant improvements within the first year, none of the examined parameters could reach normal values at any time of measurement. Two years after the initial diagnosis, there were no significant differences in comparison with the starting values.

Conclusion: The prognostic parameters showed transient positive therapeutic effects within the first year after initial diagnosis of pulmonary hypertension under intensified drug therapy.

6 Abkürzungsverzeichnis

A.	Antagonist
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT1-Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac Index = Herzindex
cm	Centimeter
CTEPH	Chronisch Thrombembolische Pulmonale Hypertonie
dyn	Krafteinheit
EF	Ejektionsfraktion
HF-PEF	heart failure with preserved ejection fraction
HF-REF	heart failure with reduced ejection fraction
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
l	Liter
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KU	Rechtsherzkatheteruntersuchung
m	Meter
m ²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule

mPAP	mittlerer pulmonalerarterieller Druck
6-MWT	6-Minuten-Gehtest (six minutes walk distance)
n	Patientenanzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NTproBNP	N-terminales Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
p	Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Parametern
PAH	pulmonalerarterielle Hypertonie
PAWP	pulmonalerarterieller Wedge-Druck
PDE-5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PH	Pulmonale Hypertonie
pg	Pikogramm
PVH	pulmonalvenöse Hypertonie
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand (Resistance)
sec	Sekunde
t	test statistic = Teststatistik
TM	Tagesmaximaldosis
TPG	transpulmonaler Gradient
V _{O2} max	maximale Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung
WHO	World Health Organization

7 **Abbildungs-und Tabellenverzeichnis**

Tabellen:

Tab.1.1:	Äthiologische Klassifikation der PH.....	2
Tab.1.2:	Hämodynamische Klassifikation der PH.....	3
Tab.1.3:	Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankung.....	6
Tab.3.1:	Angaben von Größe, Gewicht und Alter bei Erstdiagnose in Mittelwert und Standardabweichung, Geschlechterangaben in Prozent.....	19

Abbildungen:

Abb.1.1:	Modell zur Pathogenese der Pulmonalen Hypertonie bei linksventrikulärer Dysfunktion.....	5
Abb.2.1:	Swan-Ganz-Katheter.....	14
Abb.3.1:	Verteilung des Gesamtkollektives anhand echokardiographischer Befunde auf die drei Gruppen.....	18
Abb.3.2:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den mPAP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.....	20
Abb.3.3:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den mPAP-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF.....	21
Abb.3.4:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den mPAP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF.....	22
Abb.3.5:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den mPAP-Werten 3, 6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe Vitien.....	23

Abb.3.6:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PAWP-Werten 3, 6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.....	24
Abb.3.7:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PAWP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF.....	25
Abb.3.8:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PAWP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF.....	26
Abb.3.9:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PAWP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe Vitien.....	27
Abb.3.10:	Darstellung des prozentuellen Verhältnisses von Patienten mit normalem TPG zu Patienten mit erhöhtem TGP zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und 3,6,12 und 24 Monate nach der Erstdiagnose.....	28
Abb.3.11:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den CI-Werten 3,6,12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.....	29
Abb.3.12:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den CI-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe.....	30
Abb.3.13:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den CI-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF.....	31
Abb.3.14:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den CI-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien.....	32
Abb.3.15:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PVR-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.....	33

Abb.3.16:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PVR-Werten 3, 6, 12 und 24 Monat nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF.....	34
Abb.3.17:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PVR-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF.....	35
Abb.3.18:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den PVR-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien.....	36
Abb.3.19:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den V02max-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.....	37
Abb.3.20:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den V02max-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF.....	38
Abb.3.21:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den V02max-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF.....	39
Abb.3.22:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den V02max-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien.....	40
Abb.3.23:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den 6-MWT-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.....	41
Abb.3.24:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den 6-MWT-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF.....	42
Abb.3.25:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den 6-MWT-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF.....	43

Abb.3.26:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den 6-MWT-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien.....	44
Abb.3.27:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den BNP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.....	45
Abb.3.28:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den BNP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF.....	46
Abb.3.29:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den BNP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF.....	47
Abb.3.30:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den BNP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien.....	48
Abb.3.31:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den NTproBNP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.....	49
Abb.3.32:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den NTproBNP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-REF.....	50
Abb.3.33:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den NTproBNP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe HF-PEF.....	51
Abb.3.34:	T-Test zur Darstellung der Unterschiede zwischen den NTproBNP-Werten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Erstdiagnose im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der Gruppe der Vitien.....	52
Abb.3.35:	Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Diuretika therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum.....	54
Abb.3.36:	Verlauf der mittleren Anzahl an Diuretika im Gesamtkollektiv.....	55

Abb.3.37:	Verlauf der mittleren Anzahl an Diuretika im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen.....	56
Abb.3.38:	Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Diuretika-therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Diuretikatherapie.....	57
Abb.3.39:	Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Aldosteron-Antagonisten therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum.....	58
Abb.3.40:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Aldosteron-Antagonisten über den Erfassungszeitraum.....	59
Abb.3.41:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Aldosteron-Antagonisten über den Erfassungszeitraum.....	60
Abb.3.42:	Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Aldosteron-Antagonisten-Therapie erhielten als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Aldosteron-Antagonisten-Therapie.....	61
Abb.4.43:	Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Betablocker therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum.....	62
Abb.4.44:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Betablocker über den Erfassungszeitraum.....	63
Abb.3.45:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Betablocker über den Erfassungszeitraum.....	64
Abb.3.46:	Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Betablocker-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Betablocker-Therapie.....	65
Abb.3.47:	Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Calcium-Antagonisten therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum.....	66

Abb.3.48:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Calcium-Antagonisten über den Erfassungszeitraum.....	67
Abb.3.49:	Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Calcium-Antagonisten Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Calcium-Antagonisten-Therapie.....	68
Abb.3.50:	Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne ACE-Hemmer therapiert wurden über den Erfassungszeitraum.....	69
Abb.3.51:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der ACE-Hemmer über den Erfassungszeitraum.....	70
Abb.3.52:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der ACE-Hemmer über den Erfassungszeitraum.....	71
Abb.3.53:	Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine ACE-Hemmer-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der ACE-Hemmer-Therapie.....	72
Abb.3.54:	Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne AT1-Antagonisten therapiert wurden, über den Erfassungszeitraum.....	73
Abb.3.55:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der AT1-Antagonisten über den Erfassungszeitraum.....	74
Abb.3.56:	Darstellung der mittleren Tagesmaximaldosis der AT1-Antagonisten über den Erfassungszeitraum.....	75
Abb.3.57:	Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine AT1-Antagonisten-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der AT1-Antagonisten-Therapie.....	76
Abb.3.58:	Repräsentation des Gesamtkollektives durch die Säulen und Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten, die mit oder ohne Phosphodiesterase-5-Hemmer therapiert wurden über den Erfassungszeitraum.....	77

Abb.3.59:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der Phosphodiesterase-5-Hemmer über den Erfassungszeitraum.....	78
Abb.3.60:	Verlauf der mittleren Tagesmaximaldosis der ACE-Hemmer über den Erfassungszeitraum.....	79
Abb.3.61:	Repräsentation aller Patienten, die im zeitlichen Verlauf eine Phosphodiesterase-5i-Therapie erhielten, als Säulen und Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten je nach Intensität der Phosphodiesterase-5i-Therapie.....	80

8 Literaturverzeichnis

- Alaeddini, J., Uber, P.A., Park, M.H., Scott, R.L., Ventura, H.O. and Mehra, M.R. (2004), "Efficacy and Safety of Sildenafil in the Evaluation of Pulmonary Hypertension in Severe Heart Failure", *The American Journal of Cardiology*, Vol. 94 No. 11, pp. 1475–1477.
- Anand, I., McMurray, J., Cohn, J.N., Konstam, M.A., Notter, T., Quitzau, K., Ruschitzka, F. and Lüscher, T.F. (2004), "Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial", *The Lancet*, Vol. 364 No. 9431, pp. 347–354.
- Aronow, W.S. and Ahn Chul, K.I. (1997), "Effect of Propanolol Versus No Propanolol on Total Mortality Plus Nonfatal Myocardial Infarction in Older Patients With Prior Myocardial Infarction, Congestive Heart Failure, and Left Ventricular Ejection Fraction > 40% Treated With Diuretics Plus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors", *The American Journal of Cardiology*, Vol. 80, pp. 207–209.
- Badesch, D.B., Champion, H.C., Gomez Sanchez, M.A., Hoepfer, M.M., Loyd, J.E., Manes, A., McGoon, M., Naeije, R., Olschewski, H., Oudiz, R.J. and Torbicki, A. (2009), "Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 54 No. 1, pp. 55–66.
- Balletshofer, B.M. (2006), *Kardiologie compact: Alles für Station und Facharztprüfung ; 189 Tabellen*, 2nd ed., Thieme, Stuttgart [u.a.].
- Blyth, K.G., Groenning, B.A., Mark, P.B., Martin, T.N., Foster, J.E., Steedman, T., Morton, J.J., Dargie, H.J. and Peacock, A.J. (2007), "NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension", *European Respiratory Journal*, Vol. 29 No. 4, pp. 737–744.
- Budev, M.M., Arroliga, A.C. and Jennings, C.A. (2003), "Diagnosis and evaluation of pulmonary hypertension", *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Vol. 70 No. 1, pp. 9–17.
- Butler Javed, Chomsky Don B. and Wilson John R. (1999), "Pulmonary Hypertension and Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 34 No. 6, pp. 1802–1806.
- Butler, J., Chomsky, D.B. and Wilson John R. (1999), "Pulmonary Hypertension and Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 34 No. 6, pp. 1803–1806.
- Califf, R.M., Adams, K.F., McKenna, W., J. Gheorghide, M., Uretsky, B.F., McNulty, S.E., Darius, H., Schulman Kevin, Zannad, F., Handberg-Thurmond, E., Harrell Jr., F.E., Wheeler, W., Soler-Soler Jordi and Swedberg Karl (1997), "A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST)", *American Heart Journal*, Vol. 134 No. 1, pp. 44–54.
- Carlos J. Bätzner (2012), *Dissertation: Auswirkungen einer kurzzeitigen Sauerstoffapplikation auf die pulmonale Hämodynamik bei Patienten mit präkapillärer Pulmonaler Hypertonie*.
- Chen, H.H., Lainchbury, J.G., Senni, M., Bailey Kent R. and Redfield Margaret M. (2002), "Diastolic Heart Failure in the Community: Clinical Profile, Natural History,

- Therapy, and Impact of Proposed Diagnostic Criteria”, *Journal of Cardiac Failure*, Vol. 8 No. 5, pp. 279–287.
- Cleland, J.G.F., Tendera, M., Adamus, J.A., Freemantle, N., Polonski, L. and Taylor, J. (2006), “The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study”, *European Heart Journal*, Vol. 27 No. 19, pp. 2338–2345.
- Crouse, M., Flack, D., Kerns, J.W., Martin, L., Pham, D. and Sudireddy Ramashilpa (2011), “Which medications benefit patients with diastolic heart failure?”, *The Journal of Family Practice*, Vol. 60 No. 2, pp. 101–102.
- Delgado, J.F., Conde, E., Sánchez, V., López-Rios, F., Gómez-Sánchez, M.A., Escribano, P., Sotelo, T., La Gómez de Cámara, A., Cortina, J. and La Calzada, C. de (2005), “Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 7 No. 6, pp. 1011–1016.
- Dumitrescu, D. and Rosenkranz, S. (2008), “Bedeutung der Spiroergometrie in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie”, *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 133 No. 06, pp. 176–179.
- Enright, P.L. (2003), “The Six-Minute Walk Test”, *Respiratory Care*, Vol. 48 No. 8, pp. 783–785.
- Erdmann, E., Semigran, M.J., Nieminen, M.S., Gheorghide, M., Agrawal, R., Mitrovic, V. and Mebazaa, A. (2013), “Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decompensated heart failure”, *European Heart Journal*, Vol. 34 No. 1, pp. 57–67.
- Evgenov, O.V., Pacher, P., Schmidt, P.M., Haskó, G., Schmidt, H.H.H.W. and Stasch, J.-P. (2006), “NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential”, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 5 No. 9, pp. 755–768.
- Faggiano, P., Antonini-Canterin, F., Ribichini, F., D'Aloia, A., Ferrero, V., Cervesato, E., Pavan, D., Burelli, C. and Nicolosi, G. (2000), “Pulmonary Artery Hypertension in Adult Patients With Symptomatic Valvular Aortic Stenosis”, *The American Journal of Cardiology*, Vol. 85, pp. 204–208.
- Franciosa, J.A., Baker Bonnie J., Seth Love and Rock, L. (1985), “Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure”, *American Heart Journal*, Vol. 110 No. 4, pp. 807–813.
- Galderisi, M. (2005), “Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects”, *Cardiovascular Ultrasound*, Vol. 3 No. 9, pp. 1–14.
- Galie, N., Hoepfer, M.M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J.-L., Barbera, J.A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J.S., Gomez-Sanchez, M.A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M. and Simonneau, G. (2009), “Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension”, *European Respiratory Journal*, Vol. 34 No. 6, pp. 1219–1263.
- Ghio, S., Bonderman, D., Felix, S.B., Ghofrani, H.A., Michaelakis Evangelos D., Mitrovic, V., Oudiz, R.J., Frey, R., Roessig, L. and Semigran, M.J. (2012), “Left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension riociguat trial (LEPHT): rationale and design”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 14 No. 8, pp. 946–953.
- Ghio, S., Gavazzi, A., Campana C. and Inserra C. (2001), “Independent and Additive Prognostic Value of Right Ventricular Systolic Function and Pulmonary Artery Pressure in Patients With Chronic Heart Failure”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 37 No. 1, pp. 183–188.

- Ghofrani, H.A., Hoepfer, M.M., Halank, M., Meyer, F.J., Staehler, G., Behr, J., Ewert, R., Weimann, G. and Grimminger, F. (2010a), “Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study”, *European Respiratory Journal*, Vol. 36 No. 4, pp. 792–799.
- Ghofrani, H.-A., Voswinckel, R., Gall, H., Schermuly, R., Weissmann, N., Seeger, W. and Grimminger, F. (2010b), “Riociguat for pulmonary hypertension”, *Future Cardiology*, Vol. 6 No. 2, pp. 155–166.
- Grigioni, F., Potena, L., Galiè, N., Fallani, F., Bigliardi, M., Coccolo, F., Magnani, Gaia, Manes, A., Barbieri, A., Fuculi, A., Magelli, C. and Branzi, A. (2006), “Prognostic Implications of Serial Assessments of Pulmonary Hypertension in Severe Chronic Heart Failure”, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol. 25 No. 10, pp. 1241–1246.
- Grimminger, F., Weimann, G., Frey, R., Voswinckel, R., Thamm, M., Bolkow, D., Weissmann, N., Muck, W., Unger, S., Wensing, G., Schermuly, R.T. and Ghofrani, H. (2009), “First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension”, *European Respiratory Journal*, Vol. 33 No. 4, pp. 785–792.
- Groote, P. de, Millaire, A., Foucher-Hossein, C., Nugue, O., Marchandise, X., Ducloux, G. and Lablanche, J.-M. (1998), “Right Ventricular Ejection Fraction Is an Independent Predictor of Survival in Patients With Moderate Heart Failure”, *American College of Cardiology*, Vol. 32 No. 4, pp. 948–954.
- Guazzi, M. and Arena, R. (2010), “Pulmonary hypertension with left-sided heart disease”, *Nature Reviews Cardiology*, Vol. 7 No. 11, pp. 648–659.
- Guazzi, M., Myers, J., Peberdy, M.A., Bensimhon, D., Chase, P. and Arena, R. (2010), “Ventilatory efficiency and dyspnea on exertion improvements are related to reduced pulmonary pressure in heart failure patients receiving Sildenafil”, *International Journal of Cardiology*, Vol. 144 No. 3, pp. 410–412.
- Guazzi, M., Samaja, M., Arena, R., Vicenzi, M. and Guazzi, M.D. (2007), “Long-Term Use of Sildenafil in the Therapeutic Management of Heart Failure”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 50 No. 22, pp. 2136–2144.
- Guazzi, M., Tumminello, G., Di Marco, F., Fiorentini, C. and Guazzi, M.D. (2004), “The Effects of Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil on Pulmonary Hemodynamics and Diffusion Capacity, Exercise Ventilatory Efficiency, and Oxygen Uptake Kinetics in Chronic Heart Failure”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 44 No. 12, pp. 2339–2348.
- Gutierrez, C. and Blanchard, D.G. (2004), “Diastolic Heart Failure: Challenges of Diagnosis and Treatment”, *American Family Physician*, Vol. 69 No. 11, pp. 2609–2616.
- Haddad, F., Kudelko, K., Mercier, O., Vrtovec, B., Zamanian, R.T. and Jesus Perez, V. de (2011), “Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Disease: Characteristics, Emerging Concepts, and Treatment Strategies”, *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 54 No. 2, pp. 154–167.
- Herold, G. (2012), *Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Herold, Köln.
- Hoepfer, M., Ghofrani, H., Gorenflo, M., Grünig, E., Schranz, D. and Rosenkranz, S. (2009), “Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009”, *Pneumologie*, Vol. 64, pp. 401–414.
- Hoepfer, M.M. (2006), “Aktuelle Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie”, *Pneumologie*, Vol. 60, pp. 428–445.

- Hung, M.J., Cherng, W.J., Kuo, L.T. and Wang, C.H. (2002), "Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure", *International journal of clinical practice*, Vol. 56 No. 1, pp. 57–62.
- Hunt, S.A., Abraham, W.T., Chin, M.H., Feldman, A.M., Francis, G.S., Ganiats, T.G., Jessup, M., Konstam, M.A., Mancini, D.M., Michl, K., Oates, J.A., Rahko, P.S., Silver, M.A., Stevenson, L.W. and Yancy, C.W. (2009), "2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation", *Circulation*, Vol. 119 No. 14, pp. 391–479.
- Jung, P., Huber, T., Müller, M., König, A., Krötz, F. and Sohn, H.-Y. (2012), "Prognostische Bedeutung der diastolischen versus systolischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit klinisch milder Symptomatik", *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 137 No. 14, pp. 706–710.
- Kalra Paul R., M.J.C.C.A.J.S. (2002), "Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure?", *International Journal of Cardiology*, Vol. 85, pp. 195–197.
- Lam, C.S., Roger, V.L., Rodeheffer, R.J., Borlaug, B.A., Enders, F.T. and Redfield, M.M. (2009), "Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 53 No. 13, pp. 1119–1126.
- Lapp, H., Mitrovic, V., Franz, N., Heuer, H., Buerke, M., Wolfertz, J., Mueck, W., Unger, S., Wensing, G. and Frey, R. (2009), "Cinaciguat (BAY 58-2667) Improves Cardiopulmonary Hemodynamics in Patients With Acute Decompensated Heart Failure", *Circulation*, Vol. 119 No. 21, pp. 2781–2788.
- Leschke, M., Wädlich, A., Waldenmaier, S. and Faehling, M. (2009), "Diagnostik der pulmonalen Hypertonie", *Der Internist*, Vol. 50 No. 9, pp. 1086–1100.
- Leung, C.C., Moondra, V., Catherwood, E. and Andrus, B.W. (2010), "Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Patients With Elevated Pulmonary Venous Pressure and Preserved Ejection Fraction", *The American Journal of Cardiology*, Vol. 106 No. 2, pp. 284–286.
- Lewis, G.D., Lachmann, J., Camuso, J., Lepore, J.J., Shin, J., Martinovic, M.E., Systrom, D.M., Bloch, K.D. and Semigran, M.J. (2007a), "Sildenafil Improves Exercise Hemodynamics and Oxygen Uptake in Patients With Systolic Heart Failure", *Circulation*, Vol. 115 No. 1, pp. 59–66.
- Lewis, G.D., Shah, R., Shahzad, K., Camuso, J.M., Pappagianopoulos, P.P., Hung, J., Tawakol, A., Gerszten, R.E., Systrom, D.M., Bloch, K.D. and Semigran, M.J. (2007b), "Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension", *Circulation*, Vol. 116 No. 14, pp. 1555–1562.
- Lourenço, A.P., Fontoura, D., Henriques-Coelho, T. and Leite-Moreira, A.F. (2012), "Current pathophysiological concepts and management of pulmonary hypertension", *International Journal of Cardiology*, Vol. 155 No. 3, pp. 350–361.
- Massie B. M., Carson P. E., McMurray, J.J.V., Komajda M., McKelvie R., Zile M. R., Anderson S., Donovan M., Iverson E., Staiger C. and Ptaszynska A. (2008), "Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 359, pp. 2456–2467.

- Mazen, H., Tang, W., Tendera, M., O'Neill, J.O., Weinstein, D.M., Lau, S.M., van Lente, F., Starling, R.C., Paganini, E.P. and Taylor, D.O. (2012), "Extracorporeal Ultrafiltration vs Conventional Diuretic Therapy in Advanced Decompensated Heart Failure", *Congestive Heart Failure*, Vol. 18 No. 1, pp. 54–63.
- McMurray, J.V., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M.A., Jaarsma, T., Koeber, L., Lip, G.Y.H., Maggioni, A.P., Parkhomenko, A., Pieske, B.M., Popescu, B.A., Ronnevik, P.K., Rutten, F.H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P.T., Voors, A.A., Zannad, F. and Zeiher, A. (2012), "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC", *European Heart Journal*, Vol. 33 No. 14, pp. 1787–1847.
- Mittendorf, J., Weigand, S., Alonso-Alija, C., Bischoff, E., Feurer, A., Gerisch, M., Kern, A., Knorr, A., Lang, D., Muenter, K., Radtke, M., Schirok, H., Schlemmer, K.-H., Stahl, E., Straub, A., Wunder, F. and Stasch, J.-P. (2009), "Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension", *ChemMedChem*, Vol. 4 No. 5, pp. 853–865.
- Miura, Y., Fukumoto, Y., Sugimura, K., Oikawa, M., Nakano, M., Tatebe, S., Miyamichi, S., Satoh, K. and Shimokawa, H. (2010), "Identification of New Prognostic Factors of Pulmonary Hypertension", *Circulation Journal*, Vol. 74 No. 9, pp. 1965–1971.
- Moraes Denzil L., Colucci Wilson S. and Givertz Michael M. (2000), "Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Heart Failure. The Role of the Endothelium in Pathophysiology and Management", *Circulation*, Vol. 102, pp. 1718–1723.
- Mosterd, A. and Hoes, A.W. (2007), "Clinical Epidemiology Of Heart Failure", *Heart*, Vol. 93 No. 9, pp. 1137–1146.
- Opitz, C.F., Blindt, R., Blumberg, F., Borst, M., Bruch, L., Leuchte, H., Nagel, C., Peters, K., Rosenkranz, S., Schranz, D., Skowasch, D., Lichtblau, M., Tiede, H., Weil, J. and Ewert, R. (2010), "Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik. Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010", *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 135, pp. 78–86.
- Opitz, C., Gläser, S. and Ewert, R. (2009), "Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen", *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 134, pp. 167–169.
- Park, M.H. and Mehra, M.R. (2012), "Pulmonary Hypertension. The Great Leveler", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 59 No. 3, pp. 232–234.
- Pernenkil Ratnakar, Vinson Janice M., Shah Atul S., Beckham Valerie, Wittenberg Carol and Rich Michael W. (1997), "Course and Prognosis in Patients >70 Years of Age With Congestive Heart Failure and Normal Versus With Congestive Heart Failure and Normal Versus Abnormal Left Ventricular Ejection Fraction", *The American Journal of Cardiology*, Vol. 79, pp. 216–219.
- Philbin, E., Rocco, T.A., Lindenmuth, N.W., Ulrich, K. and Jenkins Paul L. (2000), "Systolic Versus Diastolic Heart Failure in Community Practice: Clinical Features, Outcomes, and the Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors", *The American Journal of Medicine* No. 109, pp. 605–613.

- RELAX Studie, “Evaluating the Effectiveness of Sildenafil at Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure (The RELAX Study)”, available at: www.clinicaltrials.gov.
- Rich, S. and McLaughlin Vallerie V. (2003), “Endothelin Receptor Blockers in Cardiovascular Disease”, *Circulation*, Vol. 108 No. 18, pp. 2184–2190.
- Rosenkranz, S., Behr, J., Ewert, R., Ghofrani, H., Grünig, E., Halank, M., Hoeper, M., Leuchte, H., Olschewski, H., Schmeisser, A., Speich, R., Wilkens, H. and Opitz, C. (2011), “Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie”, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 136 No. 50, pp. 2601–2625.
- Rosenkranz, S., Bonderman, D., Buerke, M., Felgendreher, R., Freyhaus, H. ten, Grünig, E., Haan, F. de, Hammerstingl, C., Harreuter, A., Hohenforst-Schmidt, W., Kindermann, I., Kindermann, M., Kleber, F.-X., Kuckeland, M., Kübler, W., Mertens, D., Mitrovic, V., Opitz, C., Schmeisser, A., Schulz, U., Speich, R., Zeh, W. and Weil, J. (2010a), “Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen. Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010”, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 135, pp. 102–114.
- Rosenkranz, S., Bonderman, D., Buerke, M., Felgendreher, R., Freyhaus, H. ten, Grünig, E., Haan, F. de, Hammerstingl, C., Harreuter, A., Hohenforst-Schmidt, W., Kindermann, I., Kindermann, M., Kleber, F.-X., Kuckeland, M., Kübler, W., Mertens, D., Mitrovic, V., Opitz, C., Schmeisser, A., Schulz, U., Speich, R., Zeh, W. and Weil, J. (2010b), “Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen. Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010”, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Vol. 135, pp. 102–114.
- Satpathy, C., Mishra, T.K., Satpathy, R., Satpathy, H.K. and Barone, E. (2006), “Diagnosis and Management of Diastolic Dysfunction and Heart Failure”, *American Family Physician*, Vol. 73 No. 5, pp. 841–846.
- Schaefer, H.-H. and Dieterle, T. (2011), “Diastolische Herzinsuffizienz – Diagnostik und Therapie”, *Therapeutische Umschau*, Vol. 68 No. 2, pp. 81–87.
- Schannwell, C.M., Steiner, S. and Strauer, B.-E. (2007), “Diagnostics in Pulmonary Hypertension”, *JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY*, Vol. 58 No. 5, pp. 591–602.
- Schermuly, R.T., Janssen, W., Weissmann, N., Stasch, J.-P., Grimminger, F. and Ghofrani, H.A. (2011), “Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension”, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, pp. 567–576.
- Setaro, J.F., Zaret, B.L., Schulman, D.S., Black, H.R. and Soufer Robert (1990), “Usefulness of Verapamil for Congestive Heart Failure Associated with Abnormal Left Ventricular Diastolic Filing and Normal Left Ventricular Systolic Performance”, *The American Journal of Cardiology*, Vol. 66, pp. 981–986.
- Simonneau, G., Robbins, I.M., Beghetti, M., Channick, R.N., Delcroix, M., Denton, C.P., Elliott, C.G., Gaine, S.P., Gladwin, M.T., Jing, Z.-C., Krowka, M.J., Langleben, D., Nakanishi, N. and Souza, R. (2009), “Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 54 No. 1, pp. 43–54.
- Srisawasdi, P., Vanavanan, S., Charoenpanichkit, C. and Kroll, M.H. (2009), “The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT-proBNP, and Their Ratio”, *American Journal of Clinical Pathology*, Vol. 133 No. 1, pp. 14–23.
- Strange, G., Playford, D., Stewart, S., Deague, J.A., Nelson, H., Kent, A. and Gabbay, E. (2012), “Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort”, *Heart*.

- Striebel, H.W. (2008), *Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis ; mit 229 Tabellen*, Schattauer, Stuttgart ;, New York, NY.
- Subias, P.E., Barberà, J.A. and Suberviolo, V. (2010), “Current Diagnostic and Prognostic Assessment of Pulmonary Hypertension”, *Revista Española de Cardiología*, Vol. 63 No. 5, pp. 583–596.
- Suzuki, T., Yamazaki, T., Yazaki and Yoshio (2001), “The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system”, *Cardiovascular Research*, Vol. 51, pp. 489–494.
- Torres-Macho, J., Delgado-Jiménez, J.F., Sanz-Salvo, J., González-Mansilla, A., Sánchez-Sánchez, V., Gámez-Díez, S., Escribano-Subías, P. and La Sáenz de Calzada, C. (2012), “Predictors of Pulmonary Hypertension in Patients With End-Stage Heart Failure”, *Congestive Heart Failure*, Vol. 18 No. 4, pp. 212–216.
- Traversi, E., Cobelli, F. and Pozzoli, M. (2001), “Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure even when atrial fibrillation is present”, *European Journal of Heart Failure*, Vol. 3, pp. 173–181.
- Tribouilloy, C., Rusinaru, D., Leborgne, L., Peltier, M., Massy, Z. and Slama, M. (2008), “Prognostic Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy in Diastolic Heart Failure”, *The American Journal of Cardiology*, Vol. 101 No. 5, pp. 639–644.
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., Bonis, M. de, Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H.-J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., O'Connell, U.O.v., Windecker, S., Zamorano, J.L. and Zembala, M. (2012), “Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)”, *European Heart Journal*.
- Vasan, R.S., Benjamin, E.J. and Levy, D. (1995), “Prevalence, Clinical Features and Prognosis of Diastolic Heart Failure: An Epidemiologic Perspective”, *American College of Cardiology*, Vol. 26 No. 7, pp. 1565–1574.
- Vasan, R.S., Larson, M.G., Benjamin, E.J., Evans, J.C., Reiss, C.K. and Levy Daniel (1999), “Congestive Heart Failure in Subjects With Normal Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. Prevalence and Mortality in a Population-Based Cohort”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 33 No. 7, pp. 1948–1955.
- Warner, J.G., Metzger, D.C., Kitzman, D., Wesley, D.J. and Little, W.C. (1999), “Losartan Improves Exercise Tolerance in Patients With Diastolic Dysfunction and a Hypertensive Response to Exercise”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 33 No. 6, pp. 1567–1572.
- Wilkenshoff, U. and Kruck, I. (2008), *Handbuch der Echokardiographie*, 4th ed., Thieme, Stuttgart ; New York.
- Yusuf, S., Pfeffer, M.A., Swedberg, K., Granger, C.B., Held, P., McMurray, J.J.V., Michelson, E.L., Olofsson, B. and Östergren, J. (2003), “Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial”, *The Lancet*, Vol. 362, pp. 777–781.

9 Erklärung zur Dissertation

„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

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Robert Voswinckel für die Stellung des Dissertationshemas sowie für seine Bereitschaft, mir als Ansprechpartner jederzeit zur Verfügung zu stehen.

Weiterhin danke ich dem gesamten Team der PH-Ambulanz der Universität Gießen für ihre Unterstützung, insbesondere Herrn Dr. Henning Tiede für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich möchte Herrn Dr. Rieth für die Möglichkeit der Datenerfassung in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim und für sein persönliches Engagement herzlich danken.

Mein allergrößter Dank gilt meinen Eltern, Birthe und Benedikt. Mit eurer ständigen, liebevollen und bestärkenden Unterstützung habt ihr mir das Studium und diese Arbeit ermöglicht. Ihr habt mit mir gehofft, mir Mut und Kraft geschenkt und für mich gebetet. Die Sicherheit, dass ihr immer für mich da seid, ist für ein unvergleichliches Geschenk.

Ebenso danke ich meinen Geschwistern, Annika und Erik, auf die ich um keinen Preis verzichten möchte und auf deren Liebe ich mich verlassen kann.

Auch meinen Kieler und Gießener Freunden möchte ich für die vielen schönen gemeinsam verbrachten Stunden und ihre mentale Unterstützung danken. Namentlich erwähnen möchte ich hier Lea Lavi, Linda Bremmer, Angela Lamberty, Wolfgang Schirner, Ingrid Paulsen und Katharina Fuhrhop.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**