

**Vorhersagbarkeit des Langzeitergebnisses einer Sildenafil -  
Monotherapie bei Patienten mit Pulmonalarterieller Hypertonie  
(PAH)**

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

vorgelegt von: Müller, Henning Timo

aus Wilnsdorf

Gießen 2012

Aus dem Zentrum Innere Medizin  
Medizinische Klinik II  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen  
Leiter/Direktor: Herr Prof. Dr. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. A. Ghofrani

Gutachter: Prof. Dr. D. Schranz

Tag der Disputation: 07.05.2012

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.

Unterschrift:

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis.....  | 6  |
| Einleitung .....  | 9  |
| 1. Die Physiologie der Lungendurchblutung .....   | 9  |
| 2. Definition der pulmonalen Hypertonie.....  | 11 |
| 3. Pathophysiologie der Pulmonalen Hypertonie .....   | 11 |
| 4. Klassifikation von Dana Point 2008.....  | 13 |
| 5. Diagnostik.....  | 17 |
| 5.1. Anamnese, Symptomatik, NYHA-Klassifikation.....  | 17 |
| 5.2. Echokardiographie.....   | 17 |
| 5.3. Sechs-Minuten-Gehtest.....   | 18 |
| 5.4. Biomarker BNP .....  | 18 |
| 5.5. Rechtsherzkatheter .....   | 19 |
| 6. Gezielte medikamentöse Therapie.....   | 20 |
| 6.1. Zugelassene Medikamente; Wirkungsweise .....   | 20 |
| 7. Fragestellung .....  | 24 |
| Material und Methoden .....   | 25 |
| 8. Aufbau und Durchführung der pharmakologischen Testung mittels Swan-Ganz<br>Katheter..... | 25 |
| 8.1. Versuchsaufbau und Monitoring .....  | 25 |
| 8.2. NO-Inhalation .....  | 27 |
| 8.3. Iloprost-Aerosilierung.....  | 28 |
| 8.4. Sildenafil-Applikation .....   | 28 |
| 9. Patientenkollektiv .....   | 29 |
| 10. Ein- und Ausschlusskriterien.....   | 29 |
| 11. Angewandte Testverfahren .....  | 30 |

|   |    |
|---|----|
| Ergebnisse .....  | 31 |
| 12.1. Allgemeines .....   | 31 |
| 12.2. Geschlechter- und Altersverteilung.....                   | 32 |
| 12.3. Veränderungen des NYHA-Grades .....                       | 34 |
| 12.4. Verlauf 6-MWT .....                                       | 36 |
| 12.5. Verlauf PVR.....  | 39 |
| 12.6. Verlauf Mittlerer Pulmonal-arterieller Druck (mPAP) ..... | 43 |
| 12.7. Verlauf Cardiac Index (CI).....                           | 46 |
| 12. 8. Verlauf SAP .....  | 49 |
| 12.9. Verlauf CVP.....  | 52 |
| 13. NO-Verlauf .....  | 55 |
| 14. Ergebnisse Testanalyse.....                                 | 57 |
| Diskussion: .....   | 60 |
| Zusammenfassung/Abstract .....                                  | 67 |
| Literaturverzeichnis: .....                                     | 69 |
| Abbildungsverzeichnis: .....                                    | 75 |
| Publikationen:.....   | 77 |
| Danksagung: .....   | 78 |
| Tabellarischer Lebenslauf .....                                 | 79 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                  |   |
|------------------|---|
| 6-MWT            | Sechs-Minutengehtest                            |
| µg               | Mikrogramm                                      |
| µl               | Mikroliter                                      |
| µM               | Mikromolar                                      |
| A.               | Arterie   |
| ALK1             | Activin-Receptor-like Kinase 1                  |
| ANP              | atriales natriuretisches Peptid                 |
| ATP              | Adenosintriphosphat                             |
| BAS              | Ballonatrioseptostomie                          |
| BMPR2            | Bone-morphogenetic-protein-receptor-β           |
| BNP              | brain natriuretic peptide                       |
| Ca <sub>2+</sub> | Kalziumionen                                    |
| cAMP             | zyklisches Adenosinmonophosphat                 |
| CCB              | Kalziumantagonist                               |
| cGMP             | zyklisches Guanosinmonophosphat                 |
| CHD              | angeborene Herzfehler                           |
| Ci               | Cardiac index                                   |
| cm               | Zentimeter                                      |
| CMRT             | kardiale Kernspintomographie                    |
| CO <sub>2</sub>  | Kohlendioxid                                    |
| CTD              | Bindegewebserkrankung                           |
| CTEPH            | chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie |
| CVP              | central venous pressure (zentraler Venendruck)  |
| d                | Tag   |
| EGF              | Epidermal growth factor                         |
| ERA              | Endothelrezeptorantagonisten                    |
| ET <sub>A</sub>  | Endothelin-Rezeptor-Subtyp A                    |
| ET <sub>B</sub>  | Endothelin-Rezeptor-Subtyp B                    |
| FGF              | Fibroblast growth factor                        |
| g                | Gramm   |
| h                | Stunde  |
| HPV              | Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion           |
| HS               | Harnsäure                                       |

|                  |  |
|------------------|--|
| HZV              | Herzzeitvolumen                                      |
| i.e.             | das heißt  |
| i.m.             | intramuskulär  |
| iNO              | inhalatives Stickstoffmonoxid                        |
| IP <sub>3</sub>  | Inositoltrisphosphat                                 |
| IPAH             | idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie          |
| kg               | Kilogramm  |
| KG               | Körpergewicht  |
| KU               | Kontrolluntersuchung                                 |
| LV               | linker Ventrikel                                     |
| LTX              | Lungentransplantation                                |
| M                | molar  |
| <i>M.</i>        | Muskel   |
| mg               | Milligramm   |
| mmHg             | Millimeter Quecksilbersäule                          |
| mPAP             | mittlerer pulmonal-arterieller Druck                 |
| MW               | Mittelwert   |
| n                | Anzahl   |
| NO               | Stickstoffmonoxid                                    |
| NYHA             | New York Heart Association                           |
| O <sub>2</sub>   | Sauerstoff   |
| °C               | Grad Celsius   |
| p.               | nach   |
| PAH              | pulmonalerterielle Hypertonie                        |
| PAP              | pulmonalerterieller Druck                            |
| PCH              | kapilläre Hämangiomatose                             |
| PCWP             | pulmonal kapillärer Verschlussdruck                  |
| PDE              | Phosphodiesterase                                    |
| PDGF             | Platelet derived growth factor                       |
| PGI <sub>2</sub> | Prostaglandin, Prostacyclin                          |
| PH               | pulmonale Hypertonie                                 |
| p.o.             | per os   |
| PPH              | primäre pulmonale Hypertonie                         |
| PPHN             | persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen |

|        |  |
|--------|--|
| PVOD   | veno-okklusive pulmonale Hypertonie                              |
| PVR    | Pulmonalvaskulärer Widerstand                                    |
| RAP    | rechtsatrialer Druck   |
| RHC    | Right heart catheterization (Rechtsherzkatheter)                 |
| RV     | rechter Ventrikel  |
| s.     | siehe  |
| s.c.   | subkutan   |
| SvO2   | venöse Sauerstoffsättigung                                       |
| SAP    | systemisch arterieller Druck, systemic arterial pressure         |
| SD     | standard deviation (Standardabweichung)                          |
| TAPSE  | Tricuspid annular plane systolic excursion                       |
| TnT    | Troponin T   |
| u.a    | unter anderem  |
| WHO-FC | WHO funktionelle Klasse (entsprechend modifizierter NYHA-Klasse) |

## **Einleitung**

### **1. Die Physiologie der Lungendurchblutung**

Die Lungengefäße sind, neben den Körpervenen, dem rechten Herz, dem linken Vorhof und während der Diastole auch dem linken Ventrikel, Teil des Niederdrucksystems und weisen einige charakteristische Besonderheiten gegenüber dem arteriellen System auf (1). Der Strömungswiderstand beträgt hier nur ein Achtel des Widerstandes im Körperkreislauf (2). Die Arteriolen der Pulmonalgefäße besitzen kaum oder gar keine glatte Muskulatur im Gegensatz zur muskelreichen Media des Körpergefäßsystems. Die Gefäßarchitektur ist somit insgesamt dünnwandiger um letztendlich mit einer kurzen pulmonalen Diffusionsstrecke die Hauptaufgabe der Lunge, nämlich den Gasaustausch/Oxygenierung des venösen Blutes, effektiv zu bewerkstelligen (3).

Der systolische Druck in der A. Pulmonalis beträgt ca. 20-25 mmHg und der diastolische Druck ca. 9-12 mmHg mit einem Mitteldruck von ca. 14 mmHg (4). Bedingt durch diesen vergleichsweise niedrigen Perfusionsdruck ist das Lungengefäßsystem im wesentlich stärkeren Maße hydrostatischen Einflüssen ausgesetzt, als die des arteriellen Systems. Besonders im apikalen Lungensegmenten kommt es zu einem diastolischen Gefäßkollaps, da der intraalveoläre Druck während der Expiration den niedrigen intravasalen Druck übersteigt. Dies ist in den basalen Anteilen der Lunge nicht der Fall: Die apikale Durchblutung beträgt nur etwa 1/10 der Durchblutung an der Lungenbasis (1). Somit ist die Lungenperfusion physiologisch inhomogen und lageabhängig. Distension und Recruitment beschreiben zwei autonome Mechanismen, welche trotz erhöhtem Herzzeitvolumen, bei z.B. schwerer körperlicher Arbeit, einen nur geringen Druckanstieg in der A. Pulmonalis bewirken. Dieser geringe Druckanstieg reicht jedoch aus, um die apikalen Lungenabschnitte nun auch homogen zu durchbluten. Distension beschreibt hierbei die physiologisch hohe druckpassive Compliance der Lungengefäße und Recruitment die Durchblutung apikaler (West Zone I/II), in Ruhe kollabierter Gefäße. Beides bewirkt eine passive Querschnittserweiterung der Lungenstrombahn.

Die neuronale Regulation der Lungendurchblutung ist gering und beruht im Wesentlichen auf nicht zentral-nervösen Mechanismen (5). Es existieren zwar reichlich sympathisch und parasympathisch cholinerge Fasern, jedoch ist deren funktionelle Bedeutung unklar. So ist auch ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Regulation der Lungenperfusion ebenfalls nichtneuronaler Herkunft: Der Euler-Liljestrand-Reflex. Dieser beschreibt eine durch Hypoxie bedingte Vasokonstriktion der Lungengefäße um etwaige Ventilationsstörungen bis zu einem bestimmten Maße zu kompensieren und eine optimale arterielle Oxygenierung zu gewährleisten. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Lungendurchblutungsregulation mittels vasoaktiver Mediatoren (6). Die Effektorzellen sind hier die glatten Muskelzellen, welche bis zu einer Gefäßweite von 80  $\mu\text{m}$ , nicht jedoch in den Arteriolen (s.o.), in einer kontinuierlichen Media vorhanden sind. Entscheidend für eine Kontraktion oder Relaxation der glatten Muskelzellen und somit des Perfusionsdruckes ist hierbei die Höhe des intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -spiegels, welcher eine Interaktion von Aktin- und Myosinfilamenten initiiert. Als relaxierende Mediatoren gelten heute: Stickstoffmonoxid (NO) (7), der „Endothelium-derived hyperpolarizing factor“ (EDHF) (8) und das Prostacyclin( $\text{PGI}_2$ ) (9), welche alle größtenteils in Endothelzellen gebildet werden. Des Weiteren besitzt das atriale natriuretische Peptid (ANP) (10), welches in den Myozyten des rechten Vorhofs gebildet wird, ebenfalls vasodilatatorische Eigenschaften. Als pulmonale Vasokonstriktoren gelten das Endothelin (11), Angiotensin II, Thromboxan  $\text{A}_2$  (12) und Cysteinyl-Leukotriene. Vasokonstriktorische Mediatoren bewirken folglich eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration.  $\text{Ca}^{2+}$  kann hierbei über spannungsgesteuerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom L-Typ aus dem Extrazellularraum einfließen, oder aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt werden. Letzteres wird durch den second messenger Inositoltrisphosphat ( $\text{IP}_3$ ) ausgelöst.  $\text{IP}_3$  wird an der Plasmamembran durch Phospholipase C gebildet, die über G-Proteine mit den o.g. Mediatoren in Verbindung treten.

Vasodilatatorische Mediatoren bewirken hingegen eine intrazelluläre Erhöhung der second messenger cAMP und cGMP. Die Mediatoren sind hierbei enzyspezifisch: NO und ANP aktivieren die Guanylatzyklase, die Adenylatzyklase wird insbesondere durch  $\text{PGI}_2$  aktiviert. Drei molekulare Mechanismen werden hierbei in Gang gesetzt: 1. Aktivierung von Kalziumpumpen, die das zytosolische Kalzium in das endoplasmatische Retikulum zurückpumpen,

2. Hyperpolarisation des Membranpotenzials durch aktivierte Kaliumkanäle, welches wiederum die Leitfähigkeit der Kalziumkanäle reduziert und
3. direkte Hemmung der Myosinkinase und damit direkter Eingriff in den „sliding-filament“-Mechanismus. CAMP und cGMP besitzen nur eine extrem kurze Halbwertszeit und werden letztendlich durch Phosphodiesterasen abgebaut. Diese Enzyme besitzen mehrere Isoformen, wobei die PDE 3, 4, 5 im besonderen Maße im Lungengefäßsystem exprimiert sind (13).

## **2. Definition der pulmonalen Hypertonie**

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronische, progrediente Erkrankung des Lungengefäßsystems im Sinne einer Druck- bzw. Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf. Dies führt letztendlich zu Rechtsherzversagen mit vorzeitiger Todesfolge (14). Sie ist definiert als Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (mPAP) auf  $\geq 25$  mmHg in Ruhe (15). Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist zusätzlich durch einen pulmonal-arteriellen Wedgedruck  $\leq 15$  mmHg definiert. Einige Autoren verlangen zusätzlich einen pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) von  $\geq 2$  oder 3 Wood-Einheiten oder betrachten zudem Patienten mit einem pulmonal-arteriellen Druck PAP  $> 30$  mmHg bei Belastung ebenfalls als Pulmonale Hypertoniker (16). Da jedoch der pulmonal-arterielle Druck (PAP) mit dem Alter variiert (17) und eine exakte Definition von Art, Intensität und der Körperhaltung bei Belastung fehlt, werden die o.g. Einschlusskriterien zunehmenden verlassen. Die Prävalenz der Pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) wird mit 15 Fällen pro 1 Millionen Einwohner geschätzt (18) und auch heute noch ist dieses Krankheitsbild eher unbekannt mit Aufklärungsbedarf.

## **3. Pathophysiologie der Pulmonalen Hypertonie**

Es wird die akute von der chronischen Form unterschieden. Neben der Vasokonstriktion ist in der Pathophysiologie der chronischen pulmonalen Hypertonie das Phänomen des „vaskulären Remodellings“ ein zentraler Begriff. Dieser beschreibt ganz allgemein eine Veränderung der Gefäßwände im Sinne einer

Abnahme des Gefäßquerschnittes und Elastizität bei länger andauerndem Lungenhochdruck. Es wird angenommen, dass durch eine Einwanderung von Myozyten weit distal der physiologischen 80µm Lumenquerschnittsgrenze es zu folgenden histomorphologischen Veränderungen kommt: Intimafibrose, Hypertrophie der Media, De-novo-Muskularisation (19). Die De-novo-Muskularisation beschreibt hierbei den pathophysiologischen Aufbau einer kompletten, zirkulären Muskelschicht in den kleinen pulmonalarteriellen Gefäßen bis zu einem Durchmesser von 15 µm. Durch vermehrte Bildung von extrazellulärer Matrix, wie Elastin und Proteoglykanen, kommt es letztendlich zur Hypertrophie der Media. Die Mediawand selbst neigt hierbei zur Atrophie, welches gelegentlich zu einer Aneurysmabildung führen kann. Für die Intimafibrose wird die Einwanderung und Proliferation von Myofibroblasten durch die geschädigte *Elastica interna* verantwortlich gemacht. Des Weiteren kommt es zu einer Veränderung der Glykocalixschicht, Reduktion von Heparansulfat und Erhöhung der prokoagulatorischen Aktivität der Endothelzellen. Auch die Adventitia reagiert mit einer Fibroblastenproliferation und Kollagen-Typ I + II -produktion.

Die so genannte plexogene Arteriopathie (20) (11) (21) beschreibt die Proliferation von Endothelzellen, bei der sich – ähnlich wie bei den Glomeruli der Niere – ein inhomogenes Kanalsystem innerhalb des Lumens entwickelt. Dieses Phänomen wird neben dem vaskulären Remodelling ebenfalls bei einigen Unterformen (insb. der idiopathischen Form) der pulmonalen Hypertonie beobachtet.

Sowohl das Phänomen der plexogenen Arteriopathie, als auch das vaskuläre Remodelling sind durch ein Ungleichgewicht von vasodilatativen sowie vasokonstriktiven-proliferativen Mediatoren bedingt. Hierzu zählen, wie die oben schon bereits erwähnten, Endothelin (22), Thromboxan A<sub>2</sub> (12) usw. auf vasokonstriktiv-proliferativer- und NO, ANP, Prostacyclin auf vasodilatativer Seite. Hinzu kommt eine Vielzahl von Mediatoren aus dem Zytokinsystem mit proliferativen Effekten.

Neben dem Ungleichgewicht der vasoaktiven Mediatoren spielen mechanische Faktoren ebenfalls eine Rolle, die hier abschließend diskutiert werden sollen:

Infolge alveolärer Hypoxie durch pulmonale (Lungen- und Atemwegserkrankungen) oder nicht-pulmonale Ursachen (z.B. Höhenbewohner, Thoraxdeformitäten) kommt es zur Daueraktivierung des hypoxischen Vasokonstriktionsreflexes (HPV) Dies ist der häufigste Auslöser einer pulmonalen Gefäßverengung und des vaskulären Remodellings. Die mechanische Obliteration der Gefäße im Sinne einer

Entzündungsreaktion in der embolisierten Strombahn kann ebenfalls zu einer Gefäßverengung mit konsekutiver Druck- und Widerstandserhöhung führen. Hierbei sind insbesondere Patienten mit rezidivierenden Lungenembolien betroffen. Des Weiteren kann es bei Herzvitien oder Klappendefekten zu einer chronischen Druck- und Volumenerhöhung im Lungenkreislauf kommen. Bei isolierten Linksherzerkrankungen ist zu beachten, dass als Ursache nicht nur, wie bei den restlichen Herzerkrankungen, eine Kontraktion der glattmuskulären Gefäßwände vorliegt, sondern ein durch „Rückstau“ sekundär bedingter Umbauprozess. Dieser Mechanismus wird durch die „passive“ Komponente der pulmonalen Druckerhöhung getriggert und bleibt auch nach operativer Korrektur weiter bestehen.

Eine strikte Trennung zwischen mechanischen und mediatorenbedingten Ursachen einer pulmonalen Hypertonie ist oft nicht möglich. So liegt oft eine Kombination aus hypoxisch, entzündlichen und mechanischen Auslösemechanismen vor, wie zum Beispiel bei Systemerkrankungen (z.B. Kollagenose), oder aber die Ursache ist bisweilen unbekannt. Hierbei geht man von einer genetischen Disposition aus und spricht von einer idiopathischen Form der pulmonal-arteriellen Hypertonie (IPAH). Hier wurden bisher zwei Gendefekte im Zusammenhang mit der pulmonal-arteriellen Hypertonie beschrieben: BMPR-2 auf Chromosom 2q33 und das ALK-1/Endoglin-Gen (23) (24).

#### **4. Klassifikation von Dana Point 2008**

Die aktuelle Einteilung der pulmonalen Hypertonie beruht auf der revidierten klinischen Klassifikation wie sie in Dana Point 2008 auf dem 4. Weltsymposium für pulmonale Hypertonie beschlossen wurde (25). Dabei wurde versucht dem letzten Stand der Forschung in Bezug auf pathophysiologischen Mechanismen, klinischem Erscheinungsbild und Therapiemöglichkeiten Rechnung zu tragen. Basierend auf der Klassifikation von Venedig (2003) wurden wie folgt insgesamt 5 Krankheitsgruppen erarbeitet, abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und der Lokalisation der Gefäßläsion:

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Die erste Kategorie wird ihrerseits noch mal in fünf Subgruppen unterteilt: a) idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH), b) hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie mit Bone Morphogenetic Protein Receptor Type2 (BMP2) (26), Activin-Receptor-like Kinase1 (ALK1) oder Endoglinmutationen (27), c) Medikamente /Drogen (28) (29) (30) (31) und d) assoziiert mit anderen Erkrankungen (APAH). Unter Letzteres fallen Bindegewebserkrankungen (32) (33) (34), kongenitale Shunts (35) (36), portopulmonale Hypertonie (37) (38), HIV (39) (40), Schistosomiasis (41) (42) und chronische hämolytische Anämien (43) (44) (45) (46) (47). Seit Neuestem (im Vergleich zur Venedig-Klassifikation von 2003) werden die veno-okklusive pulmonale Hypertonie (PVOD) sowie die kapilläre Hämangiomatose (PCH) als eigenständige Gruppe „1“ dazu gezählt. Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass einerseits Ähnlichkeiten im klinischem Erscheinungsbild und die histologischen Veränderungen in den kleinen Pulmonalarterien, denen der PAH sehr ähnlich sind (48). Zum Anderen bestehen jedoch erhebliche Unterschiede u.a. in der Behandlung bzw. medikamentösen Therapie und der Prognose (25). Schließlich wird noch die e) persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) der pulmonal-arteriellen Hypertonie zugerechnet. Diese erste Kategorie basiert – wie alle Anderen – auf einem ähnlichen morphologischen und klinischen Erscheinungsbild, sowie hier speziell auf einem besonders gutem Ansprechen auf Epoprostenol i.v.

## 2. Pulmonale Hypertonie mit Linksherzerkrankungen (früher: venöser pulmonale Hypertonie)

Hierunter fallen systolische und diastolische Dysfunktionen, sowie Klappenerkrankungen (49) (50) (51). Hier kann eine Behandlung mit pulmonal-vasoaktiven Substanzen, wie z.B. Epoprostenol gesundheitsgefährdend sein.

## 3. Hypoxische pulmonale Hypertonie mit/ohne assoziierten Lungenkrankheiten

Die Überlebenszeit richtet sich hier vielmehr nach der Schwere der Erkrankung als nach der pulmonalen Hämodynamik (52). Der mPAP ist hierbei oft mit <35mmHg eher moderat (53). Hier sollte der Effekt von Sauerstoff auf die pulmonale Hämodynamik geprüft und eine O<sub>2</sub>-Langzeittherapie diskutiert werden. Als Krankheiten/Ursachen sind hier die COPD, interstitielle Lungenerkrankungen, schlafbezogene Atmungsstörungen und langer Aufenthalt in großer Höhe zu nennen. Neu hinzugekommen ist die Subgruppe: Andere Lungenkrankheiten mit kombiniert restriktivem und obstruktivem Profil (54) (55).

## 4. Chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die frühere Unterscheidung in embolisch oder thrombotisch bedingte Obstruktionen der proximalen Pulmonalartereien bis zu Segmentarterien, oder eine Obstruktion der distalen Pulmonalarterien wurde in der aktuellen Klassifikation revidiert (25). Ein einheitlicher Konsens bezüglich der Definition einer proximalen und distalen CTEPH konnte nicht gefunden werden (56). Ein Therapieversuch mit Vasodilatoren oder Thrombembolektomien sollte individuell in spezialisierten Zentren entschieden werden und bleibt generell Gegenstand zukünftiger randomisiert-kontrollierter Studien (57) (58) (59) (60) (61).

#### 5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifakoriellen Mechanismen

Die letzte Kategorie beinhaltet Krankheiten mit hämatologisch und myeloproliferativen Störungen (62), sowie Splenektomie (63). Desweiteren werden systemische und metabolische Krankheiten wie die Sarkoidose (64), Histiocytosis X (65), Lymphangioliomyomatosen (66), Neurofibromatose (67) und Vaskulitiden (68) genannt. Als nächster Unterpunkt der aktuellen Dana-Klassifikation werden Glykogenspeicher-Krankheiten (69), die Gaucher Krankheit (70) sowie Schilddrüsenkrankheiten (71) (72) im Zusammenhang mit der pulmonalen Hypertonie subsummiert. In der letzten Subgruppe erscheint: Tumorobstruktion (73), die fibrosierende Mediastinitis (74) und das chronische Nierenversagen / Dialyse (75) (76).

## Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2008)

1. Pulmonal-arteriell Hypertonie (PAH)
  - 1.1. Idiopathische PAH
  - 1.2. Hereditär
    - 1.2.1. Bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMP2)  
Activin receptor-like kinase type 1 (ALK1),
    - 1.2.2. Endoglin (mit/ohne hered. Häorrhagischer Teleangiektasie)
    - 1.2.3. Unbekannt
  - 1.3. Drogen- und Toxininduziert
  - 1.4. Assoziiert mit
    - 1.4.1. Connective tissue diseases
    - 1.4.2. HIV-Infektionen
    - 1.4.3. Portalem Bluthochdruck
    - 1.4.4. Kongenitaler Herzfehler
    - 1.4.5. Schistosomiasis
    - 1.4.6. Chronischer Hämolytischer Anämie
  - 1.5. Persistierender Pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen  
Veno-okklusive Pulmonale Hypertonie (PVOD)  
und/ohne Kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2. Pulmonale Hypertonie mit Linksherzerkrankung
  - 2.1. Systolische Erkrankungen
  - 2.2. Diastolische Erkrankungen  
Pulmonale Hypertonie mit/ohne Lungenkrankheiten mit /ohne
3. Hypoxie
  - 3.1. COPD
  - 3.2. Interstitielle Lungenerkrankungen  
Andere Pulmonale Erkrankungen mit kombinierten
  - 3.3. Restriktiv/Obstruktiven Profil
  - 3.4. Schlafbezogene Atmungsstörungen
  - 3.5. Alveoläre Hypoventilationsstörungen
  - 3.6. Chronische Höhenexposition
  - 3.7. Entwicklungsstörungen
4. Chronische Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen  
Hämatologische Störungen: Myeloproliferative Störungen,
  - 5.1. Splenektomie
  - 5.2. Systemerkrankungen: Sarkoidose, Histiocytosis X  
Metabolische Störungen: Gaucher Krankheit,
  - 5.3. Glykogenspeicherkrankheit, Schilddrüsenkrankheiten  
Andere: Tumorabstraktion, Fibrosierende Mediastinitis,
  - 5.4. Chronisches Nierenversagen oder Dialyse

Quelle: Simmoneau et al. Classification and Epidemiology  
JACC Vol 54, No.1 Suppl S, 2009 June 30, 2009; S 45

## **5. Diagnostik**

### **5.1. Anamnese, Symptomatik, NYHA-Klassifikation**

Um Patienten eine optimale Therapie zuführen zu können, bedarf es einer initial sorgfältigen Diagnostik. Leider sind bei Anamneseerhebung die Beschwerden mit thorakalen Schmerzen, progredienter Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Leistungsabfall und evtl. Synkopen relativ unspezifisch (77), so dass häufig schon in der hausärztlichen Primärversorgung nicht an die Differenzialdiagnose pulmonale Hypertonie gedacht wird. Des Weiteren ist bei der Anamnese nach familiärer Belastung und nach Risikofaktoren zu fragen. Hier gelten Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin und toxisches Rapsöl bislang als gesicherte Risikofaktoren der Pulmonalarteriellen Hypertonie (78).

Bei der körperlichen Erstuntersuchung sind die Patienten meist in einem unauffälligen Ernährungszustand, jedoch liefert eine etwaige Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienz typische auskultatorische Hinweise auf die mögliche Grundkrankheit: Pulmonale Hypertonie. Abklärungsbedürftig sind ebenfalls eine Halsvenenstauung, Ödeme, und Aszites. (13)

Die Beurteilung des funktionellen Schweregrades orientiert sich an einer modifizierten NYHA-Klassifikation, die die eben genannten Symptome mit der noch möglichen körperlichen Aktivität in Verbindung bringt. So konnte –vor den Zeiten heutiger moderner Therapieansätze- z.B. bei Patienten mit IPAH gezeigt werden, dass die mediane Überlebensrate mit der Höhe der NYHA-Klasse abnahm. (79) Jedoch auch unter medikamentöser Therapie korreliert der funktionelle NYHA-Grad mit der Mortalität (80), sodass die NYHA-Klassifikation heute als gesicherter Prognoseindikator angesehen wird (16).

### **5.2. Echokardiographie**

Der körperlichen Untersuchung schließt sich die technische Untersuchung an. Hierbei besitzt die Echokardiographie als nichtinvasive Screening-Methode die höchste Sensitivität und Spezifität (81). Neben der Darstellung einer rechtsventrikulären Hypertrophie und Dilatation ist meist auch ein Insuffizienzjet an der Trikuspidalklappe darstellbar. Durch die Messung der maximalen

Geschwindigkeit lässt sich der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) abschätzen, welcher physiologisch nicht höher als 35mmHg in Ruhe sein darf. Des Weiteren wird die rechtventrikuläre Funktion über eine mögliche paradoxe Septumbeweglichkeit, abnorme systolische Zeitintervalle und Pulmonalklappenbewegungsmuster, sowie ein verändertes Strömungsprofil im Ausflußtrakt des rechten Ventrikels beschrieben. Der Tei-Index, die Größe des rechten Vorhofs und die Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (82) sind hierbei anerkannte Verlaufsparemeter mit prognostischer Bedeutung (83).

### **5.3. Sechs-Minuten-Gehtest**

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) ist ebenfalls ein anerkannter Verlaufsparemeter mit prognostischer Relevanz (84). Der Patient wird hierbei aufgefordert, unter submaximaler Belastung sechs Minuten in der Ebene so weit wie möglich zu gehen. Dabei sollten möglichst keine Pausen gemacht, oder fremde Hilfe in Anspruch genommen werden. Als klinisch unauffällig gelten Werte über 600 Meter. Ist die Gehstrecke geringer als 332 Meter, so weist dies auf eine geringere Überlebensrate hin (84). Bei Patienten mit schwerem Lungenhochdruck zeigt sich eine Korrelation zwischen der Gehstrecke und dem funktionellem Schweregrad der Erkrankung (18). Zu den nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der pulmonalen Hypertonie gehört ferner die Spiroergometrie und unter anderen die Laborparemeter: Troponin T (TnT), B-type natriuretic peptide (BNP) und das N-terminale Pro-BNP (NT-Pro-BNP).

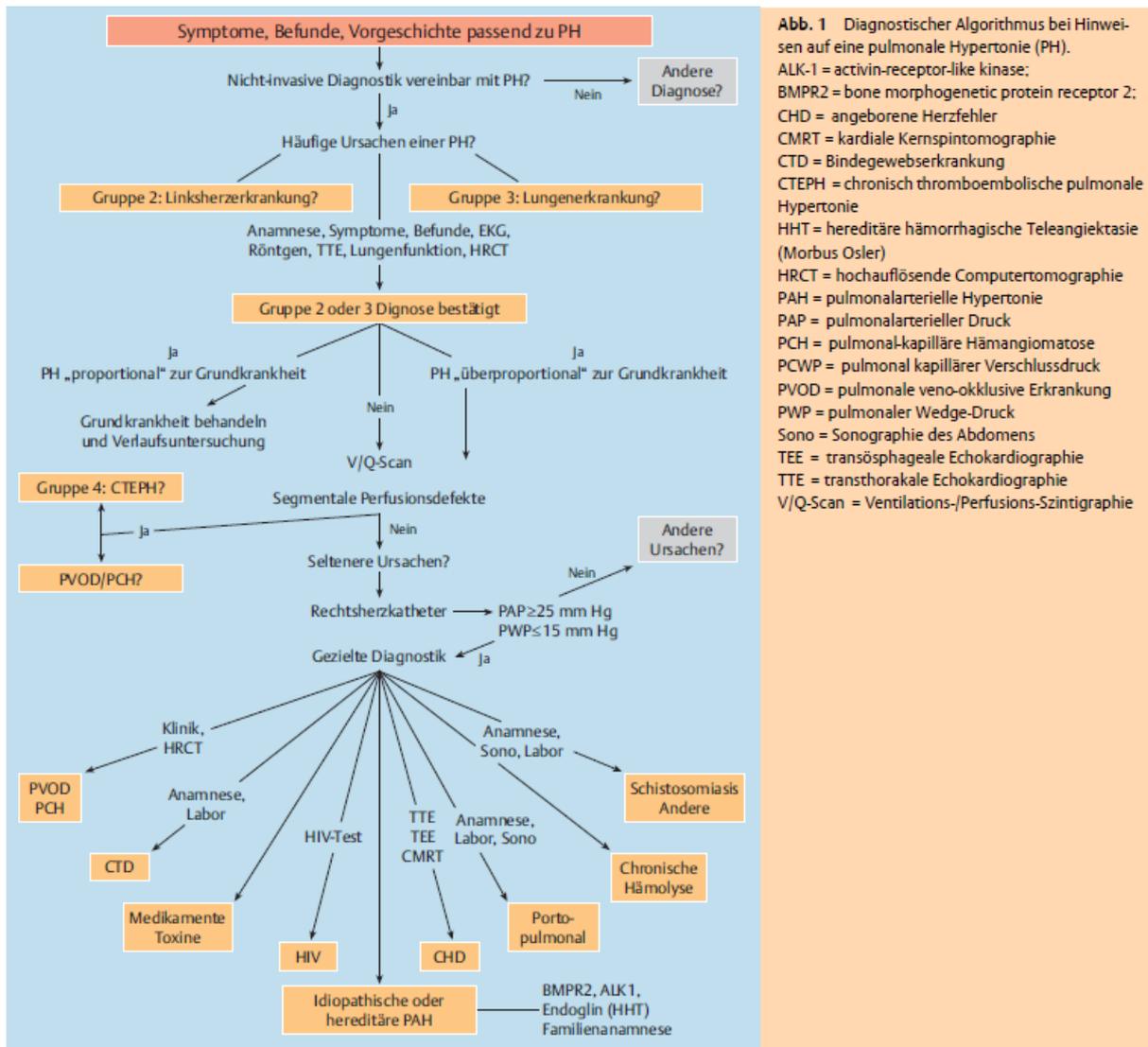
### **5.4. Biomarker BNP**

Das BNP (brain natriuretic peptide) und das NT-proBNP (inaktiv) sind Abbauprodukte des ProBNP. Diese Hormone werden durch das Myokard freigesetzt, sobald die Ventrikel einer erhöhten Wandspannung (erhöhte intrakardiale Drücke und/oder Volumen) ausgesetzt sind (85). BNP ist ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit IPAH. Patienten mit BNP-Werten  $\geq 150$  pg/ml haben eine signifikant niedrigere Überlebensrate (86).

## **5.5. Rechtsherzkatheter**

Der Rechtsherzkatheter als invasives, diagnostisches Instrument der pulmonalen Hypertonie gilt nach wie vor als Goldstandard und damit unverzichtbarer Bestandteil für eine definitive Diagnosestellung (13). Alle wesentlichen Parameter der pulmonalen Hämodynamik, so auch das Herzminutenvolumen, werden hierbei erfasst.

Zur Prognoseabschätzung wurden bislang verschiedene, zum Teil widersprüchliche hämodynamische Variablen postuliert. So wurden ein erhöhter pulmonal-arterieller Druck (PAP), ein erhöhter rechtsatrialer Druck (RAP) und der Cardiac Index (CI) mit erhöhter Mortalität assoziiert (79). Sitbon et al. fanden einen erniedrigten mPAP und erhöhten RAP als prognostisch relevant (87). Besondere Bedeutung hat die Rechtsherzkatheteruntersuchung im Rahmen einer pharmakologischen Testung. Hier kann bei einer Untergruppe von Patienten mit schwerer chronischer pulmonaler Hypertonie, die bei einer pharmakologischen Testung während der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einer ausgeprägten Senkung des pulmonalen Druckes und Widerstandes nach Gabe von Vasodilatoren (bevorzugt inhaliertes Stickstoffmonoxid) reagieren, eine hochdosierte Therapie mit Calciumantagonisten zu einer eindrucksvollen und lang anhaltenden klinischen, hämodynamischen und prognostischen Besserung führen (88). Für inhaliertes NO als Testsubstanz ist eine sehr gute prädiktive Aussagekraft bezüglich einer erfolgreichen Therapieeinstellung auf hochdosierte Calciumantagonisten dokumentiert (89) und findet daher Berücksichtigung in dem Therapiealgorithmus der PAH (90).



**Abb. 1** Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie (PH).  
 ALK-1 = activin-receptor-like kinase;  
 BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor 2;  
 CHD = angeborene Herzfehler  
 CMRT = kardiale Kernspintomographie  
 CTD = Bindegewebserkrankung  
 CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie  
 HHT = hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler)  
 HRCT = hochauflösende Computertomographie  
 PAH = pulmonalarterielle Hypertonie  
 PAP = pulmonalarterieller Druck  
 PCH = pulmonal-kapilläre Hämangiomasose  
 PCWP = pulmonal kapillärer Verschlussdruck  
 PVOD = pulmonale veno-okklusive Erkrankung  
 PWP = pulmonaler Wedge-Druck  
 Sono = Sonographie des Abdomens  
 TEE = transösophageale Echokardiographie  
 TTE = transthorakale Echokardiographie  
 V/Q-Scan = Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie

Abbildung 1 Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S67–S77 · E. Grünig et al., Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie.

## 6. Gezielte medikamentöse Therapie

### 6.1. Zugelassene Medikamente; Wirkungsweise

Die pulmonale arterielle Hypertonie ist bislang nicht heilbar, jedoch stehen einige Medikamente aus verschiedenen Substanzgruppen zur Verfügung, die die Progredienz dieser Krankheit verlangsamen und die Lebensqualität verbessern können (91).

Von einer Hoch-Dosis-Calciumantagonisten Therapie (z.B.: Nifedipin 120-240mg/Tag; Diltiazem 360-900 mg/Tag; Amlodipin 15-30 mg/Tag jeweils oral) profitieren laut aktueller Studienlage nur Patienten, die die so genannten „Responder“-Kriterien erfüllen. Damit ist eine Akuttestung mittels pulmonal-arteriell vasoaktivem Stickstoffmonoxid (inhalativ) gemeint, welches laut der ESC-Taskforce folgendes bewirken muss: Akute Abnahme des PAP  $\geq 10$  mmHg mit Erreichen eines PAP  $\leq 40$  mmHg ohne Abnahme des Herzminutenvolumens.

Die o.g. Kriterien erfüllen leider nur weniger als 10% der Patienten mit IPAH mit einer dann insgesamt besseren Prognose als die „Non-Responder“ (89) (92).

Zudem sollten nur Patienten im funktionellen NYHA-Stadium I oder II mit Kalziumkanalblockern behandelt werden, dessen Hämodynamik sich im Verlauf der Therapie normalisiert (93).

Bosentan, ein Vertreter der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, ist ein dual selektiver Endothelin-Rezeptor-Antagonist und blockiert somit den ETA- und ETB-Rezeptor. Endothelin-1 (ET-1) ist ein vasoaktiver Mediator mit konstriktiven und proliferativen Eigenschaften. Laut Rubin et al. korreliert die ET-1-Plasmakonzentration mit dem pulmonalvaskulären Widerstand (94) und erklärt somit den pharmakologischen Wirkungsmechanismus. Bosentan wurde bislang in vier randomisiert-kontrollierten Studien evaluiert und zeigte zusammenfassend Verbesserungen im hämodynamischen Status, im Sechs-Minuten-Gehtest, in der funktionellen NYHA-Klasse, sowie echokardiographisch und im Zeitpunkt einer klinischen Verschlechterung (95) (96) (97) (94). In ca. 3-5% der Fälle zwingen die hepatotoxischen Eigenschaften dieses Medikamentes zum Therapieabbruch, daher sollte eine monatliche Transaminasenkontrolle unter Therapie erfolgen um rechtzeitige Schritte einzuleiten. Kontraindiziert ist die Gabe bei schweren Leberfunktionsstörungen, sowie die gleichzeitige Gabe von Cyclosporin A und Glibenclamid. Bei 10% der Patienten kommt es zu Ödembildung und Enzyminduktion, welches insbesondere bei gleichzeitiger Marcumartherapie berücksichtigt werden muss. Eine Zulassung für Bosentan zur Behandlung der PAH besteht im funktionellen NYHA-Stadium II und III mit einer Zieldosis von 2x 125mg/Tag (95) (96). Zudem dürfen Kinder ab 2 Jahren in angepasster Dosierung damit behandelt werden.

Sitaxsentan ist ein selektiver ETA-Rezeptor-Antagonist und zuletzt wegen der ausgeprägten Lebertoxizität in starker Kritik. Seine Wirksamkeit mit einer Verbesserung im Sechs-Minuten-Gehtest und im hämodynamischen Status wurde bislang in zwei randomisiert-kontrollierten Studien gezeigt (98) (99). Die Zieldosis beträgt hier 1x 100mg/Tag zur Behandlung der PAG im funktionellen NYHA-Stadium III.

Ambrisentan, zur Therapie der Pulmonal-arteriellen Hypertonie im funktionellen NYHA-Stadium II und III, ist in der Dosierung 1x 5mg/Tag oder 1x 10mg/Tag zugelassen (97) (100).

Das synthetisch hergestellte Epoprostenol, Iloprost, Beraprost, Treprostinil und die Muttersubstanz Prostazyklin ( $\text{PGI}_2$ ) gehört in die Gruppe der Prostanoiden (Prostaglandine). Diese bewirken über den IP-Rezeptor eine Aktivierung der Adenylatzyklase und damit eine Steigerung der cAMP-Spiegel, welches zu einer Relaxation in den glatten Muskelzellen führt. Des Weiteren wirken Prostanoiden auch antiproliferativ, nicht nur auf glatte Gefäßmuskelzellen, sondern auch auf Fibroblasten. Ferner werden antikoagulatorische und antiinflammatorische Wirkungen beschrieben, die ebenfalls den pathologischen Prozess des vaskulären Remodellings aufhalten können.

Epoprostenol als i.v.-Dauerinfusion ist die älteste Therapieoption der PAH (98). Die intravenöse Applikationsform birgt die Gefahr der septischen Katheterkomplikation. Systemische Nebenwirkungen, wie Schmerzen, Durchfall und Hypotension sind häufig. In Deutschland ist dieses Medikament nicht zugelassen.

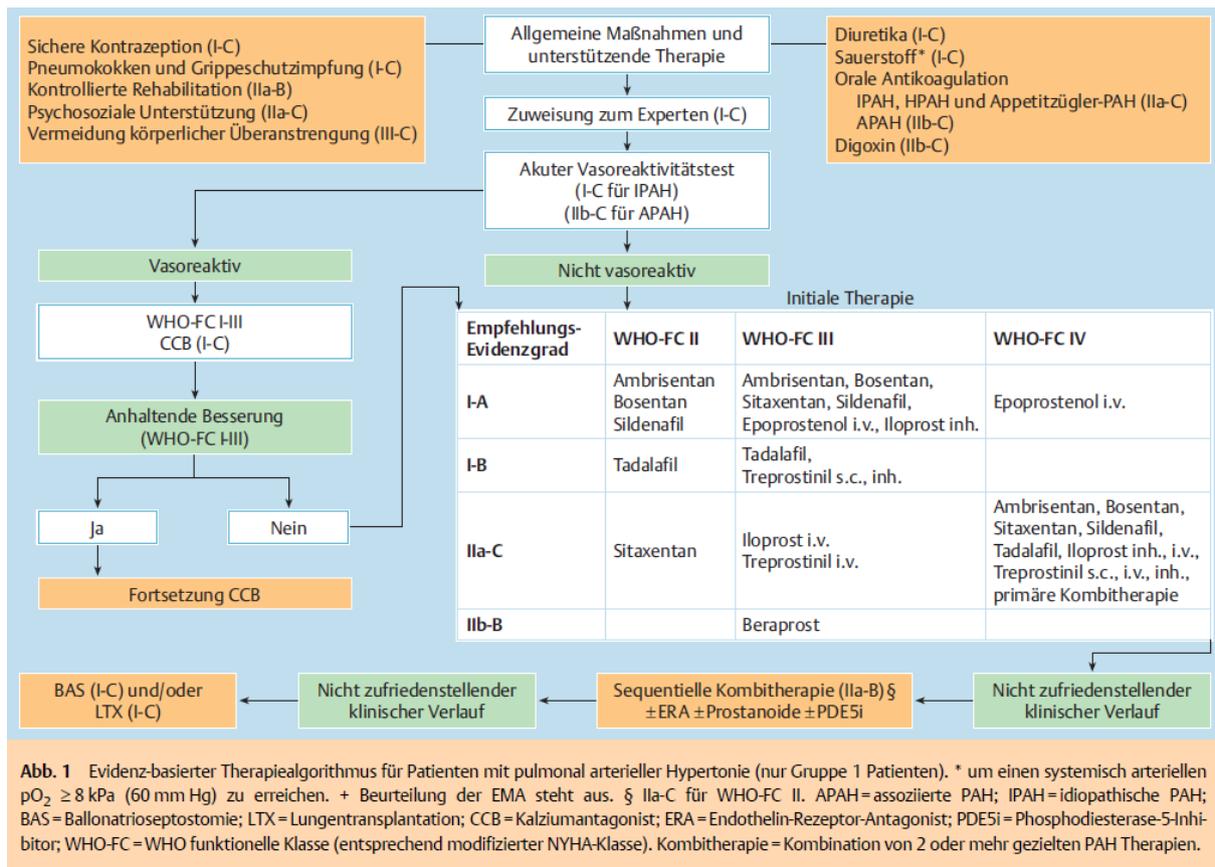
Das inhalativ, oral, s.c. oder i.v.-applizierte Treprostinil ist in Deutschland zur Behandlung der PAH nur subkutan zugelassen (101). Simmoneau et al. berichteten jedoch über Symptomverbesserungen und Verbesserungen des hämodynamischen Status und der Belastbarkeit (102).

Als letztes Prostanoid sei Iloprost erwähnt, welches inhalativ (103) in speziellen Verneblern (Dosis: 2,5-5µg 6-9x/Tag) und intravenös (104) angewandt wird. Eine Zulassung für Iloprost i.v. besteht in Europa aktuell nicht, obwohl dies im Algorithmus der ESC/ERS (s.Abb 2/Seite 21) für Patienten in funktioneller Klasse IV die einzig indizierte Therapie ist und auf für Patienten in NYHA-Klasse III empfohlen wird.

Sildenafil ist ein oral verfügbarer Phosphodiesterase<sub>5</sub>-Inhibitor (PDE5i) und neben der PAH auch für die erektile Dysfunktion des Mannes zugelassen. Die Dosierung beträgt 3x 20mg/Tag zur Behandlung der PAH im funktionellen NYHA-Stadium II. Phosphodiesterasen spalten cAMP und besonders cGMP und limitieren somit deren vasodilatierende Wirkung auf den Muskeltonus. Dabei scheinen PDE5-Inhibitoren eine hohe pulmonale Selektivität im Bezug auf gefäßerweiternde Eigenschaften zu besitzen, sowie unselektive antiproliferatorische Effekte. Nach der multizentrisch, randomisierten, placebokontrollierten SUPER-Studie (**S**ildenafil **U**se in **P**ulmonary **H**yp**E**Rtension) (105) u.a. mit Verbesserung des funktionellen Schweregrades, signifikantem Anstieg im 6-MWT nach 12 Wochen und Senkung des PVR, wurde schließlich Sildenafil 2005 von der amerikanischen und der europäischen Zulassungsbehörde zur Therapie der PAH zugelassen. Eine Indikations- und Zulassungserweiterung bei weiteren Formen der pulmonalen Hypertonie, wie CTEPH, HIV-assoziierte pulmonale Hypertonie bei Lungenfibrose, scheinen wahrscheinlich, aber groß angelegte Studien sind bislang ausgeblieben. Neben Sildenafil ist ebenfalls Tadalafil (Dosis 1x 40mg/Tag p.o.) zur Therapie der Pulmonal-arteriellen Hypertonie zugelassen (106).

Bei weiterem Fortschritt der Krankheit hat eine Kombination der o.g. Medikamente weite Verbreitung gefunden. Die Datenlage zur Kombinationstherapie ist bislang unzureichend, jedoch zeigen Ergebnisse bisheriger Analysen eine hohe Sicherheit und verbesserte Behandlungsergebnisse mit Kombinationsschemata (107) (101) (108) (109).

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in folgender Abbildung dargestellt:



**Abbildung 2** Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S87–S101 · H. A. Ghofrani et al., Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie; Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010

Als ultima ratio sei noch die Lungentransplantation erwähnt bzw. die atriale Septostomie bei bestimmten Patienten, welche trotz optimaler medikamentöser Therapie, keinen Benefit erhalten.

## 7. Fragestellung

Diese Arbeit hatte zum Ziel, Aussagen über die Vorhersagbarkeit des Langzeitergebnisses einer Sildenafil Monotherapie bei PAH-Patienten machen zu können. Es sollte geklärt werden, ob die Veränderung der Hämodynamik durch Sildenafil, während einer Akuttestung mittels Rechtsherzkatheter, mit der Hämodynamik nach einem bestimmten Zeitintervall korreliert. Damit verbunden war die Hoffnung, trotz chronisch-progredienten Krankheitsprozesses der pulmonalen Hypertonie, eine Prognose über den Erfolg einer Sildenafil-Therapie ableiten zu können.

## **Material und Methoden**

### **8. Aufbau und Durchführung der pharmakologischen Testung mittels Swan-Ganz Katheter**

#### **8.1. Versuchsaufbau und Monitoring**

Der Rechtsherzkatheter (auch Pulmonalkatheter, Swan-Ganz Katheter, Einschwemmkatheter, oder kleiner Katheter genannt) ist der Goldstandard in der Diagnostik der chronisch-pulmonalen Hypertonie. Im Testungsraum der Lungenambulanz des Uniklinikums Giessen/Marburg, Standort Giessen wurden 4-lumige Katheter aus Polyvinylchlorid mit einem Kaliber von 7,0 F und einer Länge von 110 cm eingesetzt. Für die pulmonalarterielle und für die zentralvenöse Druckmessung wird jeweils ein Lumen benötigt, welches distal an der Katheterspitze (pulmonalarterielle Druckmessung) und proximal 30 cm davor (zentralvenöse Druckmessung) endet. Am proximalen Ende des Katheters befinden sich jeweils die genormten Anschlüsse für den Drucktransducer bzw. Infusionssysteme.

Zur Insufflation des Ballons an der Katheterspitze dient ein weiteres Lumen. Am proximalen Ende des Katheters befindet sich hier eine luftgefüllte Spritze, die beim Vorgang des „einwedgen“ vorsichtig bedient werden muss, um keine mechanischen Schäden innerhalb der Blutstrombahn zu verursachen.

Der letzte Anschluss ist für die Herzzeitvolumenmessung via Thermodilutionsmethode und ZVD-Messung verantwortlich. Hierbei ist der so genannte Thermistor (Temperaturfühler), der 4 cm proximal der Katheterspitze sitzt, über eine Sonde (im vierten Lumen) mit dem Herzzeitvolumencomputer verbunden.

Bei dem Rechtsherzkatheter handelt es sich um eine elektive, diagnostische und nicht zuletzt um eine invasive Maßnahme bei Risikopatienten. Daher erfolgt bei jedem Patienten, der zur Anlage eines Pulmonalkatheters vorgesehen ist, neben dem Aufklärungsgespräch eine Blutentnahme am Vortag der Untersuchung, um die Gerinnungssituation, Elektrolythaushalt o. ä. und damit das vitale Risiko zu minimieren.

Am Tag der Untersuchung verfügt der Patient über einen sicheren venösen Zugang. Es erfolgt ein nichtinvasives Monitoring des Herzens (EKG), der O<sub>2</sub>-Sättigung und des Blutdrucks.

Unter sterilen Bedingungen erfolgt die Katheteranlage mittels einer so genannten Schleuse („Introducer“). Hierbei handelt es sich um einen kurzen, dicklumigen Katheter mit Seitanschluss für Infusionen, der in Seldinger-Technik meist in die rechte V.jugularis interna positioniert wird. Der Einschwemmvorgang des Katheters beginnt, nachdem alle Lumina durchspült, die Druckleitungen an den Monitor angeschlossen wurden und der Ballon auf Dichtigkeit geprüft wurde. Der Katheter wird mit einer sterilen Schutzhülle versehen und über das Rückschlagventil der Schleuse in die Blutbahn eingeführt. Die Schutzhülle ist hierbei wichtig, um spätere eventuelle Positionskorrekturen ohne Kontaminationsgefahr durchführen zu können. Der Ballon wird nun geblockt und der gesamte Katheter innerhalb der Vene vorgeschoben. Dabei schwimmt der Ballon physiologisch mit dem Blutstrom bis zu einem Ast der Art. Pulmonalis. Die Lagekontrolle erfolgt hierbei anhand des Druckkurvenverlaufes während der Eischwemmphase: In der Vena Cava superior zeigt sich eine dreigipflige, atemverschiebliche Druckkurve. Der Mitteldruck beträgt ca. 2-6 mmHg beim Gesunden. Nach Passage der Trikuspidalklappe zeigen sich systolische Spitzenwerte von 15-30 mmHg, welche den pulsativen Druckverlauf innerhalb des rechten Ventrikels repräsentieren. Das plötzliche Ansteigen des diastolischen Druckes auf 6-12 mmHg zeigt, dass die Katheterspitze nun die Pulmonalklappe passiert hat. Der systolische Wert bleibt nahezu konstant. Die endgültige „Wedge-Position“ ist dann erreicht, wenn der Katheterballon einen Ast der Pulmonalarterie verschließt und somit die systolischen Druckspitzen verschwinden und die Druckkurve insgesamt auf Werte knapp unterhalb der Diastole abfällt.

Ist dies der Fall, so wird nach Entblockung des Ballons der Rechtsherzkatheter durch Drehverschlüsse an der sterilen Hülle fixiert. Anschließend erfolgen die Verbindung mit den restlichen Systemmodulen und eine Eichung des Systems mit einer Nullpunktlage auf Höhe des rechten Ventrikels, bevor die Druckmessung begonnen werden kann. Als seltene Komplikationen des Rechtsherzkatheters gelten hämodynamisch relevante Herzrhythmusstörungen, Knotenbildung, Klappenschädigungen und punktionsbedingte Komplikationen. Sehr selten kann es auch mal zu einem Lungeninfarkt und einer Pulmonalarterienruptur kommen. Öfters kann es jedoch zu katheterassoziierten Infektionen kommen und auch zu Thrombenbildung. Daher wird am Uniklinikum Giessen prophylaktisch 2g Cefazolin als „single shot“, sowie 5000IE Heparin als i.v. Bolus gegeben.

Mit Hilfe des Rechtsherzkatheters lassen sich viele hämodynamische Messwerte direkt ermitteln. Darunter fallen der mittlere zentrale Venendruck (CVP), der mittlere rechtsatriale Druck (RAP), der rechtsventrikuläre Druck (RVP) und der pulmonalarterielle Druck (PAP). Alle genannten Messgrößen werden für jede Testreihe ermittelt und auf ein Testungsprotokoll übertragen. Ferner wird, unabhängig der Katheterdaten, noch die Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), O<sub>2</sub>-Sättigung und die Blutgase (arteriell + venös) in die Testreihe mit aufgenommen. Neben den direkt ermittelten Basiswerten, die der Katheter liefert, können auf dessen Grundlage eine Reihe weiterer Parameter berechnet werden. Hierzu zählen unter anderem der pulmonalarterielle Gefäßwiderstand (PVR), der Herzindex (CI) und viele mehr.

Nach dem Legen des Katheters erfolgt eine kurze Ruhephase zur Erholung und Entspannung des Patienten. Anschließend werden die hämodynamischen Basiswerte („baseline“) erhoben und bei gegebener manifester pulmonaler Hypertonie eine Reversibilitätstestung durchgeführt. Dabei erfolgt zunächst eine Sauerstoffinsufflation von 2-6 l/min über eine Nasenbrille zur Überprüfung der Sauerstoff-Antwort, bzw. der Reversibilitätsprüfung der Gefäßobstruktion. Sollte während der Blutgasanalyse, oder auch schon vorher, eine schwere arterielle Hypoxie vorhanden sein (arterieller pO<sub>2</sub> ≤ 65 mmHg), so wird Sauerstoff während der ganzen Testung appliziert, um den pO<sub>2</sub> möglichst über 65 mmHg zu halten. Je nach Klinik und Hämodynamik des Patienten kommen nach einer kurzen Ruhephase verschiedene Testvasodilatoren zu Einsatz.

## **8.2. NO-Inhalation**

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein farb- und geruchsloses Gas mit vasodilatatorischen Eigenschaften und wird standardmäßig bei einer Reversibilitätstestung angewendet. Es wird in Gasflaschen aufbewahrt und über ein Y – Mundstück inhaliert. Die NO – Konzentration im Inspirationsschenkel beträgt 20 – 40 ppm (parts per million), welche über Ventile an der Gasflasche eingestellt wird. Nach 10-minütiger Applikation, bei gleichzeitiger Verhinderung der Nasenatmung mittels Nasenklemme, werden die hämodynamische Daten erhoben. Erfüllen diese die Responderkriterien, so ist eine Therapie mit Calciumantagonisten indiziert.

### **8.3. Iloprost-Aerosolierung**

Nach der NO – Applikation und einer weiteren „baseline“-Messung erfolgt eine Reversibilitätsmessung mit dem chemisch stabilen Prostazyklin-Analogen Iloprost (Ventavis®; Bayer, Berlin) aus der Substanzgruppe der Prostanoiden. Dabei wird eine Ampulle Ventavis® mit 10µg Wirkstoff pro 1 ml unverdünnt in das I-neb AAD System gegeben. I-neb, entwickelt von Respironics Drug Delivery UK, dient der Aerosol-Erzeugung und damit der inhalativen Arzneimittelverabreichung. Das Addaptive Aerosol Delivery (AAD) – System sorgt laut Hersteller für eine präzise und reproduzierbare Dosisapplikation. Die Arzneimittelverabreichung erfolgt nur während der Einatmung und passt sich den Änderungen des Atemmusters an. Ein Programm-Chip (2,5 / 5 µg) sorgt hierbei für die präzise Dosis.

Wie bei der NO-Testung verhindert eine Nasenklemme die Nasenatmung. Die hämodynamischen Parameter werden hier am Ende der Inhalation, nach 5 min, 15 min, 30 min, 45 min und eine Stunde nach Inhalation protokolliert.

### **8.4. Sildenafil-Applikation**

Nach einer kurzen Pause erfolgt die letzte Reversibilitätstestung mit dem oral verfügbaren Phosphodiesterase-Hemmer Sildenafil (Viagra®, Revatio®; Pfizer Pharma GmbH). Die Dosis wird je nach Hämodynamik des Patienten auf 25 oder 50 mg festgelegt, meist jedoch 25 mg. Die Intervalle der hämodynamischen Datenerhebung sind hier: 15 min nach Applikation, 30 min, 45 min, und eine Stunde nach Applikation.

Alle Patienten mit der Verdachtsdiagnose pulmonale Hypertonie werden in der Regel nach dem oben beschriebenen Protokoll mittels eines Rechtsherzkatheters getestet. Änderungen bleiben vorbehalten.

Nach sorgfältiger, ärztlicher Prüfung aller relevanten Parameter während der Akuttestung, in Verbindung mit dem klinische Erscheinungsbild des Patienten, sowie des Ergebnisses im 6-Minuten-Gehtest usw., wird eine Therapieempfehlung ausgesprochen und anschließend ein Wiedervorstellungstermin in der Lungenambulanz nach ca. 3 Monaten vereinbart.

## **9. Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 45 Patienten mit der Diagnose einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH). Gemäß der Klassifikation von Dana Point (2008) wird die PAH wiederum in fünf Subgruppen unterteilt. Hiernach gehören 19 der 45 Patienten zu der idiopathischen Form der pulmonal-arteriellen Hypertonie (IPAH). 24 Patienten haben eine PAH assoziiert mit anderen Erkrankungen. Im Detail sind dies: Kollagenosen bei 10 Patienten, portale Hypertension bei 7 Patienten, kongenital systemisch-pulmonale Shunt-Vitien bei 5 Patienten und jeweils ein Patient aufgrund einer Vaskulitis und einer HIV-Infektion. Des Weiteren umfasst das Patientenkollektiv noch 2 Patienten mit einer veno-okklusiven pulmonalen Hypertonie (PVOD) aus dem Formenkreis der PAH. Die Subgruppe der familiär/genetisch bedingten PAH (FPAH) und die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) sind in diesem Patientenkollektiv nicht vertreten.

## **10. Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die die Kriterien einer pulmonal-arteriellen Hypertonie erfüllten und dementsprechend mit Sildenafil als Monotherapie über ca. ein Jahr behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden sämtliche Patienten, deren initiale Monotherapie mit Sildenafil durch eine Kombinationstherapie ersetzt wurde, oder deren Dokumentation der Verlaufskontrolle lückenhaft war. Um den Erfolg der Therapie zu evaluieren, mussten somit jeweils zu Beginn und auch am Ende des definierten Zeitintervalls von einem Jahr, eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, eine klinische Untersuchung und ein Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt werden.

Alle Patienten wurden anschließend in eine von drei Gruppen eingeteilt. Lag ein stabiles Krankheitsgeschehen vor, so kam der Patient in die Gruppe „Stable“. Kam es im Laufe der Therapie zu einer Verbesserung, so wurde der Patient der Gruppe „Improvement“ zugeordnet, bei Verschlechterung der Gruppe „non-responder long-term“.

Entscheidend für die Gruppeneinteilung waren folgende drei Parameter: PVR, 6-MWT und NYHA-Klasse. Dabei wurde zunächst für jeden einzelnen Parameter definiert, ob eine Verbesserung/Verschlechterung oder Stabilisierung vorlag. In

einem zweiten Schritt wurden dann alle drei Parameter zusammenfassend betrachtet, um letztendlich entscheiden zu können, ob von einem stabilen, verbesserten oder verschlechterten Krankheitsgeschehen auszugehen war.

Bei der isolierten Betrachtung des PVR-Wertes wurde ein Abfall von mehr als 9 Prozent, im Vergleich zur Erstuntersuchung, als Verbesserung definiert. Eine Schwankung zwischen plus/minus 9 Prozent wurde als stabil, eine Zunahme von mehr als 9 Prozent als eine Verschlechterung gewertet.

Im Sechs-Minuten-Gehtest wurde eine Steigerung von mehr als 5 Prozent als Erfolg im Sinne einer Verbesserung definiert und dementsprechend ein Abfall von mehr als 5 Prozent als Verschlechterung. Stabil wurde analog die Schwankung zwischen plus/minus 5 Prozent im Vergleich zum Vorwert definiert.

Eine unveränderte NYHA-Klasse galt als stabil, ein Wechsel in eine höhere bzw. niedrigere Klasse als Verschlechterung oder Verbesserung.

Um nun eine eindeutige Zuordnung der Patienten in die einzelnen Gruppen (stable, improvement, non-responder long-term) zu gewährleisten, mussten in einem zweiten Schritt sämtliche Parameterkonstellationen berücksichtigt werden. Dabei war die Wertigkeit zugunsten des hämodynamischen Parameters (PVR) verschoben. Zusammenfassend wurden die Patienten folgendermaßen eingeteilt:

1. Responder: mind. 2 Werte haben sich verbessert und zusätzlich hat sich der PVR- Wert nicht verschlechtert (dieser ist also mindestens stabil +/- 9%, oder kleiner 9 %)
2. Non-Responder: Der PVR- Wert hat sich verschlechtert (größer 9%) und mindestens 1 anderer Wert ist stabil oder verschlechtert
3. Stable: a) mindestens 2 Werte stabil, darunter auch PVR b) wenn PVR negativ, aber alle anderen Werte positiv c) PVR positiv und mind. ein anderer Wert stabil. (a, b, c ist hier jeweils eine "oder" – Verknüpfung)

## **11. Angewandte Testverfahren**

Die Auswahl und Anwendung der geeigneten statistischen Methoden wurde durch das Institut für Medizinische Informatik, AG Med. Statistik, der Universität Giessen durchgeführt. Zunächst erfolgte eine rein deskriptive Statistik, wobei die Daten als

Median des jeweiligen Parameters aufgeführt wurden. Die Ergebnisse wurden getrennt nach den jeweiligen Outcome-Variablen betrachtet.

Für die diskreten Variablen wurde der exakte Test von Fisher, bzw. der Kruskal-Wallis-H-Test und Trend-Test für die stetigen Variablen, verwendet. Es wurde untersucht, ob sich die drei durch den Outcome definierten Gruppen (Improvement, Stable, non-responder long-term) bezüglich der jeweiligen Variablen unterscheiden.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen möglichen Einflussgrößen bestehen. Es sollten nur die Variablen ins Modell aufgenommen werden, die keine redundante Information trugen. Es wurden die Spearman Correlation Coefficients berechnet. Danach erfolgten eine logistische Regression und eine Bestätigung durch die multiple Regression.

## **Ergebnisse**

### **12.1. Allgemeines**

Von den insgesamt 45 PAH-Patienten mit einer Sildenafil-Monotherapie wurden 41 Patienten statistisch ausgewertet. Die restlichen 4 Patienten, die zwar nachweislich eine Sildenafil-Monotherapie erhalten hatten, konnten aufgrund unvollständiger Daten nicht berücksichtigt werden. Hier konnte der Verlauf durch fehlende Variablen nicht eindeutig definiert werden. Folglich wurden 41 PAH-Patienten, darunter 28 Frauen und 13 Männer, den Gruppen „Responder, Stable und Non-responder long-term“ zugeteilt.

Bei 21 Patienten kam es zu einer Verbesserung, bei 11 Patienten war von einem stabilen Krankheitsgeschehen auszugehen und bei insgesamt neun Patienten trat eine Verschlechterung nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie auf.

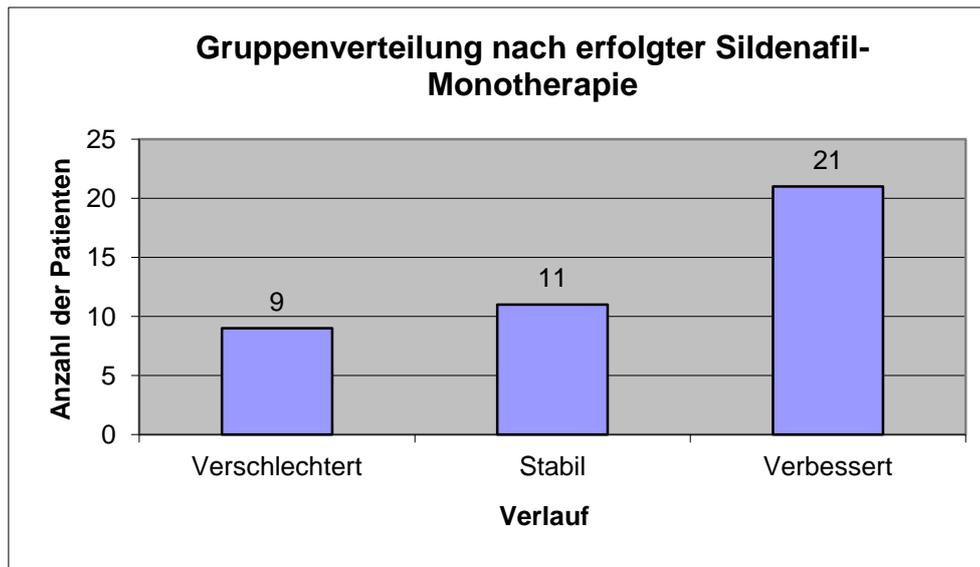


Abbildung 3: Verlauf des gesamten Patientenkollektives nach erfolgter Sildenafil-monotherapie

Die Einteilung erfolgte anhand der Veränderung der Parameter NYHA-Grad, 6-MWT und PVR nach Sildenafil-Langzeittherapie.

## **12.2. Geschlechter- und Altersverteilung**

Betrachtet man die Gruppenverteilung des Patientenkollektivs bezogen auf das Geschlecht, so fällt auf, dass sich, absolut gesehen, die Verteilung der Männer und Frauen, mit 5 Männern und 6 Frauen in der Stable-Gruppe, in etwa die Waage halten. In den Gruppen Non-Responder und Responder bilden die Frauen einen Anteil von ungefähr 75 % der jeweiligen Gruppe. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass das absolute Zahlenverhältnis mit 13:28 zugunsten der Frauen verschoben ist.

Das Alter der Non-Responder zum Zeitpunkt der ersten Rechtsherzkatheteruntersuchung mit anschließender Sildenafil-Monotherapie beträgt im Median 61,3 Jahre. Das Alter der Stable-Gruppe liegt im Median bei 61,9 Jahren. Die Responder-Gruppe ist fast 10 Jahre jünger, mit einem Altersmedian von 52,2 Jahren.

Der Abstand zwischen den jeweiligen Katheteruntersuchungen beträgt rund 13 Monate in der Stable-Gruppe, 14 Monate bei den Non-Respondern und 15 Monate bei den Respondern, ausgehend vom Median.

Eine Zusammenfassung der Basiswerte (1. Kontrolluntersuchung) sowie der Werte nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie (2. Kontrolluntersuchung) zeigt folgende Tabelle:

**Tabelle 1 Basiswerte zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Rechtsherzkatheters in der jeweiligen Patientengruppe**

| 1.KU            | Gebessert | Stabil | Verschlechtert |
|-----------------|-----------|--------|----------------|
| Anzahl          | 21        | 11     | 9              |
| Alter           | 52        | 62     | 61             |
| Geschlecht(m;f) | 6;15      | 5;6    | 2;7            |
| 6-MWT           | 334       | 376    | 402            |
| HF              | 78        | 78     | 84             |
| PVR             | 866       | 707    | 707            |
| mPAP            | 50        | 51     | 57             |
| mSAP            | 104       | 92     | 96             |
| CI              | 2,14      | 2,52   | 2,74           |
| CVP             | 6         | 9      | 7              |
| SvO2            | 66,4      | 65,2   | 67             |
| HS              | 6,5       | 7,7    | 7,4            |

| 2.KU            | Gebessert | Stabil | Verschlechtert |
|-----------------|-----------|--------|----------------|
| Anzahl          | 21        | 11     | 9              |
| Alter           | 53        | 63     | 63             |
| Geschlecht(m;f) | 6;15      | 5;6    | 2;7            |
| 6-MWT           | 429       | 380    | 426            |
| HF              | 78        | 74     | 80             |
| PVR             | 574       | 669    | 798            |
| mPAP            | 44        | 51     | 50             |
| mSAP            | 87        | 92     | 83             |
| CI              | 2,63      | 2,52   | 2,14           |
| CVP             | 7         | 11     | 12             |
| SvO2            | 67,9      | 64,25  | 61,4           |
| HS              | 7,1       | 7,3    | 6,2            |

(Legende: KU= Kontrolluntersuchung; 6-MWT= Sechs-Minuten-Gehtest ≈ zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; HF= Herzfrequenz; PVR= pulmonal-arterieller Widerstand; mPAP=mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mSAP= mittlerer systolischer pulmonal-arterieller Druck; CI= Cardiac Index; CVP= kardiovenöser Druck; SvO2= venöse Sauerstoffsättigung; HS= Harnsäure)

### **12.3. Veränderungen des NYHA-Grades**

Zum Zeitpunkt der ersten Rechtsherzkatheteruntersuchung (1.KU) befinden sich insgesamt 8 Patienten in der NYHA-Klasse 2. Jeweils drei dieser Patienten gehören zu der Gruppe der Non-Responder bzw. Stable. Die Responder machen hier einen Anteil von zwei Patienten aus.

Bei den insgesamt 19 Patienten der NYHA-Klasse 3 gehören fünf Patienten zu den Non-Respondern, drei Patienten zu Stable und elf Patienten zu den Respondern.

14 Patienten befinden sich in der 4. NYHA-Klasse, wobei hier ein Patient zu den Non-Respondern, fünf zur Stable-Gruppe und acht Patienten zu den Respondern gerechnet werden.

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung (2.KU) befinden sich jetzt insgesamt 16 Patienten in der zweiten NYHA-Klasse, also doppelt so viele, wie zum Zeitpunkt Base 1. Der Anteil der Non-Responder bleibt mit drei Patienten stabil, und bei den Respondern sind es sieben Patienten mit nun insgesamt neun Patienten.

In der NYHA-Klasse 3 ist die Anzahl mit 19 Patienten insgesamt stabil geblieben. Vier Patienten befinden sich jeweils in der Non-Responder bzw. Stable-Gruppe, wobei im Vergleich zu dem Vorwert bei den Non-Respondern ein Patient weniger, und bei der Stable-Gruppe ein Patient mehr zu verzeichnen ist. Die Responder sind mit elf Patienten nach wie vor unverändert.

Die 4. NYHA-Klasse hat mit insgesamt sechs Patienten einen Rückgang von acht Patienten im Vergleich zum Vorwert zu verzeichnen. Hier kommt bei den Non-Respondern mit insgesamt zwei Patienten noch einer hinzu, in der Stable-Gruppe mit drei Patienten und bei den Respondern mit einem Patient besteht eine Differenz von zwei bzw. sieben Patienten im Vergleich zum Vorwert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass:

- eine Verschlechterung des NYHA-Grades um eine Klasse nur bei einem Patienten, aus der Gruppe der Non-Responder, eingetreten ist.
- 24 Patienten unverändert stabil geblieben sind, mit jeweils acht Patienten aus den drei Gruppen.
- 15 Patienten sich um eine Klasse verbessert haben, hierbei zwölf aus der Gruppe der Responder und drei aus der Stable-Gruppe.
- Ein Patient der Responder sich um zwei Klassen verbessert hat.

Einen Gesamtüberblick sollen die folgenden Grafiken geben:

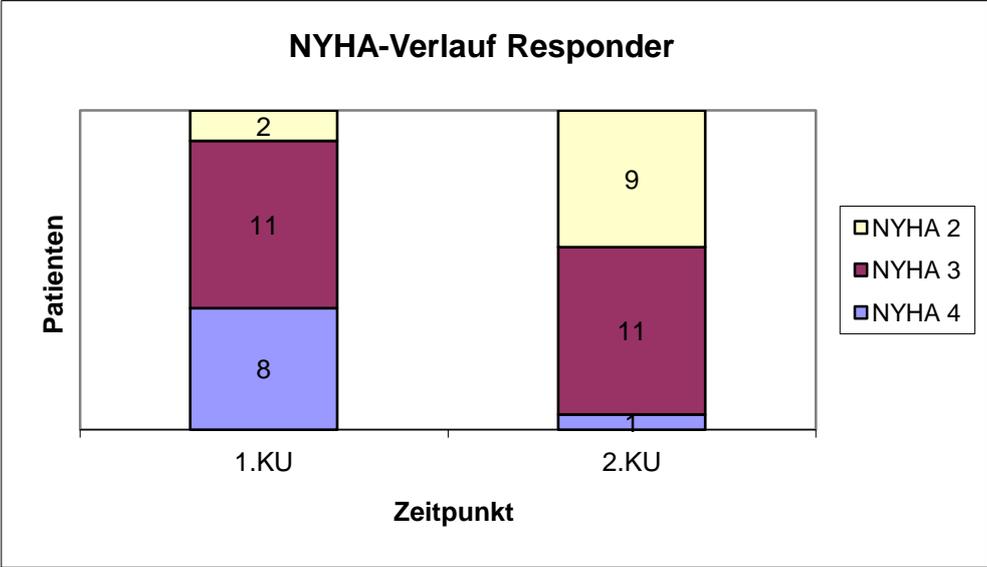


Abbildung 4

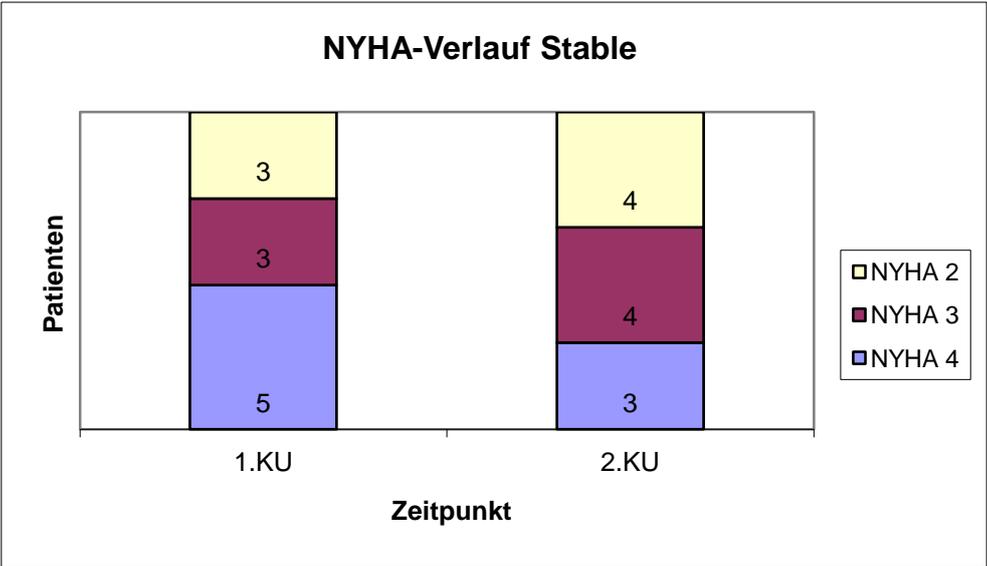


Abbildung 5

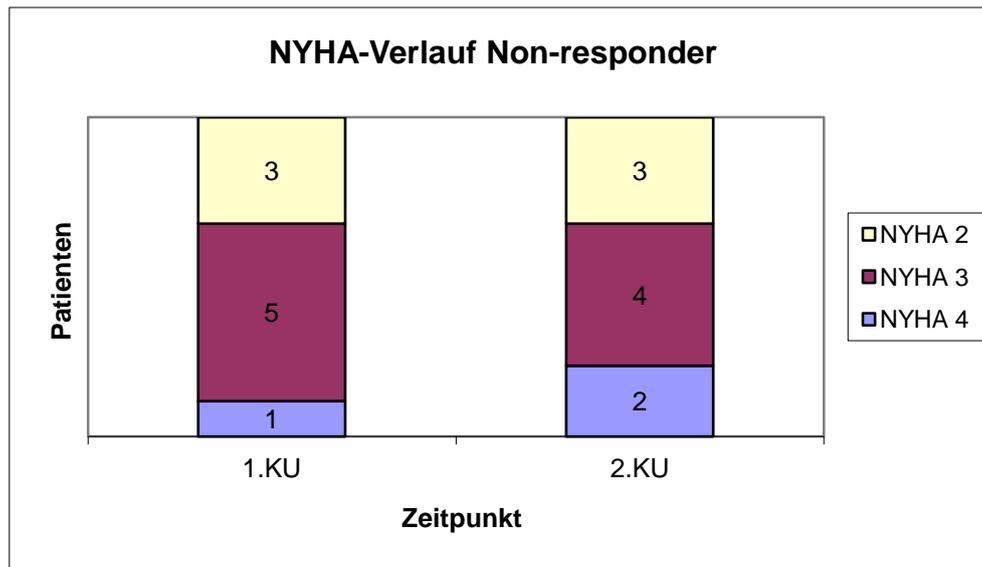


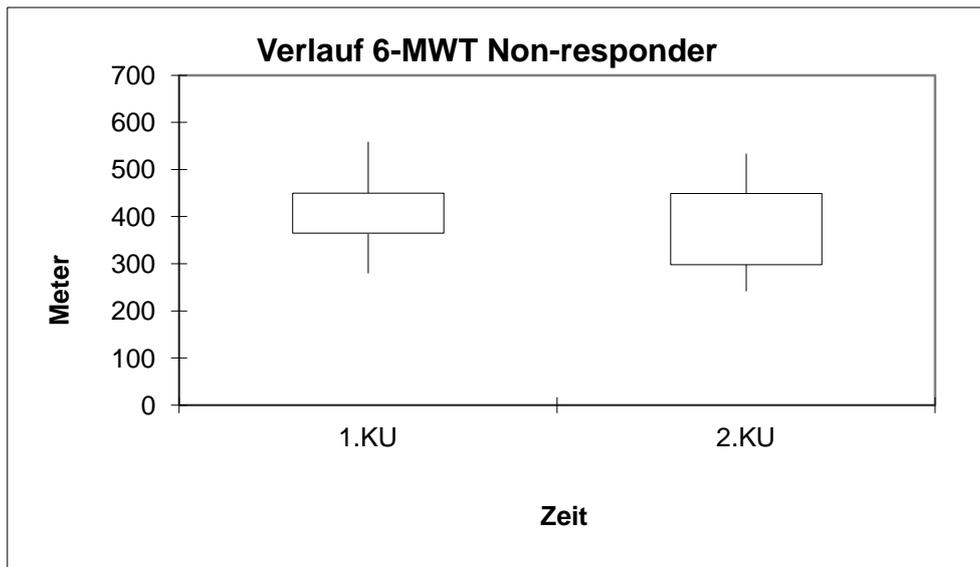
Abbildung 6

(Abbildungen 4-6: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „(Non-) Responder, Stable“ in Bezug auf die NYHA-Klassifikation; KU= Kontrolluntersuchung)

### 12.4. Verlauf 6-MWT

Die Gruppe der Non-Responder legen zum Zeitpunkt des ersten Rechtsherzkatheters (1. KU) vor der Sildenafil-Monotherapie eine Gehstrecke von 402 Metern zurück (Median). Die Hälfte der Patienten liegt im Bereich von 365 bzw. 450 Metern. Die geringste Gehstrecke innerhalb von sechs Minuten eines Patienten liegt bei 280 Metern, die höchste Gehstrecke bei 559 Metern.

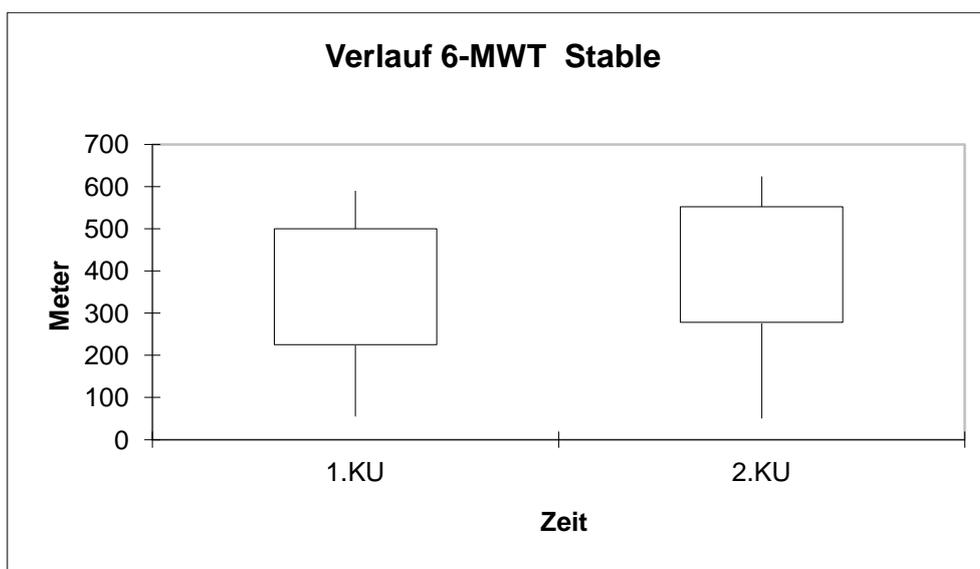
Zum Zeitpunkt der zweiten Kontrolluntersuchung (2. KU) hat sich der Median um 24 Meter auf 426 Meter verbessert. 50 % der Patienten liegen nun im Bereich von 298 und 449 Metern. Das Minimum liegt bei 242 Metern, das Maximum bei 534 Metern. Hier eine grafische Zusammenfassung:



(Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest=6-MWT; KU= Kontrolluntersuchung)

Der Median der Stable-Gruppe liegt zum Zeitpunkt des ersten RH-Katheters vor Sildenafil-Monotherapie bei 376 Metern, das 1.Quartil bei 225 Metern und das 3. Quartil bei 500 Metern. Die Extremwerte sind 55 Meter (Minimum) und 590 Meter (Maximum).

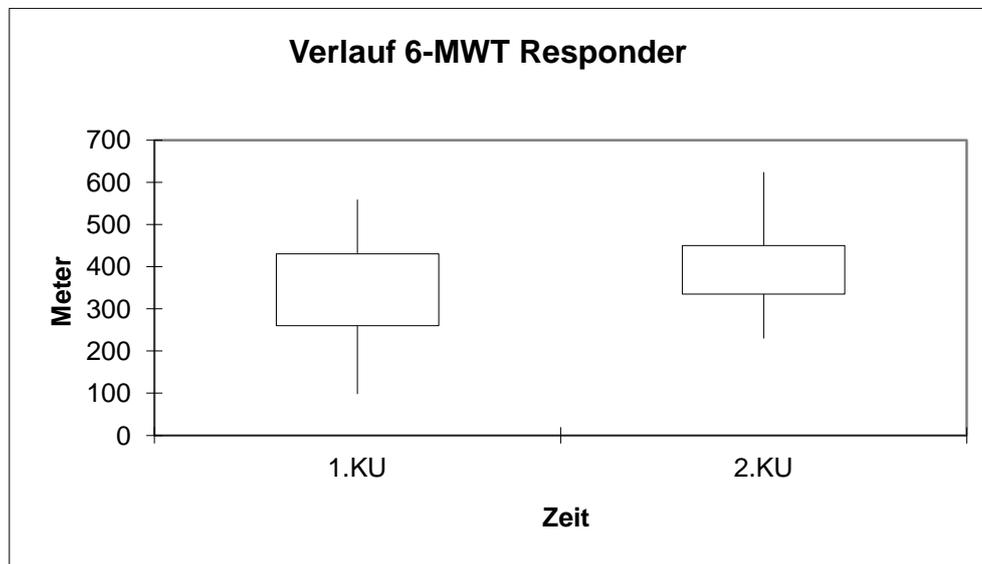
Im Vergleich zur Base 2-Messung ein Jahr später ergibt sich hier eine mediane Verbesserung um vier Meter auf insgesamt 380 Meter. Erstes und drittes Quartil liegen bei 278 bzw. 552 Metern, Minimum und Maximum bei 50 bzw. 624 Metern.



(Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest=6-MWT; KU= Kontrolluntersuchung)

Die Responder legen vor der Sildenafil-Monotherapie eine mediane Gehstrecke von 334 Metern zurück, davon die Hälfte der Patienten zwischen 260 und 430 Metern. Das Minimum liegt hier bei 98 Metern und die maximal erreichte Gehstrecke bei 559 Metern.

Im Vergleich zur Kontrolluntersuchung (Base 2) erreichte die Responder-Gruppe einen medianen Wert von 429 Metern und damit eine Steigerung von 95 Metern. Erstes und drittes Quartil liegen jetzt bei 335 und 450 Metern, die maximalen Ausreißer bei 230 und 624 Metern.

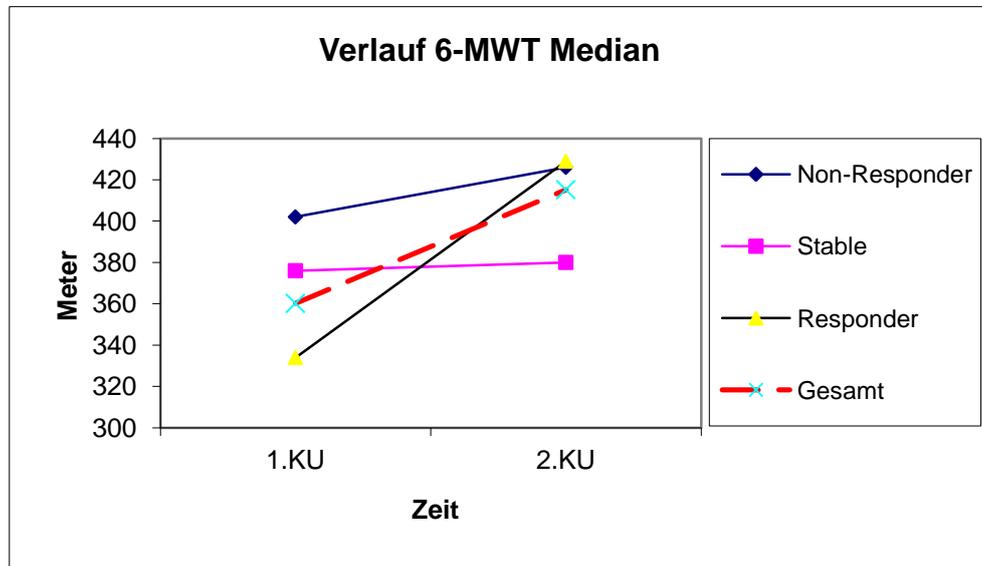


(Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest=6-MWT; KU= Kontrolluntersuchung)

Insgesamt haben sich:

- Sieben Patienten um mehr als 5% im Vergleich zur ersten Untersuchung im 6-MWT verschlechtert. Diese stammen mit fünf Patienten aus der Stable-Gruppe und mit zwei Patienten aus der Non-Responder Gruppe.
- Neun Patienten sind im Bereich von +/- 5% stabil geblieben. Diese setzten sich zusammen aus vier Non-Respondern, zwei Stable und 3 Respondern.
- 25 Patienten, davon 18 Responder, 4 Stable und drei Non-Responder um 5% verbessert.

Im Median haben sich jedoch alle Gruppen verbessert, wie folgende Grafik veranschaulicht.



(Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest=6-MWT; KU= Kontrolluntersuchung)

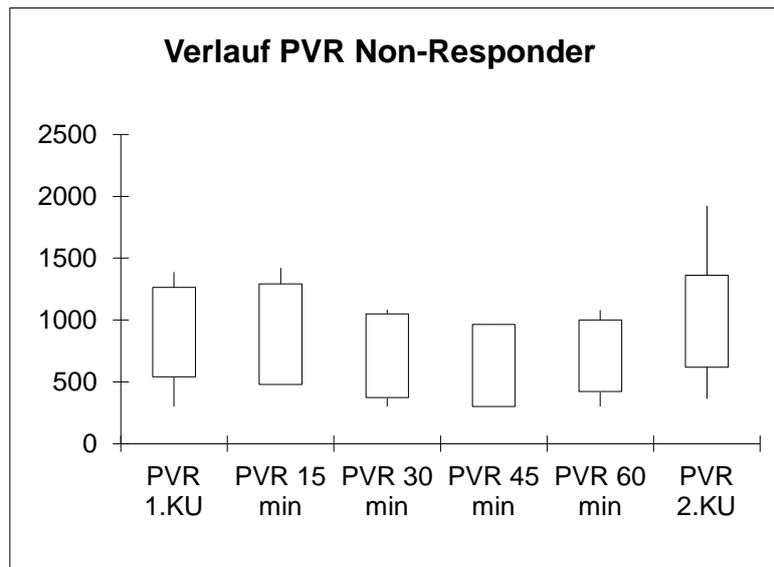
Hierbei haben die Non-Responder das höchste Ausgangsniveau und erzielen noch eine Steigerung von 1,2 %. Die Responder haben den niedrigsten Basiswert und steigern sich um 19 %. Die Stable-Gruppe zeigt noch eine Steigerung um 2,19 %.

### **12.5. Verlauf PVR**

Die Non-Responder haben zum Zeitpunkt 1.KU im Median einen PVR-Wert von 707. Erstes und drittes Quartil liegen bei 542 bzw. 1263, Minimum und Maximum bei 300 bzw. 1388. Während der Akuttestung steigt der Lungengefäßwiderstand nach 15 Minuten im Median auf 883, nach 30 Minuten auf 879 und nach 45 Minuten fällt er schließlich auf 821. Nach einer Stunde Beobachtungszeit liegt der PVR bei einem Wert von 881.

Die Quartile liegen hier für 15 Minuten bei 478 (1. Quartil) und 1421 (3. Quartil), Minimum 478, Maximum 1421. Nach 30 Minuten ebenfalls ein genereller Abfall auf 373 (1. Quartil) und 1049 (3. Quartil), bei einem Minimum von 352 und Maximum

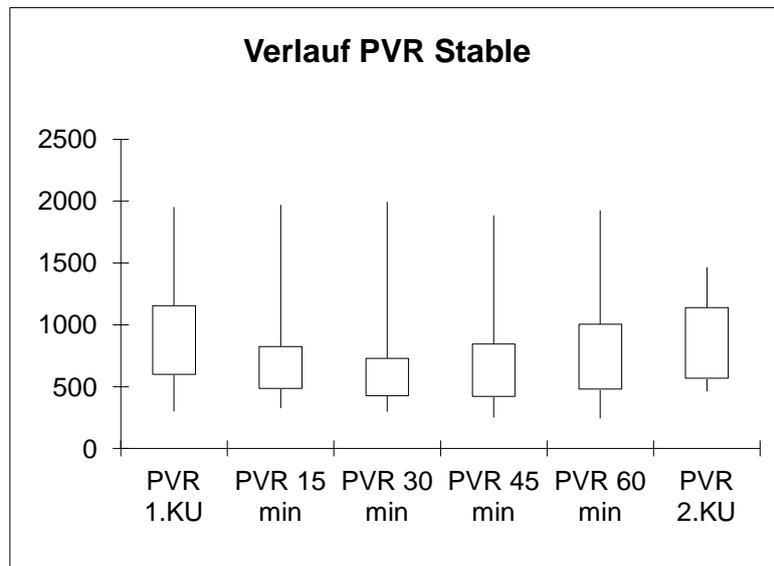
1083. Nach 45 Minuten bei entsprechen 1. Quartil und 3. Quartil dem kleinsten und größten Ausreißer mit 284 und 963. Nach einer Stunde kommt es auch hier zu einem generellen Anstieg von 421 und 1001 (1./3. Quartil) mit den maximalen Ausreißern 236 (Minimum) und 1079 (Maximum). Im Verlauf nach einem Jahr sind folgende Werte festgestellt worden: Median 798, 1./3. Quartil 618/1362, Minimum 363, Maximum 1921.



(Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Widerstand (PVR); KU= Kontrolluntersuchung)

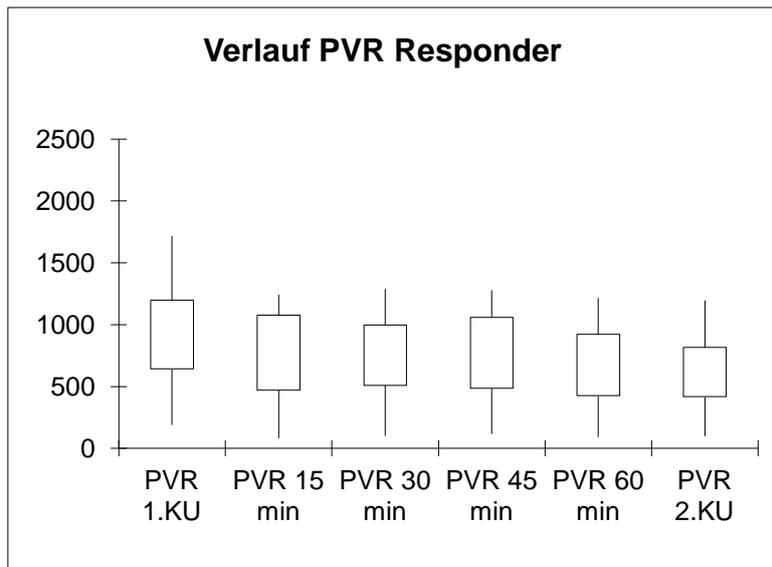
In der Stable-Gruppe (immer n=11) zeigt sich ein anderes hämodynamisches Bild bezüglich des Lungengefäßwiderstandes. Die Basisdaten sind hier ein Median von 869. Die Hälfte der Patienten besitzt Werte zwischen 599 und 1153. Die maximalen Ausreißer sind 299 und 1951. Der PVR fällt nach 15 Minuten insgesamt ab und nimmt dabei Werte von 600 (Median), 485/824 (1./3. Quartil) und 327/1970 (Minimum/Maximum) an. Der PVR-Wert in dieser Gruppe nach 30 Minuten ist 548 (Median), bei den Quartilen 373 und 1049 und bei den Ausreißern 298 und 1992. Nach 45 Minuten steigt das 3.Quartil auf einen Wert von 845. Alle anderen Werte sind nahezu konstant: Median 539, 1. Quartil 422, 250/1884 (Minimum/Maximum). Nach einer Stunde Beobachtungszeit steigen schließlich auch die restlichen Werte bis auf den Median (537) mit 481/1005 (Quartile), 244/1926 (Ausreißer) an. Das

Longterm-outcome liegt bei 669 (Median), 568/ 1140 (Quartile) mit den Ausreißern 463 und 1464.



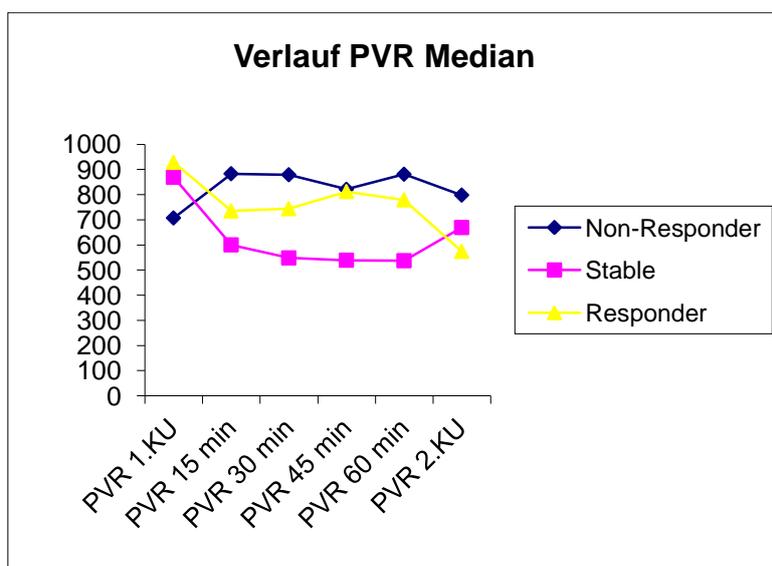
**(Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Widerstand (PVR); KU= Kontrolluntersuchung)**

Die Gruppe der Responder (n=16) zeigt das höchste Ausgangsniveau mit einem PVR von 928 (Median), 644/1197 (Quartile) und den Maximalwerten 188/1717. Hierbei sinkt der Median nach 15 Minuten auf 735 bzw. 471/ 1077 bei den Quartilen und 83/1243 bei den Maximalwerten. Bis auf das 3. Quartil (998) steigen die PVR-Werte insgesamt an: Median 744, 1. Quartil 508, Maximalwerte 102/1289. Nach 45 Minuten (n=14) steigen wiederum alle Werte bis auf das 1.Quartil (485) mit dem Median 811, 1058 (1. Quartil) und dem Maximalwerten (118/1278). Ein genereller Abfall erfolgt nach 60 Minuten (n=16): Median 780; Quartile 427 und 921, Maximalwerte 90 und 1216. Die Kontrolluntersuchung nach einem Jahr liefert folgende Ergebnisse (n=21): Median 574, Quartile 418/815, Extremwerte 100 und 1464.



(Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Widerstand (PVR); KU= Kontrolluntersuchung)

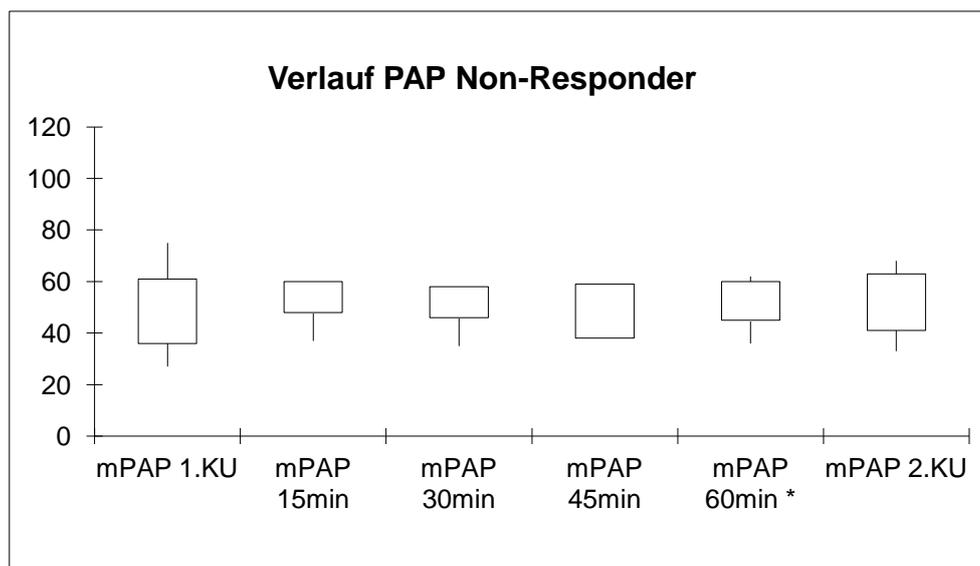
Ingesamt haben sich 11 Patienten im Sinne einer Lungengefäßwiderstandserhöhung von mehr als 9% verschlechtert. Davon kommen 9 Patienten aus der Gruppe der Non-Responder und 2 aus der Stable-Gruppe. 6 Patienten sind stabil geblieben, allesamt aus der Stable-Gruppe. Eine Verbesserung, also einen Abfall des PVR-Wertes um mehr als 9% erreichten insgesamt 25 Patienten. 18 davon Responder, 3 Non-Responder und 4 aus der Stable-Gruppe. Abschließend noch mal graphisch die Verteilung der Mediane:



(Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den pulmonalarteriellen Widerstand (PVR); KU= Kontrolluntersuchung)

## 12.6. Verlauf Mittlerer Pulmonal-arterieller Druck (mPAP)

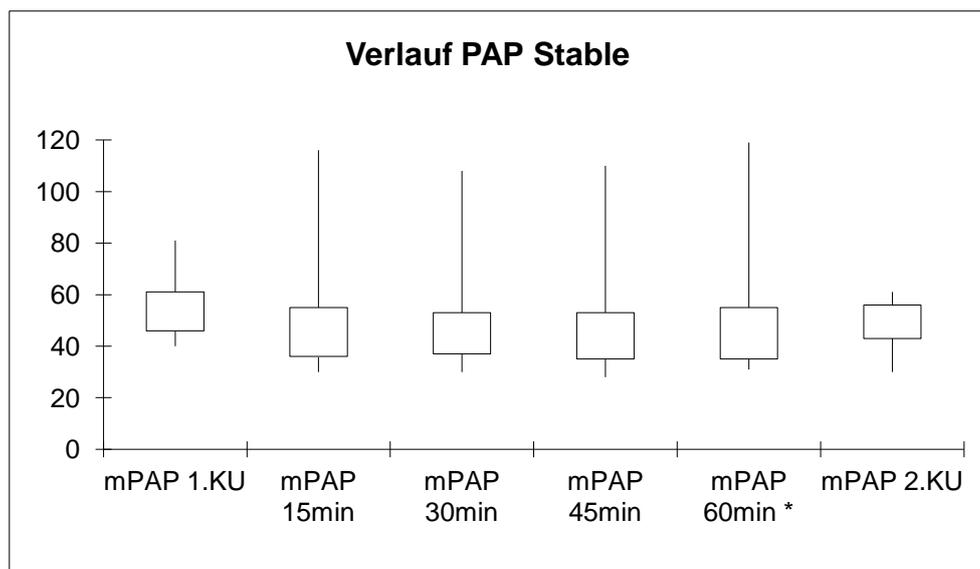
Bei den Non-Respondern zu Beginn der Sildenafil-Monotherapie kann ein mPAP im Median von 57 ermittelt werden. Dabei liegt die Hälfte der Patienten im Bereich von 41 und 60, wobei Extremwerte von 28 und 80 vorhanden sind. Nach 15min Beobachtungszeit liegt der Median bei 59, die Quartile bei 47,5 und 60, die Extremwerte bei 37 und ebenfalls 60. Nach weiteren 15 Minuten (mPAP 30 min) liegt ein Median von 57 vor, die Quartile liegen bei 46 und 57,5 und Maximalwerten von 35 und 58. Nach 45-minütiger Beobachtungszeit wird in diesem Kollektiv ein Median von 58 ermittelt, die Quartile liegen bei 38 und 59, die identisch mit den Maximalwerten sind. Die letzte Messreihe nach einer Stunde zeigt einen mPAP im Median von 55,5, ein 1.Quartil von 45, ein 3.Quartil von 59,5, sowie Extremwerte von 36 bzw. 62 im Mini- bzw. Maximum. Das Outcome nach einem Jahr zeigt einen Median von 50, Quartile von 41 bzw. 63 und Extremwerten von 33 und ebenfalls 68.



(Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)

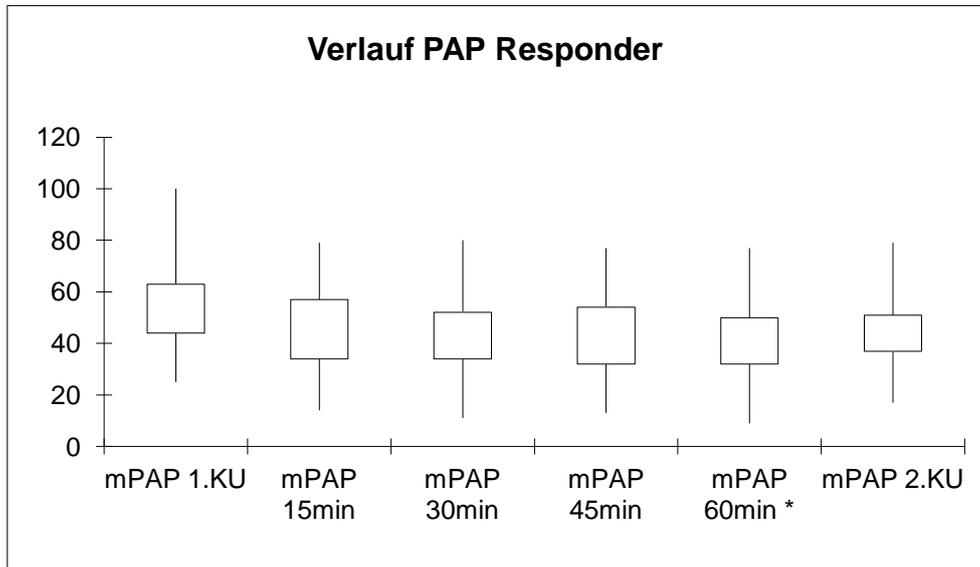
In der Stable-Gruppe liegt der mPAP-Median bei 51 zu Beginn der Monotherapie. Das 1. und 3.Quartil liegen bei 46 bzw.61, die Extremwerte bei 40 und 81. Nach 15 min erfolgt insgesamt ein Abfall der Werte, im Median auf 43, bei den Quartilen auf

34 bzw. 55. Die Extremwerte liegen hier bei 30 und 116. Die Ergebnisse nach einer halben Stunde Beobachtungszeit (mPAP 30min) sind: Median 43, Quartile 37/53, Extremwerte 30 und 108. Nach 45-minütiger Beobachtung liegt der Median ebenfalls bei 43, bei Quartilwerten von 35 und 53 und den Maximalwerten 28 und 110. Schließlich liefert die Messung nach einer Stunde einen mPAP-Median von 44, Quartilwerte von 35 und 55, mit den Maximalwerten 31 und 119. Das Outcome nach einem Jahr liegt im Median bei 51, den Quartilen 43 und 56 und den Maximalwerten 30 und 61.



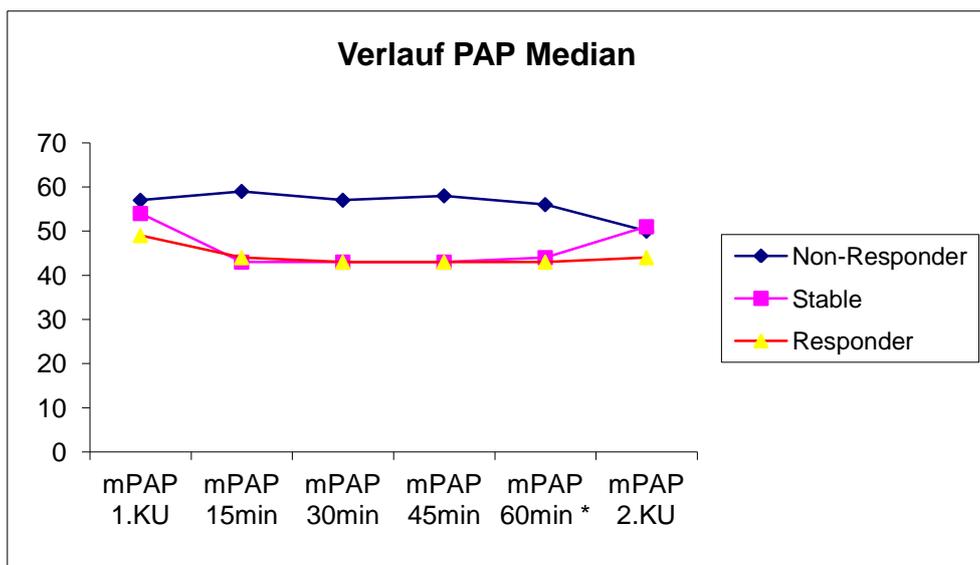
**(Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)**

Ein Baseline mPAP-Median von 49 mit den Quartilen 44 und 63 und den Extremwerten 25 bzw. 100 ist in der Gruppe der Responder als Ausgangspunkt gegeben. Darauf folgt ein Median von 44,5, Quartile von 34 bis 57 und die Extremwerte 14/79 nach 15min. Nach weiteren 15 min (mPAP 45min) liegt der Median bei 43, 50% des Kollektivs liegt zwischen 34,5 und 51,5, die Maximalwerte bei 11 und 80. Der mPAP-Median nach 45 min beträgt 42,5, die Quartilgrenzen (1./3.) bei 32 und 54, die Maximalwerte bei 13 und 77. Die letzte Messreihe nach einer Stunde enthält einen Median von 42,5, die Quartile 31,5 und 50, und die Extremwerte 9 und 77. Das Outcome nach einem Jahr bei den Respondern ist bezogen auf den mPAP im Median 44, bei den Quartilen 37 und 51 mit Extremwerten von 17 und 79.



(Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)

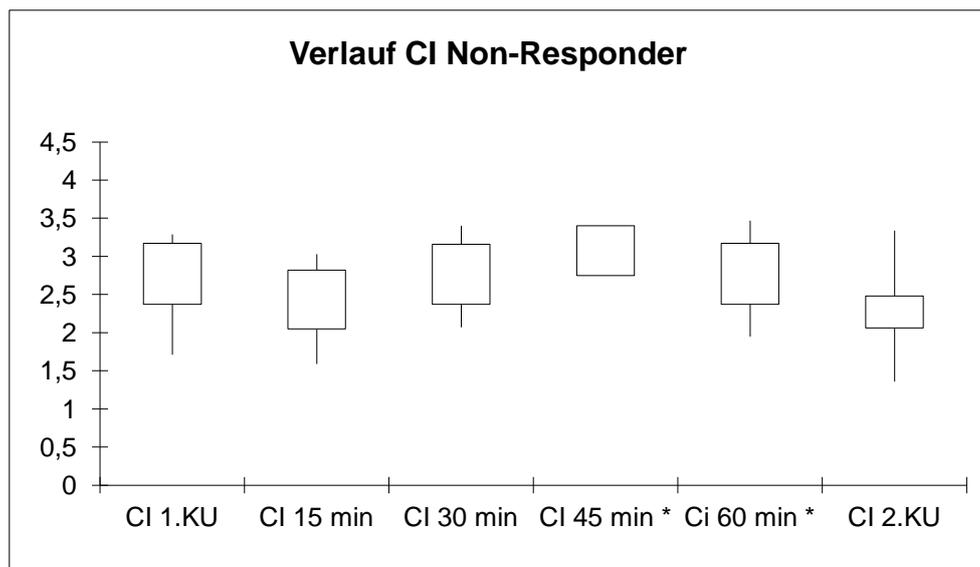
Hier auch wieder zum besseren Vergleich der Gruppen der Median des mPAPs aufgetragen gegen die Zeit:



(Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den pulmonalarteriellen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)

## 12.7. Verlauf Cardiac Index (CI)

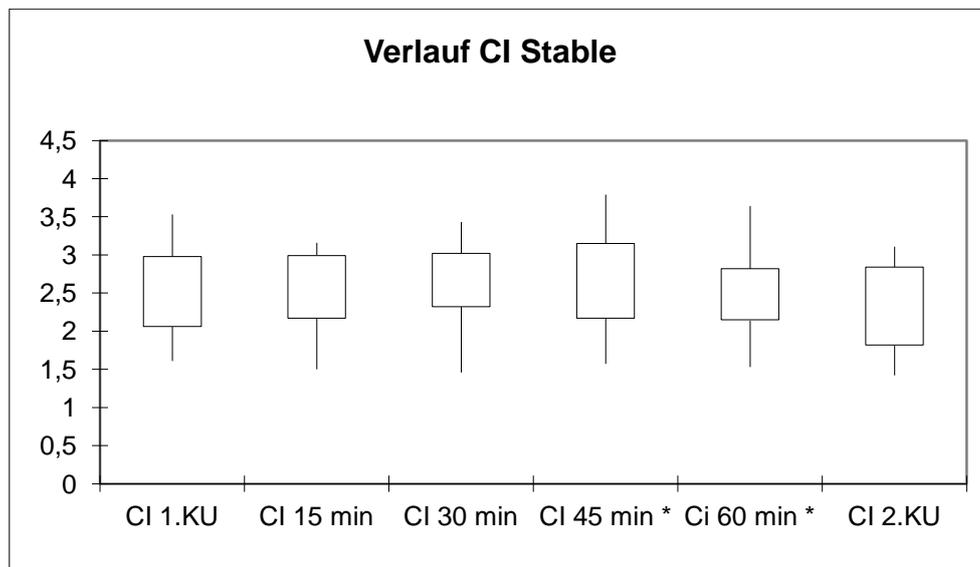
In der Basisuntersuchung (base1) wurde ein medianer Herzindex von 2,7 bei den Non-Respondern ermittelt, mit Werten zwischen 2,3 und 3,2 für das 1./3. Quartil und 1,6 und 3,3 für die Maximalwerte. Nach 15 Minuten lag der Median bei 2,5, die Quartile bei 1,8 und 2,8, die Maximalwerte bei 1,6 und 3,0. Eine Steigerung ist nach 30 Minuten in diesem Kollektiv zu beobachten mit Median 2,8, Quartile 2,4 und 3,2, Maximalwerte 2,1/3,4. Der Höchststand wird schließlich nach 45 Minuten erreicht mit einem Median von 2,8 und den Quartilen (gleich Maximalwerte) von 2,7 und 3,4. Nach einer Stunde bleibt der Median mit 2,8 konstant, lediglich die Quartile und Maximalwerte ändern sich: 2,4/3,2 bzw. 2,0/3,5. Der Basiswert der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr liefert folgende Ergebnisse: Median 2,1, 50% der Patienten liegen zwischen 2,1 und 2,5. Die Maximalwerte betragen 1,4 und 3,3.



(Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60  $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)

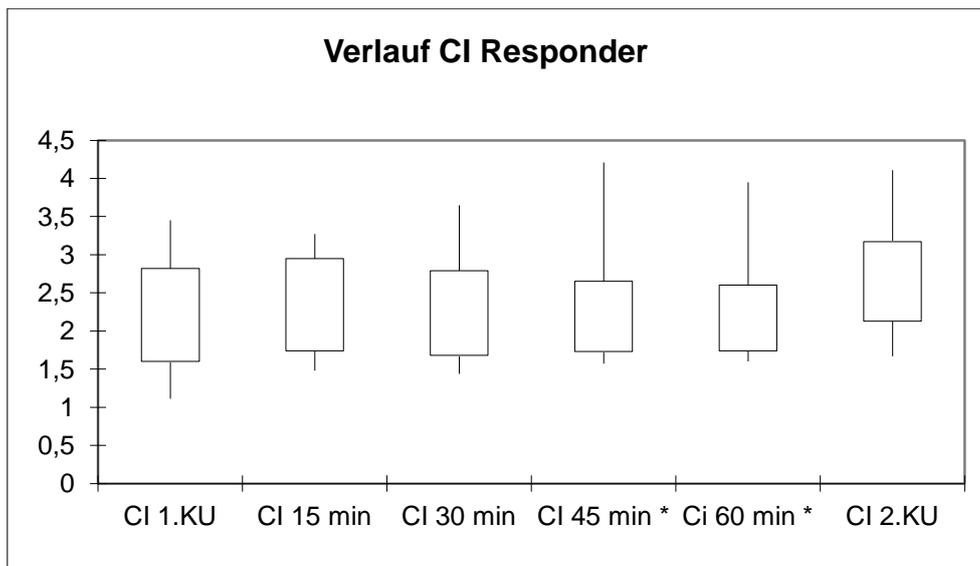
Im Kollektiv der Stable-Gruppe liegt der Median zu Beginn bei 2,5, die Quartile bei 2,1 und 3,0 mit den Maximalwerten 1,6 und 3,5. Im zeitlichen Verlauf ist der Median nur minimalen Schwankungen unterworfen: 2,2 (15min), 2,6 (30min), 2,8 (45min) und 2,6 (60min). Die Quartile stellen sich wie folgt dar: 2,2/3,0 (15min), 2,3/3,0 (30min),

2,2/3,1 (45min) und 2,2/2,8 (60min). Zuletzt seien noch die Maximalwerte erwähnt: 1,5/3,2 nach 15 Minuten, 1,5/3,4 nach 30 Minuten, 1,6/3,8 nach 45 Minuten und schließlich 1,5/3,6 nach einer Stunde. Nach einem Jahr follow-up beträgt der Median in dieser Gruppe 2,5, die Quartile betragen 1,8 und 2,8, die Maximalwerte liegen bei 1,4 bzw. 3,1.



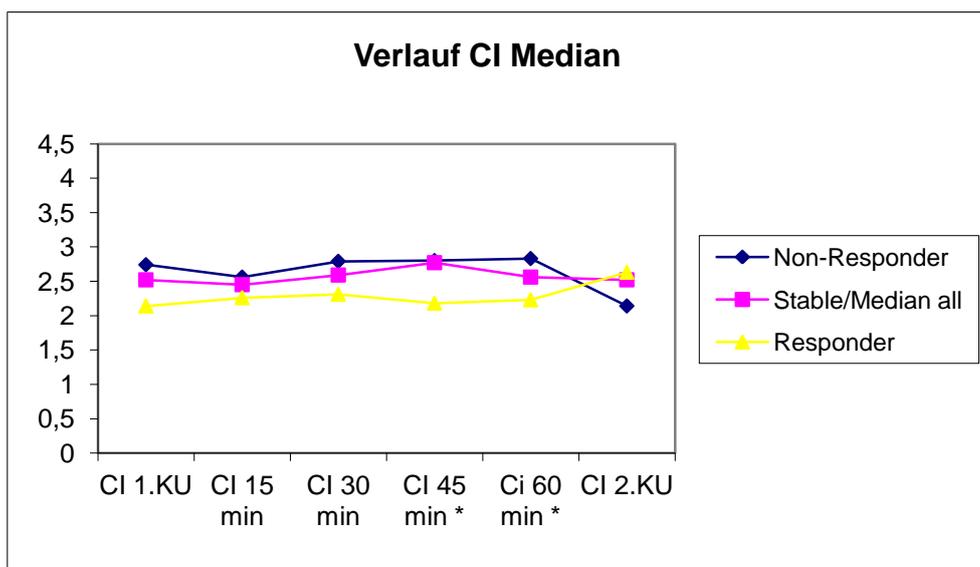
**(Abbildung 20: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60  $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)**

Die Gruppe der Responder zeigt das niedrigste Ausgangsniveau mit einem Median von 2,1, den Quartilen 1,6 und 2,8 und dem Maximalwerten 1,1 und 3,5. Gemäß Testungsprotokoll nach 15 min zeigt sich ein Herzindex von 2,3 im Median, ein 50%-Bereich von 1,7 bis 3,0 und den Extremwerten 1,5 und 3,3. Der Median nach 30 Minuten beträgt 2,3, die Quartile 1,7/2,8 und die Extremwerte 1,4/3,7. Nach weiteren 15 Minuten (CI 45 min) liegt der Median bei 2,2, die Quartile bei 1,7 bzw. 2,7 und die Maximalwerte bei 1,6 und 4,2. Nach einer Stunde Beobachtungszeit: 2,2 im Median, 1,7 bzw. 2,6 die Quartile und 1,6/4,0 bei den Extremwerten. Das Outcome im Herzindex der Responder nach einem Jahr sieht wie folgt aus: Median 2,6, Quartile 2,2/3,2 und die Extremwerte 1,7 und 4,1.



(Abbildung 21: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60  $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)

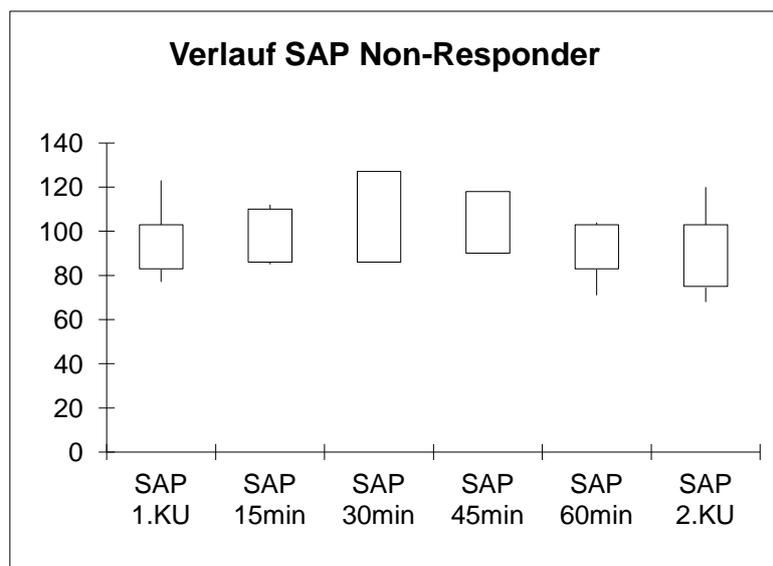
Nachfolgend für einen besseren Vergleich der einzelnen Gruppen ist der Median im Herzindex für die jeweilige Outcome-Gruppe gegen die Zeit dargestellt:



(Abbildung 22: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60  $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)

## 12. 8. Verlauf SAP

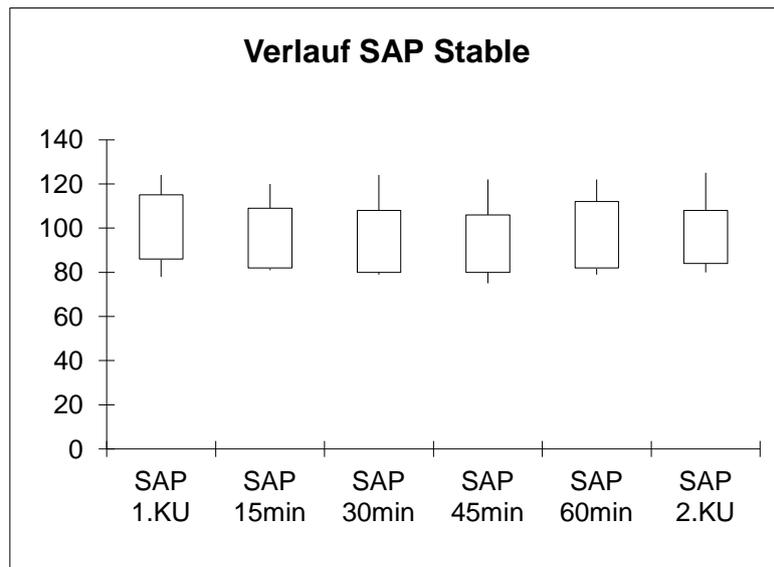
Die Basismessung bei den Non-Respondern zu Beginn der Sildenafiltherapie ergibt einen medianen SAP von 96, mit einem Intervall von 83 bis 103, indem die Hälfte dieses Kollektivs liegt. Der Minimalwert liegt bei 77, der Maximalwert bei 123. Nach 15min Beobachtungszeit fällt der Median auf 98, die Quartile liegen bei 86,5 und 110 und es werden Extremwerte von 85 bis 112 erreicht. Unter Sildenafil fällt der Median nach einer halben Stunde auf 94, mit den Quartil-Werten 83,5 und 103, bei Extremwerten von 80 und 105. Es erfolgt ein Anstieg des Median nach 45min auf 102. die Maximal- und Quartilwerte liegen identisch bei 91 bzw. 112. Nach einer Stunde Sildenafilwirkung lässt sich in diesem Kollektiv ein Median von 99,5, Quartile von 83,5 bis 103,5 und Extremwerte von 85 und 125 dokumentieren. Das Outcome nach einem Jahr beträgt im Median 82,5, 1.und 3.Quartil liegen bei 75 und 102,5, bei Extremwerten von 68 und 120.



(Abbildung 23: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektivs „Non-responder“ in Bezug auf den systemarteriellen Druck (SAP); KU= Kontrolluntersuchung)

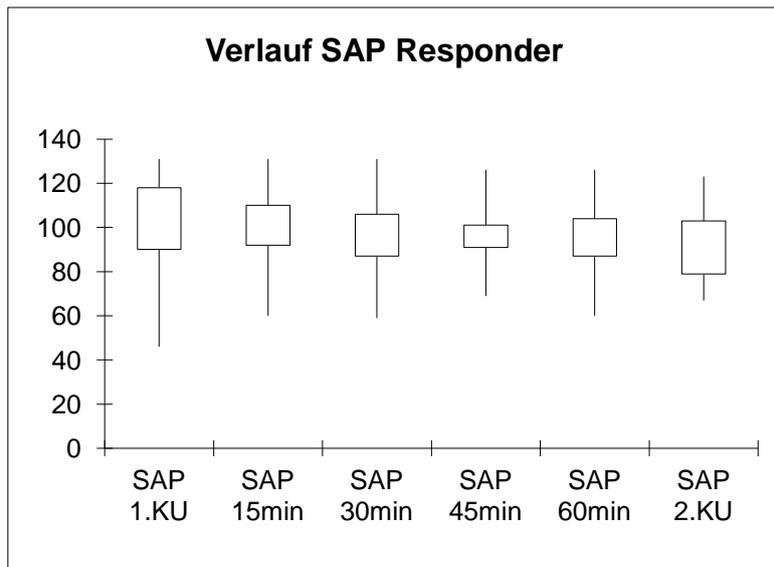
Die Stable-Gruppe besitzt anfangs einen Median von 92, 1. und 3. Quartil liegen bei 86 bzw. 115, und Extremwerten von 78 und 124. Nach 15min steigt der Median leicht auf 94 an und die Hälfte der Patienten bewegt sich zwischen einem SAP von 82 und 109 mit Maximalwerten von 81 und 120. Die Messung nach 30min ergibt einen Median von 87, Quartilen von 80 bzw. 108 und Extremwerten von 79 und 124. Nach

weiteren 15min hat die Stable-Gruppe einen Median von 82, die Quartilgrenzen liegen bei 80 bis 106, bei Maximalwerten von 75 und 122. Nach einer Stunde Beobachtungszeit liegt der Median bei 87, 1. und 3.Quartil liegen bei 82 und 112 bei Maximalwerten von 79 und 122. Das Outcome der Stable-Gruppe nach einem Jahr ergibt einen Median von 92, ein Intervall von 84 bis 108, indem 50% der Patienten liegen und Extremwerte von 80 und 125.



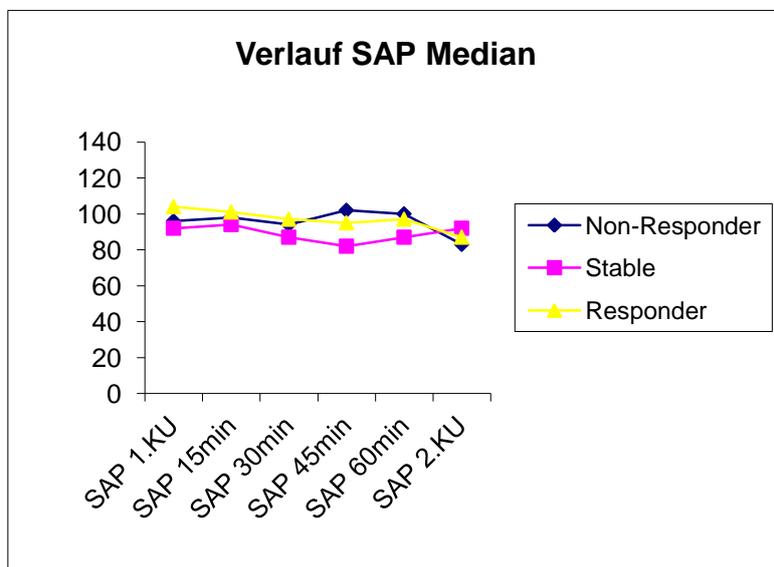
**(Abbildung 24: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den systemarteriellen Druck (SAP); KU= Kontrolluntersuchung)**

Die Gruppe der Responder zeigt einen anfänglichen SAP-Median von 104, einem 1. und 3. Quartil von 90 und 118, bei Maximalwerten von 46 und 131. Der Median fällt nach 15min Sildenafilgabe auf 101, die Quartilgrenzen liegen bei 92 und 110, bei Extremwerten von 60 und 131. Der 30min-SAP-Median beträgt 97, 1. und 3.Quartil liegen bei 86,5 und 105,5, die Maximalwerte liegen bei 59 und 131. nach weiteren 15min liegt der Median bei 95, die Hälfte der Patienten verteilt sich zwischen 91 und 112, die Extremwerte betragen 69 und 126. Die letzte Messreihe nach einer Stunde ergibt einen Median von 96,5, Quartile von 86,5 und 103,5, bei Maximalwerten von 60 und 126. Das Outcome der Responder nach einem Jahr zeigt einen Median von 87, Quartile von 79 und 103, bei Maximalwerten von 67 und 123.



(Abbildung 25: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den systemarteriellen Druck (SAP); KU= Kontrolluntersuchung)

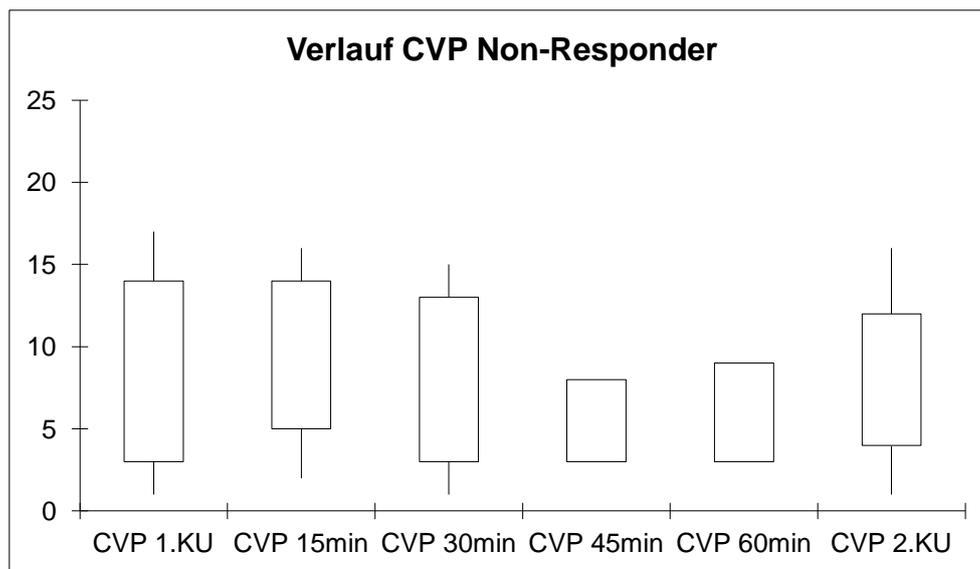
Letztlich noch ein Diagramm zu besseren Vergleich der Gruppen untereinander. Gezeigt ist hier der Median:



(Abbildung 26: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den systemarteriellen Druck (SAP); KU= Kontrolluntersuchung)

## 12.9. Verlauf CVP

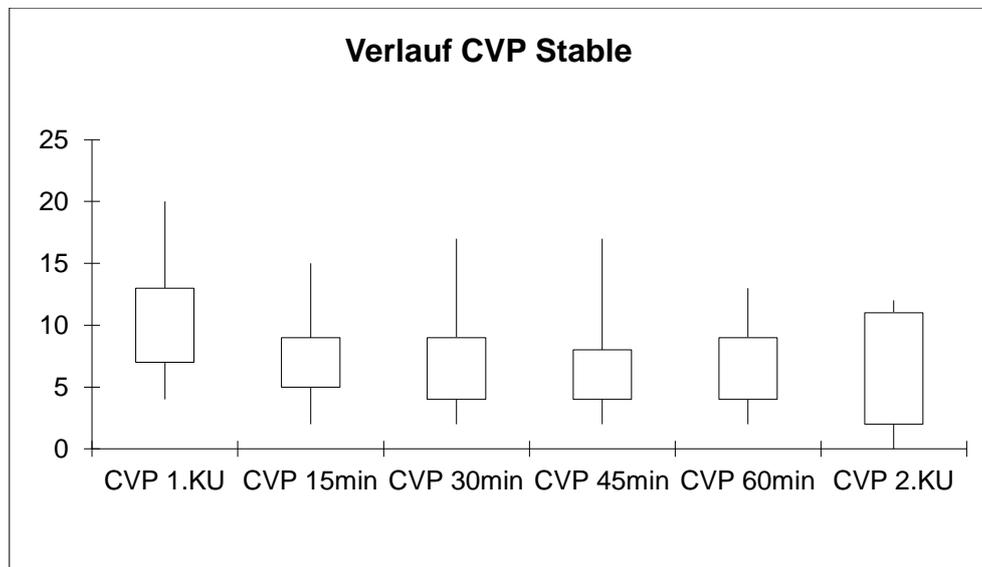
Der zentralvenöse Druck liegt in der Gruppe der Non-Responder zu Beginn der Sildenafil-Monotherapie im Median bei 7. Die Hälfte davon liegt im Bereich von 5 bis 8. Es werden Maximalwerte von 1 und 17 erreicht. Nach 15min Sildenafilgabe liegt der Median bei 6, die Quartile bei 5 und 14, mit Extremwerten von 2 und 16. Nach weiteren 15min wird ein Median von 6, Quartilgrenzen von 3 bzw. 13 und Extremwerte von 1 und 15 gemessen. Der CVP-Median nach 45min beträgt 6, 1. und 3. Quartil liegen bei 3,5 und 9,5, bei Maximalwerten von 2 und 12. Eine Stunde nach Sildenafilgabe liegt der Median bei 6, ein Intervall von 5 bis 13 beinhaltet die Hälfte der Patienten, bei Extremwerten von 2 und 13. Ein erneuter RH-Katheter nach einem Jahr ergibt einen Median von 8, Quartile von 4 und 12, bei Maximalwerten von 1 und 16.



**(Abbildung 27: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung)**

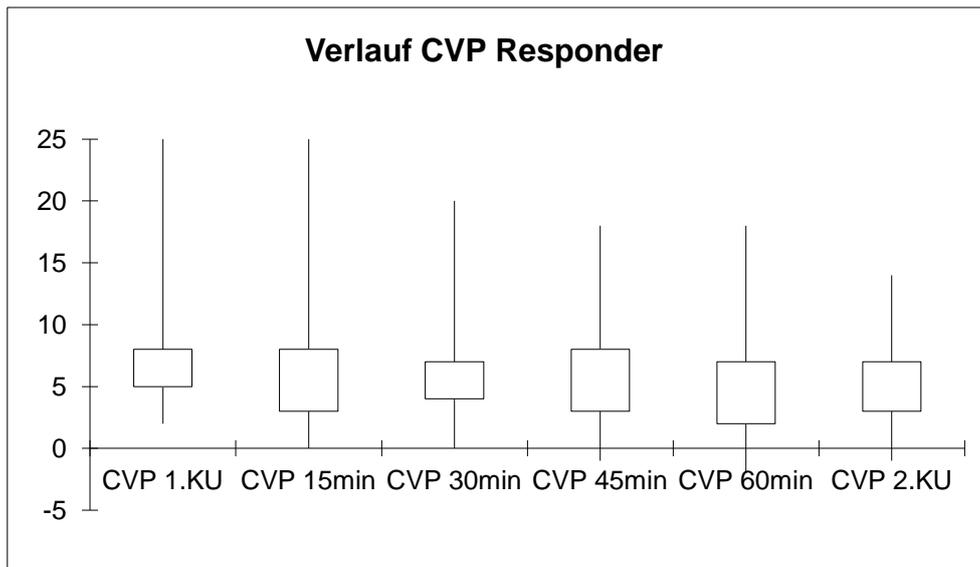
Der CVP-Median in der Stable-Gruppe hat zum Zeitpunkt des Therapiebeginns einen Wert von 9, bei einem Intervall von 7 bis 13, indem die Hälfte der Patienten liegt, und Extremwerten von 4 und 20. Nach 15min beträgt der Median hier 6, die Quartile 5 und 9 bei Maximalwerten von 2 und 15. 30min nach Sildenafilgabe liegt der Median bei 6, die Quartile bei 4 und 9, Maximalwerte bei 2 und 17. Die Werte sind nach

45min identisch bis auf das 3. Quartil, welches 9 beträgt. Nach einer Stunde hat sich ebenfalls nur das 3. Quartil (9) und der Maximalwert (jetzt 13) verändert. Das Outcome nach einem Jahr Sildenafiltherapie beträgt für den CVP im Median 7, 1. und 3. Quartil liegen bei 2 und 11. Die Maximalwerte sind 0 und 14.



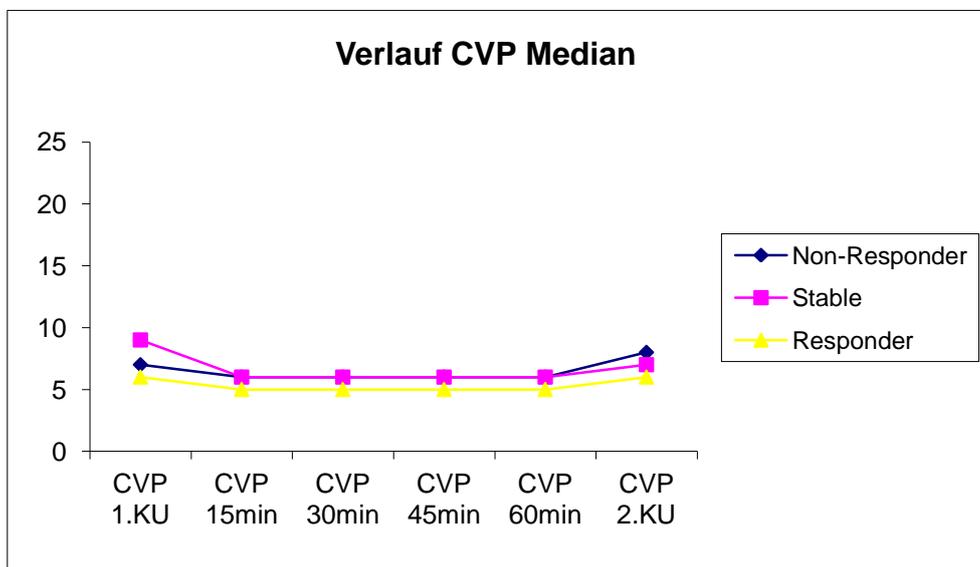
**(Abbildung 28: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgreicher Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung)**

Die Responder beginnen mit einem CVP-Median von 6, 1. und 3. Quartil liegen bei 5 und 8 mit Extremwerten von 2 und 25. Nach 15min Sildenafilgabe liegt der Median bei 5, die Quartile bei 3 und 7,5, die Maximalwerte bei 0 und 25. Die Messung nach einer halben Stunde ergibt einen Median von ebenfalls 5, die Quartile liegen bei 3,5 und 6,5, und die Maximalwerte bei 0 bzw. 20. Der 45min CVP-Median beträgt 5, 50% der Patienten befinden sich zwischen 3 und 8, bei Extremwerten von -1 und 18. Die Abschlussmessung nach einer Stunde ergibt einen Median von 5, Quartile von 2 und 7, bei Maximalwerten von -2 und 18. Das Outcome nach einem Jahr Therapie ergibt hier einen Median von 6, Quartile von 3 und 7, bei Maximalwerten von -1 und 14.



(Abbildung 29: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung)

Abschließend zum besseren Vergleich der einzelnen Gruppen der Median des CVPs gegen die Zeit aufgetragen:

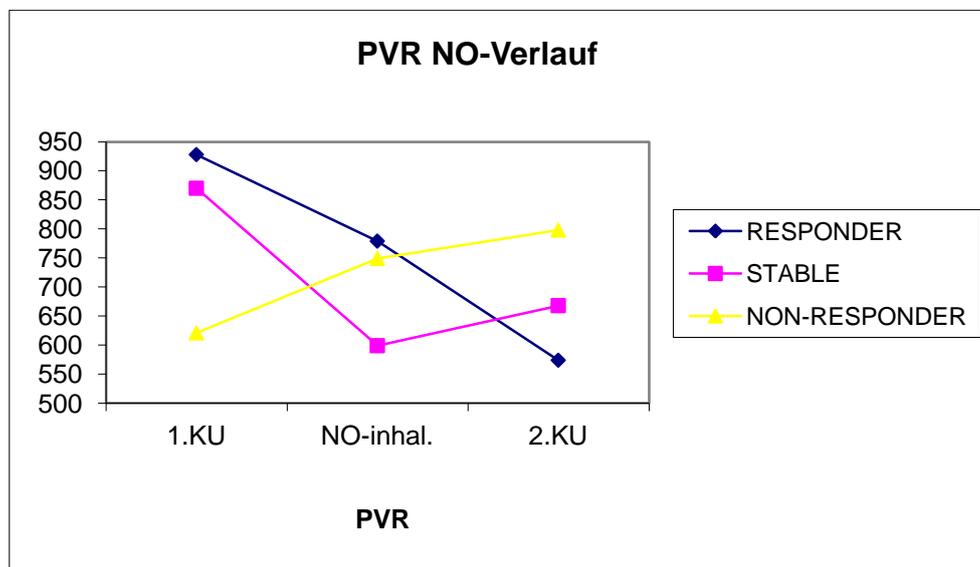


(Abbildung 30: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung)

### **13. NO-Verlauf**

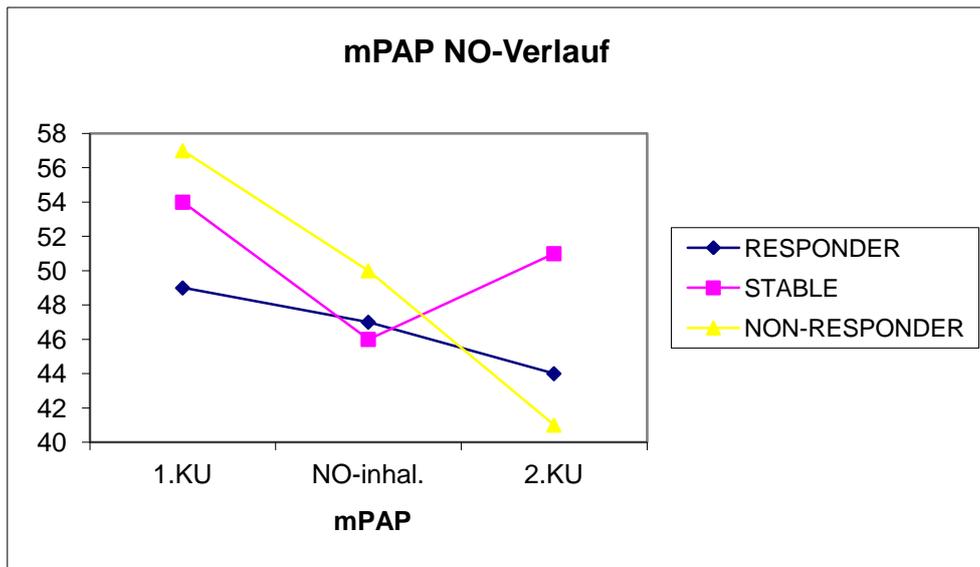
Es wurde ebenfalls die akute Ansprache auf inhalierbares Stickstoffmonoxid untersucht und mit dem Outcome nach einem Jahr Sildenafiltherapie verglichen.

Die Ausgangswerte bezüglich des PVR-Medians sind 928 bei den Respondern, 870 in der Stable-Gruppe und 621 bei den Non-Respondern. Während der Inhalation von NO fällt der pulmonale Widerstand bei den Respondern auf 779. Ein noch ausgeprägterer Abfall zeigt sich in der Stable-Gruppe (599), wohingegen es bei den Non-Respondern zu einer Zunahme auf 747 kam. Die Baseline-Messungen nach einem Jahr Sildenafil-Monotherapie beträgt 574 bei den Respondern, 668 bei der Stable-Gruppe und 798 bei den Non-Respondern.



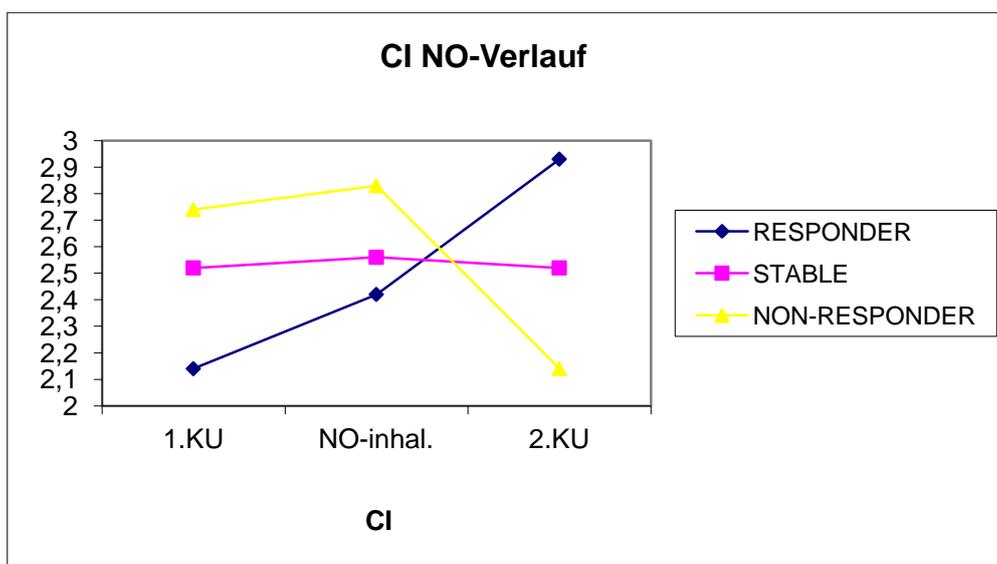
**(Abbildung 31: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach NO-Inhalation und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des gesamten Patientenkollektives in Bezug auf den pulmonalen Widerstand Druck (PVR); KU= Kontrolluntersuchung)**

Bezüglich des mPAPs mit Ausgangswerten von 49, 54 und 57 (Responder, Stable und Non-Responder) zeigt sich bei allen drei Gruppen ein Abfall im mPAP: 47, 46 und 50 sind hier die Medianwerte der Gruppen Responder, Stable und Non-Responder mit dem stärksten Abfall in der Stable-Gruppe. Die Basiswerte nach einem Jahr liegen im Median bei 44 in der Gruppe der Responder, 51 in der Stable-Gruppe und 41 bei den Non-Respondern.



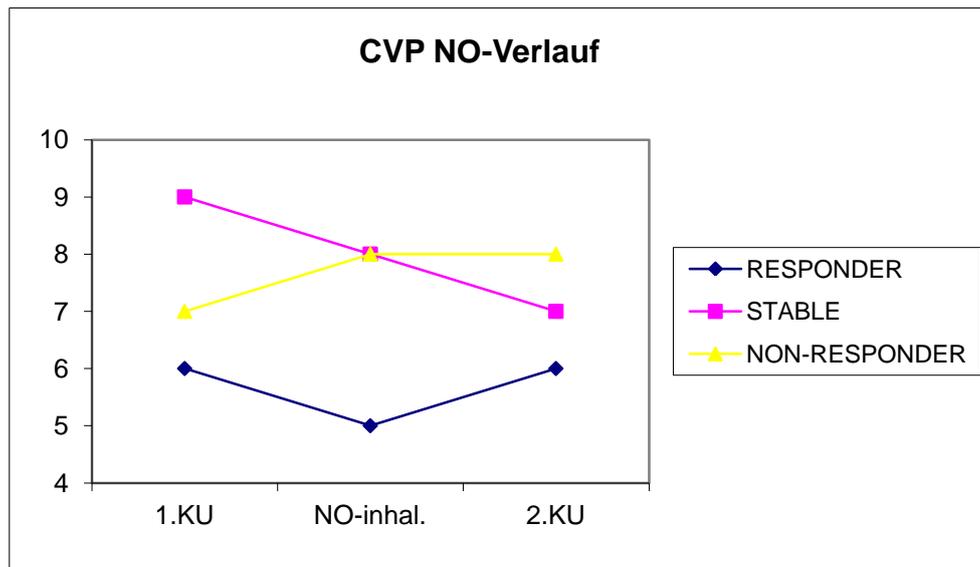
(Abbildung 32: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach NO-Inhalation und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des gesamten Patientenkollektives in Bezug auf den pulmonalen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung)

Die Ausgangswerte des Cardiac Index sind vor Therapiebeginn mit Sildenafil 2,14 bei den Respondern, 2,52 in der Stable-Gruppe und 2,74 bei den Non-Respondern. Es zeigt sich Anstiege in allen drei Gruppen: Bei den Respondern auf 2,42, in der Stable-Gruppe auf 2,56 und bei den Non-Respondern auf 2,83. Das Outcome nach einem Jahr ist bei den Respondern im Median bei 2,93, in der Stable-Gruppe bei 2,52 und bei den Non-Respondern 2,14.



(Abbildung 33: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach NO-Inhalation und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des gesamten Patientenkollektives in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung)

Die CVP-Ausgangswerte liegen bei 6, 7 für Responder, Stable-Gruppe und Non-Responder. Während der Akuttestung mit NO bei 5 (Responder) und 8 (Stable und Non-Responder). Zum Zeitpunkt Base 2 liegen die Werte bei 6, 7 und 8 in bekannter Reihenfolge.



(Abbildung 34: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach NO-Inhalation und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des gesamten Patientenkollektives in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung)

Zuletzt wurde der mSAP untersucht. Bei Ausgangswerten von 104, 92 und 96 veränderten sich die Werte unter NO-Inhalation auf 97, 100 und 94 bei den Respondern, Stable-Gruppe und Non-Respondern. Nach einem Jahr Sildenafil-Therapie werden hier folgende Werte gemessen: 87 für die Responder, 92 für die Stable-Gruppe und 83 für die Non-Responder.

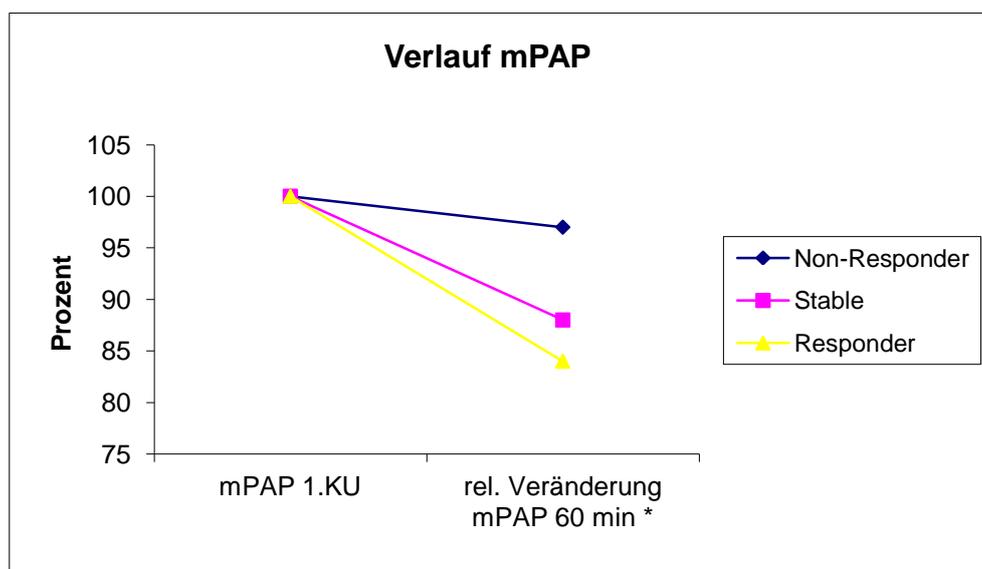
## **14. Ergebnisse Testanalyse**

Anhand des exakten Tests von Fisher (für die diskreten Variablen) bzw. des Kruskal–Wallis–H-Tests (für stetige Variablen) wird untersucht, ob sich die drei durch den Outcome definierten Gruppen bezüglich der jeweiligen Variablen unterscheiden. Ergebnis dieser Tests: Es konnte für

- die rel. Veränderung von PAP nach 60min,
- rel. Veränderung von CI nach 15min Sildenafil,
- CI 45Minuten nach Sildenafilgabe
- CI 60Minuten nach Sildenafilgabe

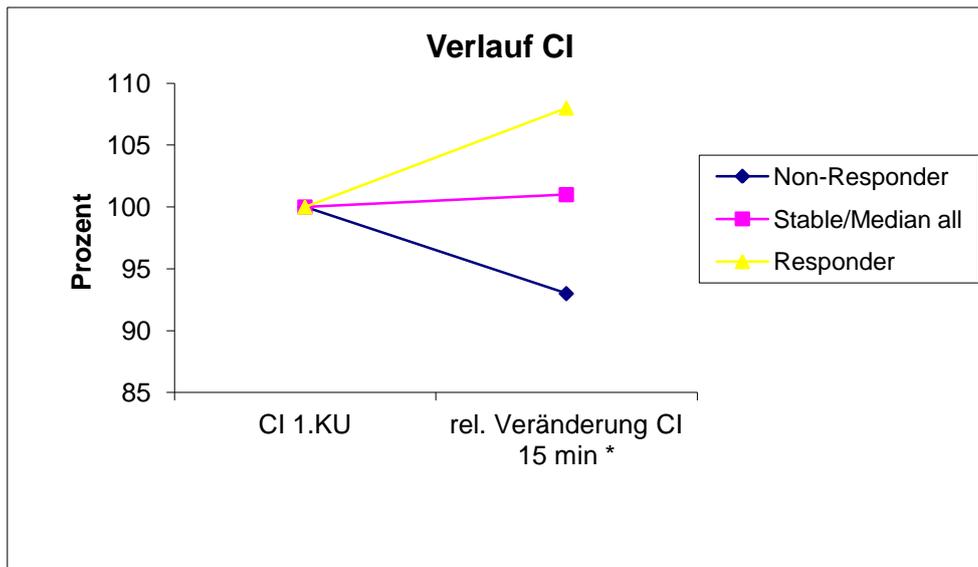
ein signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60  $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen gefunden werden.

Der pulmonal-arterielle Druck fiel hierbei um 2,6% im Vergleich zur Basisuntersuchung in der Gruppe der Non-Responder ab. In der Stable-Gruppe und in der Gruppe der Responder zeigte sich ein signifikant höherer Druckabfall um 12,5% bzw. 16%. Folgende Grafik soll dies verdeutlichen:



(Abbildung 35: Relativer Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) zu Beginn und nach 60Minuten post-Sildenafilgabe in Prozent; KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)

Der Herzindex (Ci) stieg 15 Minuten nach Sildenafil-Einnahme im Median auf 108% an im Vergleich zur Basisuntersuchung. Bei den Stable-Patienten stieg dieser lediglich um 1%, wohingegen bei den Non-Respondern ein signifikanter Abfall auf 93,3% zu verzeichnen war.



**Abbildung 36: Relativer Verlauf des Cardiac Index (CI) zu Beginn und nach 15 Minuten post-Sildenafilgabe in Prozent; KU= Kontrolluntersuchung; \*=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen)**

## **Diskussion:**

### 1. Hauptergebnisse

In der hier durchgeführten Arbeit bezüglich der Vorhersagbarkeit des Langzeitergebnisses einer Sildenafil Monotherapie bei Patienten mit Pulmonal arterieller Hypertonie konnte gezeigt werden, dass es unter einer Akuttestung mittels Rechtsherzkatheter mit Sildenafil die/der

- **rel. Veränderung vom mPAP nach 60min,**
- **rel. Veränderung vom CI nach 15min Sildenafil,**
- **CI 45Minuten nach Sildenafilgabe**
- **CI 60Minuten nach Sildenafilgabe**

signifikante Hinweise ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60  $p \leq 0,08$ ) auf den Krankheitsverlauf unter Sildenafil Monotherapie gibt.

Während des Rechtsherzkatheters wurden die standardmäßigen hämodynamischen Parameter gemessen, wie der mittlere pulmonalarterielle Druck, der mittlere systemarterielle Druck, der Cardiac Output, rechtsatrialer Druck, der pulmonale Wedge-Druck und gemischt-venöse Sauerstoffsättigung. Von diesen Werten wurde der Cardiac Index und der pulmonale Gefäßwiderstand berechnet.

Nach Erhebung der hämodynamischen Basiswerte erhielt jeder Patient eine Einzeldosis Sildenafil p.o. von 25 oder 50mg und die pharmako-dynamischen Parameter wurden für insgesamt 60 Minuten dokumentiert.

Die Akutansprache von oralem Sildenafil wurde im Bezug auf die Vorhersagekraft des Langzeitergebnisses nach einem Jahr Sildenafil-Monotherapie analysiert.

Um den Erfolg der Therapie zu evaluieren, mussten jeweils zu Beginn und auch am Ende des definierten Zeitintervalls von einem Jahr, eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, eine klinische Untersuchung und ein Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt werden.

Alle Patienten wurden anschließend in eine von drei Gruppen eingeteilt. Lag ein stabiles Krankheitsgeschehen vor, so kam der Patient in die Gruppe „Stable“. Kam es im Laufe der Therapie zu einer Verbesserung, so wurde der Patient der Gruppe „Responder“ zugeordnet, bei Verschlechterung der Gruppe „Nonresponder“.

Entscheidend für die Gruppeneinteilung waren folgende drei Parameter: PVR, 6-MWT und NYHA-Klasse. Dabei wurde zunächst für jeden einzelnen Parameter definiert, ob eine Verbesserung/Verschlechterung oder Stabilisierung vorlag. In einem zweiten Schritt wurden dann alle drei Parameter zusammenfassend betrachtet, um letztendlich entscheiden zu können, ob von einem stabilen, verbesserten oder verschlechterten Krankheitsgeschehen auszugehen war.

Bei der isolierten Betrachtung des PVR-Wertes wurde ein Abfall von mehr als 9 Prozent, im Vergleich zur Erstuntersuchung, als Verbesserung definiert. Eine Schwankung zwischen plus/minus 9 Prozent wurde als stabil, eine Zunahme von mehr als 9 Prozent als eine Verschlechterung gewertet.

Im Sechs-Minuten-Gehtest wurde eine Steigerung von mehr als 5 Prozent als Erfolg im Sinne einer Verbesserung definiert und dementsprechend ein Abfall von mehr als 5 Prozent als Verschlechterung. Stabil wurde analog die Schwankung zwischen plus/minus 5 Prozent im Vergleich zum Vorwert definiert.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (Responder, Stable, Non-Responder) wurde bei einigen hämodynamischen Parametern entdeckt. Die

- relative Veränderung im mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) nach 60 min und
- relative Veränderung im Cardiac index nach 15 min nach Sildenafil-Gabe erwies sich als statistisch signifikant. Zusätzlich hatte der
- absolute Cardiac Index nach 45 und 60 min nach Sildenafil-Gabe eine positive Vorhersagbarkeit der Langzeitansprache von Sildenafil.

Der mPAP nach 60 Minuten nach Sildenafil-Gabe fiel nach einem Jahr um 2,6% im Vergleich zur Basismessung in der Non-Responder-Gruppe. Patienten, die sich in der Stable- bzw. Respondergruppe befanden hatten einen signifikanten Abfall von 12,5% bzw. 16% nach einem Jahr Sildenafil-Monotherapie.

Der Cardiac Index 15 Minuten nach Sildenafil-Gabe verbesserte sich in der Gruppe der Responder im Mittel auf 108% im Vergleich zur Basismessung (100%). Die Stable-Gruppe hielt ihren Cardiac Index auf 101% im Bezug auf die Basiswerte nach 15 min nach Sildenafilgabe und bei den Non-Respondern fiel er auf 93,3%.

Nach der Ermittlung des Sechs-Minuten Gehtests, der Zuordnung der funktionellen NYHA-Klasse und der hämodynamischen Messung mittels Rechtsherzkatheter zur Einschätzung der Prognose, Sicherheit und Erfolgsaussicht der vorgeschlagenen Therapie, sollte gemäß dem Therapiealgorithmus von Dana Point die Initiation einer Langzeittherapie folgen.

Gerade in Bezug auf die Prognose der pulmonalarteriellen Hypertonie konnte in der jüngsten Vergangenheit eine Reihe von klinischen, laborchemischen und hämodynamischen Parametern unter Studienbedingungen detektiert werden.

So wurde in einer randomisiert, kontrollierten Studie mit 81 IPAH-Patienten und chronischer Epoprostenol-Therapie der Sechs-Minuten-Gehtest als primäre Ergebnis-messgröße deklariert (98). Es zeigten sich höhere Absolutwerte bei den Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen. Der Sechs-Minuten-Gehtest ist daher ein unabhängiger Prognoseparameter. Ferner konnte Miyamoto et al. bei 43 Patienten mit IPAH zeigen, dass eine Gehstrecke von weniger als 332 Metern mit signifikant niedrigeren Überlebensrate korrelierte (84). Sitbon et al. brachte in seiner Studie eine Gehstrecke von weniger als 250 Metern in Verbindung mit einem schlechtem Langzeitresultat (87). Zusammenfassend haben viele wichtige Studien den Sechs-Minuten-Gehtest als primäre Ergebnismessgröße gebraucht (110) (111) (94) (112) (105) (113) (102) (97). In der vorliegenden Arbeit wurde dieser zur Einteilung der Erfolgsgruppen als relative Größe (+/- 5%) berücksichtigt.

Des Weiteren ist die funktionelle NYHA-Klasse als unabhängiger Prognoseparameter zu nennen.

Ohne Therapie beträgt das mediane Überleben bei Patienten mit idiopathischer PAH in den funktionellen Klassen I und II fast 6 Jahre, in der funktionellen Klasse III ca. 2,5 Jahre und in der funktionellen NYHA-Klasse IV 6 Monate (79). Laut einer Studie in welcher 91 PAH-Patienten mit Epoprostenol therapiert wurden zeigte, dass das Überleben in der funktionellen NYHA-Klasse IV signifikant niedriger war als in den funktionellen Klassen I, II und III (80). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Sitbon et al. mit 178 IPAH-Patienten welche ebenfalls mit Epoprostenol behandelt wurden (87). Hier ist noch zu erwähnen, dass die Persistenz in der NYHA-Klasse III oder IV nach 3 Monaten ebenfalls mit einer schlechten Prognose korreliert. Die

funktionelle NYHA-Klassifikation wurde in dieser Arbeit ebenfalls als Erfolgskriterium der durchgeführten Sildenafil-Monotherapie verwendet.

Laborchemisch konnte bislang gezeigt werden, dass das BNP (brain natriuretic peptide) - ursprünglich zum Nachweis einer Herzinsuffizienz - oder auch NT-proBNP als sogenannte Biomarker eine Prädiktive Aussagekraft in Bezug auf die Pulmonalarterielle Hypertonie besitzt.

In einer Studie mit 60 IPAH-Patienten konnte gezeigt werden, dass Plasma-BNP-Werte  $\leq 150$  pg/ml mit einer signifikant höheren Überlebensrate korrelieren. BNP wurde somit als unabhängiger Prädiktor für Mortalität angesehen (86). Ferner konnte gezeigt werden, dass NT-proBNP-Spiegel mit dem 6-Minuten-Gehtest, Cardiac Index, PVR und dem rechtsatrialen Druck im Zusammenhang steht. Eine andere Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass NT-proBNP-Spiegel mit mPAP und PVR und invers mit dem 6 MWT korrelieren (114).

Die Vorhersagbarkeit einer Epoprostenoltherapie mittels BNP-Spiegeln wurde ebenfalls untersucht (115). Ein Abfall der BNP-Spiegel von  $\geq 50\%$  in den ersten 3 Monaten einer Epoprostenoltherapie zeigte eine Vorhersagbarkeit im Sinne einer signifikant höheren Überlebensrate.

Die erste Studie mit IPAH-Patienten, bei denen eine Echokardiografie durchgeführt wurde, zeigte, dass der Schweregrad eines Perikardergusses eine prädiktive Aussagekraft in Bezug auf das Überleben besitzt (116). Ferner zeigte Hinderliter et al., dass die Größe des Perikardergusses mit der Rechtsherzdilatation und erhöhtem Todesrisiko nach einem Jahr korrelierte (117) bzw. (98). Weitere Studien zeigten, dass nicht nur der Perikarderguss, sondern auch der RA area index (118) und der RV index (119) einen prognostischen Wert besitzen.

Jüngere echokardiografische Parameter, wie zum Beispiel die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion weisen ebenfalls auf eine Vorhersagbarkeit der Überlebenszeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie hin (120) (121) (122).

Das nationale US-Gesundheitsinstitut vermutet, dass eine erhöhter pulmonaler Widerstand (PAP), ein erhöhter rechtsatrialer Widerstand (RAP) und ein erniedrigter

Cardiac Index (CI) mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit PAH einhergeht (79).

Eine Studie mit 61 IPAH-Patienten belegt, dass ein erhöhter mittlerer RAP, ein erniedrigter Cardiac Index und eine gemischt-venöse Sauerstoffsättigung eine positive Vorhersagbarkeit bezüglich Überleben hat (123). Viele andere Studien evaluierten die Vorhersagbarkeit der Überlebensrate anhand hämodynamischer Parameter (124) (125) (126) (127). Bis auf eine Ausnahme (124) scheint ein niedriger Cardiac Output (CO) bzw. Cardiac Index eine prädiktive Aussagekraft zu haben.

Der prognostische Wert von Basismessungen zu Beginn einer Therapie mittels Rechtsherzkatheter wurde für Epoprostenol anhand von zwei Studien belegt. Laut Sitbon et al. (87) haben ein niedriger mPAP und ein erhöhter mRAP prognostische Auswirkungen. Nach Mc Laughlin et al. (128) hat nur der mittlere mRAP eine prädiktive Aussagekraft in Bezug auf Überleben.

Die Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) ist durch einen fortschreitenden Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und des Lungengefäßwiderstandes charakterisiert. Dies kann zu Rechtsherzversagen mit Todesfolge, insbesondere bei Patienten der New York Heart Association (NYHA) Klassen III und IV, führen (79).

Vor Beginn einer medikamentösen Langzeittherapie erfolgt zunächst eine Vasoreaktivitätstestung mittels Rechtsherzkatheter zur Prognoseabschätzung, um die Sicherheit einer beabsichtigten Therapie einschätzen zu können und letztendlich um eine Orientierungshilfe für zukünftige Therapiekonzepte zu haben.

Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) wird zurzeit als der Goldstandard für die Beurteilung von Patienten mit PAH erachtet. Stickstoffmonoxid (NO) wird durch NO-Synthetasen ständig in der Lunge produziert (129). Die Hauptquellen der NO-Produktion in der Lunge sind hierbei das Gefäßendothel und das Epithel der Luftwege (130). Die lokale NO-Produktion reguliert die pulmonale Durchblutung abhängig von der alveolären Ventilation um eine optimale Ventilations/Perfusions-Verteilung zu gewährleisten.

NO bewirkt eine Vasodilatation durch eine Hochregulierung seines second messengers cGMP, welcher durch Phosphodiesterasen gespalten wird (7). Phosphodiesterasen besitzen verschiedene Isoformen, und für den Abbau von cGMP in der Lunge ist insbesondere die Phosphodiesterase 5 verantwortlich. PDE-5

Inhibitoren hingegen bewirken eine pulmonale Vasodilatation durch Verbleib erhöhter und nachhaltiger cGMP-Level.

Ein gutes Ansprechen auf iNO prognostiziert ein Ansprechen von konventionellen Vasodilatoren, wie z.B. Calcium-Kanal-Blockern, und identifiziert zusätzlich Patienten mit einer besseren Langzeitprognose (92).

Bis jetzt wurde nur für Calcium-Kanal-Blocker eine positive Vorhersagbarkeit durch akute Vasoreaktivitätstestungen vor einer Langzeitbehandlung bewiesen. Für alle anderen zugelassenen medikamentösen Therapien der Pulmonalen Hypertonie wurde bisher angenommen, dass, bezüglich der Langzeitwirkung des jeweiligen Medikamentes, keine Vorhersagbarkeit durch eine akute Vasoreaktivitätstestung existiert.

Aufgrund der Ähnlichkeiten des Sildenafil/NO-Signalweges nahmen wir an, dass eine starke Korrelation zwischen der positiven Vorhersagbarkeit einer akuten, pharmakologischen Vasoreaktivitätstestung mit iNO und Sildenafil bestehen würde.

Im Gegensatz zu dem was angenommen werden konnte, prognostiziert eine NO-Inhalation nicht den Verlauf einer Langzeittherapie mit Sildenafil. Der Abfall des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (mPAP) während der Akut-Testung korrelierte jedoch stark mit dem Langzeiterfolg einer Sildenafil-Monotherapie.

Überraschenderweise konnte trotz einer Nichtansprechbarkeit von iNO durch den Abfall des mPAP während der Sildenafil-Testung eine positive Vorhersagbarkeit von Sildenafil im Langzeitergebnis gezeigt werden.

Noch interessanter ist die Tatsache, dass andere Parameter der pulmonalen Hämodynamik (svO<sub>2</sub>, CI, PVR) ebenfalls keine Korrelation zeigten.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass nicht alle bislang bekannten Prädiktoren in dieser Arbeit berücksichtigt wurden. Interessant wäre in diesem Zusammenhang z.B. die Aussagekraft von dem Biomarker BNP nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie oder der echokardiographische Status der Patienten gewesen, um ein noch genaueres Bild über die Vorhersagbarkeit einer Sildenafil-Monotherapie bei Patienten mit pulmonalerarterieller Hypertonie abzuzeichnen.

Zusammengefasst stellt die vorliegende Arbeit jedoch einen attraktiven, klinischen Bezug im Umgang mit Patienten einer pulmonalerarteriellen Hypertonie her, welche für

eine Therapie mit Sildenafil in Frage kommen. Insbesondere die PAP-Messung, 60 Minuten nach Sildenafil-Einnahme als prognostischer Faktor einer Monotherapie, könnte wohlmöglich auch nichtinvasiv/echokardiographisch bestimmt werden. Dies muss zukünftig noch bestätigt werden.

## **Zusammenfassung/Abstract**

### **Vorhersagbarkeit des Langzeitergebnisses einer Sildenafiltherapie mittels hämodynamischer Akuttestung**

**Hintergrund:** Patienten mit schwerer arterieller Hypertonie (PAH) haben ein erhöhtes Risiko für Rechtsherz-Versagen mit Todesfolge. Während eine Akuttestung mittels Vasodilatoren eine positive Vorhersagbarkeit auf hochdosierte Kalziumkanalblocker besitzt, sind keine prädiktiven Vorhersageparameter für PAH-spezifische Medikamente (PDE5-Inhibitoren, ERA, Prostanoiden) bekannt.

**Hypothese:** Wir prüften die Hypothese, ob die akute Vaso-Reaktionsfähigkeit auf orales Sildenafil während Rechtsherz-Katheterisierung (RHC) eine Langzeitwirksamkeit vorhersagen kann.

**Methoden:** 45 PAH Patienten erhielten inhalatives Stickstoffmonoxid, gefolgt von oralem Sildenafil während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Anschließend erhielten sie eine Langzeittherapie mit oralem Sildenafil ( 75 – 150 mg/d ). Nach einem Jahr erfolgte erneut ein 6 Minuten Gehstest (6 MWT), eine Zuordnung zur funktionellen NYHA Klassifizierung und ein Rechtsherzkatheter.

**Ergebnisse:** Alle Probanden überlebten das folgende Jahr, 4 Patienten unterzogen sich nicht der Folge-RHC und wurden von der Analyse ausgeschlossen. Von den verbliebenen 41 Patienten sprachen 21 auf die Langzeittherapie gut an, 11 waren gleichbleibend, 9 waren Therapieversager. Der Unterschied der relativen Veränderung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks, 60 Minuten nach Sildenafilgabe, war während der Rechtsherzkatheteruntersuchung, innerhalb der drei Gruppen statistisch signifikant. Dies gilt auch für die relative Veränderung des Cardiac Index nach 15 Min. Sildenafil-Gabe. Außerdem hatte der absolute Cardiac-Index nach 45 und 60 min. nach Sildenafilgabe einen positiven Vorhersagewert in der Langzeitbeobachtung.

**Fazit:** Bei initialem Rechtsherzkatheter scheint eine positive Vorhersagbarkeit mittels Vasoreaktivitätstests mit oralem Sildenafil zur Langzeitbehandlung möglich.

## **Acute Hemodynamic Response to Oral Sildenafil Predicts Long Term Treatment Efficacy**

**Background:** Patients with severe pulmonary arterial hypertension (PAH) are at increased risk for right heart failure with substantial mortality. While acute vaso-responsiveness to vasodilators predicts a beneficial effect of high dose calcium channel blockers, no factor predicting therapeutic responsiveness to a PAH specific drug (PDE5i, ERA, prostanoids) is known.

**Hypothesis:** We tested the hypothesis that acute vaso-responsiveness to oral sildenafil during right heart catheterization (RHC) can predict long-term efficacy to the same drug.

**Methods:** 45 PAH patients received inhaled nitric oxide followed by oral sildenafil during RHC. Subsequently, they were put on long term therapy with oral sildenafil 75-150 mg/d. On one year follow up six minute walking test (6MWT), NYHA functional class, and repeat RHC were assessed.

**Results:** All subjects survived the one year period, 4 patients did not undergo the follow-up RHC and were excluded from analysis. Of the remaining 41 patients, 21 were responders to long-term therapy, 11 were stable, and 9 were non-responders. The relative change in mean pulmonary artery pressure 60 min after sildenafil administration during initial RHC was significantly different between the three groups. The same applies to the relative change for the cardiac index after 15 min Sildenafil administration. In addition, the absolute cardiac index after 45 and 60 minutes post sildenafil had a positive predictive value for long-term responsiveness.

**Conclusion:** Vasoreactivity testing with oral sildenafil at initial RHC may have predictive potential for long-term treatment efficacy on chronic sildenafil therapy.

## Literaturverzeichnis:

1. **Schmidt, H., Thews, G., Lang, F.** *Physiologie des Menschen*. Berlin : Springer Verlag, 2000. ISBN 3-540-66733-4.
2. **Hans-Joachim Schäfers, Werner Seeger (Hrsg.).** *Pulmonale Hypertonie*. Berlin : Blackwell Wissenschaftsverlag, 2001. ISBN 3-89412-483-0.
3. **Sheperd JT, Abboud FM, et al.** *Handbook of physiology, Section 2: The cardiovascular system. Vol III; Peripheral circulation and organ blood flow*. Bethesda : American Physiological Society, 1983.
4. **DM, Aviado.** *The lung circulation. Vols. 1 and 2*. New York : Pergamon, 1965.
5. **Shepherd JT, Vanhoutte PM.** *Veins and their control*. London : Saunders, 1975.
6. **Pearson PJ, Vanhoutte PM.** Vasodilator and vasoconstrictor substances produced by the endothelium. s.l. : Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1993. Bd. 122, 2-67.
7. **Zapol W, Rimar S, Gillis N, Marletta M, Boslaw C.** Nitric oxide and the lung. s.l. : Am J Respir Crit Care Med, 1994. Bd. 149, 1375-1380.
8. **Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF.** Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. Am J Pathol : s.n., 1994. Bd. 144, 275-285.
9. **Hyman AL, Kadowitz PJ.** Pulmonary vasodilator activity of prostacyclin in the cat. s.l. : Circ Res, 1979. Bd. 45, 404-409.
10. **Cargill RI, Lipworth BJ.** Pulmonary vasoreaxant activity of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in humans. s.l. : Thorax, 1995. Bd. 50, 183-5.
11. **Xu W, Koeck T, Lara AR, et al.** Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. s.l. : Proc Natl Acad Sci USA, 2007. Bd. 104, 1342-7.
12. **Christman BW, Mc Pherson CD, Newman JH, et al.** An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. s.l. : N Eng J Med, 1992. Bd. 327, 70-5.
13. **Ghofrani, Prof. Dr. Hossein-Ardeschir und Grimminger, Prof. Dr. Friedrich.** *Pulmonale Hypertonie: Neue Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren*. Bremen : Uni-Med, 2007. ISBN 978-3-389599-376-3.
14. **D'Alonzo, et al.** Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 1991, Bd. 115, 343-9.
15. **Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S.** An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. s.l. : Eur Respir J, 2007. Bd. 30, 104-109.
16. **Badesch, et al.** Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Suppl*, 2009, Bd. 54, S55-66.
17. **Kovacs, G und Olschewski, H.** Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects. *Eur Respir J*. 2009, E-pub ahead of print.
18. **Humbert, M, et al.** Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir*. 173, 2006, 1023-30.
19. **Bjornsson J, Edwards WD.** Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. s.l. : Mayo clin Proc, 1985. Bd. 60, 16-25.
20. **Masri FA, Xu W, Comhair SA, et al.** Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. s.l. : Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007. Bd. 293, L548-54.
21. **Taraseviciene-Stewart L, Kasahra Y, Alger L, et al.** Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. s.l. : FASEB, 2001. Bd. 15, 427-38.
22. **Giaid A, Yanagisawa M, et al.** Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. s.l. : N Eng J Med, 1993. Bd. 328, 1732-39.

23. **Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al.** High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. s.l. : Am J Resp Crit Care Med, 2006. Bd. 174, 590-8.
24. **Aldred MA, Vijayakrishnan J, James V, et al.** BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary hypertension. s.l. : Hum Mutat, 2006. Bd. 27, 212-3.
25. **Simonneau, et al.** Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *JACC*. Suppl, 2009, Bd. 54, June 30, 2009 S43-54.
26. **Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al.** Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. s.l. : Am J Respir Crit Care Med, 2006. Bd. 177, 1377-83.
27. **Chaourat A, Coulet F, Favre C, et al.** Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. s.l. : Thorax, 2004. Bd. 59, 446-8.
28. **Souza R, Humbert M, Sztrymf, B, et al.** Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. s.l. : Eur Respir J, 2008. Bd. 31, 343-8.
29. **Walker Am, Langleben D, Korelitz JJ, et al.** Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. s.l. : Am Heart J, 2006. Bd. 152, 521-6.
30. **Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al.** Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. s.l. : N Eng J Med, 2006. Bd. 354, 579-87.
31. **Chin KM, Channick RN, Rubin LJ.** Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? s.l. : Chest, 2006. Bd. 130, 1657-63.
32. **Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al.** Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. s.l. : Arthritis Rheum, 2005. Bd. 52, 3792-800.
33. **Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Q, Hara M, Kamatani N.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus; evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. s.l. : J Rheumatol, 2002. Bd. 29, 282-7.
34. **Burdet MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC.** Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. s.l. : Arthritis Rheum, 1999. Bd. 42, 899-909.
35. **V, Eisenmenger.** Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewand des Herzen. s.l. : Z Klin Med, 1897. Bd. 132, 131.
36. **P, Wood.** The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed shunt. s.l. : Br Med J, 1958. Bd. 2, 701-9.
37. **Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al.** Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. s.l. : Eur Resp J, 1998. Bd. 11, 1153-66.
38. **Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB et al.** Pulmonary-hepatic vascular disorders. s.l. : Eur Resp J, 2004. Bd. 24, 861-80.
39. **Kim KK, Factor SM.** Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. s.l. : Hum Pathol, 1987. Bd. 18, 1293-6.
40. **Metha NJ, Khan IA, Metha RN, Skepkowitz DA.** HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. s.l. : Chest, 2000. Bd. 118, 1133-41.
41. **Lapa M, Dias B, Jardim C, et al.** Cardio-pulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. s.l. : Circulation, 2009. Bd. 119, 1518-23.
42. **E, Chaves.** The pathology of the arterial pulmonary vasculature in Manson's schistosomiasis. s.l. : Chest, 1966. Bd. 50, 72-7.
43. **Castro O, Hoque M, Brown BD.** Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. s.l. : Blood, 2003. Bd. 101, 1257-61.

44. **Aessopos A, Stamatelos G, et al.** Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with  $\beta$ -thalassemia intermedia. s.l. : Chest, 1995. Bd. 107, 50-3.
45. **Smedema JP, Louw VJ.** Pulmonary arterial hypertension after splenectomy for hereditary spherocytosis. s.l. : Cardiovasc J Afr, 2007. Bd. 18, 84-9.
46. **Jais X, Till SJ, Cynober T, et al.** An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thrombo-embolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. s.l. : Hemoglobin, 2003. Bd. 27, 139-47.
47. **Stuard ID, Heusinkveld RS, Moos AJ.** Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in primary pulmonary hypertension. s.l. : N Eng J Med, 1972. Bd. 287, 869-70.
48. **Simonneau G, Galie N, Rubin, LJ, et al.** Clinical classification of pulmonary hypertension. s.l. : J Am Coll Cardiol, 2004. Bde. 43:5S-12S.
49. **Oudiz RJ.** Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. s.l. : Clin Chest Med, 2007. Bd. 28, 233-41.
50. **Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr., et al.** Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. s.l. : Ann Intern Med, 1992. Bd. 116, 888-95.
51. **Delgado JF, Conde E, Sanchez V, et al.** Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. s.l. : Eur J Heart Fail, 2005. Bd. 7, 1011-6.
52. **Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, et al.** Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. s.l. : Thorax, 1981. Bd. 36, 752-8.
53. **Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al.** Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. s.l. : Am J Respir Crit Care Med, 2005. Bd. 172, 189-94.
54. **Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ.** Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. s.l. : Chest, 1999. Bd. 115, 1321-8.
55. **Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al.** Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. s.l. : Eur Resp J, 2005. Bd. 26, 586-93.
56. **NH., Kim.** Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. s.l. : Proc Am Thorac Soc, 2006. Bd. 3, 584-8.
57. **Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. s.l. : Eur Resp J, 2004. Bd. 23, 637-48.
58. **Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al.** Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. s.l. : Ann Thorac Surg, 2003. Bd. 76, 1457-62.
59. **Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al.** Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. s.l. : Chest, 2008. Bd. 134, 229-36.
60. **Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al.** Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (BENEFIT). s.l. : J AM Coll Cardiol, 2008. Bd. 16, 2127-34.
61. **Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G.** Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. s.l. : Am Thorac soc, 2006. Bd. 3, 601-7.
62. **Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A.** Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. s.l. : Chest, 2001. Bd. 120, 801-8.
63. **AJ., Peacock.** Pulmonary hypertension after splenectomy: a consequence of loss of the splenic filter or is there something more? s.l. : Thorax, 2005. Bd. 60, 983-4.
64. **Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, et al.** Pulmonary haemodynamics at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. s.l. : Respiration, 1984. Bd. 46, 26-32.
65. **Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al.** Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. s.l. : Am J Respir Crit Care Med, 2000. Bd. 161, 216-23.

66. **Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, et al.** Pulmonary artery pressure in lymphangiomyomatosis: an echocardiographic study. *s.l. : Chest*, 2007. Bd. 132, 1573-8.
67. **Engel PJ, Baughman RP, Menon SG, Kereiakes DJ, Taylor L, Scott M.** Pulmonary hypertension in neurofibromatosis. *s.l. : Am J Cardiol*, 2007. Bd. 99, 1177-8.
68. **Launay D, Souza R, Guillevin L, et al.** Pulmonary arterial hypertension in ANCA-associated vasculitis. *s.l. : Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2006. Bd. 23, 223-8.
69. **Hamaoka K, Nakagawa M, Furukawa N, Sawada T.** Pulmonary hypertension in type I glycogen storage disease. *s.l. : Pediatr Cardiol*, 1990. Bd. 11, 54-6.
70. **Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamow A et al.** Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher`s disease. *s.l. : Lancet*, 1998. Bd. 351, 1544-6.
71. **Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckmann MG, Crook JE, Burger CD.** Pulmonary hypertension and thyroid disease. *s.l. : Chest*, 2007. Bd. 132, 793-7.
72. **Ferris A, Jacobs T, Widlitz A, Barst RJ, Morse JH.** Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *Chest : s.n.*, 2001. Bd. 119, 1980-1.
73. **Mayer E, Kriegsmann J, Gaumann A, et al.** Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma. *s.l. : J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. Bd. 121, 77-82.
74. **Davis AM, Pierson RN, Lyod JE.** Mediastinal fibrosis. *s.l. : Semin Respir Infect*, 2001. Bd. 16, 119-30.
75. **Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al.** Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *s.l. : Chest*, 2003. Bd. 123, 1577-82.
76. **Nakhoul F, Yigla M, Gilman R, Reisner SA, Abassi Z.** The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arteria-venous access. *s.l. : Nephrol Dial Transplant*, 2005. Bd. 20, 1686-92.
77. **Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al.** Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. 107: 216–223 *s.l. : Ann Intern Med* , 1987. Bde. 107: 216–223.
78. **Fishman, AP.** Clinical Classification of pulmonary hypertension. *Clin Chess Med*. 2001, Bd. 22, 385-91.
79. **D`Alonzo, GE, et al.** Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991, Bd. 115, 343-9.
80. **Kuhn, KP, et al.** Outcome in 91 consecutive patients with PAH receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care*. 2003, Bd. 167, 580-6.
81. **al., E. Grünig et.** *Nicht-invasive Diagnostik derpulmonalen Hypertonie*. Köln : Dtsch Med Wochenschr, 2010. 135: S67–S77.
82. **Forfia, PR, et al.** Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care*. 2006, Bd. 174, 1034-41.
83. **Eysmann, SB, et al.** Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in PAH. *Circulation*. 1989, Bd. 80, 353-60.
84. **Miyamoto, S, et al.** Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with PAH; comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care*. 2000, Bd. 161, 487-92.
85. **Furger, Philippe.** *Innere Quick*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2008. ISBN 978-3-13-138382-2.
86. **Nagaya, N, et al.** Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000, Bd. 102, 865-70.
87. **Sitbon, O, et al.** Long term intravenous epoprostenol infusion in PAH: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002, Bd. 40, 780-8.
88. **Rich, S, Kaufmann, E und Levy, PS.** The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med*. 1992, Bd. 327, 76-81.
89. **Sitbon, O, et al.** Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary PAH. *Eur Respir J*. 1998, Bd. 12, 265-70.

90. **Barst RJ, et al.** Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC*. 2009, Bd. 54, 78-84.
91. **Galie N, Manes A, Negro L et al.** A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. s.l. : *Eur Heart J*, 2009. Bde. 30:394–403.
92. **Sitbon O, Humbert M, Jais X et al.** Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. s.l. : *Circulation*, 2005. Bde. 111: 3105–3111.
93. **H. A. Ghofrani et al.** Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie; Kölner Konsensus Konferenz 2010. s.l. : *Dtsch Med Wochenschrift*, 2010. Bde. 135: S87–S101.
94. **Rubin, LJ, et al.** Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002, Bd. 346, 896-903.
95. **Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al.** Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension:a randomised placebo-controlled study. s.l. : *Lancet*;, 2001. Bde. 358:1119–1123.
96. **Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al.** Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized,placebo-controlled study. 2006 : *Circulation*. Bde. 114: 48–54.
97. **Galie, N und Olschewski, H, et al.** Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension (ARIES). *Cirrculation*. 2008, Bd. 117, 3010-19.
98. **Barst, RJ und al., et.** A comparison of continous intravenous epoprostenol with conventional therapy for promary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996, Bd. 334, 296-301.
99. **Barst RJ, Langleben D, Frost A et al.** Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. s.l. : *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. Bde. 169: 441–447.
100. **Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H et al.** Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. s.l. : *J Am Coll Cardiol*, 2009. Bde. 54: 1971–1981.
101. **McLaughlin VV, Benza RL, Rubin RJ et al.** Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension. s.l. : *J Am Coll Cardiol*, 2010. Bde. 55: 1915–1922.
102. **Simonneau, G, et al.** Continous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with PAH. *Care Med*. 2002, Bd. 165, 800-4.
103. **Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al.** Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. 2002 : *N Engl J Med*. Bde. 347: 322–329.
104. **Hoepfer MM, Gall H, Seyfarth HJ et al.** Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. 2009 : *Eur Respir J*. Bde. 34: 132–137.
105. **Galie, N, et al.** Sildenafil use in Pulmonary arterial hypertension (SUPER). *N Engl J Med*. 2005, Bd. 353, 2148-57.
106. **Galie, N, et al.** Tadalafil therapy for pulmonary hypertension. *Cirrculation*. 2009, Bd. in press.
107. **Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J.** Goal-oriented treatment and combination therapy for PAH. 2005 : *Eur Respir J*. Bde. 26: 858–863.
108. **McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al.** Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. s.l. : *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. Bde. 174: 1257–1263.
109. **Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al.** Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. s.l. : *Ann Intern Med*, 2008. Bde. 149: 521–530.
110. **Badesch, DB, Tapon, VF, Mc Goon,MD und al., et.** Continous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* . 2000, Bd. 132, 525-34.

111. **Channick, RN, et al.** Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001, Bd. 358, 1119-23.
112. **Barst, RJ, et al.** Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sirtasentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006, Bd. 47, 2049-56.
113. **Galie, N, Badesch, D und Oudiz, R, et al.** Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005, Bd. 46, 529-35.
114. **William MH, Handler CE, Akram R, et al.** Role of N-terminal natriuretic peptide in scleroderma-associated PAH. *Eur Heart J* : s.n., 2006. Bd. 27, 1485-94.
115. **Park MH, Scott RL, Uber PA, Ventura HO, Mehra MR.** Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension. *s.l. : Congest Heart Fail*, 2004. Bd. 10, 221-5.
116. **Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS.** Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *s.l. : Circulation*, 1989. Bd. 80, 353-60.
117. **Hinderliter AL, Willis PW 4th, Long W, et al.** Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. *s.l. : Am J Cardiol*, 1999. Bd. 84, 481-4.
118. **Raymond RY, Hinderliter AL, Willis PW.** Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* : s.n., 2002. Bd. 39, 1214-9.
119. **Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al.** Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *s.l. : Am J Cardiol*, 1998. Bde. 1157-61.
120. **Forfia PR, Fisher MR, Mathia SC, et al.** Tricuspid annular displacement predicts survival in primary pulmonary hypertension. *s.l. : Am J Respir Crit Care Med*, 2006. Bd. 174, 1034-41.
121. **Guruduvan SV, Malouf PJ, Kahn AM, et al.** Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance using Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *s.l. : J Am Soc Echocardiogr*, 2007. Bd. 20, 1167-71.
122. **Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, Mc Goon MD.** The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *s.l. : J Am Soc Echocardiogr*, 2006. Bd. 19, 1045-50.
123. **Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al.** Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *s.l. : Circulation*, 1994. Bd. 89, 1733-44.
124. **Okada O, Tanabe N, Yasuda J, et al.** Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension: a retrospective nationwide survey from 1980-1990. *s.l. : Inten Med*, 1999. Bd. 38, 1-6.
125. **Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al.** Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *s.l. : Chest*, 2001. Bd. 119, 1801-6.
126. **Rajasekhar D, Balaskrishnan KG, Venkitachalam CG, et al.** Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors. *s.l. : Indian Heart J*, 1994. Bd. 46, 165-70.
127. **Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED.** Primary pulmonary hypertension: length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *s.l. : Chest*, 1987. Bd. 91, 675-81.
128. **Mc Laughlin VV, Shillington A, Rich, S.** Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *s.l. : Circulation*, 2002. Bd. 106, 1477-82.
129. **Moncada S, Palmer R, Higgs E.** Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *s.l. : Pharamcol Rev*, 1991. Bd. 43, 109-142.
130. **Giaid A, Saleh D.** Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *s.l. : N Eng J Med*, 1995. Bd. 333, 214-221.

131. **Fijakowska A, Kurzyna M, Torbicki A et al.** Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with pulmonary hypertension. *s.l. : Chest*, 2006. Bd. 129, 1313-21.

## Abbildungsverzeichnis:

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1 Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S67–S77 · E. Grünig et al., Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. ....   | 20 |
| Abbildung 2 Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S87–S101 · H. A. Ghofrani et al., Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie; Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010 .....  | 24 |
| Abbildung 3: Verlauf des gesamten Patientenkollektives nach erfolgter Sildenafil-monotherapie .....   | 32 |
| Abbildung 4 Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf die NYHA-Klassifikation; KU= Kontrolluntersuchung)  | 35 |
| Abbildung 5 Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „(Non-) Responder, Stable“ in Bezug auf die NYHA-Klassifikation; KU= Kontrolluntersuchung) .....   | 35 |
| Abbildung 6 Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-Responder“ in Bezug auf die NYHA-Klassifikation; KU= Kontrolluntersuchung) .....  | 36 |
| (Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest=6-MWT; KU= Kontrolluntersuchung) .....  | 37 |
| (Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest=6-MWT; KU= Kontrolluntersuchung) .....   | 37 |
| (Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest=6-MWT; KU= Kontrolluntersuchung) .....  | 38 |
| (Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest=6-MWT; KU= Kontrolluntersuchung) .....   | 39 |
| (Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Widerstand (PVR); KU= Kontrolluntersuchung) ..... | 40 |
| (Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Widerstand (PVR); KU= Kontrolluntersuchung) .....        | 41 |
| (Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Widerstand (PVR); KU= Kontrolluntersuchung) .....     | 42 |
| (Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den pulmonalarteriellen Widerstand (PVR); KU= Kontrolluntersuchung) .....                 | 42 |

|  |    |
|--|----|
| (Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) .....                | 43 |
| (Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) .....                       | 44 |
| (Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den pulmonalarteriellen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) .....                    | 45 |
| (Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den pulmonalarteriellen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) .....                                | 45 |
| (Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60 $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) ..... | 46 |
| (Abbildung 20: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60 $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) .....                   | 47 |
| (Abbildung 21: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60 $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) .....                | 48 |
| (Abbildung 22: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ; außer CI 60 $p \leq 0,08$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen).....                             | 48 |
| (Abbildung 23: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den systemarteriellen Druck (SAP); KU= Kontrolluntersuchung) .....  | 49 |
| (Abbildung 24: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den systemarteriellen Druck (SAP); KU= Kontrolluntersuchung) .....   | 50 |
| (Abbildung 25: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den systemarteriellen Druck (SAP); KU= Kontrolluntersuchung) .....  | 51 |
| (Abbildung 26: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den systemarteriellen Druck (SAP); KU= Kontrolluntersuchung).....   | 51 |

|  |    |
|--|----|
| (Abbildung 27: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Non-responder“ in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung) .....                   | 52 |
| (Abbildung 28: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Stable“ in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung) .....                          | 53 |
| (Abbildung 29: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives „Responder“ in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung) .....                       | 54 |
| (Abbildung 30: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach Gabe von Sildenafil und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des Patientenkollektives in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung) .....                                   | 54 |
| (Abbildung 31: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach NO-Inhalation und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des gesamten Patientenkollektives in Bezug auf den pulmonalen Widerstand Druck (PVR); KU= Kontrolluntersuchung) .....                         | 55 |
| (Abbildung 32: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach NO-Inhalation und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des gesamten Patientenkollektives in Bezug auf den pulmonalen Druck (PAP); KU= Kontrolluntersuchung).....                                     | 56 |
| (Abbildung 33: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach NO-Inhalation und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des gesamten Patientenkollektives in Bezug auf den Cardiac Index (CI); KU= Kontrolluntersuchung) .....  | 56 |
| (Abbildung 34: Verlauf zu Beginn und während der Akuttestung nach NO-Inhalation und nach erfolgter Sildenafil-Monotherapie des gesamten Patientenkollektives in Bezug auf den zentralvenösen Druck (CVP); KU= Kontrolluntersuchung) .....                                | 57 |
| (Abbildung 35: Relativer Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) zu Beginn und nach 60Minuten post-Sildenafilgabe in Prozent; KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) ..... | 58 |
| Abbildung 36: Relativer Verlauf des Cardiac Index (CI) zu Beginn und nach 15 Minuten post-Sildenafilgabe in Prozent; KU= Kontrolluntersuchung; *=signifikanter Hinweis ( $p \leq 0,05$ ) auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen) .....                          | 59 |

## Publikationen:

**H.T. Mueller ,H. Gall, MD , R. Voswinckel, MD, M. Thamm, B. Karadas, R.T. Schermuly, PhD, N.Weissmann, PhD, F. Grimminger, MD, PhD, H.A. Ghofrani, MD**  
 Acute Hemodynamic Response to Oral Sildenafil Predicts Long Term Treatment Efficacy;  
 American Thoracic Society International Conference (ATS) 2009 #K98  
 mit mündlicher Präsentation

## **Danksagung:**

Meinem Betreuer Herrn Dr. Henning Tiede danke ich für das entgegengebrachte Vertrauen und die unermüdliche und geduldige Unterstützung dieser Arbeit. Er ist mir ein Vorbild in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht.

Herrn Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani danke ich für die Stellung des Themas und die Möglichkeit umfangreiche Erfahrungen und Kenntnisse im wissenschaftlichen Arbeiten sammeln zu dürfen.

Dem ganzen Team der Lungenambulanz danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die zahlreichen Anregungen und Hilfestellungen bei der klinischen Tätigkeit.

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

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