

**Der prädiktive Wert der Spiroergometrie für das Langzeitüberleben von  
Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie**

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

vorgelegt von Philip Pader  
aus Bielefeld

Gießen 2016

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
des Zentrums für Innere Medizin

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Robert Voswinckel  
Gutachter: Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani

Tag der Disputation: 19.12.2017

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. <b>Pulmonale Hypertonie</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. <b>Definition und Klassifikation</b> .....	<b>1</b>
1.2. <b>Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b> .....	<b>4</b>
1.2.1. <b>Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren</b> .....	<b>4</b>
1.2.1. <b>Diagnose</b> .....	<b>5</b>
1.2.1. <b>Therapiemöglichkeiten</b> .....	<b>6</b>
1.3. <b>Diagnostische Evaluierung der Belastbarkeit und Belastungsdyspnoe</b> .....	<b>8</b>
1.3.1. <b>Der Sechs-Minuten Gehstest</b> .....	<b>8</b>
1.3.2. <b>Spiroergometrie</b> .....	<b>9</b>
1.3.2.1. <b>Gemessene Parameter der Spiroergometrie</b> .....	<b>9</b>
1.3.2.2. <b>Errechnete Parameter der Spiroergometrie</b> .....	<b>10</b>
1.3.3. <b>Spiroergometrie bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie</b> .....	<b>13</b>
1.3.4. <b>Besonderheiten der Spiroergometrie bei CTEPH</b> .....	<b>15</b>
1.4. <b>Auswahl der Zielparameter</b> .....	<b>15</b>
1.5. <b>Survival bei CTEPH</b> .....	<b>16</b>
1.6. <b>Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>17</b>
<b>2. Patientenkollektiv, Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.1. <b>Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....	<b>18</b>
2.2. <b>Spiroergometrie</b> .....	<b>19</b>
2.2.1. <b>Geräte</b> .....	<b>19</b>
2.2.2. <b>Ablauf der Spiroergometrie</b> .....	<b>20</b>
2.2.3. <b>Abbruchkriterien der Spiroergometrie</b> .....	<b>21</b>
2.2.4. <b>Gemessene und berechnete Parameter der Spiroergometrie</b> .....	<b>22</b>
2.2.4.1. <b>Bestimmung der ventilatorisch ermittelten anaeroben Schwelle</b> .....	<b>23</b>
2.3. <b>Der Sechs-Minuten-Gehtest (6-MW)</b> .....	<b>23</b>
2.4. <b>Echokardiographie</b> .....	<b>24</b>
2.4.1. <b>Parameter der Echokardiographie</b> .....	<b>24</b>
2.4.1.1. <b>Auslenkung der Trikuspidalklappen-Ebene (TAPSE)</b> .....	<b>24</b>
2.4.1.2. <b>Trikuspidalklappen-Gradient</b> .....	<b>24</b>
2.4.1.3. <b>Vorliegen eines Perikardergusses</b> .....	<b>25</b>
2.5. <b>Rechtsherzkatheter</b> .....	<b>25</b>
2.5.1. <b>Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung</b> .....	<b>26</b>
2.5.1.1. <b>Pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP)</b> .....	<b>26</b>
2.5.1.2. <b>Zentralvenöser Druck (ZVD)</b> .....	<b>26</b>
2.5.1.3. <b>Cardiac Index (CI)</b> .....	<b>26</b>
2.5.1.4. <b>Pulmonal Vaskulärer Widerstand (PVR)</b> .....	<b>26</b>
2.5.1.5. <b>Gemischt-Venöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>)</b> .....	<b>27</b>
2.6. <b>Überleben der Patienten</b> .....	<b>27</b>
2.7. <b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
3.1. <b>Beschreibung der Studienpopulation</b> .....	<b>29</b>
3.2. <b>Spezifische Therapie der Pulmonalen Hypertonie</b> .....	<b>29</b>
3.2.1. <b>Therapie zum Zeitpunkt der Spiroergometrie</b> .....	<b>29</b>
3.2.1. <b>Therapie im Beobachtungszeitraum</b> .....	<b>30</b>
3.3. <b>Klinische Daten der Kollektive</b> .....	<b>32</b>

3.3.1. Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest .....	32
3.3.2. Hämodynamische Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchungen .....	34
3.4. Übersicht der spiroergometrisch ermittelten Parameter.....	37
3.4.1. Sauerstoffaufnahme an der VT .....	38
3.4.2. Respiratory Exchange Rate an der VT .....	39
3.4.3. Atemäquivalente für Sauerstoff an der VT .....	39
3.4.4. Atemäquivalent für Kohlendioxid an der VT .....	40
3.4.5. Endexpiratorischer Sauerstoff und Kohlendioxid Partialdruck an der VT .....	41
3.4.6. Höchste gemessene Sauerstoffaufnahme .....	42
3.5. Auswirkungen der Spiroergometrieparameter auf das Überleben der Patienten .....	43
3.5.1. ROC Analyse der Spiroergometrieparameter.....	44
3.5.1.1. PeakVO <sub>2</sub> .....	44
3.5.1.2. Sauerstoffaufnahme an der VT .....	46
3.5.1.3. Kohlendioxid- und Sauerstoff Atemäquivalente an der VT .....	48
3.5.1.4. Endtidaler Kohlendioxid Partialdruck .....	49
3.5.2. Kaplan Meier Analyse der Trennwerte .....	51
3.5.2.1. PeakVO <sub>2</sub> .....	51
3.5.2.2. VO <sub>2</sub> @VT .....	52
3.5.3. Univariate Cox Regressionsanalyse der dichotomisierten Population ..	53
3.5.3.1. PeakVO <sub>2</sub> .....	53
3.5.3.2. VO <sub>2</sub> @VT .....	53
3.5.4. Univariate Cox Regressionsanalyse ohne Dichotomisierung .....	54
3.5.4.1. PeakVO <sub>2</sub> in der univariaten kontinuierlichen Cox-Regressionsanalyse ... 54	
3.5.4.2. VO <sub>2</sub> @VT in der univariaten kontinuierlichen Cox Regressionsanalyse.... 54	
3.5.5. Multivariate Analyse der PeakVO <sub>2</sub> als Prognoseparameter.....	55
3.5.6. Multivariate Analyse der VO <sub>2</sub> @VT als Prognoseparameter .....	56
4. Diskussion .....	58
4.1. Zielsetzung der Arbeit.....	58
4.2. Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse .....	58
4.3. Bedeutung der PeakVO <sub>2</sub> .....	60
4.4. Bedeutung der VO <sub>2</sub> @VT .....	63
4.5. Sauerstoff- und Kohlendioxid-Atemäquivalente an der VT.....	65
4.6. Endtidale Gas-Partialdrücke an der VT .....	67
Zusammenfassung .....	69
Summary.....	70
Abkürzungsverzeichnis.....	71
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	73
 Bibliografie .....	 75
Publikationsverzeichnis .....	85
Danksagung .....	86

# 1. Einleitung

## 1.1. Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) stellt ein Kollektiv von Erkrankungen dar, deren Gemeinsamkeit, unabhängig von dem zu Grunde liegenden Pathomechanismus, in einem Anstieg des Blutdrucks und des Strömungswiderstands im kleinen Kreislauf besteht. Konsekutiv steigt die Nachlast der rechten Herzhälfte. Wenn diese nicht mehr in der Lage ist, die erhöhte Nachlast durch physiologische Mechanismen zu kompensieren, kommt es zur Rechtsherzdekompensation und im weiteren Verlauf zum Tod durch Rechtsherzversagen (Rubin 1993, D'Alonzo et al. 1991).

Patienten berichten oft über Luftnot und reduzierte Belastbarkeit, pectanginöse Beschwerden, sowie über periphere Ödeme, Synkopen und Präsynkopen oder ein gespanntes Abdomen (Rich et al. 1987, Rubin 1993). Hinzu können, je nach Ätiologie der PH, die Symptome einer unter Umständen vorliegenden Grunderkrankung kommen. Eine Hypertonie des kleinen Kreislaufs tritt oft im Gefolge kardialer, pneumologischer, systemischer, infektiöser, hämatologischer oder metabolischer Erkrankungen, seien sie angeboren oder erworben, in Erscheinung (Simonneau et al. 2009).

### 1.1.1. Definition und Klassifikation

Bei einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP)  $\geq 25$ mmHg in Ruhe, gemessen mittels eines Rechtsherzkatheters, liegt per aktueller Definition eine pulmonale Hypertonie vor (Badesch et al. 2009, Hoeper et al, 2013). Anlässlich des 2013 in Nizza stattgefundenen internationalen Symposiums für pulmonale Hypertonie, wurden die bestehenden Definitionen und Klassifikationen erneut dem Kenntnisstand der Forschung angepasst. Demnach werden Werte zwischen 8 und 20mmHg als normal eingestuft, Pulmonalarterienmitteldrücke zwischen 20 und 24mmHg sind zwar auffällig, aber nicht sicher pathologisch. In besonderen Fällen, wie dem Vorliegen einer Bindegewebs-Erkrankung oder einer familiären pulmonalen Hypertonie bei Angehörigen, sollten diese Patienten weiter auf die Entwicklung einer manifesten pulmonalen Hypertonie untersucht werden (Hoeper et al, 2013). Wegen erheblicher Streuungen des mPAP unter Belastung (Kovacs et al. 2009), gehört der pulmonalarterielle Druck unter Belastung nicht mehr zur Definition. Außerdem entfällt der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) als definierendes Kriterium. Er kann bei Patienten mit manifester PH jedoch weiterhin zur Einschätzung der Hämodynamik nützlich sein (Badesch et al. 2009, Hoeper et al, 2013). Ein pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP) von  $\leq 15$ mmHg kann im Kontext aus Klinik und anderen

Untersuchungen die präkapilläre von der postkapillären pulmonalen Hypertonie abgrenzen (Hoepfer et al, 2013). Dieser Vorschlag zur Definition fand bereits Umsetzung in den neuen Leitlinien der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society aus dem Jahr 2015 (Galie et al. 2015).

Auf der Konferenz in Nizza wurde ebenfalls die Klassifikation der PH überarbeitet und ergänzt. Die ursprüngliche WHO Einteilung aus dem Jahr 1973, die nur zwischen primärer PH und PH-Formen mit Grunderkrankung unterschied, wurde bereits 1998 verlassen. Nach der aktuellen Klassifikation kann eine Zuordnung der pulmonalen Hypertonie in fünf große Untergruppen erfolgen: pulmonal arterielle Hypertonie, pulmonale Hypertonie auf dem Boden einer Linksherzerkrankung, pulmonale Hypertonie als Folge von Lungenerkrankungen und Hypoxämie, pulmonale Hypertonie mit chronisch thromboembolischer Genese und zuletzt, die nicht näher zu klassifizierenden Formen (Simonneau et al. 2013). Auch dieser Vorschlag zur Klassifizierung wurde bereits in die europäischen Leitlinien aufgenommen (Galie et al. 2015).

Tab. 1: Nizza Klassifikation der PH (nach Simonneau et al. 2013):

<p><b>1. Pulmonal Arterielle Hypertonie (PAH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopathisch</li> <li>1.2. Hereditär <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1. Bone Morphogenetic Protein Receptor 2 assoziiert</li> <li>1.2.2. ALK1-, Endoglin- SMAD9-, CAV1-, KCNK3-assoziert</li> <li>1.2.3. Unbekannter Auslöser</li> </ul> </li> <li>1.3 Medikamenten- und Drogen-induzierte PAH</li> <li>1.4. PAH in Verbindung mit <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1 Bindegewebserkrankungen</li> <li>1.4.2 HIV Infektion</li> <li>1.4.3 Portaler Hypertension</li> <li>1.4.4 Angeborenen Herzerkrankungen</li> <li>1.4.5 Schistosomiasis</li> </ul> </li> </ul> <p><b>1' Pulmonale Veno-Okklusive Erkrankung und Pulmonal Kapilläre Hämangiomatose</b>  <b>1" Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen</b></p>
<p><b>2. Pulmonale Hypertonie auf dem Boden einer Linksherzerkrankung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1. Systolische Dysfunktion</li> <li>2.2. Diastolische Dysfunktion</li> <li>2.3. Herzklappenerkrankung</li> <li>2.4 Angeborene oder erworbene Obstruktion des linksventrikulären Ein- und Ausflusstraktes, kongenitale Kardiomyopathien</li> </ul>
<p><b>3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1. COPD</li> <li>3.2. Interstitielle Lungenerkrankung</li> <li>3.3. Andere Lungenerkrankung mit gemischt restriktivem und obstruktiven Muster</li> <li>3.4. Schlaf Apnoe Syndrom</li> <li>3.5. Alveoläre Hypoventilationsstörungen</li> <li>3.6. Dauerhafter Aufenthalt in großen Höhen</li> <li>3.7. Pulmonale Entwicklungsstörung</li> </ul>
<p><b>4. Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b></p>
<p><b>5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1. Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämien, myeloproliferative Erkrankungen, stattgehabte Splenektomie</li> <li>5.2. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Histiozytose Lymphangiomeiomyomatose</li> <li>5.3. Stoffwechselerkrankungen</li> <li>5.4. Weitere: Obstruktion durch Tumoren, Fibrosierende Mediastinitis, Chronisches Nierenversagen, segmentale pulmonale Hypertonie</li> </ul>

## **1.2. Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)**

### **1.2.1. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren**

Eine CTEPH ist eine Form der pulmonalen Hypertonie auf Grund einer embolisch bedingten Perfusionsstörung der Lungenarterien.

Kriterien zur Diagnosestellung sind ein erhöhter pulmonalarterieller Druck (mPAP  $\geq$  25mmHg in Ruhe, PAOP  $\leq$ 15mmHg) und persistierende Perfusions-Defizite der pulmonalen Strombahn nach drei Monaten effektiver Antikoagulation. Durch die Dauer der Antikoagulation soll eine Abgrenzung von der subakuten Lungenembolie ermöglicht werden. Als bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Durchblutungsstörung eignen sich alleine oder in Kombination miteinander die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie, die Pulmonalisangiographie, die CT-Angiographie und die MRT. Wichtige Differentialdiagnosen sind Lungenarterien-Obstruktionen, beispielsweise durch Stenosen oder nicht-thrombotische Emboli, welche ebenfalls zu einer PH führen können (Galie et al. 2015).

In bis zu 3,8% der Fälle kommt es innerhalb von 2 Jahren nach einer akuten Lungenembolie zum Auftreten einer CTEPH (Pengo et al. 2004). Allerdings findet sich nur bei bis zu 70% der CTEPH Patienten auch eine Lungenembolie in der Anamnese (Bonderman et al. 2009, Lang 2004).

Trotz der sehr klaren klinischen Definition ist die genaue Pathogenese der CTEPH nicht lückenlos bekannt (Tuder et al. 2009). Der Auslöser scheint eine oder mehrere kleinere, nicht vollständig aufgelöste akute Lungenembolie zu sein, wobei es im weiteren Verlauf zum fibrösen Umbau des thromboembolischen Materials kommen kann (Galie et al. 2009, Moser et al. 1993). Zusätzlich zum embolischen Verschluss finden Umbauprozesse der nicht obstruierten Pulmonalarterien statt. Verantwortlich hierfür könnte die höhere Scherkraft am Endothel der freien Strombahn sein, die wegen des embolisch bedingten Wegfallens einiger Bezirke des kleinen Kreislaufs vermehrt durchblutet wird (Moser et al. 1993). Die Veränderungen der betroffenen Arterienwände entsprechen histopathologisch den bei anderen Formen pulmonal arterieller Hypertonie bekannten Gefäßveränderungen (Yi et al. 2000, Moser et al. 1993). Auch an den Arterien, die peripher eines thromboembolischen Verschlusses liegen, kann es zu Umbauprozessen kommen, obwohl diese Bereiche nicht mehr oder nur noch in vermindertem Umfang perfundiert werden (Michel et al. 1991, Yi et al. 2000). Ebenso können in-situ-Thrombosierungen an der Entstehung einer CTEPH mitwirken (Lang 2004, Egermayer et al. 2000).

Es tragen also sowohl die mechanische Flussbehinderung durch einen oder mehrere Thromben bzw. Emboli, als auch die Vaskulopathie in verschiedenen Lungenbezirken zum erhöhten pulmonalarteriellen Druck bei CTEPH Patienten bei.



Da nur ein kleiner Anteil der Patienten nach einer Lungenembolie eine CTEPH entwickelt, wird derzeit versucht, entsprechende Risikofaktoren und Komorbiditäten zu identifizieren; einige sind bereits bekannt. Ventrikuloatriale Shunts zur Behandlung eines Hydrozephalus, eine vorangegangene Splenektomie, sowie chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Osteomyelitis wurden bei CTEPH Patienten überzufällig häufig beobachtet. Es scheint einen Zusammenhang mit dauerhaft implantierten Fremdkörpern zu geben: Schrittmacherelektroden und permanente Venenverweilkatheter prädisponieren zur CTEPH, insbesondere wenn eine positive Anamnese hinsichtlich einer zurückliegenden Infektion dieser Implantate besteht (Bonderman et al. 2005).

Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CTEPH bei Patienten, die zusätzlich eine Schilddrüsenerkrankung haben und Schilddrüsenhormone zur Substitution erhalten, erhöht. Menschen mit der Blutgruppe 0 sind seltener betroffen als die Träger anderer Blutgruppen (Bonderman et al. 2009).

Plasmatische Risikofaktoren für Thrombosen, wie Mangel oder Mutationen an Antithrombin, Protein-C, Protein-S oder Faktor-V-Leiden, liegen bei CTEPH nicht vermehrt vor (Wolf et al. 2000, Lang et al. 1996).

Allerdings finden sich erhöhte Titer zirkulierender Anti-Cardiolipin Antikörper (Wolf et al. 2000) und erhöhte Faktor VIII Spiegel (Bonderman et al. 2003). Weitere bekannte plasmatische Risikofaktoren sind das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern und Lupus-Antikoagulans (Wolf et al. 2000, Bonderman et al. 2009).

Ein vermindertes fibrinolytisches Potenzial des ortsständigen fibrinolytischen Systems der Pulmonalarterien scheint nicht vorzuliegen (Suntharalingam et al. 2008, Lang et al. 1994). Möglicherweise trägt aber eine veränderte Fibrinogenstruktur zur Pathogenese bei, indem sie verhindert, dass Emboli vollständig aufgelöst werden können (Morris et al. 2009, Suntharalingam et al. 2008).

### **1.2.1. Diagnose**

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society empfehlen einen diagnostischen Algorithmus, in dem bei Hinweis auf eine PH zunächst häufige Pathologien wie eine Links-Herz-Erkrankung und eine Lungenerkrankung erfasst, oder ausgeschlossen werden sollen. Liegt keine derartige Erkrankung vor oder erklärt sie das Ausmaß der PH nicht hinreichend, sieht der Algorithmus schon im nächsten Schritt eine Diagnostik im Hinblick auf eine CTEPH vor. Da diese in geeigneten Fällen mittels einer operativen Pulmonalisendarterektomie (PEA) geheilt werden kann, sollte der Ausschluss einer CTEPH in jedem Fall angestrebt werden. Eine anamnestisch eruierbare Lungenembolie erhärtet den Verdacht auf das Vorliegen; für die Einführung eines regelhaften Screening- bzw.

Follow-Up-Programms zur Erkennung einer CTEPH nach stattgehabter Lungenembolie fehlt jedoch die wissenschaftliche Grundlage (Galie et al. 2015, Ribeiro et al. 1999).

CTEPH Patienten sollten in erfahrenen Zentren betreut werden. Hier kann die notwendige Diagnostik, insbesondere die invasiven Verfahren, wie beispielsweise die Rechtsherzkatheteruntersuchung und die Pulmonalisangiographie, komplikationsarm durchgeführt werden (Hoeper et al. 2006).

Am Anfang der diagnostischen Kaskade steht die transthorakale Echokardiographie als nicht-invasives, weit verbreitetes Verfahren zur Quantifizierung der kardialen Funktion, Beurteilung von Vitien und indirekten Messung des pulmonalarteriellen Drucks. Die genaue Bestimmung der pulmonalen Hämodynamik erfolgt später mittels eines Rechtsherzkatheters. Diese Untersuchung kann umso gezielter gestaltet werden, je konkreter die Ursache der PH bis dahin eingegrenzt wurde. Wurde eine pulmonalarterielle Hypertonie per Echokardiographie diagnostiziert und das Vorliegen einer CTEPH in Erwägung gezogen, sollte im Anschluss eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie erfolgen (Galie et al. 2015). Dieses Verfahren gilt als das sensitivste und schonendste zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer CTEPH (Kim et al. 2013, Freeman 2007).

Bei einem Befund, der mit einer CTEPH vereinbar ist, werden dann eine CT-Angiographie und ggf. auch eine konventionelle Pulmonalis-Angiographie durchgeführt. Ergänzend kann auch eine MR-Angiographie angefertigt werden (Galie et al. 2015). Hiermit kann thrombotisches Material von andersartigen Obstruktionen wie z.B. Tumoren der Pulmonalarterien abgegrenzt werden (Mayer et al. 2001). Nach den aktuellen Leitlinien sollte die invasive Erfassung der pulmonalen Hämodynamik erst jetzt erfolgen.

Ziel der empfohlenen Untersuchungen ist einerseits, Ausprägung und Schwere des Befundes konkret einschätzen zu können und andererseits zu evaluieren, ob ein Patient für eine PEA in Frage kommt.

### **1.2.1. Therapiemöglichkeiten**

Alle Patienten mit CTEPH sollten dauerhaft antikoaguliert werden. Dazu finden in aller Regel die Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon oder Warfarin Anwendung. Zielwert ist ein INR zwischen 2,0 und 3,0. Bezüglich der neuen, direkten oralen Antikoagulanzen gibt es noch keine Empfehlung in den Leitlinien (Galie et al. 2015).

In spezialisierten Zentren mit Erfahrung in der Betreuung und Therapie von CTEPH Patienten wird interdisziplinär evaluiert, ob der Patient für eine operative Sanierung der pulmonalen Strombahn in Frage kommt. Idealerweise kann die PEA vor Ort auch durchgeführt werden (Galie et al. 2009).

Am meisten profitieren Patienten mit zentralen Verschlüssen und wenig Beteiligung der peripheren Gefäße von der Operation. Patienten mit schlechter zugänglichen distalen Verschlüssen und begleitender Vaskulopathie in peripheren Gefäßen scheinen hingegen weniger gut geeignet für die operative Therapie (Kim et al. 2004).

Wenn die Entscheidung zur Operation getroffen wird, kann im Rahmen dieser das thromboembolische Material gemeinsam mit den ebenfalls betroffenen Anteilen der Tunica intima aus den Pulmonalarterien entfernt werden (Houk et al. 1963).

Hierzu wird der Patient median sternotomiert und an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen. Dann wird durch Kühlung auf eine Körperkern-Temperatur von 18 bis 20 Grad Celsius ein hypothermer Kreislaufstillstand herbeigeführt. In mehreren Schritten wird dann zunächst vorhandenes lockeres thrombotisches Material entfernt. Nach dem Aufsuchen der Endarterektomieschicht wird der Intimazyylinder von zentral nach peripher durch stumpfe Dissektion ausgeschält. Die Entfernung thrombotischen Materials durch den Operateur ist bis auf Subsegmentebene möglich. Sofern notwendig, können im Anschluss an die Desobliteration weitere Korrekturen am Herzen vorgenommen werden (Jamieson et al. 2003, Daily et al. 1987).

Da bei der Operation nicht nur der Thrombus, sondern ein Zylinder aus Thrombus und Intima entfernt wird, bevorzugen einige Autoren das Akronym PEA für Pulmonalisendarterektomie gegenüber dem ebenfalls verwendeten Begriff PTEA (Pulmonalithrombendarterektomie)

Durch die PEA lässt sich in etwa 70% der Fälle eine postoperative Normalisierung des Pulmonalarteriendrucks erreichen (D'Armini et al. 2000).

Patienten mit einem postoperativen PVR von  $< 500 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  haben die beste langfristige Prognose. Die Mortalitätsrate beträgt in diesem Fall nur etwa 1% (Jamieson et al. 2003). Wesentliche Determinanten einer geringen postoperativen Morbidität und Mortalität sind außerdem die große chirurgische Erfahrung eines Zentrums, ein präoperativer PVR  $< 1000$  bis  $1200 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ , die Korrelation von präoperativem PVR mit dem Ausmaß der thromboembolischen Gefäßobstruktion, das Fehlen spezifischer Komorbiditäten wie eine stattgehabte Splenektomie oder ein ventrikulo-atrialer Shunt und eine postoperativ deutlich reduzierte PVR (Hartz et al. 1996, Bonderman et al. 2007, Jamieson et al. 2003).

Aus einem internationalen Register ist bekannt, dass etwa ein Drittel der Patienten mit CTEPH inoperabel sind (Mayer et al. 2011). Sowohl bei diesen Patienten, als auch bei denen, die postoperativ eine residuelle pulmonale Hypertonie haben, stellt sich die Frage nach einer geeigneten alternativen Therapieoption. Es gibt sowohl medikamentös konservative, wie auch interventionelle Ansätze.

Pharmakotherapeutisch stehen mit Phosphodiesterase-5 Inhibitoren wie Sildenafil (Ghofrani et al. 2003, Reichenberger et al. 2007), Prostaglandinen zur inhalativen oder intravenösen Anwendung (Olschewski et al. 2002, Bresser et al. 2004) und dem

Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan (Hoepfer et al. 2005, Jais et al. 2008) pulmonal vasoaktive Substanzen zur Verfügung, die in verschiedenen, allerdings nur teilweise kontrollierten und doppelblinden Studien vielversprechende Ergebnisse zeigten. Die neusten Daten liegen zu dem Guanylatcyklase Stimulator Riociguat vor. In der Chest-1 Studie zeigte sich bei den mit Riociguat behandelten Patienten im Vergleich zur Placebothherapiegruppe eine bessere Belastbarkeit und pulmonale Hämodynamik (Ghofrani et al. 2013). Als einziges Medikament ist Riociguat zur spezifischen Therapie für die inoperable CTEPH zugelassen und in den Leitlinien der ESC vorgesehen. Die klassischen PAH Medikamente müssten ggf. off-label verwendet werden. Eine Behandlung von Patienten in spezialisierten Zentren ermöglicht die optimale Auswahl der Behandlungsstrategie und ggf. den Einschluss in eine Studie (Galie et al. 2015).

Als interventionelle Alternative zur PEA für nicht operable Patienten wird in einigen Zentren eine katheterbasierte Ballon-Pulmonalis-Angioplastie (BPA) zur Dilatation der Pulmonalarterien erprobt (Galie et al. 2015). Das Verfahren wurde bereits vor fast 30 Jahren in der Literatur erwähnt (Vorbürg et al. 1988). In der Zwischenzeit haben verschiedene Arbeitsgruppen die Technik weiter entwickelt und verfeinert, so dass die BPA auch in den aktuellen Leitlinien, wenn auch nur mit einer Klasse IIb, Level C Empfehlung, Erwähnung findet und in ausgewählten Einzelfällen erwogen werden kann (Galie et al. 2015).

### **1.3. Diagnostische Evaluierung der Belastbarkeit und Belastungsdyspnoe**

Zur Objektivierung der Belastbarkeit eines Patienten dienen kardiopulmonale Belastungstests (CPET). Dazu gehören vor allem der Sechs-Minuten Gehstest und die Spiroergometrie (Galie et al. 2009). Funktionstests des kardiovaskulären Systems in Ruhe lassen keine sicheren Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit des Menschen bei physikalischen Aktivitäten zu. Die Untersuchungen liefern wichtige Informationen zur Belastbarkeit und helfen, die Schwere der Einschränkungen besser einzuschätzen (Weisman et al. 2003).

#### **1.3.1. Der Sechs-Minuten Gehstest**

Beim Gehstest wird mittels eines standardisierten Protokolls die Strecke, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten gehend zurücklegen kann, aufgezeichnet. Während der Belastung wird optional die Blutsauerstoffsättigung gemessen und der Schweregrad der Luftnot auf einer Dyspnoe Skala abgefragt. Bei akkurater Durchführung lässt der Test zuverlässige und reproduzierbare Rückschlüsse auf die Belastbarkeit des Patienten in Alltagssituationen zu (Crapo 2002, Butland et al. 1982).

### 1.3.2. Spiroergometrie

Apparativ aufwändiger ist die Spiroergometrie, ein symptomlimitierter Belastungstest, bei dem eine kontinuierliche Aufzeichnung der Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe und quantitative Beobachtung der Atemdynamik erfolgt. Die Untersuchung wurde bereits 1929 in Hamburg durch Hugo Wilhelm Knipping und Ludolf Bauer erfunden und in der nachfolgenden Zeit weiterentwickelt und verbreitet (Knipping 1936, Latsch 2006).

Durch ein Laufband oder Fahrradergometer wird eine Sollleistung vorgegeben, die vom Patienten zu erbringen ist und welche abhängig von der Art des Belastungsprotokolls kontinuierlich (Rampenprotokoll) oder nach festgelegten Zeitintervallen (Stufenprotokoll) bis zur tolerierten Maximalbelastung steigt. Dabei atmet der Patient ausschließlich durch ein Mundstück, mit Hilfe dessen die Lungenfunktionsparameter gemessen, bzw. errechnet werden können. Außerdem ist dieses an ein Atemgasanalyse-System zur Bestimmung der Kohlendioxid- und Sauerstoff-Gehalte der Atemluft angeschlossen. Zum nicht-invasiven Monitoring des Patienten sollte die Belastung unter kontinuierlicher Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung, des Blutdrucks und des EKGs durchgeführt werden. Mittels einer Blutgasanalyse (BGA) können der Säure-Base-Haushalt evaluiert, sowie der Partialdruck von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> im Blut bestimmt werden. Die gewonnenen Informationen und daraus abgeleiteten Parameter erlauben dem Untersucher Rückschlüsse auf die Funktion und Anpassungsfähigkeit des kardiovaskulären und respiratorischen Systems unter Belastung (Balady et al. 2010, Knipping 1936, Weisman et al. 2003) .

#### 1.3.2.1. Gemessene Parameter der Spiroergometrie

Größe und Gewicht des Probanden bzw. Patienten werden direkt gemessen.

Luftdruck und Luftfeuchtigkeit: zu Untersuchungsbeginn werden diese Werte als Referenz für die im Folgenden aufgezeichneten Gas-Konzentrationen erfasst und bei der Kalibrierung des Systems berücksichtigt.

Herzfrequenz, Blutdruck, EKG, Atemfrequenz sowie die jeweilige Belastung in der Einheit Watt und die Untersuchungszeit werden kontinuierlich protokolliert.

Blutgasanalyse: eine Blutgasanalyse zur Untersuchung der Gasaustauschkapazität der Lunge ist insbesondere bei pulmonal Erkrankten sinnvoll.

Volumenfluss: der Volumenfluss der Atemzüge wird am Mundstück oder an der Atemmaske, durch das der zu Untersuchende atmet, mittels eines Fluss- oder Volumen-Sensors gemessen.

Gaskonzentrationen: die Sauerstoff und Kohlendioxid Konzentrationen werden durch die ebenfalls mit dem Mundstück verbundene Gasanalyseeinheit direkt gemessen. Die modernen Spiroergometriesysteme ermöglichen eine Analyse der Atemgase mit jedem

Atemzug, dies wird als Breath-by-Breath Analyse bezeichnet. (Balady et al. 2010, Weisman et al. 2003)

### 1.3.2.2. Errechnete Parameter der Spiroergometrie

Körperoberfläche: als Bezugsgröße wird aus Größe und Gewicht die Körperoberfläche in Quadratmetern berechnet. Dies kann zum Beispiel nach der Formel von Dubois erfolgen:

$KOF = 0,007184 * \text{Körpergröße [in cm]}^{0,725} * \text{Gewicht [in cm]}^{0,425}$  (Dubois et al. 1916).

Tidalvolumen: durch mathematische Integration kann unabhängig vom verwendeten Sensortyp aus dem direkt gemessenen Volumenfluss das Volumen des einzelnen Atemzuges errechnet werden (Weisman et al. 2003).

Willkürliches Ventilationsmaximum (MVV): über einen Zeitraum von 12 bis 15 Sekunden werden die gemessenen Expirationsvolumina mehrerer maximaler Atemzüge zum sogenannten willkürlichen Ventilationsmaximum (MVV) addiert und folgend multipliziert, um eine Angabe in Litern pro Minute machen zu können. Der Wert ermöglicht eine Einschätzung der ventilatorischen Kapazität des zu Untersuchenden. Alternativ kann die MVV auch durch Multiplikation der gemessenen FEV<sub>1</sub> mit dem Faktor 35 oder 40 errechnet werden (Weisman et al. 2003).

Minutenventilation: aus dem Atemzugvolumen oder Tidalvolumen und der Atemfrequenz berechnet sich die Minutenventilation. Üblicherweise wird hier das expirierte Volumen erfasst, wodurch sich die Abkürzung VE ergibt (Weisman et al. 2003). Die VE steigt bei Gesunden proportional zur Belastung an. Voraussetzung dafür ist eine intakte Atemmechanik und adäquate pulmonale Perfusion (Balady et al. 2010).

Sauerstoffaufnahme: durch Subtraktion des Anteils des ausgeatmeten vom eingeatmeten Sauerstoff in der Atemluft und Multiplikation mit dem Atemzugvolumen und den Atemzügen pro Zeit lässt sich die Sauerstoffaufnahme errechnen (VO<sub>2</sub>).

Kohlendioxidabgabe: Da in der Einatemluft nahezu kein Kohlendioxid ist, erfolgt die Berechnung der CO<sub>2</sub>-Abgabe (VCO<sub>2</sub>) durch Multiplikation der VE mit der Konzentration von CO<sub>2</sub> in der Ausatemluft:  $VCO_2 = VE * FeCO_2$  (Weisman et al. 2003).

Der Totraum (V<sub>D</sub>): der nicht am Gasaustausch partizipierende Teil des Respirationstraktes, wird mittels der Bohr-Formel bestimmt und oft nicht direkt angegeben, sondern in einem Quotienten ausgedrückt, in den der Totraum als Zähler und das Atemzugvolumen als Nenner eingehen:  $V_D/V_T$  (Bohr 1891, Weisman et al. 2003).

Endtidaler Sauerstoff und Kohlendioxid Partialdruck: die Abkürzungen P<sub>et</sub>O<sub>2</sub> und P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> stehen für die endtidalen, also am Ende der Expiration gemessenen, Partialdrücke von Sauerstoff bzw. Kohlendioxid. Während der Arbeit verändern diese Partialdrücke sich. P<sub>et</sub>O<sub>2</sub> fällt bei leichter Belastung zunächst ab, steigt aber mit

zunehmender Belastung wieder an.  $P_{et}CO_2$  hingegen steigt zunächst an, ab dem Zeitpunkt zu dem der  $P_{et}O_2$  wieder zu steigen beginnt, fällt  $P_{et}CO_2$  mit einer gewissen Verzögerung ab (Weisman et al. 2003). Insbesondere für den  $P_{et}CO_2$  wurden für kardiopulmonale Erkrankungen deutliche pathologische Abweichungen von gesunden Menschen gezeigt (Matsumoto et al. 2000, Yasunobu et al. 2005).

Sauerstoffpuls: der Quotient aus Sauerstoffaufnahme und Herzfrequenz ist der Sauerstoffpuls. Es resultiert rechnerisch die Sauerstoffmenge, die pro Herzschlag aufgenommen wird. Nach dem Fickschen Prinzip ist er numerisch mit dem Produkt aus Schlagvolumen und arteriell-zentralvenöser Sauerstoffdifferenz identisch. Der Sauerstoffpuls steigt mit zunehmender Belastung bis zu einem Plateau-Wert, vorausgesetzt Herz-Zeit-Volumen und Sauerstoffaufnahme steigen ebenfalls an. Ein fehlender oder zu flacher Anstieg sind Ausdruck von verminderter kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit oder einer pulmonalen Gas-Austauschstörung, sowie auch durch einen schlechten Trainingszustand zu erklären (Weisman et al. 2003).

Höchste Sauerstoffaufnahme: von besonderem Interesse für den Untersucher ist die maximal aufgenommene Sauerstoffmenge bei spiroergometrischer Belastung. Dieser Wert, in der Literatur meist als  $VO_2max$  abgekürzt, vereint die Kapazität von Herz und Lunge in einer Zahl. Er wird als physiologische Leistungsgrenze des Menschen angesehen. Klinisch wird die höchste gemessene  $O_2$ -Aufnahme häufig als  $PeakVO_2$  bezeichnet, da nicht im Rahmen jeder Untersuchung die formalen Kriterien erfüllt werden, um von maximaler Sauerstoffaufnahme ( $VO_2max$ ) zu sprechen (Balady et al. 2010, Wasserman et al. 1990).

Atemäquivalente ( $VE/VO_2$  &  $VE/VCO_2$ ): hier handelt es sich um Parameter, die oft als Marker für Schwere, Progression und Prognose kardiopulmonaler Erkrankungen verwendet werden. Um diese zu errechnen, wird die Minutenventilation durch die aufgenommene Menge an  $O_2$  oder abgegebene Menge an  $CO_2$  pro Minute dividiert. Der errechnete Wert gibt als dimensionslose Größe an, wie viele Liter geatmet werden müssen, um einen Liter  $O_2$  aufzunehmen, bzw.  $CO_2$  abzuatmen (Rühle 2001a). Vor allem das Kohlendioxid Atemäquivalent wurde als Parameter für die ventilatorische Effizienz viel untersucht. Gebräuchlich ist es, die sogenannte Slope zu berechnen, also den Anstiegs-Winkel des Graphen, der resultiert, wenn man  $VE$  auf der Y-Achse und die  $VCO_2$  auf der X-Achse aufträgt (Balady et al. 2010).

Anaerobe Schwelle: aus den gewonnen Daten kann die anaerobe Schwelle (AT) bestimmt werden. Diese markiert den Zeitpunkt, der durch Laktatbildung verursachten metabolische Azidose, welche respiratorisch kompensiert wird. Er kann sowohl per Blutgasanalyse als auch indirekt durch Betrachtung der Ventilation und des Gasaustausches vom Untersucher ermittelt werden. Eingeräumt werden muss, dass es

sich nicht um einen exakten Moment während der Untersuchung, sondern eher um den Bereich des aerob/anaeroben Überganges handelt (Balady et al. 2010, Wasserman et al. 1990). Wird dieser spiroergometrisch identifiziert, bezeichnet man ihn oft als ventilatorisch ermittelte anaerobe Schwelle (VT).

Respiratory Exchange Ratio: Indem die  $\text{CO}_2$  Produktion der Körpergewebe durch den  $\text{O}_2$  Verbrauch dividiert wird, errechnet sich der respiratorische Quotient. Dieser ist physiologischerweise abhängig vom verstoffwechselten Substrat. Wenn im Steady state, also dem Zustand, in dem der Gasaustausch durch die Arbeit des kardiopulmonalen Systems adäquat mit dem Gewebestoffwechsel Schritt halten kann, ausschließlich Kohlehydrate verbrannt werden, liegt der Quotient bei 1. Werden Fette und Proteine metabolisiert, steigt der erforderliche Sauerstoffverbrauch der Gewebe und der Quotient liegt bei Werten im Bereich von 0,7 bis 0,9. Durch exzessive  $\text{CO}_2$  Produktion oder Hyperventilation, zum Beispiel im Rahmen einer Laktatazidose, kommt es zu Werten größer 1. Werden im Rahmen der Spiroergometrie die  $\text{VCO}_2$  durch die  $\text{VO}_2$  dividiert, errechnet sich die respiratory exchange ratio (RER), welche auf Ebene des Gesamtorganismus näherungsweise dem respiratorischen Quotienten entspricht und ein Index für metabolische Ereignisse ist (Weisman et al. 2003).

Metabolisches Äquivalent: der metabolische Aufwand, eine Arbeit zu leisten, wird sportphysiologisch oft als MET (metabolisches Äquivalent) angegeben. Der MET dient als dimensionslose Größe, um eine einfachere Vergleichbarkeit unterschiedlicher Belastungen zu ermöglichen. In Ruhe ergibt sich durch Stoffwechselprozesse ein Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml/kg/min, was einem MET gleichgesetzt wird. Da mit steigender Belastung und Gewebemetabolismus mehr  $\text{O}_2$  verbraucht wird, steigt der MET (Weisman et al. 2003, Balady et al. 2010).



Tab. 2: Gemessene und errechnete Parameter der Spiroergometrie

Gemessene Parameter	Errechnete Parameter
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe</li> <li>• Gewicht</li> <li>• Luftdruck</li> <li>• Luftfeuchtigkeit</li> <li>• Herzfrequenz</li> <li>• Blutdruck</li> <li>• EKG</li> <li>• Atemfrequenz</li> <li>• Belastungsstufe in Watt</li> <li>• Zeit</li> <li>• Blutgasanalyse (PaO<sub>2</sub> und PaCO<sub>2</sub>)</li> <li>• Volumenfluss der Atemzüge</li> <li>• Atemgaskonzentration (O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperoberfläche</li> <li>• Tidalvolumen oder Atemzugsvolumen</li> <li>• Willkürliches Ventilationsmaximum (MVV)</li> <li>• Minutenventilation (VE)</li> <li>• Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>)</li> <li>• Kohlendioxidabgabe (VCO<sub>2</sub>)</li> <li>• Totraum (V<sub>D</sub>)</li> <li>• Endtidaler O<sub>2</sub>- &amp; CO<sub>2</sub> Partialdruck (P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> &amp; P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>)</li> <li>• Sauerstoffpuls</li> <li>• Höchste Sauerstoffaufnahme PeakVO<sub>2</sub></li> <li>• Atemäquivalente für O<sub>2</sub>- &amp; CO<sub>2</sub> (VE/VO<sub>2</sub> &amp; VE/VCO<sub>2</sub>)</li> <li>• Anaerobe Schwelle (VT)</li> <li>• Respiratory Exchange Ratio (RER)</li> <li>• Metabolisches Äquivalent (MET)</li> </ul>

### 1.3.3. Spiroergometrie bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie

Die Spiroergometrie hat auch bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie einen Stellenwert (Galie et al. 2009). Es gibt im Rahmen dieser einige Auffälligkeiten.

Unter Belastung findet sich im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine deutlich eingeschränkte PeakVO<sub>2</sub> (D'Alonzo et al. 1987). Die Höhe des gemessenen Spitzenwertes der Sauerstoffaufnahme korreliert mit der Prognose der Patienten mit PH in Bezug auf ihr Überleben. In einer Studie an 70 Patienten mit pulmonaler Hypertonie zeigte sich, dass diejenigen mit einer PeakVO<sub>2</sub> ≤ 10,4ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 50% hatten, während Patienten mit mehr als 10,4ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> Sauerstoffaufnahme eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 91% hatten (Wensel et al. 2002).

Auch der Sauerstoffpuls, also die Menge Sauerstoff, die mit dem Blutvolumen eines Herzschlages ausgeworfen wird, ist bei Patienten mit PH reduziert (Sun et al. 2001).

Das Atemäquivalent für CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>) ist bei Vorliegen einer PH erhöht. Wegen des erhöhten pulmonalarteriellen Drucks kommt es zu einer Minderperfusion an den Alveolen und somit zu einer vermehrten Totraumventilation. Dieses Missverhältnis von Ventilation und Perfusion äußert sich spiroergometrisch messbar als gesteigertes VE/VCO<sub>2</sub> im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Das Atemäquivalent kann sowohl

als Zahlenwert zu einem Zeitpunkt während der Untersuchung, als auch in Form eines Steigungswinkels des Grafen aller  $VE/VCO_2$  Werte ( $VE/VCO_2$ -Slope) dargestellt werden. Es ist nicht nur unter maximaler Belastung erhöht, sondern bereits in Ruhe und im Verlauf der gesamten Spiroergometrie (Sun et al. 2001, D'Alonzo et al. 1987).

Teilt man die Patienten, entsprechend der New York Heart Association Klassifikation (NYHA), nach ihrem Dyspnoe Empfinden in vier Kategorien, so korrelieren die  $VE/VCO_2$ -Slope und das  $VE/VCO_2$  an der VT mit der NYHA Kategorie: Je höher die NYHA Kategorie, in der der Patient sich befindet, desto ausgeprägter sind auch seine Veränderung der Atemäquivalente (Sun et al. 2001).

Des Weiteren findet man bei Patienten mit PH einen erniedrigten endexpiratorischen  $CO_2$  Partialdruck ( $P_{et}CO_2$ ) in Ruhe und unter Belastung. Dieser reflektiert ebenfalls die höhere Totraumventilation bei pulmonaler Hypertonie und korreliert mit der Schwere der PH (Riley et al. 2000, Yasunobu et al. 2005).

Außerdem besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest, der  $PeakVO_2$  und der  $VE/VCO_2$  Slope (Miyamoto et al. 2000).

Zum Gefühl der Dyspnoe der PH Patienten tragen mehrere Mechanismen bei. Dies sind zum einen der Abfall des arteriellen Partialdrucks von Sauerstoff ( $PaO_2$ ) und der Anstieg des arteriellen Partialdrucks von Kohlendioxid ( $PaCO_2$ ). Durch die Reduktion der Gesamtpfusion der Lunge vermindert sich die Erythrozytentransitzeit im Kapillargebiet zu Lasten der Oxygenierung und der  $CO_2$  Abgabe des Blutes. Es kommt zu einer erhöhten Beimengung nicht arterialisierten Blutes im systemischen Kreislauf. Der resultierende Abfall des  $PaO_2$  und der Anstieg des  $PaCO_2$  stellen einen Atemantrieb dar. Weil Patienten mit PH früher unter Belastung die anaerobe Schwelle erreichen, kommt es schneller zum Anfall saurer Metabolite im Gewebestoffwechsel. Die sauren Valenzen werden unter anderem durch das Bicarbonatsystem gepuffert, wobei  $CO_2$  freigesetzt wird, welches abgeatmet werden muss. Dieser  $CO_2$  Anstieg im Blut fungiert als weiterer Atemantrieb. Zum anderen trägt auch die Ineffizienz der Atmung durch den größeren Totraum, der aus der verminderten Perfusion der ventilierten Alveolen resultiert, zum Dyspnoeempfinden bei. Spiroergometrisch wird dieses Phänomen durch das oben erwähnte erhöhte  $VE/VCO_2$  messbar (Sun et al. 2001).

Aus einer Arbeit, in der per MRT direkt die myokardiale Funktion bestimmt wurde, ist bekannt, dass Patienten mit PH ihr Herzschlagvolumen unter Belastung nicht oder nur in verringertem Maße steigern können. Der Anstieg des Herzminutenvolumens ist vor allem durch eine überdurchschnittlich hohe Herzfrequenz zu erklären. Ursächlich verantwortlich für die verringerte linksventrikuläre Auswurfleistung scheint die

Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels durch den hohen pulmonalarteriellen Druck zu sein (Holverda et al. 2006). Auch dieser Mechanismus dürfte zu der von Sun et al. gezeigten Einschränkung im Anstieg des Sauerstoffpulses unter Belastung bei PH-Patienten beitragen.

#### **1.3.4. Besonderheiten der Spiroergometrie bei CTEPH**

Die bisher untersuchten spiroergometrischen Besonderheiten bei der CTEPH sind grundsätzlich vergleichbar mit denen anderer PH Formen, allerdings scheinen die Abweichungen von den entsprechenden Normwerten noch ausgeprägter zu sein.

Es liegt eine schwerere ventilatorische Ineffizienz vor, besonders unter Belastung. CTEPH Patienten haben im Vergleich mit PAH Kollektiven eine noch größere Totraumventilation. Aufgrund dessen findet man eine steilere  $VE/VCO_2$  Slope und ein höheres  $CO_2$ -Atemäquivalent an der anaeroben Schwelle und unter maximaler Belastung als bei PAH Patienten (Zhai et al. 2011). Auch die Atemfrequenz in Ruhe und unter Belastung ist bei der CTEPH höher als bei der PAH. Während sich bei der PAH eine Korrelation zwischen  $VE/VCO_2$  an der VT und der  $PeakVO_2$  findet, gibt es diese bei CTEPH scheinbar nicht (Scheidl et al. 2012).

#### **1.4. Auswahl der Zielparameter**

Die vorliegende Arbeit hatte als Zielsetzung, Parameter der Spiroergometrie, die prognostisch im Hinblick auf das Überleben relevant sind, zu identifizieren. Unter der Annahme, dass eine Maximalbelastung sowohl körperlich, als auch psychisch für die Patienten qualvoll sein kann, wurde die im wesentlichen von der Mitarbeit unabhängige anaerobe Schwelle ventilatorisch bestimmt (VT) und die Messwerte bei Erreichen dieser betrachtet.

Da bei der CTEPH noch mehr als bei der PAH eine vermehrte Totraumventilation besteht und es zumindest für das Kohlendioxid-Atemäquivalent bereits Untersuchungen gibt (Zhai et al. 2011), wurde den Atemäquivalenten an der VT besondere Beachtung gewidmet. Aus älteren Arbeiten ist bekannt, dass der  $P_{et}CO_2$  an der anaeroben Schwelle mit der Schwere der PH korreliert (Yasunobu et al. 2005).  $P_{et}CO_2$  und  $P_{et}O_2$  an der VT wurden daher ebenfalls in Bezug auf ihre prognostische Aussagekraft in Bezug auf das Überleben analysiert. Als Marker der Patientenmitarbeit spielt die Respiratory Exchange Rate in einigen Publikationen eine Rolle. Da diese bei Patienten mit schwerer Gas-Austauschstörung wie der CTEPH aber nicht zwangsläufig die typische Kinetik Gesunder zeigt (Milani et al. 2006), wurde auch dieser Parameter auf einen Zusammenhang mit dem Überleben untersucht.

Die PeakVO<sub>2</sub> wurde bei PAH Patienten als Langzeit-Prognoseparameter identifiziert (Wensel et al. 2002). Ob sie auch für CTEPH Patienten eine Abschätzung der Prognose ermöglicht, war eine weitere Fragestellung. Naheliegender war nach obigen Überlegungen zur Mitarbeitsunabhängigkeit daher auch die Auswahl der VO<sub>2</sub>@VT als Ziel-Parameter.

## **1.5. Survival bei CTEPH**

Für das Überleben von CTEPH Patienten ist entscheidend, ob eine PEA möglich war und ob diese erfolgreich verlaufen ist. Inoperable Patienten haben genau wie diejenigen mit residueller postoperativer PH eine schlechtere Prognose. Relativ neu ist die Verwendung PAH-spezifischer Medikamente in der Therapie der CTEPH. Möglicherweise trägt die Verwendung dieser zu einer unterschiedlichen Prognose in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bei.

Condliffe et al. untersuchten an 469 Patienten das Überleben ab Diagnosestellung zwischen 2001 und 2006 in Großbritannien. Für inoperable Patienten ermittelten sie eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 82% und ein Drei-Jahres-Überleben von 70%. Die operativ behandelte Gruppe hatte etwas höhere Ein- und Drei-Jahres-Überlebensraten von 88 bzw. 76%. In die Zahlen der operierten Gruppe wurde auch die postoperative Mortalität eingerechnet. Während für den Gesamtbeobachtungszeitraum eine postoperative Sterblichkeit von insgesamt 16% angegeben wird, sank diese im Verlauf der Zeit deutlich und betrug 2006 noch 5,4%. Condliffe und Kollegen fanden außerdem, dass das Überleben der Patienten mit residueller PH (35% der PEA-Überlebenden ihrer Studie) nach ein und drei Jahren vergleichbar gut war wie das, der als geheilt eingestuft. Eine deutliche Prognoseverbesserung aller Patienten, ob operiert oder nicht, zeigte sich bei einer Diagnosestellung ab 2003. Während alle untersuchten Patienten ein ähnliches Ein-Jahres-Überleben hatten, erreichten die ab 2003 diagnostizierten Patienten höhere Drei-Jahres-Überlebensraten, als Patienten mit Erstdiagnose zwischen 2001 und 2003 (Condliffe et al. 2008).

Scholzel et al. untersuchten ebenfalls das Überleben von inoperablen Patienten und von Patienten nach PEA. Sie ermittelten zusätzlich auch die Zeit bis zu einer beobachteten klinischen Verschlechterung. Die inoperable Gruppe befand sich fast ausschließlich in den NYHA Stadien III und IV. Das Ein- und Drei-Jahres-Überleben betrug 87 bzw. 77% wobei die Überlebenden bei Diagnosestellung jünger waren, eine weitere Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6-MWD) und eine geringere hämodynamische Ausprägung der PH hatten. Als klinische Verschlechterung definierten die Untersucher den Bedarf einer PAH-spezifischen intravenösen Therapie, eine 15%ige Verschlechterung der 6-MWD bei gleich bleibender NYHA Kategorie, sowie den Tod. Unter diesen Gesichtspunkten betrachtet, waren drei Viertel der

Patienten über ein Jahr klinisch stabil. In drei Jahren waren 60% frei von klinischer Verschlechterung geblieben. Sie fanden außerdem, dass die 6-MWD einen prädiktiven Wert für eine klinische Verschlechterung in diesem Zeitraum hatte (Scholzel et al. 2011b).

Bei endarterektomierten Patienten lag die Rate des Ein-Jahres-Überlebens bei 93%. 91% lebten länger als drei Jahre und 89% länger als fünf Jahre. Allerdings beinhalten diese Angaben nicht die direkte postoperative Mortalität. Auch bei diesen Patienten wurde die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung ermittelt und wie oben definiert. Innerhalb des ersten Jahres waren 94% klinisch stabil, nach fünf Jahren hatten 28% eine Verschlechterung erlebt (Scholzel et al. 2011a).

Auch in dem multinationalen CTEPH Register betrug die Ein-Jahres-Überlebensrate der endarterektomierten Patienten wie bei Scholzel et al. 93%. Die verstorbenen Patienten waren überwiegend (4,7% des Gesamtkollektivs) direkt postoperativ an Komplikationen des Eingriffs oder der intensivmedizinischen Behandlung verstorben. Die Überlebenden waren durch eine kürzere 6-MWD und einen höheren PVR bei Diagnosestellung gekennzeichnet. Die Höhe des mPAP bei Diagnosestellung war genau so wenig prognostisch aussagekräftig, wie das Ausmaß der Reduktion des PVR durch die Operation (Mayer et al. 2011).

Mit Hilfe einiger Parameter kann das Langzeitüberleben nicht-operabler Patienten bei ihrer Erstdiagnose eingeschätzt werden. Ein mPAP über 40 mmHg, ein rechtsatrialer Druck über 12 mmHg und ein hoher PVR oberhalb von  $584 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  gehen mit einer schlechten Prognose einher. Als klinischer Risikofaktor kann die 6-MWD untersucht werden. Liegt die Wegstrecke bei mehr als 298 m kann von einem besseren Langzeitüberleben ausgegangen werden (Saouti et al. 2009).

## **1.6. Zielsetzung der Arbeit**

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich zwischen den spiroergometrisch erhobenen Parametern und dem Überleben der nicht endarterektomierten Patienten ein Zusammenhang finden lässt. So sollen prognostisch bedeutsame Parameter, anhand derer das Überleben von Patienten mit CTEPH abgeschätzt werden könnte, identifiziert werden. Während es für die PAH bereits derartige Untersuchungen gibt, liegen nach aktuellem Stand der Literatur für die CTEPH keine diesbezüglichen Daten vor. Der bereits gezeigte Zusammenhang zwischen Überleben und  $\text{PeakVO}_2$  bei Patienten mit PAH soll an nicht endarterektomierten CTEPH Patienten evaluiert werden. Weitere Parameter an der ventilatorischen anaeroben Schwelle sollen ebenfalls betrachtet werden. Diese sind im wesentlichen unabhängig von der Mitarbeit und Motivation der Patienten, sich höchstmöglich zu belasten und könnten daher besser reproduzierbar sein.

## 2. Patientenkollektiv, Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Für diese Arbeit wurden retrospektiv die vorhandenen Daten mehrerer klinischer Untersuchungen an 151 Patienten mit nicht operierter chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) betrachtet. Ziel war es, zu überprüfen, ob diese Daten in einen Zusammenhang mit dem Überleben der Patienten gebracht werden können. Die Daten zur Überlebenszeit entstammen einer abteilungsinternen Datenbank, welche durch Dr. Henning Gall betreut wird. Die auszuwertenden Untersuchungen waren in erster Linie die Spiroergometrien der Patienten, aber auch Daten aus dem Sechs-Minuten-Gehtest, der Echokardiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchungen. Die Untersuchungen erfolgten zwischen August 2000 und März 2010 am Universitätsklinikum Gießen (später Universitätsklinikum Gießen-Marburg). Alle Untersuchungen wurden in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie, an dort ambulant oder stationär vorstellig gewordenen Patienten, durchgeführt. Die verwendeten Werte und Parameter wurden im Rahmen der medizinisch notwendigen und indizierten Diagnostik ermittelt. Alle Patienten waren über die Untersuchungen aufgeklärt worden. Für die Erhebung der Daten und Durchführung der statistischen Analyse zum Zwecke dieser Promotion liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin an der Justus-Liebig-Universität vor.

Folgende Einschlusskriterien mussten für die Auswertung der Daten im Rahmen dieser Arbeit erfüllt sein:

- Vorliegen eines vollständigen Spiroergometrie Datensatzes auf der Festplatte des Spiroergometrie PCs oder den Archivierungsdisketten.
- Vorliegen einer CTEPH: Betrachtet wurden nur diejenigen Patienten, bei denen entweder zum Zeitpunkt der Spiroergometrie die Diagnose CTEPH gesichert war oder deren Pulmonale Hypertonie (PH) durch spätere Diagnostik auf eine CTEPH zurückgeführt werden konnte.
- Nicht operierte Patienten: Es wurden ausschließlich Patienten untersucht, bei denen, auch im Beobachtungszeitraum nach der Spiroergometrie, keine Pulmonalisendarterektomie vorgenommen wurde. Auch Patienten mit einer residuellen PH nach PEA wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Diese Ausschlusskriterien durften nicht vorliegen:

- Andere Ätiologien einer PH.
- Nicht-Erreichen der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VT). Konnte die VT nicht festgelegt werden, sollen die Daten der Patienten nicht weiter verwendet werden.

## 2.2. Spiroergometrie

### 2.2.1. Geräte

Die Untersuchungen wurden mit dem Spiroergometer Vmax 2130 V 6200 der Firma Sensor-Medics BV, Houten, Niederlande durchgeführt. Dieses gibt über ein Steuermodul die auf dem Fahrradergometer (ergo-metrics 900, Hersteller ergo-line, Bitz) zu erbringende Sollleistung vor. Die Patienten befinden sich in halbliegender Position auf dem Ergometer und atmen ausschließlich durch ein Mundstück. Dieses halten sie selbst mit der Hand vor dem Mund, während die Nase durch eine Klammer verschlossen ist. Über das Ventil des Mundstückes wird Umgebungsluft eingeatmet. Bei der Ausatmung führt der Luftstrom über einen Pneumotachographen zur Messung des Atemflusses. So kann aus der gemessenen Strömungsgeschwindigkeit das Ausatemvolumen mathematisch integriert werden. Ein seitlich am Mundstück befestigter Analyseschlauch verbindet dieses mit dem Gasanalysemodul, in dem die expiratorischen O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Konzentrationen (F<sub>EO<sub>2</sub></sub> bzw. F<sub>ECO<sub>2</sub></sub>) sowie die endtidale CO<sub>2</sub> Konzentration (F<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>) bestimmt werden. Die Aufzeichnung der Parameter durch das Vmax 2130 erfolgt in Ein-Sekunden Intervallen und kann in wählbaren Intervallen ausgegeben werden. Aus den gemessenen Parametern können weitere, wie zum Beispiel die VT, das VE/VO<sub>2</sub> oder VE/VCO<sub>2</sub> und der P<sub>et</sub>O<sub>2</sub> oder P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> errechnet werden. Alle gemessenen und errechneten Daten werden auf der Festplatte des angeschlossenen PCs gespeichert und können während der Untersuchung auf dem Monitor und nach Abschluss der Spiroergometrie durch einen Drucker ausgegeben werden.

Zur Auswertung wurden die registrierten Parameter über Intervalle von 20 Sekunden gemittelt.

Täglich, vor Beginn der ersten Untersuchung, wurde am Gerät eine Volumen- und Gasanalytoreinrichtung entsprechend der Anleitung durchgeführt.

Die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter wurde mittels Pulsoxymetrie, Blutdruckmessung und EKG gewährleistet. Als Pulsoxymeter diente ein Patientenmonitor (Philips M3046A M4, Philips Electronics, Amsterdam, Niederlande). Es wurden die Sauerstoffsättigung und der Puls mit einem auf die Fingerspitze aufzusteckenden Sättigungsaufnehmer (Clip) registriert. Zur EKG Aufzeichnung war bis Oktober 2008 das 12-Kanal EKG Cardioscript Universal CU-12-N (Madaus-Schwarzer Medizintechnik GmbH & CO.KG, München) eingesetzt worden. Ab Oktober 2008 wurde das Cardioscript EKG durch ein neues System des selben Herstellers ersetzt. Das von nun an eingesetzte Madaus-Schwarzer Cardos 12-RS zeichnete ein kontinuierliches 12-Kanal EKG auf, speicherte dieses und gab die Kurven auf einem

Computermonitor wieder. Am Ende der Untersuchung wurde durch die Software des Gerätes eine Zusammenfassung der relevanten EKG Ereignisse erstellt.

Der Blutdruck wurde während der Spiroergometrie mit Hilfe einer Oberarmmanschette nach Riva Rocci durch Auskultation von Korotkow Geräuschen gemessen. Es standen unterschiedlich breite Manschetten zur Verfügung. Diese konnten dem Armumfang des Patienten angemessen ausgewählt werden.

Blutgasanalysen wurden im Verlauf der Untersuchung am hyperämisierten Ohrläppchen abgenommen. Dazu wurde das Ohrläppchen etwa 20 Minuten vor Untersuchungsbeginn mit Finalgon® Salbe (Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim am Rhein) eingerieben. Die Entnahme des Blutes erfolgte in ein heparinbeschichtetes Glasröhrchen. Als Blutgasanalysegerät diente das ABL 510 (Fa. Radiometer Copenhagen, Radiometer A/S, Emdrupvej 72, DK-2400 Kopenhagen NV, Dänemark).

### **2.2.2. Ablauf der Spiroergometrie**

Die Spiroergometrien wurden nach folgendem Protokoll durchgeführt: Die Patienten nahmen für die Untersuchung in halbliegender Position mit entkleidetem Oberkörper auf dem Ergometriefahrrad Platz. Die Saugelektroden für das 12-Kanal EKG und die Blutdruckmanschette sowie der Fingerclip des Pulsoxymeters wurden angelegt. Die Sitzhöhe des Fahrrades wurde so eingestellt, dass das Bein des Patienten am Punkt der größten Entfernung einer Pedalumdrehung fast gestreckt war. Nach Erklärung des Untersuchungsablaufes wurde die Nase des Patienten durch eine Klammer verschlossen, das Mundstück angereicht und gegebenenfalls bei der Platzierung geholfen. Mundstück und Nasenklammer wurden auf Dichtigkeit und guten Sitz überprüft.

Die Patienten wurden an dieser Stelle einmalig aufgefordert, sich bis zur subjektiven Toleranzgrenze zu belasten. Um eine zügige Erhebung aller Daten zu gewährleisten, wurde ein Handzeichen, welches die Patienten einige Sekunden vor dem Abbruch der Belastung ihrerseits geben sollten, vereinbart.

Nachdem ein artefaktfreies Ausgangs-EKG geschrieben wurde, begann die Untersuchung mit einer zweiminütigen Ruhephase, die die Gewöhnung an das Atmen durch das Mundstück ermöglichen sollte. Am Ende dieser Zeit wurde der Blutdruck gemessen, die Blutsauerstoffsättigung und der Puls vom Pulsoxymeter abgelesen, sowie eine Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen und die Werte als Baseline notiert. Bei Aufforderung begannen die Patienten zu treten, zunächst gegen einen Widerstand von 30 Watt. Es wurde ein Stufenprotokoll verwendet, in jenem die zu erbringende Sollleistung im Zwei-Minuten-Takt um 30 Watt gesteigert wurde. Nach Erreichen der 150 Watt stieg die Belastung pro Stufe um 50 Watt. Die Trittfrequenz sollte zwischen 50 und 60 Umdrehungen pro Minute liegen und



konnte auf einer Anzeige des Ergometers für Patient und Untersucher sichtbar verfolgt werden.

Während der gesamten Belastung erfolgte eine EKG Aufzeichnung. Durch das bis 2008 verwendete Cardioscript CU-12N wurden die Ableitungen I, II, III, aVL, aVR und aVF kontinuierlich mit 10mm Papiervorschub pro Sekunde aufgezeichnet. 15 Sekunden vor Erreichen des nächsthöheren Belastungsintervalls wurde ein 12-Kanal EKG mit 50mm Papiervorschub pro Sekunde angefertigt, der Blutdruck gemessen und zusammen mit der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung notiert. Nach Umstellung auf das neue EKG System (Schwarzer Cardos 12-RS) erfolgte im gesamten Verlauf die Überwachung des 12-Kanal EKGs auf einem PC Monitor entsprechend einem Maßstab von 50 mm Papiervorschub. Am Untersuchungsende wurde eine Zusammenfassung der relevanten Rhythmusereignisse und eine Übersicht der QRS-Komplexe an den Intervallgrenzen zur Dokumentation von ST-Strecken-Veränderungen durch die Software des Gerätes vorgeschlagen. Diese konnte durch den Untersucher bearbeitet und über den angeschlossenen Drucker ausgedruckt werden. Seit der Umstellung auf das Cardos System wurden an den Intervallgrenzen nur noch Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung dokumentiert.

Die Belastung wurde seitens der Untersucher beendet, wenn unten aufgeführte, objektive Abbruchkriterien erreicht wurden. Bei Beendigung der Belastung durch den Patienten, kündigten diese mit dem vereinbarten Handzeichen an, dass sie in Kürze die subjektive Belastungsgrenze erreichen würden. Es erfolgten in beiden Fällen unverzüglich die Abnahme von Kapillarblut zur BGA, die Messung des Blutdrucks, Aufzeichnung von Puls und Sauerstoffsättigung und eines EKGs mit 50 mm Papiervorschub. Sobald die Werte erhoben waren, wurde das Belastungsprotokoll beendet, die Patienten hörten auf zu treten und die Nachbeobachtung begann. Die Patienten wurden aufgefordert, das Mundstück weiterhin am Mund zu behalten und ausschließlich durch dieses zu atmen. In dieser achtminütigen Ruhephase wurde die Registrierung der Vitalparameter fortgeführt. Bei einer, drei, fünf und acht Minuten nach Belastungsende wurden die Werte notiert und ein EKG mit 50 mm Papiervorschub geschrieben. Bei drei und acht Minuten nach Abbruch erfolgte außerdem eine weitere Blutgasanalyse aus dem Ohrläppchen. Nach dieser Zeit konnten die Patienten, Wohlbefinden vorausgesetzt, vom Ergometer absteigen und sich ankleiden. Der Grund für den Abbruch der Belastung wurde notiert.

### **2.2.3. Abbruchkriterien der Spiroergometrie**

Als Abbruchkriterien von Seiten des Untersuchers wurden definiert:

- EKG Veränderungen unter Belastung:
  - Erregungsrückbildungsstörungen

- Rhythmusstörungen: Vermehrte supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Salven, neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern, Kammertachykardien
- Neu aufgetretene Blockbilder: Links-Schenkel- oder AV Block II. und III. Grades
- Blutdruck > 230mmHg systolisch, > 120 mmHg diastolisch
- Unzureichender Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg (< 10 Schläge / 10mmHg pro Stufe)
- Blutdruckabfall

Abbruchkriterien seitens des Patienten waren:

- Angina pectoris
- Nicht tolerable Dyspnoe
- Schwindel
- Gelenk- oder Muskelschmerzen
- Allgemeine oder muskuläre Erschöpfung
- Angst

#### 2.2.4. Gemessene und berechnete Parameter der Spiroergometrie

Die folgenden Messwerte wurden direkt gemessen, bzw. mit Hilfe des Spiroergometers Vmax 2130 V6200 und dessen Software berechnet und sind in die statistische Auswertung einbezogen worden.

Tab. 3: Erhobene Spiroergometrieparameter

Gemessene Parameter	Errechnete Parameter
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe</li> <li>• Gewicht</li> <li>• Luftdruck</li> <li>• Luftfeuchtigkeit</li> <li>• Herzfrequenz</li> <li>• Blutdruck</li> <li>• EKG</li> <li>• Atemfrequenz</li> <li>• Belastungsstufe in Watt</li> <li>• Zeit</li> <li>• Blutgasanalyse (PaO<sub>2</sub> und PaCO<sub>2</sub>)</li> <li>• Volumenfluss der Atemzüge</li> <li>• Atemgaskonzentration (O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperoberfläche</li> <li>• Tidalvolumen oder Atemzugsvolumen</li> <li>• Minutenventilation (VE)</li> <li>• Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>)</li> <li>• Kohlendioxidabgabe (VCO<sub>2</sub>)</li> <li>• Endtidaler O<sub>2</sub>- &amp; CO<sub>2</sub> Partialdruck (P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> &amp; P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>)</li> <li>• Höchste Sauerstoffaufnahme PeakVO<sub>2</sub></li> <li>• Atemäquivalente für O<sub>2</sub>- &amp; CO<sub>2</sub> (VE/VO<sub>2</sub> &amp; VE/VCO<sub>2</sub>)</li> <li>• Anaerobe Schwelle (VT)</li> <li>• Respiratory Exchange Ratio (RER)</li> </ul>

#### 2.2.4.1. Bestimmung der ventilatorisch ermittelten anaeroben Schwelle

Die VT stellt den Bereich des aerob/anaeroben Überganges und somit das spiroergometrisch bestimmte Abbild der anaeroben Schwelle dar. Durch vermehrt anfallendes Laktat und dessen Pufferung wird nach kurzer Verzögerung eine höhere Minutenventilation (VE) zur CO<sub>2</sub> Abatmung nötig. Der Zeitpunkt, ab dem es zu diesem überproportionalen Anstieg der VE im Vergleich zur O<sub>2</sub>-Aufnahme kommt, wird als VT bezeichnet und der anaeroben Schwelle im klinischen Gebrauch gleich gesetzt (Rühle 2001b).

Aus den vorliegenden Untersuchungen wurde die VT mit einer von drei, in den Leitlinien der American Heart Association zur Spiroergometrie beschriebenen, Möglichkeiten bestimmt:

- 1) Mit Hilfe der sogenannten V-Slope, bei der VCO<sub>2</sub> auf der Ordinate und VO<sub>2</sub> auf der Abszisse eines Grafen aufgetragen werden. Durch den Anstieg des VCO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle entsteht ein Knick in der Grafik, welcher die VT darstellt.
- 2) Durch den Vergleich der O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> Atemäquivalente. Wenn es zu einem Anstieg des VE/VO<sub>2</sub> kommt während sich das VE/VCO<sub>2</sub> nicht verändert, befindet sich der Patient an der VT.
- 3) Durch Aufsuchen des Zeitpunktes, an dem es zu einem Anstieg der P<sub>et</sub>O<sub>2</sub> kommt, aber nicht zu einem Abfall der P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>.

(Balady et al. 2010, Rühle 2001a)

### 2.3. Der Sechs-Minuten-Gehtest (6-MW)

Beim Sechs-Minuten-Gehtest wird die innerhalb von exakt sechs Minuten gehend zurückgelegte Strecke gemessen. Das Tempo, in dem der Patient geht, kann frei gewählt werden, auch Pausen sind möglich (Crapo 2002). In der medizinischen Klinik II wurde der 6-MW auf ebenen und wenig besuchten Fluren der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie oder der Station Thannhäuser durchgeführt. Gehhilfen und tragbare Sauerstoffgeräte konnten, sofern die Patienten dieser bedurften, auch im Rahmen des Tests genutzt werden. Nach einer Vor-Test-Phase von 10 bis 15 Minuten, in der die Patienten sich sitzend erholen konnten, begann der Test. Auf ein Signal begannen die Patienten zu laufen und wurden zu jeder Minute nach ihrem

Wohlbefinden und ihrem Dyspnoe Empfinden anhand der Borg Dyspnoe Skala befragt. Nach exakt sechs Minuten wurde der Test durch das Kommando „Stop“ beendet und die zurückgelegte Strecke gemessen. Während der gesamten Untersuchung erfolgte die Aufzeichnung des Pulses und der Sauerstoffsättigung durch ein mitgeführtes Pulsoxymeter. In der Regel wurde dazu das MiniCorr der Firma SIMS BCI Inc., Waukesha, Wisconsin 53186, USA verwendet und die Werte über einen Sättigungsaufnehmer an der Fingerspitze gemessen. Das Gerät speicherte die gemessenen Werte und konnte nach Testende ausgelesen werden.

Abbruchkriterien des Tests waren Schwindel, Erschöpfung, Angina pectoris, untragbare Dyspnoe, Beinkrämpfe und Kaltschweißigkeit.

Zur statistische Analyse wurde nur die zurückgelegte Gehstrecke berücksichtigt.

## **2.4. Echokardiographie**

Daten aus der Echokardiographie wurden ebenfalls erhoben, um zu überprüfen, ob die gemessenen spiroergometrischen Parameter in einen statistisch relevanten Zusammenhang mit den Daten der Echokardiographie zu bringen waren. Für die Erhebung der Daten griffen wir auf die Untersuchungsbefunde des klinikinternen Computer-Informationssystems KAOS zu.

Die Untersuchungen wurden mit dem Vivid i von GE (General Electric Healthcare, Chalfont St. Giles, Buckinghamshire, Großbritannien) durchgeführt.

### **2.4.1. Parameter der Echokardiographie**

#### **2.4.1.1. Auslenkung der Trikuspidalklappen-Ebene (TAPSE)**

Das Akronym TAPSE steht für Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion und wird als metrischer Parameter in Millimetern oder Zentimetern angegeben. Sie gibt die Bewegung wieder, die der Trikuspidalklappenring zwischen Diastole und Systole in Richtung der Herzspitze macht. Die TAPSE dient der Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion (Kunert et al. 2006). Zwischen der Prognose der Patienten mit Pulmonaler Hypertonie und der TAPSE konnte ein Zusammenhang gezeigt werden (Forfia et al. 2006).

#### **2.4.1.2. Trikuspidalklappen-Gradient**

Stellvertretend für den pulmonalarteriellen Druck sollen die gemessenen Gradienten über der Trikuspidalklappe erhoben werden. Diese spiegeln den systolischen rechtsventrikulären Druck wider. Nach der modifizierten Bernoulli Gleichung kann aus der Geschwindigkeit des Regurgitationsstroms durch die Trikuspidalklappe der Druck-

Gradient über dieser berechnet werden (Yock et al. 1984). Durch Addition des Gradienten mit dem Druck im rechten Vorhof lassen sich die pulmonalarteriellen Druckverhältnisse abschätzen und wegweisende Informationen zur Schwere der PH gewinnen (Galie et al. 2009).

#### 2.4.1.3. Vorliegen eines Perikardergusses

Das Vorliegen eines Perikardergusses hat prognostische Bedeutung bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie (Raymond et al. 2002). Es wurde als dichotome Variable erhoben.

### 2.5. Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurden im Katheterlabor der Ambulanz für pulmonale Hypertonie durch erfahrene Untersucher durchgeführt. Die Vitalfunktionen der Patienten wurden durch Pulsoxymetrie, ein EKG, eine automatische nicht-invasive Blutdruckmessung sowie in einigen Fällen auch durch invasive Blutdruckmessung überwacht. Zur Sicherheit der Patienten wurde eine Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten eine Woche vorher abgesetzt.

Nach dem Aufsuchen, Desinfizieren und sterilen Abdecken der Punktionsstelle, wurde diese durch Lokalanästhesie betäubt. Es erfolgte die Platzierung einer Schleuse für den Rechtsherzkatheter mittels Seldinger Technik. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde diese in die Vena jugularis interna eingebracht. Über die Schleuse konnte der Swan-Ganz Pulmonalarterienkatheter (Edwards Life Sciences, Irwin, CA, USA) eingeführt und in der Pulmonalarterie platziert werden. Dazu wird der Katheter über eine herznahe Vene in das rechte Herz vorgeschoben und verlässt den rechten Ventrikel durch die Pulmonalklappe. An der Spitze des Swan-Ganz Katheters befindet sich ein Druckaufnehmer, welcher mit dem Patientenmonitor verbunden ist und den aktuellen Druck misst. Dieser, sowie der Verlauf des Druckes als Kurve, kann am Patientenmonitor verfolgt werden. Die charakteristische Form der Kurve, in Abhängigkeit von unterschiedlichen Messorten, hilft bei der korrekten Platzierung des Katheters in der Pulmonalarterie. Durch den Verschluss der Pulmonalarterie mit dem aufblasbaren Ballon kann der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOP) gemessen werden.

Mit dem Katheter wurden Messungen vorgenommen, deren Ergebnisse auf einen Zusammenhang mit den Befunden der Spiroergometrie hin überprüft wurden.

## 2.5.1. Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung

### 2.5.1.1. Pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP)

Über einen Drucksensor an der Katheterspitze wird der pulmonalarterielle Druck kontinuierlich gemessen und aus dem systolischen und diastolischen Wert der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP) berechnet.

### 2.5.1.2. Zentralvenöser Druck (ZVD)

Bei der Platzierung des Katheters im rechten Vorhof kann außerdem der zentralvenöse Druck (ZVD) bestimmt werden.

### 2.5.1.3. Cardiac Index (CI)

Der Cardiac Index oder Herzindex ist das Herzminutenvolumen, bezogen auf die Körperoberfläche in Quadratmetern. Zur Berechnung wurde das Herzminutenvolumen mit Hilfe der Thermodilutionsmethode gemessen. Bei diesem Verfahren wird durch eine Öffnung, die einige Zentimeter proximal der Spitze des Swan-Ganz Katheters liegt, eine definierte Menge kalter Flüssigkeit in die Pulmonalarterie instilliert. Durch die Injektion kommt es zu einem Abfall der Temperatur des vorbeifließenden Blutes. Wird die Temperatur nahe der Katheterspitze mittels eines Temperaturfühlers gemessen, lässt sich aus dem Temperaturabfall das Herzminutenvolumen durch mathematische Integration berechnen (Giannitsis et al. 2004).

### 2.5.1.4. Pulmonal Vaskulärer Widerstand (PVR)

Der Pulmonalvaskuläre Widerstand lässt sich berechnen, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP), das Herz-Zeit-Volumen (HZV) und der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOP) bekannt sind. Dazu wird folgende Gleichung verwendet, in der die Zahl 80 einen Proportionalitätsfaktor darstellt:

$$\text{PVR} = \frac{\text{mPAP} - \text{PAOP}}{\text{HZV}} \times 80$$

Die Einheit des PVR lautet  $\text{dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ .  
(Rosenkranz 2009)

#### 2.5.1.5. Gemischt-Venöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>)

Die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung wird durch Bestimmung des hämoglobin-gebundenen Sauerstoffs mit Hilfe eines Swan-Ganz Katheters in der Arteria pulmonalis gemessen. Die hier gewonnene Probe enthält Blut aller rechtskardialen Zustromgebiete: der Vena cava inferior et superior wie auch das Blut des Koronarsinus. Da es am Ort der Probenentnahme zu einer Durchmischung des Blutes aller Körpervenen gekommen ist, spiegelt der Wert die Sauerstoffausschöpfung des Gesamtorganismus wider und ist somit nicht durch die situativ möglicherweise vermehrte Entsättigung einzelner Zellverbände bei gesteigerter Stoffwechselaktivität verfälscht (Scheinman et al. 1969, Chawla et al. 2004).

### 2.6. Überleben der Patienten

Zur Beurteilung der Überlebenszeit wurden die Daten aus dem Gießener Pulmonale Hypertonie Register, welches als abteilungsinterne Datenbank durch Dr. Henning Gall betreut wird, abgefragt. In diesem Register finden sich regelmäßig aktualisierte Daten zum Status der Patienten.

### 2.7. Statistische Auswertung

Zunächst erfolgte die Festlegung eines Intervalls, im Folgenden als Visit bezeichnet, innerhalb dessen ein Vergleich der Daten miteinander zulässig war. Maßgeblich war dabei die Spiroergometrie, die bei der Erstvorstellung der Patienten in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie erfolgte. Wenn innerhalb von drei Monaten vor oder nach der Spiroergometrie ein Sechs-Minuten-Gehtest, die Rechtsherzkatheteruntersuchung und die Echokardiographie durchgeführt wurden, konnten diese Datensätze dem Visit hinzugefügt und die Daten miteinander verglichen werden. Falls nicht alle Untersuchungen erfolgt waren, wurden nur die vorhandenen in die statistische Analyse einbezogen.

Die erhobenen Daten wurden in einer Tabelle der Microsoft Windows Software Excel gesammelt. Statistische Berechnungen erfolgten mit den Statistik Programmen SPSS und GraphPad.

Klinische Parameter der beiden Kollektive (Verstorbene und Überlebende) wurden durch den t-Test miteinander verglichen, wenn diese näherungsweise normalverteilt waren und die Standardabweichungen vom Mittelwert sich nicht signifikant unterschieden. Bei signifikant unterschiedlichen Standardabweichungen wurde der t-Test mit Welch Korrektur verwendet. An nicht normalverteilten Variablen wurden die p-Werte mit dem Mann-Whitney Test berechnet.

Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen den erhobenen Parametern und dem Überleben der untersuchten Patienten beurteilt. So konnten prognostisch bedeutsame Parameter identifiziert werden. Mit der Kaplan-Meier Analyse konnten die Überlebenszeiten der Patienten, auch in Abhängigkeit von Quartilen, dargestellt werden. Bei Aufteilung der untersuchten Patienten in Subgruppen (z.B. Quartile) wurden diese mit dem Log-Rank Test miteinander verglichen. Um die Eigenschaften der Patienten in der Stichprobe zu beurteilen, fand der ANOVA-Test Anwendung.

Die untersuchten Patienten wurden nach ihrem Überleben auch in Gruppen eingeteilt, die ein, drei und fünf Jahre nach der Erstvorstellung zur Spiroergometrie noch lebten. Aus diesen dichotom im Bezug auf das Überleben aufbereiteten Daten wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Um die Verteilungsmuster der Patienten in der vorliegenden Stichprobe zu beurteilen, fand der Chi-Quadrat-Test Anwendung. Die Beurteilung der Signifikanz erfolgte mit Hilfe des Wald Tests.



## 3. Ergebnisse

### 3.1. Beschreibung der Studienpopulation

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von insgesamt 151 Patienten mit CTEPH erhoben. Darunter befanden sich 82 Frauen (54,3%) und 69 Männer (45,7%). 36 Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes, das entspricht 23,8% der gesamten Kohorte. Unter den Verstorbenen waren mit einem Anteil von 61 % signifikant mehr Männer als Frauen ( $p=0,0334$ ). Die Beobachtungszeit lag im Mittel bei 4,41 +/- 2,57 Jahren. Alle Spiroergometrien fanden zwischen dem 17.08.2000 und dem 08.09.2009 statt. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt 61 +/- 12,4 Jahre alt. Patienten, die während des Zeitraums der Datenerhebung verstarben, waren im Durchschnitt sieben Jahre älter als die Überlebenden ( $p=0,0034$ ). Die jüngste Patientin war 19, der älteste Patient 85 Jahre alt. Nach drei Jahren waren 14 Patienten verstorben, nach fünf Jahren waren es 24. Daraus ergeben sich eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 89,3% und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 79,4%.

		Gesamtkollektiv	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
<b>Patienten</b>		n = 151	n1 = 115 (76,2%)	n2 = 36 (23,8%)	
<b>Geschlecht</b>	weiblich	82 (54,3%);	68 (59,1%)	14 (38,9%)	0,0334
	männlich	69 (45,7%)	47 (40,9%)	22 (61,1%)	
<b>Beobachtung</b>	Jahre	4,4 +/- 2,6	4,6 +/- 2,6	3,9 +/- 2,4	
<b>Alter</b>	Jahre	61 +/- 12,4	59,7 +/- 12,8	66,6 +/- 9,5	0,0034
<b>Größe</b>	cm	170,2 +/- 9,2	170,2 +/- 9,5	170,3 +/- 8,2	0,9483
<b>Gewicht</b>	kg	78,1 +/- 14,4	78,7 +/- 14,9	76,1 +/- 12,8	0,0347

Tab. 4 Größe und Zusammensetzung der Kollektive und deren anthropometrische Daten  
Angaben zur Größe der Kollektive als absolute Zahl und in Prozent; Angaben zu Beobachtung, Alter, Größe und Gewicht als arithmetisches Mittel +/- Standardabweichung vom Mittelwert; Beobachtung: Zeitraum zwischen Spiroergometrie und Ende des Beobachtungszeitraumes (Zensur/Tod); Angaben zum Alter, zur Größe und zum Gewicht jeweils zum Zeitpunkt der Spiroergometrie.

### 3.2. Spezifische Therapie der Pulmonalen Hypertonie

#### 3.2.1. Therapie zum Zeitpunkt der Spiroergometrie

Bei allen 151 Patienten wurde erhoben, ob diese zum Zeitpunkt der Spiroergometrie eine spezifische Therapie ihrer Pulmonalen Hypertonie erhielten. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Medikamente, die die Patienten erhielten.

	Alle (n)	Überlebende (n1)	Verstorbene (n2)
<b>PDE-5</b>	17	16	1
<b>ETRA</b>	1	1	0
<b>Prostaglandine</b>	0	0	0
<b>PDE-5 + ETRA</b>	1	1	0
<b>PDE-5 + Prostaglandine</b>	1	1	0
<b>ETRA + Prostaglandine</b>	0	0	0
<b>Triple Therapie</b>	1	1	0

Tab. 5 Übersicht der Patienten mit spezifischer Therapie zum Zeitpunkt der Spiroergometrie. Angaben in absoluten Zahlen.

PDE-5: Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe, ETRA: Endothelinrezeptorantagonisten, Prost: Prostaglandine, Triple Therapie: Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe + Endothelinrezeptorantagonisten + Prostaglandine

### 3.2.1. Therapie im Beobachtungszeitraum

Von 144 Patienten (31 Verstorbene und 113 Überlebende) liegen für den gesamten Beobachtungszeitraum Informationen zu einer spezifischen Therapie für die pulmonale Hypertonie vor. Insgesamt erhielten 96 Patienten eine PH-Therapie. Das entspricht 66,6% bezogen auf die 144 Patienten, von denen die entsprechenden Informationen vorliegen. 26 der 31 Verstorbenen erhielten eine PH-Therapie. Das entspricht einem Anteil von 83,9%. Bei den Überlebenden war der Anteil der therapierten Patienten mit 61,9% geringer.

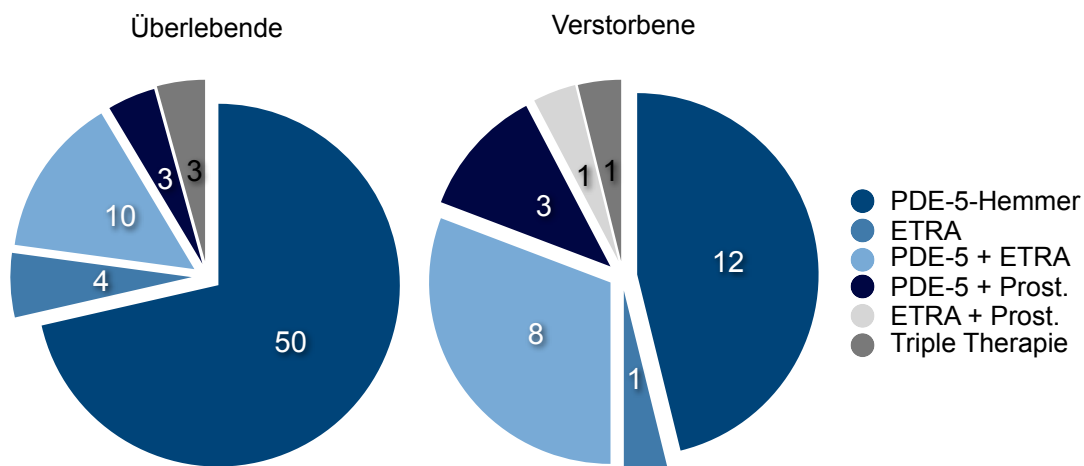


Abb.1 Therapie der Überlebenden vs. Therapie der Verstorbenen; Angaben in absoluten Zahlen

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Anzahl der Patienten, die therapiert wurden und deren mittlere Therapiedauer.

	Alle		Überlebende		Verstorbene	
	n	Dauer	n1	Dauer	n2	Dauer
PDE-5	62	42,7 +/- 30,7	50	47,4 +/- 30,8	12	23,3 +/- 22,6
ETRA	5	28,0 +/- 28,5	4	31,0 +/- 32,1	1	17
Prostaglandine	0		0		0	
PDE-5 + ETRA	18	28,8 +/- 20,0	10	27,5 +/- 24,2	8	30,4 +/- 14,6
initial PDE-5	11	29,4 +/- 16,9	5	35,8 +/- 20,4	6	24,0 +/- 12,9
initial ETRA	6	22,0 +/- 20,4	4	22,5 +/- 25,3	2	21,0 +/- 12,7
PDE-5 + Prost.	6	39,8 +/- 42,1	3	50,7 +/- 53,2	3	29,0 +/- 35,5
initial PDE-5	4	31,8 +/- 22,4	1	65	3	20,7 +/- 4,0
initial Prost.	2	36	2	36	0	
ETRA + Prost.	1	2	0		1	2
initial ETRA	1	11			1	11
Triple Therapie	4	39,3 +/- 28,1	3	35,3 +/- 33,0	1	51
	96		70		26	

Tab. 6 Übersicht zur Therapiedauer der Kollektive im Beobachtungszeitraum in Monaten

n1; n2: Anzahl der Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten.

Dauer: Angaben zur Therapiedauer als arithmetisches Mittel in Monaten +/- Standardabweichung vom Mittelwert;

Daten zur Kombinationstherapie bezogen auf die Dauer unter der Kombination; separate Angaben zur initialen Monotherapie vor Einleitung der Kombinationsbehandlung; PDE-5: Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe, ETRA: Endothelinrezeptorantagonisten, Prost: Prostaglandine, Triple Therapie: Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe + Endothelinrezeptorantagonisten + Prostaglandine

Bei vier Patienten wurde eine Dreifachkombination eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Spiroergometrie befand sich ein Patient bereits unter der Dreifachtherapie. In den drei anderen Fällen wurde die initiale Monotherapie im Rahmen einer Therapieerweiterung zur Triple Therapie ergänzt.

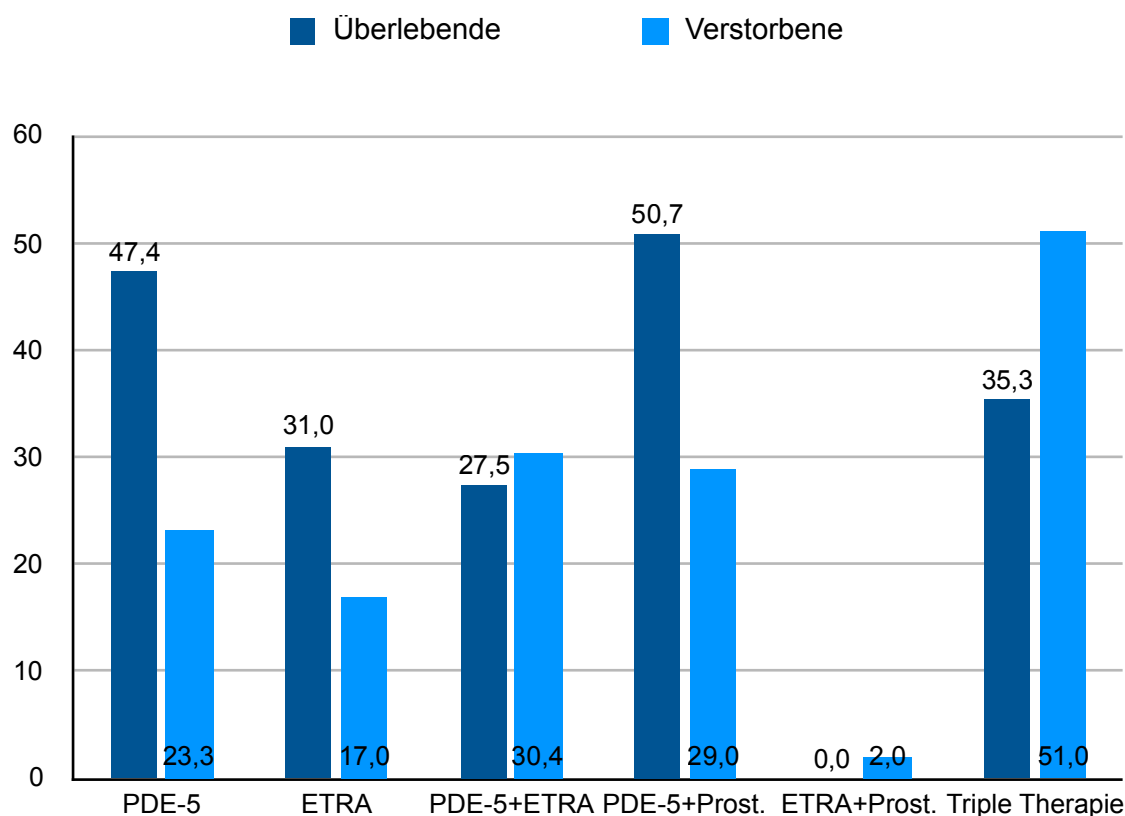


Abb.2 Mittlere Therapiedauer der Überlebenden und Verstorbenen in Monaten

### 3.3. Klinische Daten der Kollektive

Zum Vergleich der Überlebenden mit den Verstorbenen wurden die Patienten nach ihrer Beobachtungszeit aufgeteilt. Die Zeitpunkte von Interesse sind dabei drei und fünf Jahre nach der Spiroergometrie. War der Lebensstatus zu den Beobachtungszeitpunkten nicht bekannt, wurden die klinischen Daten zensiert und nicht in die Analyse einbezogen.

#### 3.3.1. Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest

Daten zur Wegstrecke aus dem Sechs-Minuten-Gehtest liegen von insgesamt 52 Patienten für das Drei-Jahres Intervall und von 49 Patienten für das Fünf-Jahres Intervall vor. Grundsätzliche Voraussetzung für die Erhebung der 6-MWD im Rahmen dieser Arbeit war, dass der Gehstest innerhalb des festgelegten Intervalls von drei Monaten um die Spiroergometrie herum durchgeführt worden war.

Patienten, die innerhalb der ersten drei Jahre verstarben, legten im Durchschnitt eine Strecke von 257,2 +/- 71,1 m zurück. Allerdings waren es nur sechs Patienten unter den insgesamt 14 Verstorbenen, die überhaupt einen Gehstest absolviert hatten. Die 46 Patienten, die länger als drei Jahre lebten, hatten hingegen eine mittlere Wegstrecke

von 379,3 +/- 86,9 m zurück gelegt. Der Unterschied der Mittelwerte ist signifikant (p=0,0018).

Von den innerhalb der ersten fünf Jahre Verstorbenen absolvierten acht Patienten einen Gehstest mit einer mittleren Distanz von 263,9 +/- 62,7 m. Die 41 Patienten, die länger als fünf Jahre lebten und von denen eine 6-MWD vorliegt, erreichten im Mittel 387,3 +/- 88,1 m. Der Unterschied ist signifikant (p=0,0005).

	Überlebende (n1=46)	Verstorbene (n2=6)	p-Wert
Wegstrecke	379,3 +/- 86,9 m	257,2 +/- 71,1 m	0,0018

Tab. 7 Vergleich der 6-MWD zum Zeitpunkt 3 Jahre  
Angaben als Mittelwert +/- Standardabweichung.

	Überlebende (n1=41)	Verstorbene (n2=8)	p-Wert
Wegstrecke	387,3 +/- 88,1 m	263,9 +/- 62,7 m	0,0005

Tab. 8 Vergleich der 6-MWD zum Zeitpunkt 5 Jahre  
Angaben als Mittelwert +/- Standardabweichung.

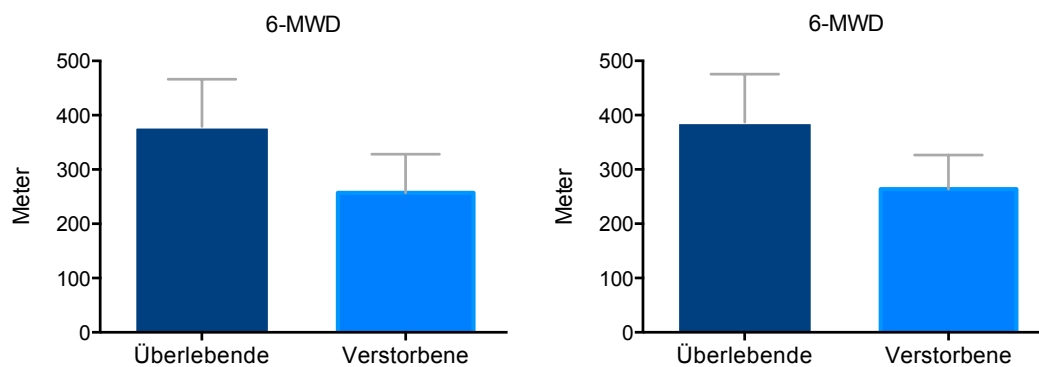


Abb.3 Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest. Links für das 3-, rechts für das 5-Jahres-Überleben. Mittelwert +/- Standardabweichung.

### 3.3.2. Hämodynamische Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchungen

Nicht bei allen Patienten wurde bereits bei der Erstvorstellung in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie eine invasive Diagnostik der pulmonalen Hämodynamik durchgeführt. Daher liegen nur von etwa einem Drittel des Kollektivs Rechtsherzkatheterdaten vor, die im selben Visit wie die Spiroergometrie erhoben wurden. Für 51 Patienten des Drei-Jahres-Intervalls und für 50 Patienten des Fünf-Jahres-Intervalls konnten Werte in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. Zwischen den Patienten, die innerhalb von drei Jahren Beobachtungszeit verstarben und denjenigen, die länger als drei Jahre lebten, fanden sich bei Betrachtung der Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede.

		Überlebende (n1=43)	Verstorbene (n2=9)	p-Wert
mPAP	mmHg	38,5 +/- 14,4	45,1 +/- 11,5	0,2019
PVR	dyn*sek*cm <sup>-5</sup>	597,3 +/- 361,2	761 +/- 438,7	0,2391
CI	l*sek <sup>-1</sup> *m <sup>2</sup> <sup>-1</sup>	2,3 +/- 0,5	2,4 +/- 0,8	0,6584
SvO <sub>2</sub>	%	63 +/- 7,6	60 +/- 9,1	0,2852
ZVD	mmHg	5,6 +/- 3,5	5,6 +/- 6,2	0,9613

Tab. 9 Rechtsherzkatheterdaten des 3-Jahres-Überleben

Angaben zum mPAP, PVR, CI, SvO<sub>2</sub> und ZVD als Mittelwert +/- Standardabweichung

mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; CI: Herzindex; SvO<sub>2</sub>: gemischt venöse Sauerstoffsättigung; ZVD: zentralvenöser Druck

Auch beim Vergleich der Rechtsherzkatheter-Messwerte der innerhalb von fünf Jahren verstorbenen Patienten mit den Überlebenden fanden sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede. Da die Messwerte des mPAP der Verstorbenen nicht normalverteilt waren, ist hier der Median angegeben. Der statistische Vergleich erfolgte mit dem u-Test.

		Überlebende (n1=37)	Verstorbene (n2=13)	p-Wert
mPAP	mmHg	37	38	0,6186
PVR	dyn*sek*cm <sup>-5</sup>	636,4 +/- 362,5	674,1 +/- 400,3	0,7549
CI	l*sek <sup>-1</sup> *m <sup>2</sup> <sup>-1</sup>	2,25 +/- 0,4	2,55 +/- 0,8	0,0768
SvO <sub>2</sub>	%	62 +/- 7,1	61 +/- 9,9	0,7234
ZVD	mmHg	6 +/- 3,5	6,4 +/- 5,3	0,5471

Tab. 10 Rechtsherzkatheterdaten des 5-Jahres-Überleben

Angaben zum mPAP als Median; Angaben zu PVR, CI, SvO<sub>2</sub> und ZVD als Mittelwert +/- Standardabweichung

mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; CI: Herzindex; SvO<sub>2</sub>: gemischt venöse Sauerstoffsättigung; ZVD: zentralvenöser Druck

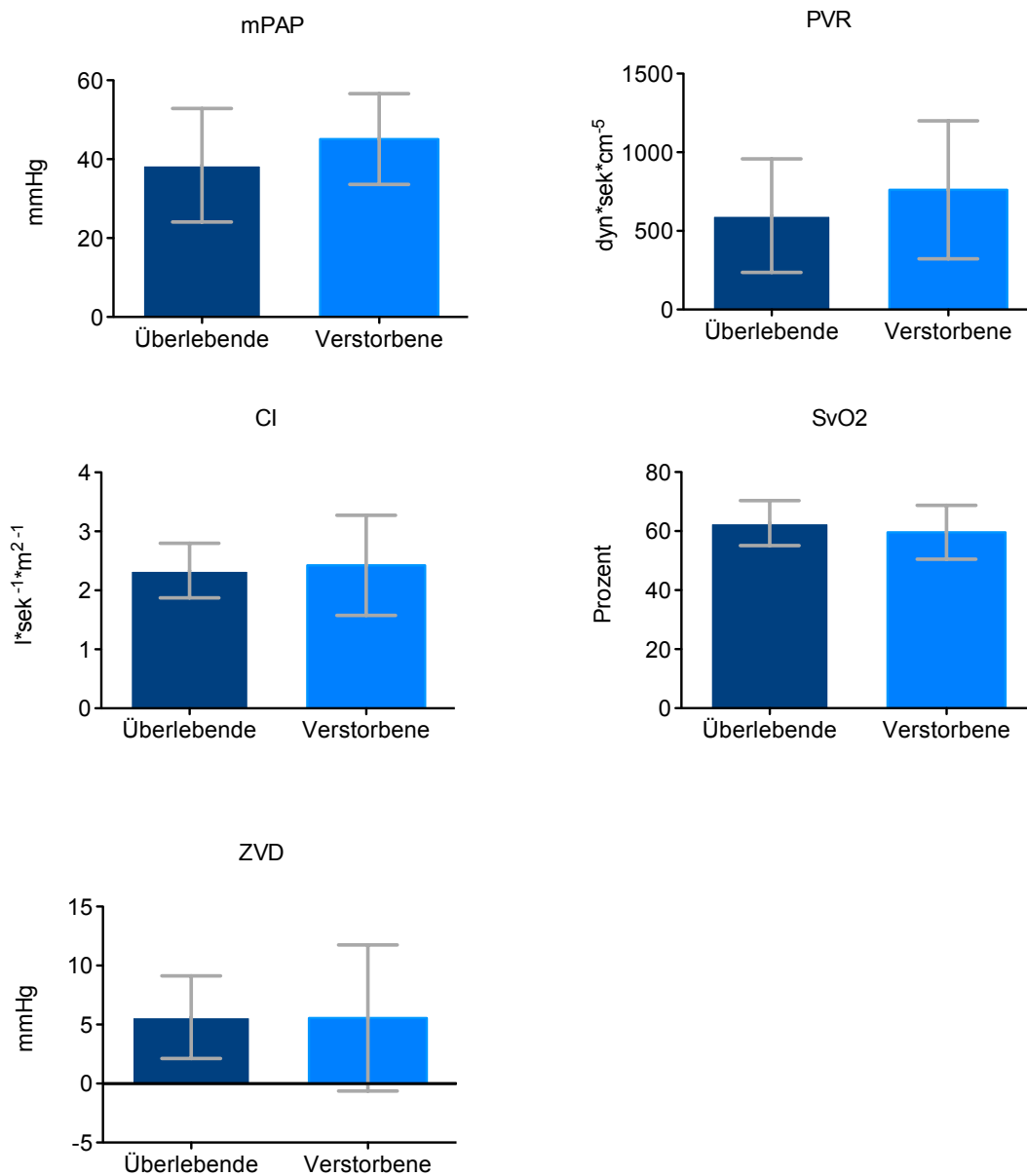


Abb.4 Messwerte der Rechtsherzkatheteruntersuchungen für das 3-Jahres-Überleben im Vergleich.

mPAP, PVR, CI, SvO<sub>2</sub> und ZVD: Mittelwerte +/- Standardabweichung.

mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; CI: Herzindex; SvO<sub>2</sub>: gemischt venöse Sauerstoffsättigung; ZVD: zentralvenöser Druck

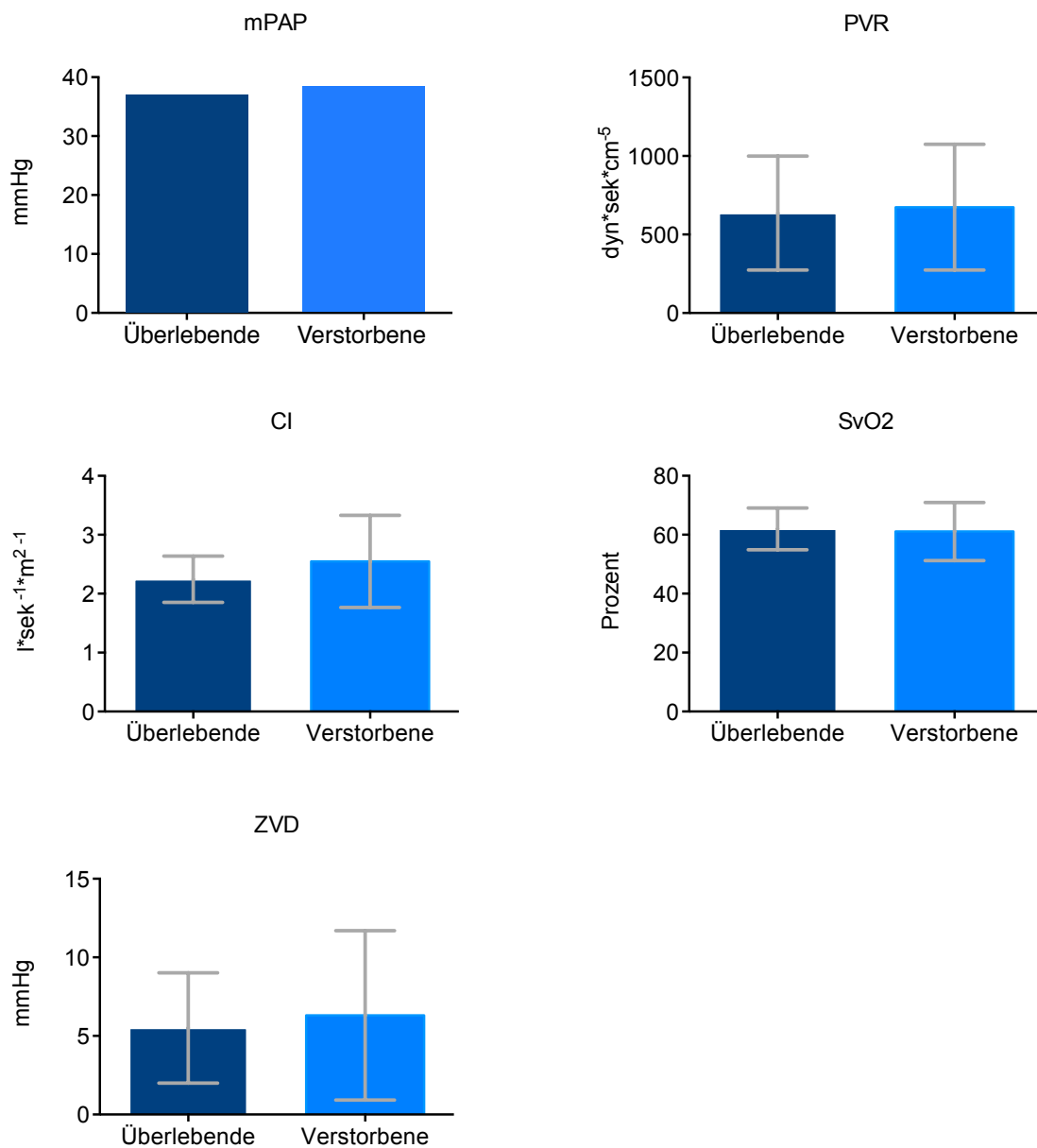


Abb.5 Messwerte der Rechtsherzkatheteruntersuchungen für das 5-Jahres-Überleben im Vergleich.

mPAP: Vergleich der Mediane; PVR, CI, SvO<sub>2</sub> und ZVD: Mittelwerte +/- Standardabweichung.

mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; CI: Herzindex; SvO<sub>2</sub>: gemischt venöse Sauerstoffsättigung; ZVD: zentralvenöser Druck



### 3.4. Übersicht der spiroergometrisch ermittelten Parameter

Die erhobenen Parameter wurden größtenteils an der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VT) bestimmt. Nur die PeakVO<sub>2</sub> wurde am Ende der Belastungsphase gemessen. Die Mittelwerte, beziehungsweise Mediane dieser Messgrößen sind in den beiden folgenden Tabellen für die überlebenden und verstorbenen Patienten nach drei bzw. fünf Jahren zusammengefasst.

Die Daten der VO<sub>2</sub>@VT, des P<sub>et</sub>O<sub>2</sub>@VT, P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>@VT und der PeakVO<sub>2</sub> der für die Drei-Jahres-Überlebensanalysen eingeschlossenen Patienten waren nicht normalverteilt und wurden durch den Mann-Whitney Test verglichen. Bei den übrigen Parametern fand zum Vergleich der t-Test Anwendung.

Signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenden und Verstorbenen zeigten sich beim Vergleich der VO<sub>2</sub>@VT, der Atemäquivalente, des endtidalen O<sub>2</sub>-Partialdruckes und der PeakVO<sub>2</sub>.

		Überlebende (n=105)	Verstorbene (n=14)	p-Wert
VO <sub>2</sub> @VT	ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup>	7,5	6,1	0,0123
RER@VT		0,83 +/- 0,07	0,86 +/- 0,06	0,1014
VE/VO <sub>2</sub> @VT		48,28 +/- 13,31	61,43 +/- 13,69	0,0008
VE/VCO <sub>2</sub> @VT		58,09 +/- 14,27	71,14 +/- 15,09	0,0018
P <sub>et</sub> O <sub>2</sub> @VT	Kilopascal	15,1	15,75	0,0142
P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> @VT	Kilopascal	3,6	3,4	0,0626
PeakVO <sub>2</sub>	ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup>	11,97	9,85	0,0095

Tab. 11 Spiroergometrieparameter für das 3-Jahres-Überleben.

Angaben als Median oder als arithmetisches Mittel +/- Standardabweichung vom Mittelwert.

VO<sub>2</sub>@VT: Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle; RER@VT: Respiratory Exchange Rate an der VT; VE/VO<sub>2</sub>@VT: O<sub>2</sub>-Atemäquivalent an der VT; VE/VCO<sub>2</sub>@VT: CO<sub>2</sub>-Atemäquivalent an der VT; P<sub>et</sub>O<sub>2</sub>@VT: Endtidaler O<sub>2</sub>-Partialdruck an der VT; P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>@VT: Endtidaler CO<sub>2</sub>-Partialdruck an der VT; PeakVO<sub>2</sub>: höchste gemessene Sauerstoffaufnahme

Die selben Parameter wie beim Drei-Jahres-Überleben waren auch für das Fünf-Jahres-Intervall zwischen Überlebenden und Verstorbenen signifikant unterschiedlich. Für diesen Zeitpunkt waren nur die Messergebnisse der RER@VT und des Sauerstoff-Atemäquivalentes normalverteilt. An allen weiteren Parametern wurde zum Vergleich ein Mann-Whitney Test durchgeführt.

		Überlebende (n=68)	Verstorbene (n=24)	p-Wert
VO <sub>2</sub> @VT	ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup>	7,45	6,55	0,011
RER@VT		0,82 +/- 0,08	0,85 +/- 0,05	0,2005
VE/VO <sub>2</sub> @VT		47,54 +/- 13,12	60,58 +/- 13,63	< 0,0001
VE/VCO <sub>2</sub> @VT		57	67	0,0004
P <sub>et</sub> O <sub>2</sub> @VT	Kilopascal	15,3	15,7	0,0338
P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> @VT	Kilopascal	3,5	3,4	0,0951
PeakVO <sub>2</sub>	ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup>	11,87	10,26	0,001

Tab. 12 Spiroergometrieparameter für das 5-Jahres-Überleben.

Angaben als Median oder als arithmetisches Mittel +/- Standardabweichung vom Mittelwert.

VO<sub>2</sub>@VT: Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle; RER@VT: Respiratory Exchange Rate an der VT; VE/VO<sub>2</sub>@VT: O<sub>2</sub>-Atemäquivalent an der VT; VE/VCO<sub>2</sub>@VT: CO<sub>2</sub>-Atemäquivalent an der VT; P<sub>et</sub>O<sub>2</sub>@VT: Endtidaler O<sub>2</sub>-Partialdruck an der VT; P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>@VT: Endtidaler CO<sub>2</sub>-Partialdruck an der VT; PeakVO<sub>2</sub>: höchste gemessene Sauerstoffaufnahme

### 3.4.1. Sauerstoffaufnahme an der VT

In der Gruppe der Patienten, die im Beobachtungszeitraum der Studie verstarben, fand sich eine niedrigere mediane Sauerstoffaufnahme an der ventilatorisch ermittelten anaeroben Schwelle als bei den Überlebenden. Sowohl bei Betrachtung des Drei-, als auch des Fünf-Jahres-Überlebens, waren die Werte der Verstorbenen signifikant schlechter (p=0,0123 und 0,011).

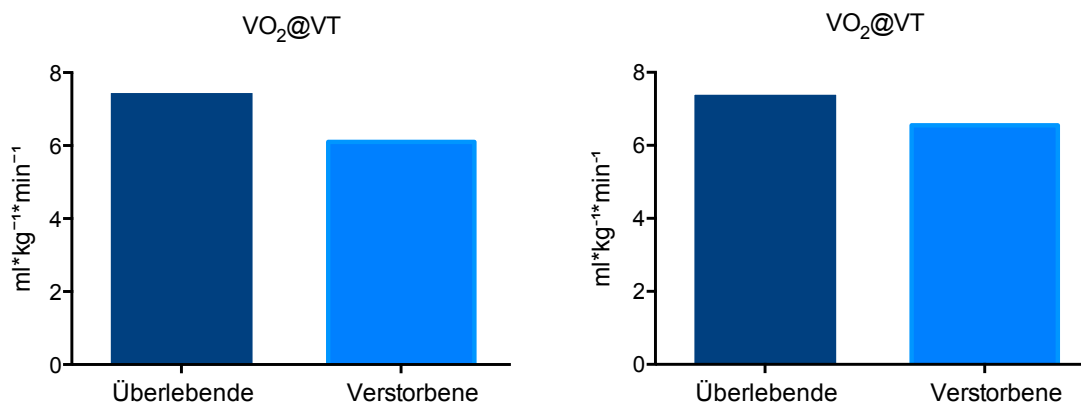


Abb.6 O<sub>2</sub>-Aufnahme in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute an der VT für das Drei- und 5-Jahres-Überleben (Mediane)

### 3.4.2. Respiratory Exchange Rate an der VT

Kein Unterschied fand sich bei Betrachtung der Respiratory Exchange Rates unabhängig vom Beobachtungsintervall. Zwar war der Quotient bei den Verstorbenen größer als jener der Überlebenden, signifikant waren die Unterschiede mit p-Werten von 0,1014 bzw. 0,2005 (3-JÜR und 5-JÜR) jedoch nicht.

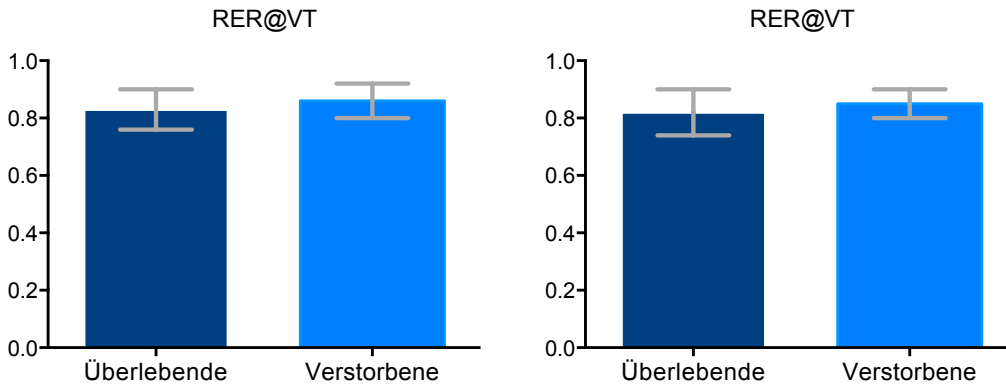


Abb.7 Respiratory Exchange Rates an der VT für das Drei- und 5-Jahres-Überleben (Mittelwert +/- Standardabweichung)

### 3.4.3. Atemäquivalente für Sauerstoff an der VT

Bei Betrachtung der Atemäquivalente für Sauerstoff an der VT, also der Menge an Luft, die eingeatmet werden muss, um einen Liter Sauerstoff aufzunehmen, zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Unter den innerhalb von drei Jahren verstorbenen Patienten lag die notwendige Ventilation mit 61,43 Litern deutlich über der der Überlebenden (48,28 Liter;  $p=0,0008$ ). Patienten, die eine Überlebenszeit unterhalb des Fünf-Jahres-Intervalls hatten, benötigten zur Aufnahme eines Liters Sauerstoff insgesamt 60,58 Liter Ventilation. Die Überlebenden waren mit 47,54 Litern durch eine weitaus effektivere Gasaustauschkapazität gekennzeichnet ( $p<0,0001$ ).

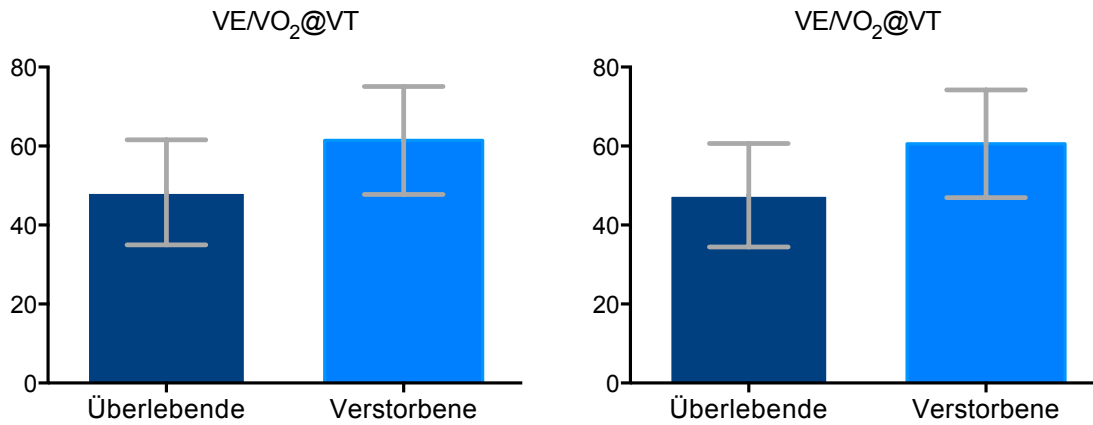


Abb.8 Atemäquivalent für O<sub>2</sub> an der VT für das 3- und 5-Jahres-Überleben (Mittelwert +/- Standardabweichung)

### 3.4.4. Atemäquivalent für Kohlendioxid an der VT

Analog dazu wiesen die Verstorbenen beider Zeit-Intervalle eine ineffizientere Kohlendioxid-Abgabe auf. Während die Verstorbenen 71,14 bzw. 67 Liter Luft ventilieren mussten, um einen Liter CO<sub>2</sub> abzugeben, genügten den Überlebenden 58,09 bzw. 57 Liter kumulatives Atemvolumen zur Kohlendioxidelimination (p=0,0018 bzw. 0,0004 für das 3- und 5-Jahres-Überleben).

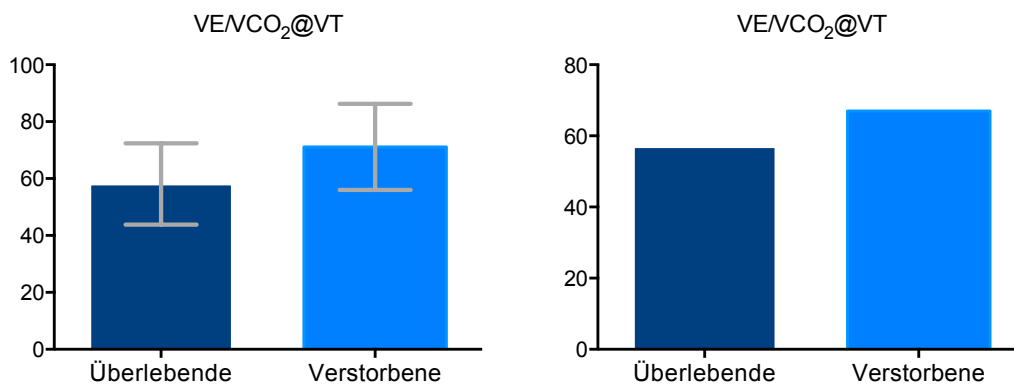


Abb.9 Atemäquivalent für CO<sub>2</sub> an der VT für das 3- (Mittelwert +/- Standardabweichung) und 5-Jahres-Überleben (Median)

### 3.4.5. Endexpiratorischer Sauerstoff und Kohlendioxid Partialdruck an der VT

Auch bei Betrachtung des am Ende der Expiration gemessenen Partialdrucks von Sauerstoff konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen beider Intervalle gefunden werden. Der Median in der Gruppe der Überlebenden lag bei 15,1 bzw. 15,3 kPa während sich bei den Verstorbenen Gasdrücke von 15,75 und 15,7 kPa zeigten ( $p=0,0142$  und  $0,0338$ ).

Die endexpiratorischen  $\text{CO}_2$  Partialdrücke der Überlebenden waren geringfügig und statistisch insignifikant größer als die der Verstorbenen Patienten beider Beobachtungszeiträume.

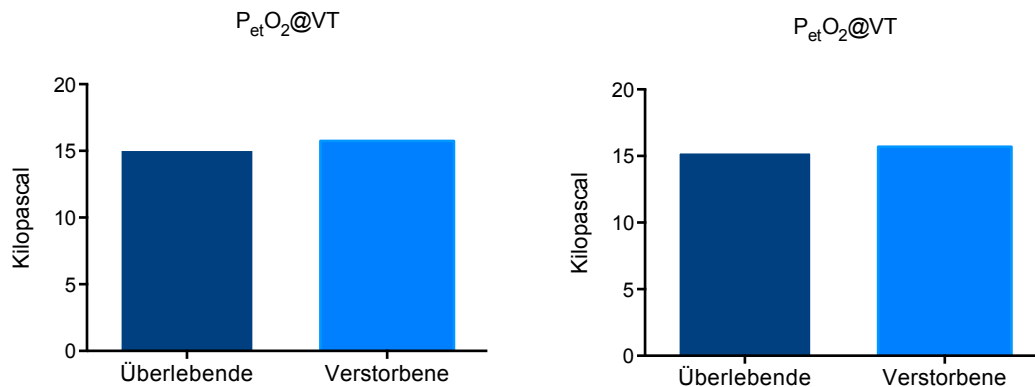


Abb.10 Endexpiratorischer  $\text{O}_2$  Partialdruck an der VT für das 3- und 5-Jahres-Überleben (Mediane)

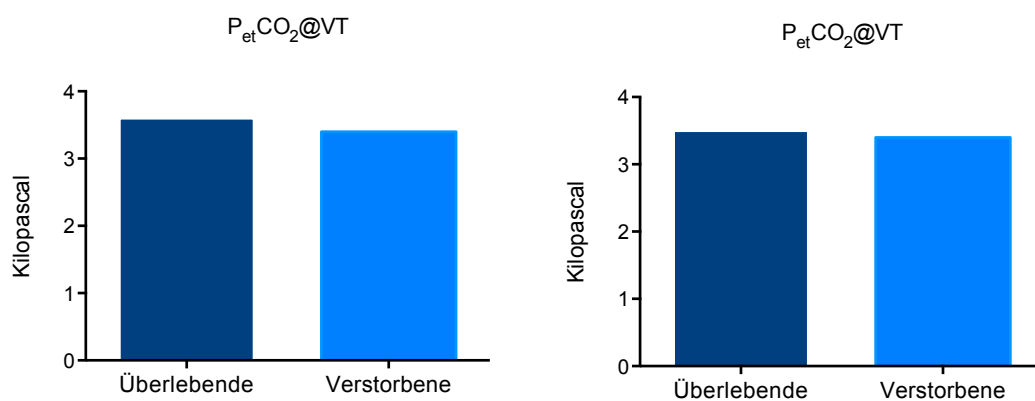


Abb.11 Endexpiratorischer  $\text{CO}_2$  Partialdruck an der VT für das 3- und 5-Jahres-Überleben (Mediane)

### 3.4.6. Höchste gemessene Sauerstoffaufnahme

Bei Betrachtung der PeakVO<sub>2</sub>, also der höchsten unter Belastung gemessenen Sauerstoffaufnahme, zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen den Kollektiven. Lag eine Überlebenszeit von mehr als drei Jahren vor, fand sich eine mediane PeakVO<sub>2</sub> von 11,97 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute. Ein kürzeres Überleben war durch eine mediane Sauerstoffaufnahme von 9,85 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> gekennzeichnet (p=0,0095).

Der Unterschied beider Gruppen des Fünf-Jahres-Überlebens war mit 11,87 vs 10,26 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> ebenfalls signifikant (p=0,0010).

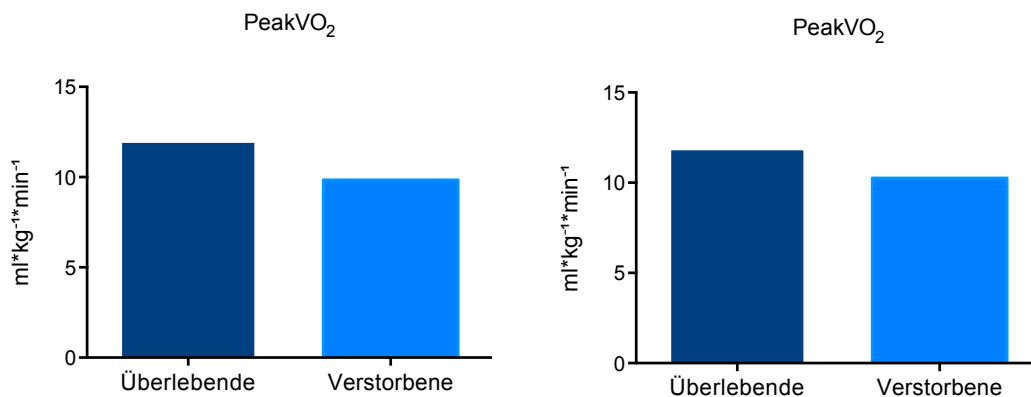


Abb.12 Höchste gemessenen O<sub>2</sub>-Aufnahme unter Belastung für das 3- und 5-Jahres-Überleben (Mediane)

### 3.5. Auswirkungen der Spiroergometrieparameter auf das Überleben der Patienten

Zur Beurteilung des prädiktiven Wertes der Spiroergometrieparameter für das Überleben der Patienten, wurde das Gesamtkollektiv zunächst nach dem beobachteten Überleben in drei Intervalle eingeteilt.

Intervall 1: alle Patienten, die innerhalb des ersten Jahres verstarben

Intervall 2: alle Patienten, die innerhalb von drei Jahren verstarben

Intervall 3: alle Patienten, die innerhalb von fünf Jahren verstarben

Mit Hilfe einer Kaplan Meier Analyse konnten die Überlebensraten für die drei Zeiträume ermittelt werden. Nach einem Jahr betrug die Überlebensrate 97,2%, nach drei Jahren 89,3% und nach fünf Jahren 79,4%.

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Überlebende	130	105	68
Verstorbene	4	14	24
Zensiert	17	32	59
Überleben in %	97,2	89,3	79,4

Tab. 13 Kaplan Meier Analyse zum Überleben nach einem, drei und fünf Jahren



Abb.13 Kaplan Meier Kurve für das Überleben der gesamten Population

### 3.5.1. ROC Analyse der Spiroergometrieparameter

Im Rahmen einer ROC Analyse ließen sich die Trennwerte (Cut-offs) identifizieren, die das Patientenkollektiv nach der Wahrscheinlichkeit, innerhalb von drei und fünf Jahren zu versterben, teilen können. Da im ersten Jahr nach der Spiroergometrie nur vier Patienten verstarben, ergibt sich für das Intervall 1 nicht die notwendige statistische Aussagekraft, um einen ROC Analyse durchzuführen.

Die Cut-off Werte für die im folgenden dargestellten Parameter wurden ausgewählt, indem das höchste Produkt der Multiplikation von Sensitivität und Spezifität aufgesucht wurde.

#### 3.5.1.1. PeakVO<sub>2</sub>

Mit der ROC Analyse wurde eine Sauerstoffaufnahme von  $\leq 10,7$  Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute als bester Trennwert für die Drei- und Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt. Insgesamt hatten 49 Patienten eine PeakVO<sub>2</sub> von weniger als oder gleich 10,7 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute. 102 Patienten erreichten eine höhere maximale Sauerstoffaufnahme.

Für drei Jahre beträgt die Fläche unter der ROC Kurve 71,4%. Der Trennwert von  $\leq 10,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  hat eine Sensitivität von 72,4% und eine Spezifität von 64,3%.



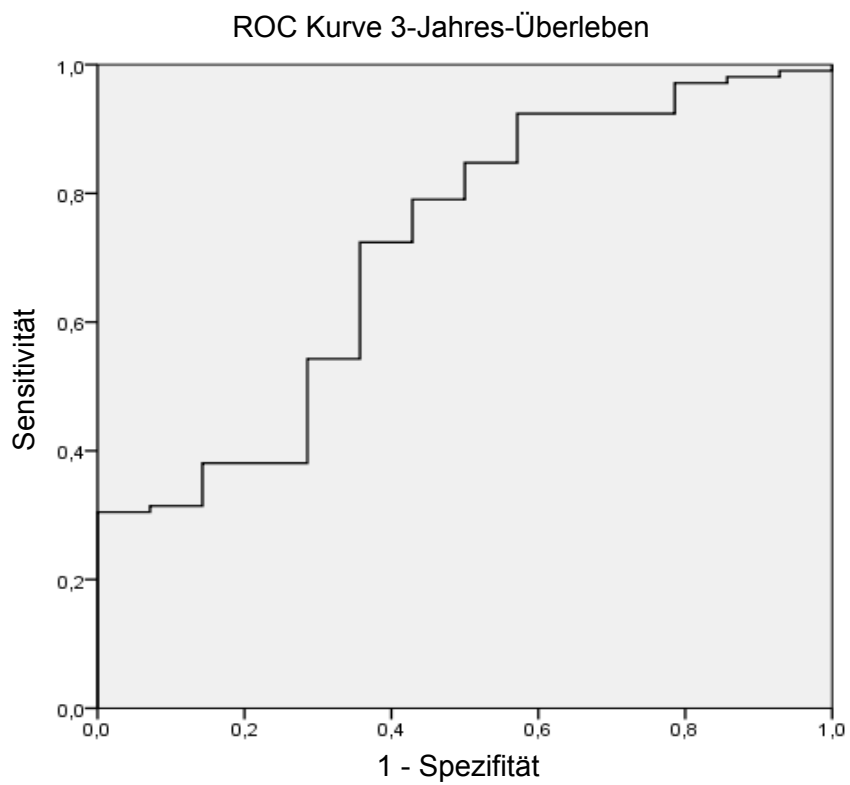


Abb.14 ROC Kurve des 3-Jahres-Überlebens für PeakVO<sub>2</sub>

Bei Betrachtung des Fünf-Jahres-Überlebens findet sich eine Fläche unter der ROC Kurve von 72,8%. Die Sensitivität für den Cut-Off von  $\leq 10,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  beträgt 72,1%, die Spezifität 62,5%.

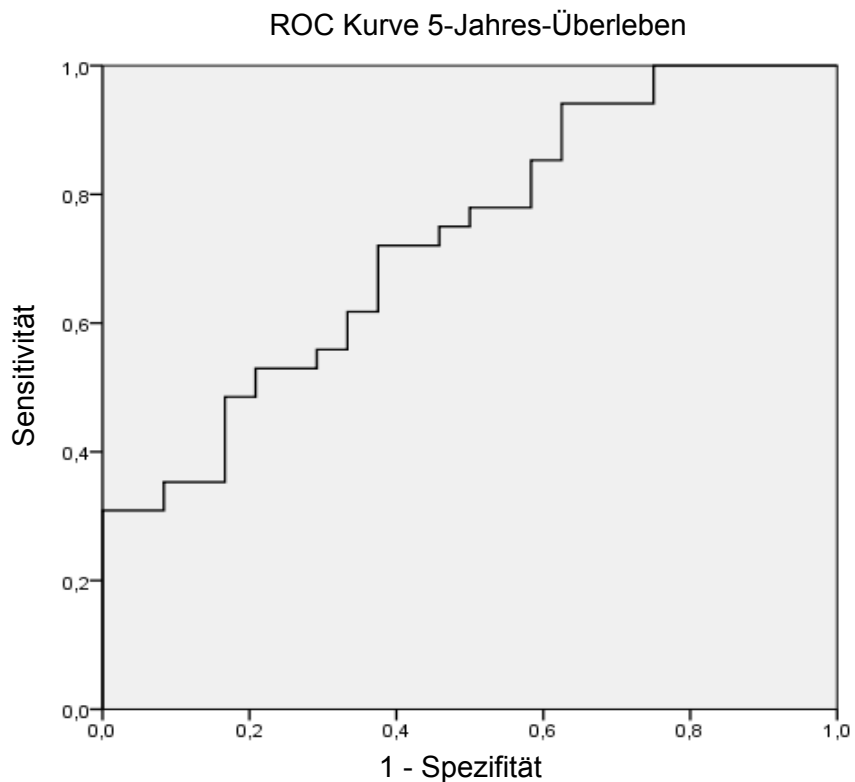
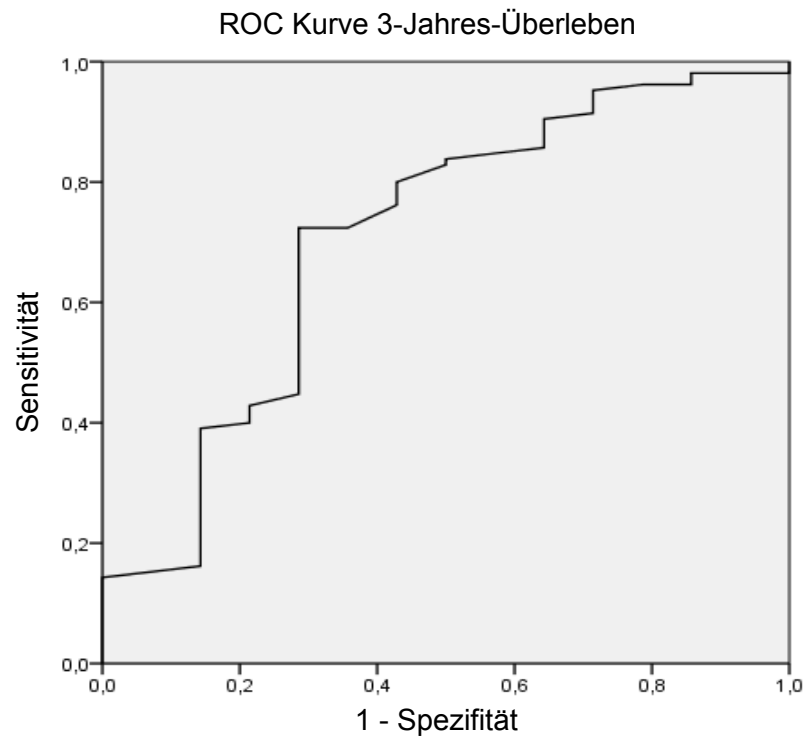


Abb.15 ROC Kurve des 5-Jahres-Überlebens für PeakVO<sub>2</sub>

### 3.5.1.2. Sauerstoffaufnahme an der VT

Die ROC Analyse ergab einen Trennwert von  $\leq 6,75$  Milliliter Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute zum Zeitpunkt des Erreichens der VT. Auch hier fanden sich 49 Patienten unterhalb des Trennwertes, 102 Patienten hatten eine höhere Sauerstoffaufnahme an der VT erreicht. Bei den 49 Patienten, die Werte von weniger als oder gleich  $6,75 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  erreicht hatten, handelte es sich allerdings nicht um die selben Patienten, die eine PeakVO<sub>2</sub> von  $\leq 10,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  erreichten. In den beiden gleich großen Gruppen gab es 13 Übereinstimmungen, 36 Patienten stimmten nicht überein.

Die Fläche unter der ROC Kurve des Drei-Jahres-Überlebens beträgt 70,7%. Die Sensitivität des Trennwertes ist 72,4%, die Spezifität 71,4%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen

Abb.16 ROC Kurve des 3-Jahres-Überlebens für  $VO_2@VT$

Eine  $VO_2@VT$  von  $\leq 6,75 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  als Trennwert des Fünf-Jahres-Überlebens hat eine Sensitivität von 73,5% und eine Spezifität von 62,5%. Die Fläche unter der ROC Kurve beträgt 67,6%.

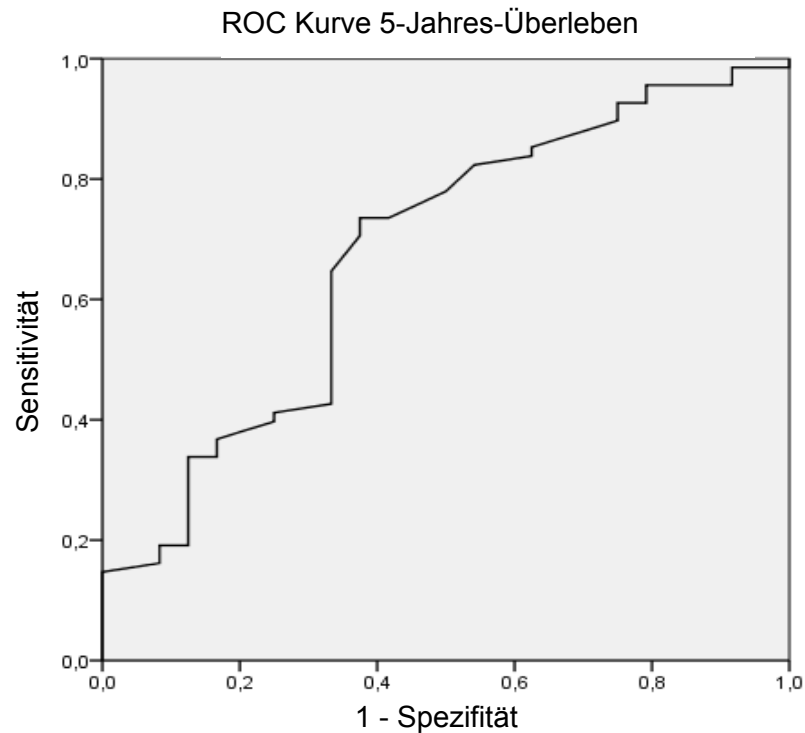


Abb.17 ROC Kurve des 5-Jahres-Überlebens für  $VO_2@VT$

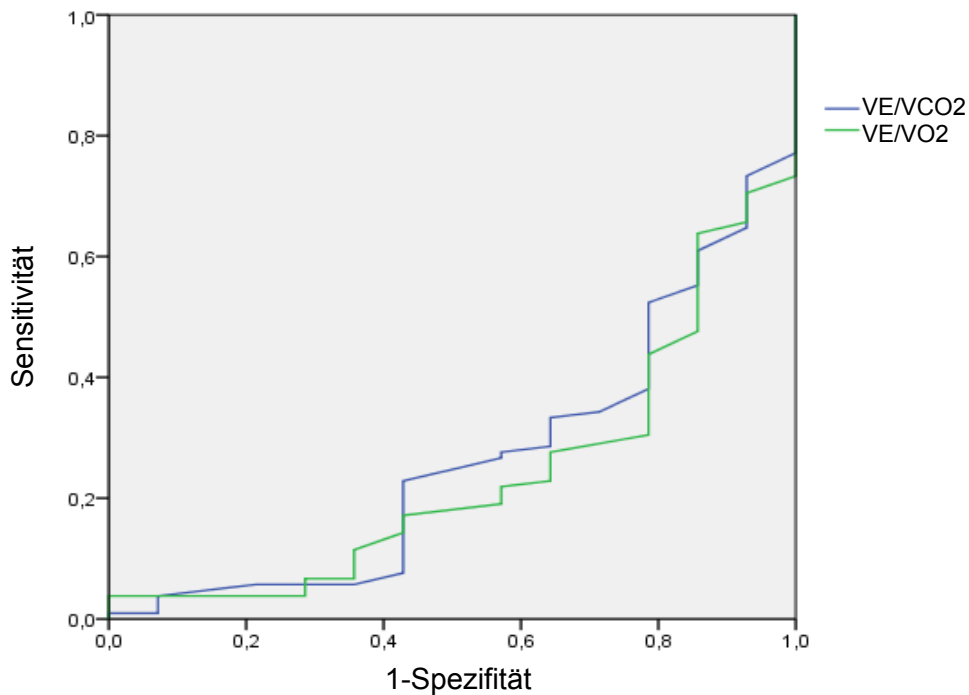
### 3.5.1.3. Kohlendioxid- und Sauerstoff Atemäquivalente an der VT

Auch für das Kohlendioxid-Atemäquivalent wurde mit der ROC Analyse nach einem prädiktiven Trennwert in Bezug auf das Überleben gesucht.

Bei Betrachtung des Drei-Jahres-Überlebens ergab sich ein Trennwert von  $\geq 65,5$ . Die Sensitivität von 27,6% und die Spezifität 42,9% sind nicht zufriedenstellend. Die Area under the Curve entspricht 26,3%.

Die gleichen Berechnungen für das Sauerstoff-Atemäquivalent ergaben einen Trennwert von  $\geq 52,5$ . Auch bei diesem Parameter ist die Sensitivität und Spezifität mit 31,4% bzw. 21,4% nicht zufriedenstellend. Die Fläche unter der ROC Kurve beträgt 23,8%. Ein Vergleich beider Kurven ist aus Abbildung 19 zu entnehmen.

### ROC Kurven 3-Jahres-Überleben für die Atemäquivalente

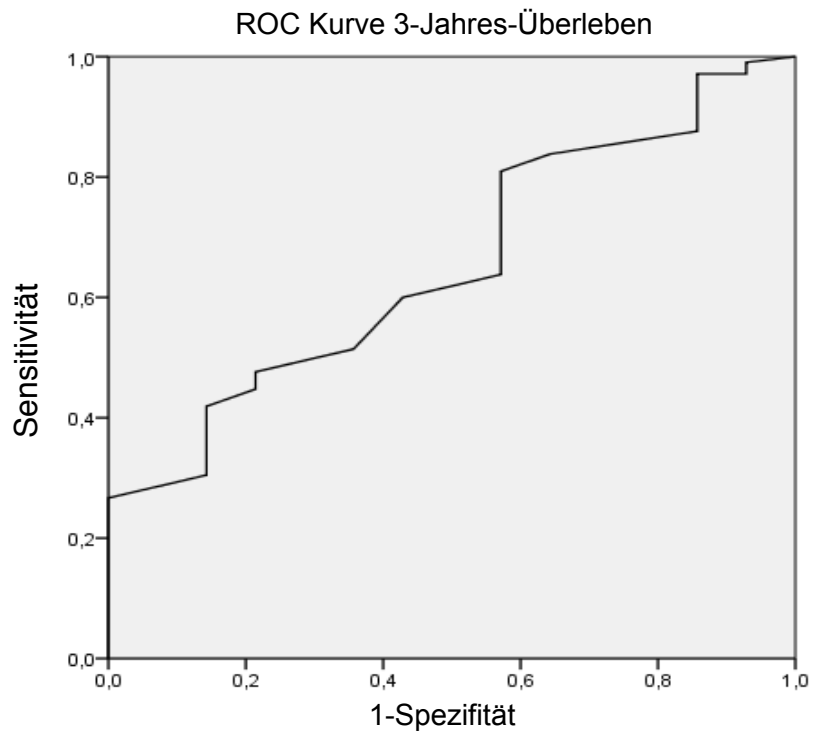


Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen

Abb.18 ROC Kurven des 3-Jahres-Überlebens für CO<sub>2</sub>- und O<sub>2</sub>-Atemäquivalente

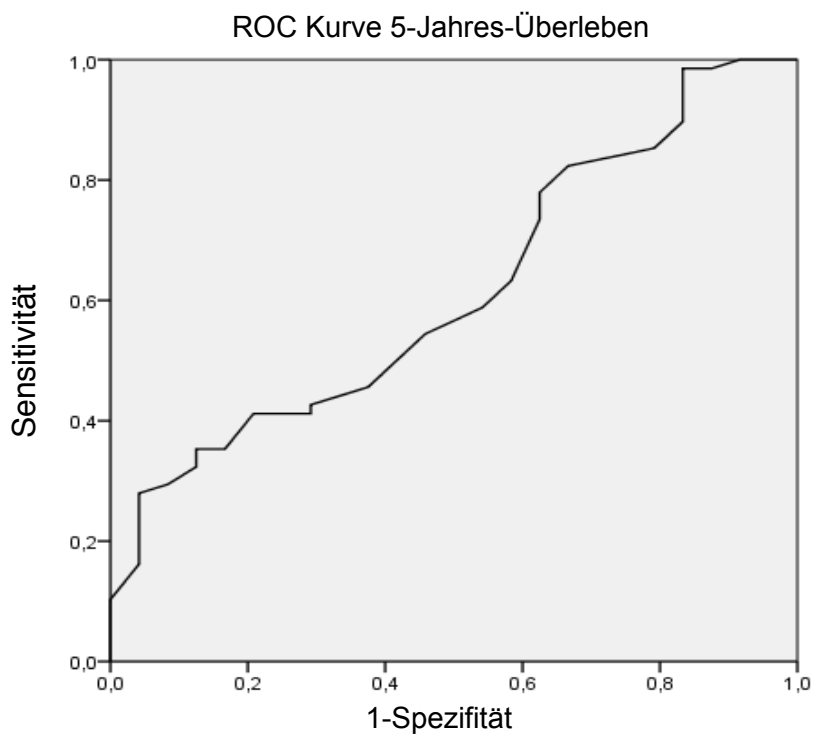
#### 3.5.1.4. Endtidaler Kohlendioxid Partialdruck

Bei Betrachtung des endtidalen Kohlendioxid Partialdrucks ergab die ROC Analyse einen Cut-Off Wert von  $\leq 3,05$  kPa für das Drei-Jahres-Überleben mit einer Sensitivität von 81% aber einer Spezifität von nur 42,9%. Die Area under the Curve beträgt 65,4%. Für das Fünf-Jahres-Überleben errechnet sich der Trennwert bei einem P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> von  $\leq 3,85$  kPa mit einer Sensitivität von 41,2% und einer Spezifität 79,2%. Die Fläche unter der ROC Kurve entspricht 61,5%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen

Abb.19 ROC Kurve des 3-Jahres-Überlebens bei  $P_{et}CO_2$



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen

Abb.20 ROC Kurve des 5-Jahres-Überlebens bei  $P_{et}CO_2$

### 3.5.2. Kaplan Meier Analyse der Trennwerte

Bei der weiteren statistischen Analyse wurden wegen der besseren Sensitivität und Spezifität der ermittelten Trennwerte nur noch die PeakVO<sub>2</sub> und die VO<sub>2</sub>@VT als Prognoseparameter betrachtet. Anhand der Cut-Off Punkte erfolgte eine Dichotomisierung des Kollektivs. Mit einer Kaplan Meier Analyse wurde das reale Überleben der Kohorte oberhalb und unterhalb der gefundenen Trennwerte errechnet.

#### 3.5.2.1. PeakVO<sub>2</sub>

Es zeigte sich, dass die Patienten mit einer PeakVO<sub>2</sub> oberhalb des Trennwertes ein deutlich besseres Überleben hatten, als Patienten, deren PeakVO<sub>2</sub> ≤ 10,7 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> war (p=0,001). Unterhalb von 10,7 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes 38,8% der Patienten. Von denjenigen mit einer PeakVO<sub>2</sub> oberhalb von 10,7 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> verstarben 16,7%.



Abb.21 Kaplan Meier Grafik für das Überleben oberhalb und unterhalb einer PeakVO<sub>2</sub> von 10,7 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup>

### 3.5.2.2. $VO_2@VT$

Diejenigen Patienten, deren Sauerstoffaufnahme an der VT oberhalb von  $6,75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  lag, hatten ebenfalls eine bessere Prognose als Patienten mit einer geringeren Sauerstoffaufnahme am aerob-anaeroben Übergang. Die Irrtumswahrscheinlichkeit hierbei betrug  $p=0,005$ . 34,7% des Kollektivs mit einer  $VO_2@VT \leq 6,75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  verstarben im Beobachtungszeitraum. In der Gruppe mit einer  $VO_2@VT$  oberhalb des Trennwertes verstarben 18,6%.



Abb.22 Kaplan Meier Grafik für das Überleben oberhalb und unterhalb einer  $VO_2@VT$  von  $6,75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$



### 3.5.3. Univariate Cox Regressionsanalyse der dichotomisierten Population

Um die ermittelten prädiktiven Werte des betrachteten Kollektivs auf die Gesamtheit der Patienten mit CTEPH übertragen zu können, wurde eine Cox Regressionsanalyse an der dichotomisierten Population durchgeführt.

#### 3.5.3.1. PeakVO<sub>2</sub>

In der Regressionsanalyse fand sich für Patienten mit einer PeakVO<sub>2</sub> ≤ 10,7 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> eine Hazard Ratio von 2,93. Das 95%-Konfidenzintervall lag im Bereich von 1,52-5,65. Der p-Wert betrug 0,001.

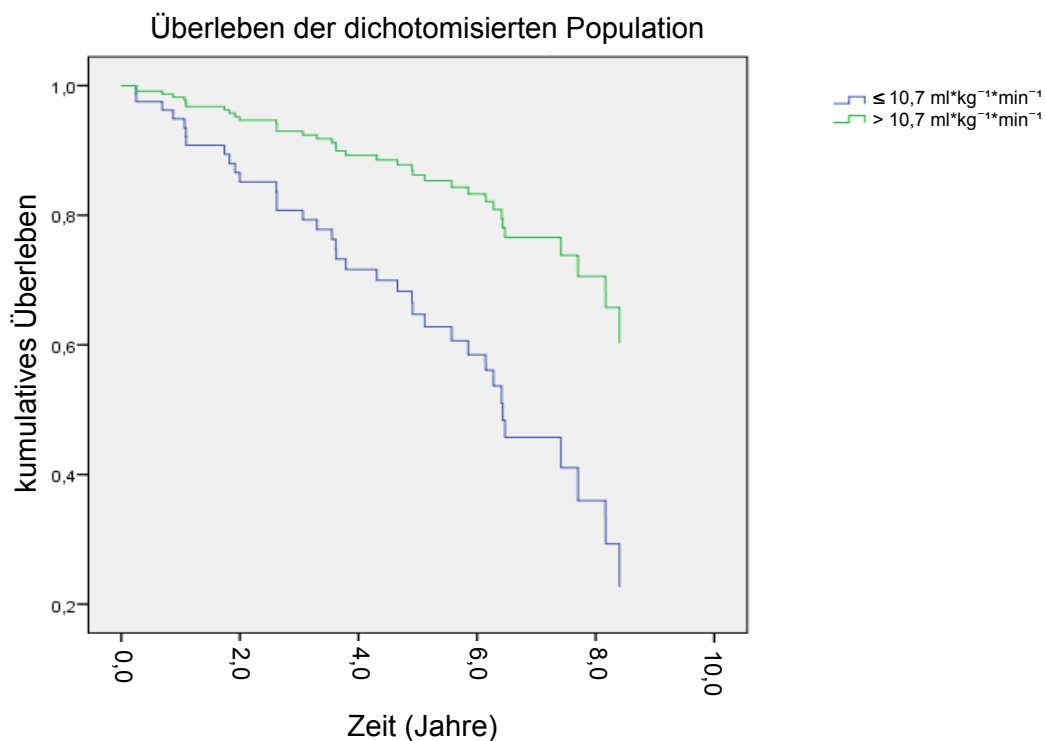


Abb.23 Cox Regressionsanalyse des dichotomisierten Kollektivs für PeakVO<sub>2</sub>

#### 3.5.3.2. VO<sub>2</sub>@VT

Für Patienten mit einer Sauerstoffaufnahme ≤ 6,75 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> an der VT ergab die Regressionsanalyse eine Hazard Ratio von 2,51. Hierbei betrug das 95%-Konfidenzintervall 1,30-4,85. Die Irrtumswahrscheinlichkeit war p=0,006.



Abb.24 Cox Regressionsanalyse des dichotomisierten Kollektivs für  $VO_2@VT$

### 3.5.4. Univariate Cox Regressionsanalyse ohne Dichotomisierung

#### 3.5.4.1. Peak $VO_2$ in der univariaten kontinuierlichen Cox-Regressionsanalyse

In der Cox Regressionsanalyse des nicht dichotomisierten Kollektivs zeigte sich, dass aus einer Zunahme der Peak $VO_2$  um einen Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute eine Reduktion der Hazard Ratio um 19,3% resultiert ( $p=0,001$ ).

#### 3.5.4.2. $VO_2@VT$ in der univariaten kontinuierlichen Cox Regressionsanalyse

Für die  $VO_2@VT$  fand sich bei gleichem statistischem Vorgehen pro Einheit, um die die  $VO_2@VT$  stieg, eine Reduktion der Hazard Ratio um 14,5%. Allerdings stellte sich dieser Zusammenhang bei Betrachtung der Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,053$  als nicht signifikant heraus.

### 3.5.5. Multivariate Analyse der PeakVO<sub>2</sub> als Prognoseparameter

Die gefundene Vorhersagekraft der PeakVO<sub>2</sub> für das Überleben der Patienten wurde in einer multivariaten Cox Regressionsanalyse als dichotomisierter Parameter untersucht. Das Patientenalter und Geschlecht, sowie der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) und der Herzindex (CI) wurden dem ermittelten Cut-Off als kontinuierliche Variablen gegenübergestellt, um potentielle Störfaktoren des identifizierten Risikofaktors zu überprüfen.

Dabei bestätigte sich die PeakVO<sub>2</sub> als unabhängiger und signifikanter Risikofaktor.

Bei Betrachtung von Alter, Geschlecht und PeakVO<sub>2</sub> stellte letztere, sofern sie  $\leq 10,7$  ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> war, mit einer Hazard Ratio von 2,15 (95%-CI: 1,08 bis 4,29) einen signifikanten Prädiktor des Überlebens dar (p=0,03).

	Hazard Ratio	Signifikanz	95%-CI
PeakVO <sub>2</sub>	2,15	0,03	1,08 - 4,29
Alter	1,05	0,006	1,01 - 1,08
Geschlecht	1,71	0,119	0,87 - 3,35

Tab. 14 Multivariate Analyse von PeakVO<sub>2</sub>, Alter und Geschlecht

Wurden Alter, Geschlecht und PeakVO<sub>2</sub> gemeinsam mit dem PVR betrachtet, ergab sich für die PeakVO<sub>2</sub> eine Hazard Ratio von 2,78. Das 95%-Konfidenzintervall war 1,01 bis 7,63, die Irrtumswahrscheinlichkeit p=0,047.

	Hazard Ratio	Signifikanz	95%-CI
PeakVO <sub>2</sub>	2,78	0,047	1,01 - 7,63
Alter	1,04	0,214	0,98 - 1,09
Geschlecht	1,81	0,228	0,69 - 4,74
PVR	1,001	0,369	0,999 - 1,002

Tab. 15 Multivariate Analyse von PeakVO<sub>2</sub>, Alter, Geschlecht und PVR

Auch wenn anstelle des PVR der CI als potenzielle Störgröße statistisch betrachtet wurde, bestätigte sich, dass eine PeakVO<sub>2</sub>  $\leq 10,7$  ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> mit einem

schlechteren Überleben der Patienten einhergeht. Die Hazard Ratio betrug in diesem Fall 6,90 (95%-CI: 2,17 - 21,97; p=0,001).

	Hazard Ratio	Signifikanz	95%-CI
PeakVO <sub>2</sub>	6,9	0,001	2,17 - 21,97
Alter	1,07	0,027	1,01 - 1,14
Geschlecht	2,33	0,097	0,86 - 6,29
CI	5,04	0,006	1,60 - 15,83

Tab. 16 Multivariate Analyse von PeakVO<sub>2</sub>, Alter, Geschlecht und CI

### 3.5.6. Multivariate Analyse der VO<sub>2</sub>@VT als Prognoseparameter

Eine VO<sub>2</sub>@VT ≤ 6,75 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> war in der multivariaten Analyse mit Alter, Geschlecht und PVR oder CI kein signifikanter unabhängiger Prognoseparameter. Die VO<sub>2</sub>@VT wurde dabei als dichotomisierter Parameter, die anderen als kontinuierliche Variablen, betrachtet.

Wurden nur Alter und Geschlecht als Kofaktoren untersucht, blieb die VO<sub>2</sub>@VT ein signifikanter Prädiktor. Für eine VO<sub>2</sub>@VT unterhalb von 6,75 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> errechnete sich eine Hazard Ratio von 2,17 (95%-CI: 1,10 - 4,30; p=0,026).

	Hazard Ratio	Signifikanz	95%-CI
VO <sub>2</sub> @VT	2,17	0,026	1,10- 4,30
Alter	1,054	0,003	1,02 - 1,09
Geschlecht	1,986	0,052	0,99 - 3,97

Tab. 17 Multivariate Analyse von VO<sub>2</sub>@VT, Alter und Geschlecht

Nach Hinzunahme des PVR verlor die VO<sub>2</sub>@VT an Signifikanz. Die Hazard Ratio betrug 1,96 (95%-CI: 0,73 - 5,24; p=0,183).

	Hazard Ratio	Signifikanz	95% CI
VO <sub>2</sub> @VT	1,955	0,183	0,73 - 5,24
Alter	1,04	0,157	0,99 - 1,10
Geschlecht	2,008	0,166	0,75 - 5,38
PVR	1,001	0,2	1,000 - 1,002

Tab. 18 Multivariate Analyse von VO<sub>2</sub>@VT, Alter, Geschlecht und PVR

Auch wenn der Herzindex in die multivariate Analyse eingeschlossen wurde, fand sich keine Signifikanz für die  $VO_2@VT$  als Prognoseparameter. Es zeigte sich eine Hazard Ratio von 2,60 (95%-CI: 0,96 - 7,01;  $p= 0,059$ ).

	Hazard Ratio	Signifikanz	95% CI
$VO_2@VT$	2,6	0,059	0,96 - 7,01
Alter	1,05	0,076	1,00 - 1,12
Geschlecht	1,74	0,25	0,68 - 4,45
CI	2,29	0,088	0,88 - 5,95

Tab. 19 Multivariate Analyse von  $VO_2@VT$ , Alter, Geschlecht und CI

Der gefundene Trennwert der  $VO_2@VT$  von  $\leq 6,75 \text{ ml*kg}^{-1}\text{*min}^{-1}$  konnte bei dem betrachteten Kollektiv nicht als unabhängiger Prognoseparameter für das Überleben der Patienten bestätigt werden.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zielsetzung der Arbeit**

Die Spiroergometrie ist eine anerkannte Untersuchung zur Beurteilung der Schwere kardiopulmonaler Erkrankungen. Auch prognostisch wegweisende Informationen lassen sich mit Hilfe der Untersuchung gewinnen. So zeigte sich, dass Patienten, die an einer idiopathischen pulmonalen Hypertonie leiden, bei Vorliegen einer  $\text{PeakVO}_2 \leq 10,4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  deutlich reduzierte Ein-Jahres-Überlebensraten aufweisen. Bleibt zusätzlich zu der eingeschränkten maximalen Sauerstoffaufnahme auch der Blutdruckanstieg unter Belastung aus, ist die Prognose bezüglich des Ein-Jahres-Überlebens sogar noch schlechter (Wensel et al. 2002). Weitere pathologische Befunde bei der Spiroergometrie an pulmonaler Hypertonie erkrankter Patienten wurden eingangs beschrieben. Mit dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob die  $\text{PeakVO}_2$  und weitere unter Belastung gemessene Indices der Spiroergometrie auch als Prognoseparameter für Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie verwendet werden können. Bisher gibt es diesbezüglich kaum publizierte Daten.

Die Zielsetzung war des weiteren, zu beurteilen, ob die Parameter, die zum Zeitpunkt der ventilatorisch ermittelten anaeroben Schwelle gemessen werden, prädiktive Informationen in Bezug auf das Überleben liefern können. Anders als die Parameter, die unter der höchsten tolerierten Belastung gemessen werden, gelten die Messergebnisse an der VT als von der Patientenmitarbeit unabhängig (Gitt et al. 2002). Diesem Vorteil steht die methodische Schwierigkeit bei der Festlegung der VT gegenüber.

Um eine multivariate Analyse der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden ergänzend isolierte Parameter aus Rechtsherzkatheter-Messungen und Sechs-Minuten-Gehtest erhoben. Beide diagnostischen Verfahren dienen im klinischen Alltag dazu, wertvolle Informationen über den Erkrankungsverlauf und das Therapieansprechen der Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Ätiologie zu gewinnen.

### **4.2. Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse**

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden 151 Patienten mit nicht operativ behandelte chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie untersucht. 36 Patienten verstarben im gesamten Beobachtungszeitraum; 14 innerhalb von drei Jahren nach der Spiroergometrie, 24 innerhalb von fünf Jahren nach der Untersuchung. Dies entspricht einer Drei-Jahres-Überlebensrate von 89,3% und einer

Fünf-Jahres-Überlebensrate von 79,4%. Die verstorbenen Patienten waren insgesamt älter und häufiger männlichen Geschlechts ( $p=0,0034$  und  $p=0,0334$ ).

Zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen ließen sich bei Betrachtung der erhobenen Daten aus den Spiroergometrien und dem Sechs-Minuten-Gehtest einige statistisch signifikante Unterschiede aufzeigen. Diese fanden sich sowohl für das beobachtete Drei-, als auch das Fünf-Jahres-Überleben.

So war die zurückgelegte Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest bei den verstorbenen Patienten deutlich kürzer als bei den Überlebenden.

Insbesondere bei den Messwerten der Spiroergometrie fanden sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Unabhängig davon, ob die Patienten innerhalb der Drei- oder Fünf-Jahres-Beobachtungszeit verstarben, waren die funktionellen Einschränkungen der verstorbenen Patienten ausgeprägter. Die Parameter, die die Effektivität des Gasaustausches an den Alveolen reflektieren, waren bei den Verstorbenen deutlich schwerer eingeschränkt als bei den Überlebenden. So unterschieden sich die Sauerstoff- und Kohlendioxid-Atemäquivalente der beiden Gruppen an der anaeroben Schwelle signifikant. Auch der endexpiratorische Sauerstoffpartialdruck beim Erreichen der VT, dessen Höhe ebenfalls mit der Gasaustauschkapazität der Lunge zusammenhängt, war unter den Überlebenden signifikant niedriger als bei den Verstorbenen. Die verstorbenen Patienten hatten des weiteren eine schwerere Einschränkung der höchsten spiroergometrisch gemessenen Sauerstoffaufnahme. Ebenso bestand ein Zusammenhang zwischen der beobachteten Überlebenszeit und der Sauerstoffaufnahme beim Erreichen der anaeroben Schwelle. Es zeigten sich zwischen Überlebenden und Verstorbenen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede bei den Messwerten der Respiratory Exchange Rate und des endtidalen Kohlendioxid-Partialdrucks an der VT.

An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die gemessenen Werte des untersuchten Kollektivs, trotz gleicher Methodik oft weitab der typischen Referenzwerte Gesunder liegen und der Verlauf der Parameter nicht immer der bekannten Kinetik gesunder Probanden, z.B. im Rahmen sportmedizinischer Untersuchungen, entspricht (Hollmann et al. 2006).

Beim Vergleich der Rechtsherzkatheterdaten Überlebender und Verstorbener konnten keine statistischen bedeutsamen Unterschiede gefunden werden.

Nachdem sich die Annahme, dass die Verstorbenen schwerere kardiopulmonale Funktionseinschränkungen hätten, statistisch bestätigen ließ, wurde im Rahmen einer ROC Analyse der Spiroergometriedaten nach Trennwerten gesucht, die die Patienten nach ihrer Wahrscheinlichkeit zu versterben, kategorisieren konnten. Trennwerte mit einer befriedigenden Sensitivität und Spezifität fanden sich für die  $PeakVO_2$  und die  $VO_2@VT$ . So konnte eine  $PeakVO_2 \leq 10,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  und eine  $VO_2@VT \leq 6,75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  am besten zwischen Verstorbenen und Überlebenden differenzieren. Die

Kaplan-Meier Analyse bestätigte, dass eine PeakVO<sub>2</sub> und eine VO<sub>2</sub>@VT unterhalb der gefundenen Trennwerte mit einem deutlich schlechteren Drei- und Fünf-Jahres-Überleben einhergehen. In der univariaten Cox Regressionsanalyse hatte eine PeakVO<sub>2</sub> ≤ 10,7 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> eine Hazard Ratio von 2,93 (p=0,001). Eine VO<sub>2</sub>@VT ≤ 6,75 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> bedeutete ein 2,51-fach erhöhtes Risiko zu versterben (p=0,006). Die PeakVO<sub>2</sub> konnte auch in der multivariaten Analyse mit Alter, Geschlecht, PVR und CI als unabhängiger Prognoseparameter bestätigt werden. Der gefundene Trennwert der VO<sub>2</sub>@VT war hingegen kein unabhängiger Prädiktor des Überlebens.

### **4.3. Bedeutung der PeakVO<sub>2</sub>**

Nicht nur im Leistungssport, sondern auch bei der spiroergometrischen Untersuchung erkrankter Patienten, findet die PeakVO<sub>2</sub> zur Einschätzung der maximalen Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems Anwendung (Balady et al. 2010). Bei Patienten, die an einer linksführenden Herzinsuffizienz leiden, gilt es als gesichert, dass die PeakVO<sub>2</sub> prognostisch wertvolle Informationen zum erwarteten Überleben beinhaltet (Arena et al. 2004, Mancini et al. 1991, Myers et al. 2000). Aus einer 1991 von Donna Mancini publizierten Arbeit ist bekannt, dass eine PeakVO<sub>2</sub> von 14 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> als Grenzwert prädiktiv in Bezug auf das Überleben herzinsuffizienter Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion ist. Diejenigen Patienten, deren PeakVO<sub>2</sub> unterhalb von 14 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> lag, hatten ein etwa 25 Prozent höheres Risiko innerhalb eines Jahres zu versterben, wenn sie vorher keine Herztransplantation erhielten (Mancini et al. 1991).

Während es viele Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen Spiroergometrieparametern und dem Überleben von kardiologisch erkrankten Patienten zeigen konnten, existieren deutlich weniger derartige Untersuchungen mit Bezug auf PH-Patienten.

Vor fast 15 Jahren wurde von Roland Wensel et al. eine Arbeit publiziert, in der die höchste gemessene Sauerstoffaufnahme von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie in einen Zusammenhang mit dem beobachteten Überleben gebracht werden konnte. In dem untersuchten Kollektiv aus 86 Patienten zeigte sich, dass eine PeakVO<sub>2</sub> ≤ 10,4 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> mit einem deutlich schlechteren Ein-Jahres-Überleben einher geht, als eine höhere Sauerstoffaufnahme (Wensel et al. 2002). Auffallend niedrig erscheint dieser Wert im Vergleich zu der berichteten PeakVO<sub>2</sub> ≤ 14 ml\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup>, die bei Patienten mit terminaler Linksherzinsuffizienz als prognostisch ungünstig angesehen wird (Mancini et al. 1991). Beim Vergleich der vorliegenden Arbeit mit den Daten von Dr. Wensel et al. war das Geschlechterverhältnis hier mit 82



Frauen und 69 Männern etwas ausgewogener als in der IPAH-Studie (58 weiblich, 28 männlich). Das vorliegende Patientenkollektiv war mit 61 +/- 12,4 Jahren zum Zeitpunkt der Spiroergometrie deutlich älter und breiter gestreut, als das Kollektiv von Wensel et al (46 +/- 2 Jahre). Nur zwei Patienten aus der 2002 publizierten Studie erhielten bereits am Anfang der Beobachtungszeit eine spezifische Therapie für die PH, während von den hier betrachteten 151 Patienten am Beginn der Untersuchungen 17 bereits unter einer PH-spezifischen Therapie standen.

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelte PeakVO<sub>2</sub> mit der besten Trennschärfe für das Drei- und Fünf-Jahres-Überleben der CTEPH Patienten liegt mit  $\leq 10,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  sehr nah an dem bereits bekannten Wert für IPAH Patienten. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der Zusammenhang zwischen der höchsten tolerierten Belastung bzw. der darunter gemessenen Sauerstoffaufnahme und dem Überleben der Patienten trotz unterschiedlicher Ätiologie der Erkrankungen auch für nicht endarterektomierte CTEPH Patienten näherungsweise gilt. Einschränkend soll an dieser Stelle bemerkt werden, dass eine Sensitivität von 72% bei einer Spezifität von 64 bzw. 63% für die beobachteten Zeiträume zu einem relativ weichen Vorhersagewert führen. Die ermittelten Flächen unter der ROC Kurve von 71 und 73% liegen im zufriedenstellenden Bereich und sind vergleichbar mit den in der Literatur publizierten und bereits eingangs wie auch im Folgenden erwähnten Daten (Wensel et al. 2002, Groepenhoff et al. 2008).

Der hier vorgestellte Wert hat prognostische Bedeutung für das Drei- und Fünf-Jahres-Überleben und ist stabil gegenüber den potenziellen Störfaktoren Alter, Geschlecht, pulmonal-vaskulärer Widerstand und Herzindex. Die Auswahl dieser Parameter erfolgte nach den in der Literatur beschriebenen Prognoseparametern, welche nicht im Rahmen einer Stress-Testung erhoben werden und auf Grund klinischer Erfahrung (D'Alonzo et al. 1991, Wensel et al. 2002). Es muss darauf hingewiesen werden, dass nur von etwa einem Drittel der untersuchten Patienten Rechtsherzkatheteruntersuchungen vorliegen, die zeitnah zur Spiroergometrie durchgeführt wurden und in die multivariate Analyse aufgenommen werden konnten. Die Katheterdaten der Verstorbenen und Überlebenden waren nicht signifikant unterschiedlich; nur beim Herzindex deutete sich für das Fünf-Jahres-Überleben ein Trend zur Signifikanz an.

Die Tatsache, dass keine PeakVO<sub>2</sub> als Prädiktor des Ein-Jahres-Überlebens identifiziert werden konnte, ist der geringen Anzahl der Patienten, die bereits im ersten Jahr des Beobachtungszeitraumes verstarben, geschuldet. Die Verstorbenen in dieser Untersuchung lebten mit durchschnittlich 3,9 Jahren deutlich länger als das von Wensel et al. untersuchte Kollektiv. Dort betrug die durchschnittliche Überlebenszeit der Verstorbenen nur knapp ein Jahr. Die hier eingeschlossenen Patienten hatten allerdings auch einen deutlich niedrigeren PVR und somit eine geringer ausgeprägte PH gemessen an der hämodynamischen Einschränkung. Der mittlere pulmonale

Widerstand betrug  $642 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Bei den Patienten von Wensel et al. lag der PVR im Mittel bei  $1664 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$  (Wensel et al. 2002).

Im Rahmen einer weiteren Studie, die den prädiktiven Wert von Spiroergometrieparametern mit dem Sechs-Minuten-Gehtest verglich, fanden sich deutlich höhere Cut-Off Werte der PeakVO<sub>2</sub> als die hier gezeigten. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines vierjährigen Beobachtungszeitraumes zu versterben, war bei Patienten mit einer PeakVO<sub>2</sub> von weniger als  $13,2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  höher, als bei denjenigen mit einer höheren Sauerstoffaufnahme (Groepenhoff et al. 2008). Das untersuchte Patientenkollektiv war unspezifischer zusammengestellt und umfasste 115 Patienten, die entweder eine CTEPH oder eine PH aus der Klasse 1 der zuletzt verwendeten Dana Point Klassifikation hatten. Das mittlere Alter der Population lag bei  $48 \pm 13$  Jahren, was ebenso wie in der Studie von Wensel et al. um über ein Jahrzehnt jünger ist, als das mittlere Alter der hier vorliegenden Untersuchung. Der mittlere PVR von  $720 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$  lag deutlich näher an diesem Kollektiv als die Patienten von Wensel et al. Auch in der Arbeit von Groepenhoff et al. standen die gemessenen Rechtsherzkatheterparameter nicht im Zusammenhang mit dem beobachteten Überleben, was den Resultaten der hier vorliegenden Arbeit entspricht.

Im Jahr 2012 wurde eine belgische Studie veröffentlicht, die sowohl den 6-Minuten Gehtest, als auch die Spiroergometrie im Hinblick auf ihre prognostische Aussagekraft bei verschiedenen PH Formen untersuchte. CTEPH Patienten waren allerdings nicht eingeschlossen. Die Autoren versuchten nicht nur einen Zusammenhang zwischen den Messwerten und dem beobachteten Überleben, sondern auch zwischen der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (TTCW) der eingeschlossenen Patienten, herzustellen. Ergebnis der Untersuchungen war, dass eine PeakVO<sub>2</sub> von  $\leq 10,6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  als abhängiger Risikofaktor das Überleben der 85 eingeschlossenen IPAH Patienten vorhersagen konnte. Eine PeakVO<sub>2</sub> von  $\leq 11,6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  war des weiteren unabhängig prädiktiv für die TTCW. Klinische Verschlechterung wurde hierbei als Tod aus jeder Ursache, nicht-elektive Hospitalisierung, Krankheitsprogression gemessen als Verschlechterung der NYHA Klasse und Reduktion der 6-MWD definiert (Deboeck et al. 2012). Das belgische Kollektiv ist im Hinblick auf die Krankheitsätiologie, die schwere der PH und das Alter nicht mit den hier untersuchten Patienten vergleichbar. Trotzdem fällt die sehr ähnliche PeakVO<sub>2</sub> wie in diesem und dem von Wensel et al untersuchten Kollektiv ins Auge.

Mit Hilfe der hier vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass eine Sauerstoffaufnahme  $\leq 10,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  unter Belastung trotz der eingangs beschriebenen Einschränkungen der Methode, ein robuster und unabhängiger Prädiktor des Drei- und Fünf-Jahres-Überlebens bei Patienten mit nicht operierter chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist.

#### 4.4. Bedeutung der $VO_2@VT$

Bereits unter submaximaler sportlicher Anstrengung und somit weniger abhängig von der Motivation und Fähigkeit zur körperlichen Ausbelastung, wird bei physikalischer Aktivität die anaerobe Schwelle erreicht (Gitt et al. 2002). Diese kann, wie im methodischen Kapitel beschrieben, auf verschiedene Weise nicht-invasiv durch Betrachtung der Messwerte der Spiroergometrie bestimmt werden und wird dann, wegen der Ableitung des Zeitpunktes aus den ventilatorischen Parametern als VT bezeichnet.

Es war eine weitere, im Rahmen dieser Arbeit zu prüfende Hypothese, ob sich durch Betrachtung der Spiroergometrie-Messwerte an der VT schon prognostisch wegweisende Informationen ableiten lassen. Dieses hätte den Vorteil, dass sich, unabhängig von der Mitarbeit der teils schwerkranken Patienten, schneller und somit potenziell häufiger eine Vorhersage zum erwarteten Überleben treffen ließe.

Für Patienten, die an einer chronischen Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion leiden, konnte von einer Arbeitsgruppe um Anselm Gitt gezeigt werden, dass die  $VO_2@VT$  und die  $PeakVO_2$  vergleichbar gut mit der Zwei-Jahres-Prognose der Untersuchten korrelieren. Für einen kürzeren Beobachtungszeitraum von 6 Monaten war die Vorhersagekraft der  $VO_2@VT$  ein noch sensitiverer Parameter, der im Vergleich zur  $PeakVO_2$  zusätzliche Patienten identifizieren konnte, die innerhalb der ersten sechs Monate nach der Spiroergometrie verstarben. Auf Grund vorheriger Publikationen wurde von Dr. Gitt et al. eine Sauerstoffaufnahme von  $11 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  an der VT, bzw.  $14 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  als  $PeakVO_2$  als Grenzwerte für das Kollektiv festgelegt. Auch in der multivariaten Analyse war die  $VO_2@VT$  prädiktiv und stabil gegenüber den Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, NYHA Klasse und linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Gitt et al. 2002).

Aus einer numerisch größeren und zeitnäher durchgeführten Untersuchung an 2976 Patienten mit stabiler systolischer Herzinsuffizienz, welche sich über einen Beobachtungszeitraum von etwas mehr als vier Jahren erstreckte, sind höhere Schwellenwerte für die  $VO_2@VT$  bekannt, die prädiktiv für einen kardiovaskulären Tod oder eine erforderliche Herz-Transplantation sind. Dabei war bei Patienten im Sinusrhythmus eine  $VO_2@VT$  von  $\leq 11,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  mit einer schlechten Prognose assoziiert, während die an Herzinsuffizienz und begleitendem Vorhofflimmern Erkrankten bereits bei einer Sauerstoffaufnahme von  $\leq 12,8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  an der anaeroben Schwelle ein erhöhtes Risiko für einen kardiovaskulären Tod oder eine akut erforderliche Herztransplantation innerhalb der Beobachtungsdauer aufwiesen (Magri et al. 2015).

Diese deutlich höheren Grenzwerte für eine prognostisch ungünstige  $VO_2@VT$  als bei dem hier untersuchten Kollektiv stechen hervor; analog ist allerdings auch die als prognostisch ungünstig angesehene  $PeakVO_2$  von  $\leq 14 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (Mancini et al. 1991, Gitt et al. 2002) bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz deutlich höher als die im Rahmen dieser Arbeit gefundene und mit anderen Publikationen vergleichbare  $PeakVO_2$  für Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie. Erklären lässt sich dies möglicherweise durch die multifaktorielle Genese der beobachteten Gasaustauschstörung. Zu dieser tragen bei der CTEPH wie eingangs erörtert sowohl eine Perfusionsstörung durch die Verlegung und das Remodelling der Lungenstrombahn, als auch eine progrediente Rechtsherzinsuffizienz bei.

Die Hazard Ratio für einen Tod innerhalb der Beobachtungszeit betrug bei den hier untersuchten Patienten mit einer  $VO_2@VT \leq 6,75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  2,51 in der univariaten Regressionsanalyse. Die von Gitt et al. berichtete Odds Ratio von 3,7 für eine  $VO_2@VT \leq 11 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei Herzinsuffizienten kann nicht ohne weiteres mit der Hazard Ratio der CTEPH Patienten verglichen werden. Trotzdem fällt neben dem höheren Schwellenwert, der mit einer ungünstigen Prognose der Herzinsuffizienz korreliert, die große Odds Ratio als Ausdruck der Stärke des Zusammenhanges auf.

In einer belgischen Studie an IPAH Patienten und Patienten mit assoziierter PAH, konnte kürzlich eine  $VO_2@VT \leq 8,8 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  als Prädiktor für ein schlechteres 4-Jahres-Überleben identifiziert werden. Allerdings existiert dieser Zusammenhang ausschließlich für Patienten mit IPAH und war nur im Rahmen einer univariaten Analyse herzustellen (Deboeck et al. 2012). In der Studie waren keine Patienten mit CTEPH eingeschlossen. Die Ergebnisse sind daher nicht unkritisch auf das hier untersuchte Patientenkollektiv übertragbar. Sie sollen aber trotzdem erwähnt werden, da der von den Belgiern aufgezeigte Sachverhalt dem Ergebnis der hier vorliegenden Untersuchung bei CTEPH Patienten ähnelt: der im Rahmen dieser Untersuchung gefundene Cut-Off von  $\leq 6,75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  Sauerstoffaufnahme an der VT konnte nur in der univariaten Analyse bestätigt werden ( $p=0,006$ ; Hazard Ratio: 2,51; 95%-CI 1,30-4,85). In der multivariaten Analyse erwies er sich zwar als stabil wenn Alter und Geschlecht als Variablen aufgenommen wurden. Bei Hinzunahme der PVR und/oder des CI verlor die  $VO_2@VT$  aber ihre Signifikanz. Die  $VO_2@VT$  stellt für die CTEPH somit keinen unabhängigen Risikofaktor für eine verkürzte Lebenserwartung im Vergleich zu Patienten oberhalb des gefundenen Trennwertes dar.

Bei den hier untersuchten Patienten waren bedauerlicherweise nicht immer Rechtsherzkatheterparameter innerhalb eines akzeptablen Zeitraums um die Spiroergometrie zu erheben. Als maximaler zeitlicher Rahmen, um die Untersuchungen statistisch miteinander zu vergleichen, wurden dabei drei Monate akzeptiert. Dadurch sollte sicher gestellt werden, dass Krankheitsprogression oder

therapeutische Effekte auf Grund medikamentöser Interventionen nicht zu einem inadäquaten Vergleich zweier unterschiedlicher Untersuchungen zur Beurteilung der Erkrankungsschwere führten. Möglicherweise wäre das Ergebnis der multivariaten Analyse der  $VO_2@VT$  anders ausgefallen, wenn für alle Patienten die entsprechenden Messwerte vorgelegen hätten. Die Tatsache, dass die  $VO_2@VT$  ihre statistische Signifikanz verliert, wenn der PVR und der CI in die Analyse eingeschlossen werden, könnte diese Hypothese unterstützen. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die multivariate Analyse eventuell dadurch verzerrt wurde, dass der CI als Variable der  $VO_2@VT$  konzeptionell verwandt ist. Nach dem Fickschen Prinzip ist die Sauerstoffaufnahme dem Produkt aus Herzauswurfleistung und peripherer Sauerstoffextraktion gleichzusetzen. Da die Berechnung des Herzindex ebenfalls die Herzauswurfleistung (CO) beinhaltet, ist hier eine weitere Ursache für das Nicht-Bestehen der  $VO_2@VT$  in der multivariaten Analyse denkbar. Andererseits war auch bei der multivariaten Analyse der  $PeakVO_2$  der Herzindex einbezogen worden und hatte dort nicht zu einem Verlust der Signifikanz geführt. Auch von einer anderen Arbeitsgruppe wurde die Herzauswurfleistung (CO) in eine multivariate Analyse der  $PeakVO_2$  mit einbezogen (Wensel et al. 2002).

Möglicherweise hätte sich durch die Auswahl anderer Parameter für die multivariate Analyse ein anderes Ergebnis finden lassen.

Einschränkend sei an dieser Stelle noch erwähnt, dass die Bestimmung der VT zwar nach dem zuvor beschriebenen und wissenschaftlich akzeptierten Vorgehen erfolgte, den Untersucher aber in der Praxis, vor allem bei kurzer Untersuchungsdauer und Patienten mit fortgeschrittenem NYHA Stadium, vor eine Herausforderung stellt. Die Leitlinien adaptieren hier die gängige Praxis sportphysiologischer Untersuchungen an gesunden Probanden und übertragen diese auf fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankungen.

#### **4.5. Sauerstoff- und Kohlendioxid-Atemäquivalente an der VT**

In der Spiroergometrie von Patienten mit Herzinsuffizienz haben Atemäquivalente, insbesondere das Kohlendioxidatemäquivalent, vielfach auch als  $VE/VCO_2$  Slope angegeben, einen festen Stellenwert. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass höhere Atemäquivalente bzw. eine höhere Slope als Ausdruck der Ineffektivität des Gasaustausches besonders kranke Patienten identifizieren können (Reindl et al. 1998, Francis et al. 2000).

In der Literatur wurde bereits eine positive Korrelation der Atemäquivalente an der VT, bzw. der  $VE/VCO_2$ -Slope zum Zeitpunkt der VT mit der Erkrankungsschwere und der

NYHA Klasse bei idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie beschrieben (Yasunobu et al. 2005, Sun et al. 2001).

Für die CTEPH gibt es deutlich weniger publizierte Arbeiten, die sich mit Atemäquivalenten befassen.

Eine Arbeitsgruppe hatte zum Beispiel gezeigt, dass es eine signifikante Korrelation zwischen dem Kohlendioxid-Atemäquivalent und der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit IPAH gibt, diese Korrelation für die CTEPH aber nicht besteht (Scheidl et al. 2012).

Ergänzend konnte gezeigt werden, dass die  $VE/VCO_2$ -Slope und das  $VE/VCO_2@AT$  bei CTEPH Patienten signifikant größer als bei PAH Patienten sind. Als Erklärung für dieses Phänomen betrachten die Autoren die im Vergleich zur PAH größere Totraumventilation bei der CTEPH. Ursächlich dafür ist wahrscheinlich die embolische Obliteration der Pulmonalarterien. Anders formuliert ist die ventilatorische Ineffizienz möglicherweise überproportional zur Erkrankungsschwere erhöht (Zhai et al. 2011).

Auch für ein gemischtes Kollektiv aus PAH und CTEPH Erkrankten konnte ein Zusammenhang zwischen der  $VE/VCO_2$  Slope und dem Zwei-Jahres-Überleben demonstriert werden (Schwaiblmair et al. 2012).

In der hier untersuchten Patientengruppe ließ sich kein Schwellenwert identifizieren, der im Hinblick auf das Überleben prognostisch aussagekräftig war. Zwar fand sich beim Vergleich Überlebender und Verstorbener sowohl für das Drei- als auch für das Fünf-Jahres-Beobachtungsintervall eine statistisch signifikante Differenz der Atemäquivalente an der VT ( $p=0,0018$  bzw.  $0,0004$  für  $VE/VCO_2$  und  $p=0,0008$  bzw.  $<0,0001$  für  $VE/VO_2$ ). Nichts desto trotz ließen sich keine sinnvollen Cut-Off Werte, mit Hilfe derer die Prognose in Bezug auf das Überleben abgeschätzt werden könnte, ableiten. Die Fläche unter der Kurve im Rahmen der ROC Analysen liegt sowohl für das  $VE/VCO_2$  als auch für das  $VE/VO_2$  unter 0,5. Sensitivität und Spezifität waren unbefriedigend.

Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu der Arbeit von Schwaiblmair et al., bei denen nicht nur für die Slope des Kohlendioxidatemäquivalentes sondern auch für das  $VE/VCO_2@VT$  ein prädiktiver Cut-Off gefunden werden konnte (Schwaiblmair et al. 2012).

Die signifikante Differenz der Atemäquivalente Überlebender und Verstorbener der vorliegenden Arbeit könnte ein Hinweis auf die zukünftige prognostische Bedeutsamkeit des Parameters sein. Auch mechanistisch erscheint ein Zusammenhang zwischen der Effektivität des Gas-Austausches und der Prognose der Erkrankung gut vorstellbar. Eventuell müssten die Parameter in einem größeren Kollektiv oder einer Patientengruppe mit mehr Ereignissen erneut auf prognostische Relevanz untersucht werden.

#### 4.6. Endtidale Gas-Partialdrücke an der VT

Gegenüber Gesunden ist bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einem bereits in Ruhe reduzierten endtidalen Kohlendioxid-Partialdruck zu rechnen. Unter körperlicher Belastung fällt der  $P_{et}CO_2$  weiter ab. Ursächlich hierfür scheint die relative Minderperfusion der ventilierten Lunge zu sein (Yasunobu et al. 2005).

Auf Grund dieser Erkenntnisse wurden die endexpiratorischen Gaspartialdrücke von Sauerstoff- und Kohlendioxid an der VT registriert und ein Vergleich der Verstorbenen mit den Überlebenden vorgenommen.

Die weiteren statistischen Berechnungen konzentrierten sich allerdings auf den  $P_{et}CO_2$ , da dieser als Parameter zur Beurteilung der Schwere von Herz und Lungenerkrankungen gut untersucht ist und immer wieder Erwähnung findet. Über eine Korrelation der gemessenen  $P_{et}CO_2$  Werte an der VT mit der Schwere der IPAH war bereits berichtet worden (Yasunobu et al. 2005). Wegen des vergrößerten Totraums und der dadurch noch ausgeprägteren Ventilations-Perfusions-Inhomogenität bei der CTEPH könnten die Gaspartialdrücke bei diesen Patienten eventuell noch weiter von der Norm abweichen und dadurch möglicherweise auch prognostisch bedeutsam sein. Einen Hinweis auf diese Hypothese liefert eine Arbeit, die zeigen konnte, dass der  $P_{et}CO_2$  an der VT hilfreich sein kann, um bei Patienten mit unauffälliger Echokardiographie die Diagnose einer CTEPH zu stellen (Held et al. 2014).

In dem hier untersuchten Kollektiv fand sich bei den verstorbenen Patienten ein geringfügig niedrigerer  $P_{et}CO_2$  zum Zeitpunkt der VT als bei den Überlebenden. Die Differenz ist jedoch nicht statistisch signifikant. Trotzdem wurde per ROC Analyse versucht einen Schwellenwert, der eine eingeschränkte Prognose aufzeigen könnte, zu identifizieren. Auf Grund unbefriedigender Spezifität bzw. Sensitivität für die beiden Zeitintervalle konnte der  $P_{et}CO_2$  zumindest in diesem Patientenkollektiv aber keine prognostischen Zusatzinformationen liefern. Ursächlich hierfür ist womöglich das geringe Delta zwischen den beiden Gruppen, so dass kein Wert mit einer ausreichenden Trennschärfe zu identifizieren war.

## Limitationen der vorliegenden Arbeit

- Mit Hilfe der erhobenen Daten gelang es, einen Prognoseparameter für das zu erwartende Drei- und Fünf-Jahres-Überleben dieser seltenen Erkrankung zu identifizieren. An Hand der vorliegenden Daten war eine quantitative Einschätzung, welche gemessene PeakVO<sub>2</sub> zu welcher zeitlichen Prognose führt, jedoch nicht möglich.
- Des Weiteren wurde nicht untersucht, ob die verfügbaren Therapieformen das Überleben der Patienten in der Art beeinflussen, dass diese bei der Interpretation der gemessenen Werte, eine Rolle spielen.
- Die inhaltliche Gestaltung der Arbeit zielte auf die Beantwortung der Frage ab, ob die Parameter an der VT den bei Maximalbelastung erhobenen Werten als Prognoseparameter überlegen sind. Weitere Höchstwerte, wie beispielsweise das VE/VCO<sub>2</sub>peak oder das VE/VO<sub>2</sub>peak wurden gar nicht erhoben und somit auch nicht auf etwaigen Informations-Zugewinn untersucht.
- Nicht für alle untersuchten Patienten liegen Rechtsherzkatheterdaten zum Vergleich mit der Spiroergometrie vor.
- An Hand der zur Verfügung stehenden Informationen war retrospektiv nicht in allen Fällen die Todesursache der Patienten zu klären. Möglicherweise würde diese Information die prognostische Wertigkeit der gefundenen Parameter beeinflussen.
- Die Planung dieser Arbeit erfolgte mit dem Ziel eines harten klinischen Endpunktes. Da für die Lebensqualität der Betroffenen aber beispielsweise auch Rehospitalisierungsraten oder Verschlechterung der alltäglichen Belastbarkeit von großer Bedeutung sind, sollte eine weitere, idealerweise prospektiv angelegte Untersuchung, diese Fragestellung zu beantworten versuchen.
- Die Datenerhebung erfolgte an einem spezialisierten Zentrum mit einem hochgradig selektierten Patientenkollektiv in dem trotz der embolischen Krankheits-Ätiologie sehr viele Patienten eine PAH-spezifische Therapie erhielten. Die gefundenen Prognosewerte sollten daher nicht unkritisch auf alle Patienten mit einer CTEPH übertragen werden, da die enge und hochspezialisierte Patientenbetreuung und augenscheinlich überdurchschnittlich hohe Therapierate, das Überleben beeinflusst haben könnte.
- Insgesamt ist das untersuchte Patientenkollektiv klein. Vielleicht können die Daten aus internationalen Registern in Zukunft verwendet werden, um prognostisch relevante Parameter der CTEPH zu identifizieren, bzw. die gefundenen zu bestätigen.



# Zusammenfassung

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie ist eine schwere Erkrankung des kardiopulmonalen Systems. Erkrankte haben im Vergleich zu Gesunden eine deutlich reduzierte Lebenserwartung. Potentiell kurativ ist eine operative pulmonale Endarterektomie; allerdings können nicht alle Betroffenen operiert werden.

Zur Beurteilung der Prognose im Hinblick auf das Überleben wurden für diese Arbeit Spiroergometrien von 151 Patienten mit nicht operierter CTEPH retrospektiv analysiert. Für diverse kardiopulmonale Erkrankungen wurden in der Literatur bereits Parameter dieser Untersuchungsmethode als prognostisch wegweisend beschrieben.

Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, dass die Spiroergometrie unter maximaler Belastung und an der weniger mitarbeitsabhängigen anaeroben Schwelle auch für die CTEPH prognostische Informationen generieren kann.

Von den hier untersuchten Patienten starben im Beobachtungszeitraum 36, die Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten betragen 89,3% und 79,4%. Per ROC Analyse wurden als Trennwerte für ein reduziertes Drei- und Fünf-Jahres Überleben eine  $\text{PeakVO}_2 \leq 10,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  und eine  $\text{VO}_2@VT \leq 6,75 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  identifiziert. Für die anderen untersuchten Parameter fanden sich keine Cut-Off Werte mit befriedigender Trennschärfe. Patienten, deren  $\text{PeakVO}_2$  oder  $\text{VO}_2@VT$  unterhalb der gefundenen Cut-off Werte lagen, hatten mit 38,8% ( $p=0,001$ ) bzw. 34,7% ( $p=0,005$ ) eine signifikant erhöhte Sterblichkeit in der Kaplan-Meyer-Analyse. Die anschließende univariate Cox-Regressions-Analyse zeigte für die  $\text{PeakVO}_2 \leq 10,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  ein fast dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR: 2,93. 95%-CI 1,52-5,65,  $p=0,001$ ) für die  $\text{VO}_2@VT \leq 6,75 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  betrug die Hazard Ratio 2,51 (95%-CI 1,30-4,85,  $p=0,006$ ). Im Rahmen der multivariaten COX-Regressions-Analyse wurden die gefundenen Trennwerte dann anderen Einflussfaktoren und beschriebenen Markern der Erkrankungsschwere gegenüber gestellt. Eine  $\text{PeakVO}_2 \leq 10,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  war sowohl gegenüber Alter, Geschlecht und PVR (HR: 2,78. 95%-CI 1,01-7,63,  $p=0,047$ ), als auch gegenüber Alter, Geschlecht und Herzindex (HR: 6,90, 95%-CI 2,17-21,97,  $p=0,001$ ) stabil und blieb ein signifikanter Prädiktor der Mortalität. Die  $\text{VO}_2@VT$  hingegen war in der multivariaten Analyse mit Alter, Geschlecht und PVR oder Herzindex kein unabhängiger Prädiktor der Sterblichkeit und verlor ihre Signifikanz.

Mit Hilfe dieser Daten konnte gezeigt werden, dass die  $\text{PeakVO}_2$  auch bei nicht operierten Patienten mit CTEPH eine Abschätzung der Prognose im Hinblick auf das Langzeitüberleben ermöglicht. Kein Parameter der anaeroben Schwelle liefert vergleichbare prognostische Informationen.

## Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a severe cardiopulmonary disease. CTEPH patients have a significantly reduced life expectancy, when compared with healthy individuals. A potential cure is operative pulmonary endarterectomy; however not all patients can be operated.

To assess survival prognosis, data from cardiopulmonary exercise testing of 151 individuals with non-operated CTEPH were retrospectively analyzed. For many diseases of the cardiopulmonary system, parameters of CPET have been described as yielding prognostic information.

This study aimed at demonstrating that CPET parameters under maximal exercise, as well as at the less motivation-dependent ventilatory anaerobic threshold could generate prognostic information for CTEPH, too.

Within the Follow-up period 36 of the patients, who were examined died. The three-, and five-year survival rates were 89.3%, and 79.4% respectively. ROC Analysis revealed a  $\text{PeakVO}_2 \leq 10.7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , and a  $\text{VO}_2@VT \leq 6.75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  as cut-off values for impaired three-, and five-year survival. For all other parameters that were studied, cut-off values with satisfactory discriminatory power could not be found. Patients, whose  $\text{PeakVO}_2$  or  $\text{VO}_2@VT$  were lower than, or equal to the identified thresholds, showed significantly reduced survival rates in Kaplan-Meier-Analysis: 38.8% ( $p=0.001$ ) and 34.7% ( $p=0.005$ ), respectively. Univariate Cox regression analysis showed an almost threefold increased mortality (HR: 2.93. 95%-CI 1.52-5.65,  $p=0.001$ ), when the  $\text{PeakVO}_2$  was  $\leq 10.7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . The hazard ratio for those patients with a  $\text{VO}_2@VT \leq 6,75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  was 2.51 (95%-CI 1.30-4.85,  $p=0.006$ ). The threshold values were tested for stability in a multivariate regression analysis with potential confounders, and previously described parameters of diseases severity. A  $\text{PeakVO}_2 \leq 10.7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  was a significant, and robust predictor of mortality when adjusted for age, gender and PVR (HR: 2.78. 95%-CI 1.01-7.63,  $p=0.047$ ), as well as in comparison to age, gender and CI (HR: 6.90, 95%-CI 2.17-21.97,  $p=0.001$ ).  $\text{VO}_2@VT$  however was not an independent predictor of mortality when adjusted for age, gender and PVR or CI, and lost its significance.

These data show, that  $\text{PeakVO}_2$  allows for an estimation of long-term survival prognosis in non-operated patients with CTEPH. No parameter at the anaerobic threshold provides comparable prognostic information.

# Abkürzungsverzeichnis

6-MW:	Sechs-Minuten-Gehtest (Six-minute-walk)
6-MWD:	Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (Six-minute walk distance)
95%-CI:	95%-Konfidenzintervall
AT:	anaerobe Schwelle (anaerobic threshold)
BGA:	Blutgasanalyse
BPA:	Ballon-Pulmonalis-Angioplastie
CI:	Herzindex, (Cardiac Index)
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPET:	kardiopulmonaler Belastungstest, (Cardiopulmonary Exercise Testing)
CT:	Computertomographie
CTEPH:	Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie
EKG:	Elektrokardiogramm
ERBS:	Erregungsrückbildungsstörung(en) im EKG
FeCO <sub>2</sub> :	expiratorische Kohlendioxid Konzentration
FeO <sub>2</sub> :	expiratorische Sauerstoff Konzentration
Fe <sub>t</sub> CO <sub>2</sub> :	endtidale / endexpiratorische CO <sub>2</sub> Konzentration
FEV <sub>1</sub> :	Forcierte expiratorische Vitalkapazität in einer Sekunde
HLM:	Herz-Lungen-Maschine
INR:	International Normalized Ratio
mPAP:	mittlerer pulmonalarterieller Druck, (mean pulmonary arterial pressure)
MRT:	Magnet-Resonanz-Tomographie
MVV:	willkürliches Ventilationsmaximum (maximum voluntary ventilation)
NYHA:	New York Heart Association
PaCO <sub>2</sub> :	arterieller Kohlendioxid Partialdruck
PAH:	pulmonal arterielle Hypertonie
PaO <sub>2</sub> :	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PAOP:	pulmonalarterieller Okklusions Druck (pulmonary arterial occlusion pressure)
PDE-5:	Phosphodiesterase-5
PEA:	Pulmonalisendarterektomie
PeakVO <sub>2</sub> :	gemessener Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme unter Belastung
Pe <sub>t</sub> CO <sub>2</sub> :	endexpiratorischer/endtidaler CO <sub>2</sub> Partialdruck
Pe <sub>t</sub> O <sub>2</sub> :	endexpiratorischer/endtidaler O <sub>2</sub> -Partialdruck
PH:	pulmonale Hypertonie
PTEA:	Pulmonalithrombendarterektomie

PVR:	pulmonal vaskulärer Widerstand (pulmonary vascular resistance)
TTCW:	Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, (time to clinical worsening)
$V_{CO_2}$ :	Kohlendioxid Abgabe
$V_D$ :	Totraum
VE:	Minutenventilation: expiratorisch gemessenes Atemminutenvolumen
$VE/V_{CO_2}$ :	Atemäquivalent für $CO_2$
$VE/V_{O_2}$ :	Atemäquivalent für $O_2$
$VO_2$ :	Sauerstoffaufnahme
$VO_2@VT$ :	Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle
$VO_{2max}$ :	maximale, physiologisch mögliche Sauerstoffaufnahme unter Belastung
VT:	Ventilatorisch ermittelte Anaerobe Schwelle (Ventilatory Threshold)
WHO:	Welt-Gesundheits-Organisation (World Health Organisation)

# Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1:	Nizza Klassifikation der PH (nach Simonneau et al. 2013).....	Seite 3
Tab. 2:	Gemessene und errechnete Parameter der Spiroergometrie .....	Seite 13
Tab. 3:	Erhobene Spiroergometrieparameter.....	Seite 22
Tab. 4:	Größe und Zusammensetzung der Kollektive und deren anthropometrische Daten.....	Seite 29
Tab. 5:	Übersicht der Patienten mit spezifischer Therapie zum Zeitpunkt der Spiroergometrie .....	Seite 30
Tab. 6:	Übersicht zur Therapiedauer der Kollektive im Beobachtungszeitraum in Monaten .....	Seite 31
Tab. 7:	Vergleich der 6-MWD zum Zeitpunkt 3 Jahre .....	Seite 33
Tab. 8:	Vergleich der 6-MWD zum Zeitpunkt 5 Jahre .....	Seite 33
Tab. 9:	Rechtsherzkatheterdaten des 3-Jahres-Überleben .....	Seite 34
Tab. 10:	Rechtsherzkatheterdaten des 5-Jahres-Überleben .....	Seite 34
Tab. 11:	Spiroergometrieparameter für das 3-Jahres-Überleben .....	Seite 37
Tab. 12:	Spiroergometrieparameter für das 5-Jahres-Überleben .....	Seite 38
Tab. 13:	Kaplan Meier Analyse zum Überleben nach einem, drei und fünf Jahren .....	Seite 43
Tab. 14:	Multivariate Analyse von PeakVO <sub>2</sub> , Alter und Geschlecht .....	Seite 55
Tab. 15:	Multivariate Analyse von PeakVO <sub>2</sub> , Alter, Geschlecht und PVR .....	Seite 55
Tab. 16:	Multivariate Analyse von PeakVO <sub>2</sub> , Alter, Geschlecht und CI.....	Seite 56
Tab. 17:	Multivariate Analyse von VO <sub>2</sub> @VT, Alter und Geschlecht.....	Seite 56
Tab. 18:	Multivariate Analyse von VO <sub>2</sub> @VT, Alter, Geschlecht und PVR .....	Seite 56
Tab. 19:	Multivariate Analyse von VO <sub>2</sub> @VT, Alter, Geschlecht und CI .....	Seite 57
Abb.1	Therapie der Überlebenden vs. Therapie der Verstorbenen.....	Seite 30
Abb.2	Mittlere Therapiedauer der Überlebenden und Verstorbenen in Monaten .....	Seite 32
Abb.3	Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest .....	Seite 33
Abb.4	Messwerte der Rechtsherzkatheteruntersuchungen für das 3-Jahres-Überleben im Vergleich .....	Seite 35
Abb.5	Messwerte der Rechtsherzkatheteruntersuchungen für das 5-Jahres-Überleben im Vergleich .....	Seite 36
Abb.6	O <sub>2</sub> -Aufnahme in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute an der VT für das Drei- und 5-Jahres-Überleben .....	Seite 38

Abb.7	Respiratory Exchange Rates an der VT für das Drei- und 5-Jahres-Überleben .....	Seite 39
Abb.8	Atemäquivalent für O <sub>2</sub> an der VT für das 3- und 5-Jahres-Überleben .....	Seite 40
Abb.9	Atemäquivalent für CO <sub>2</sub> an der VT für das 3- und 5-Jahres-Überleben.....	Seite 40
Abb.10	Endexpiratorischer O <sub>2</sub> Partialdruck an der VT für das 3- und 5-Jahres-Überleben .....	Seite 41
Abb.11	Endexpiratorischer CO <sub>2</sub> Partialdruck an der VT für das 3- und 5-Jahres-Überleben .....	Seite 41
Abb.12	Höchste gemessenen O <sub>2</sub> -Aufnahme unter Belastung für das 3- und 5-Jahres-Überleben .....	Seite 42
Abb.13	Kaplan Meier Kurve für das Überleben der gesamten Population....	Seite 44
Abb.14	ROC Kurve des 3-Jahres-Überlebens für PeakVO <sub>2</sub> .....	Seite 45
Abb.15	ROC Kurve des 5-Jahres-Überlebens für PeakVO <sub>2</sub> .....	Seite 46
Abb.16	ROC Kurve des 3-Jahres-Überlebens für VO <sub>2</sub> @VT .....	Seite 47
Abb.17	ROC Kurve des 5-Jahres-Überlebens für VO <sub>2</sub> @VT .....	Seite 48
Abb.18	ROC Kurven des 3-Jahres-Überlebens für CO <sub>2</sub> - und O <sub>2</sub> -Atemäquivalente .....	Seite 49
Abb.19	ROC Kurve des 3-Jahres-Überlebens bei P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> .....	Seite 50
Abb.20	ROC Kurve des 5-Jahres-Überlebens bei P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> .....	Seite 50
Abb.21	Kaplan Meier Grafik für das Überleben oberhalb und unterhalb einer PeakVO <sub>2</sub> von 10,7 ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> .....	Seite 51
Abb.22	Kaplan Meier Grafik für das Überleben oberhalb und unterhalb einer VO <sub>2</sub> @VT von 6,75 ml*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> .....	Seite 52
Abb.23	Cox Regressionsanalyse des dichotomisierten Kollektivs für PeakVO <sub>2</sub> .....	Seite 53
Abb.24	Cox Regressionsanalyse des dichotomisierten Kollektivs für VO <sub>2</sub> @VT .....	Seite 54

## Bibliografie

- ARENA, R., MYERS, J., ASLAM, S. S., VARUGHESE, E. B. & PEBERDY, M. A. 2004. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*, 147, 354-60.
- BADESCH, D. B., CHAMPION, H. C., SANCHEZ, M. A., HOEPER, M. M., LOYD, J. E., MANES, A., MCGOON, M., NAEIJE, R., OLSCHIEWSKI, H., OUDIZ, R. J. & TORBICKI, A. 2009. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 54, S55-66.
- BALADY, G. J., ARENA, R., SIETSEMA, K., MYERS, J., COKE, L., FLETCHER, G. F., FORMAN, D., FRANKLIN, B., GUAZZI, M., GULATI, M., KETEVIAN, S. J., LAVIE, C. J., MACKO, R., MANCINI, D. & MILANI, R. V. 2010. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122, 191-225.
- BOHR, C. 1891. Über die Lungenathmung. *Skand Arch Physiol*, 2:236–268
- BONDERMAN, D., JAKOWITSCH, J., ADLBRECHT, C., SCHEMPER, M., KYRLE, P. A., SCHONAUER, V., EXNER, M., KLEPETKO, W., KNEUSSL, M. P., MAURER, G. & LANG, I. 2005. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*, 93, 512-6.
- BONDERMAN, D., SKORO-SAJER, N., JAKOWITSCH, J., ADLBRECHT, C., DUNKLER, D., TAGHAVI, S., KLEPETKO, W., KNEUSSL, M. & LANG, I. M. 2007. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 115, 2153-8.
- BONDERMAN, D., TURECEK, P. L., JAKOWITSCH, J., WELTERMANN, A., ADLBRECHT, C., SCHNEIDER, B., KNEUSSL, M., RUBIN, L. J., KYRLE, P. A., KLEPETKO, W., MAURER, G. & LANG, I. M. 2003. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*, 90, 372-6.
- BONDERMAN, D., WILKENS, H., WAKOUNIG, S., SCHAFERS, H. J., JANSKA, P., LINDNER, J., SIMKOVA, I., MARTISCHNIG, A. M., DUDCZAK, J., SADUSHI, R., SKORO-SAJER, N., KLEPETKO, W. & LANG, I. M. 2009. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 33, 325-31.
- BRESSER, P., FEDULLO, P. F., AUGER, W. R., CHANNICK, R. N., ROBBINS, I. M., KERR, K. M., JAMIESON, S. W. & RUBIN, L. J. 2004. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 23, 595-600.
- BUTLAND, R. J., PANG, J., GROSS, E. R., WOODCOCK, A. A. & GEDDES, D. M. 1982. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284, 1607-8.

- CHAWLA, L. S., ZIA, H., GUTIERREZ, G., KATZ, N. M., SENEFF, M. G. & SHAH, M. 2004. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*, 126, 1891-6.
- CONDLIFFE, R., KIELY, D. G., GIBBS, J. S., CORRIS, P. A., PEACOCK, A. J., JENKINS, D. P., HODGKINS, D., GOLDSMITH, K., HUGHES, R. J., SHEARES, K., TSUI, S. S., ARMSTRONG, I. J., TORPY, C., CRACKETT, R., CARLIN, C. M., DAS, C., COGLAN, J. G. & PEPKE-ZABA, J. 2008. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 177, 1122-7.
- CRAPO, R. 2002. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 111-7.
- D'ALONZO, G. E., BARST, R. J., AYRES, S. M., BERGOFKY, E. H., BRUNDAGE, B. H., DETRE, K. M., FISHMAN, A. P., GOLDRING, R. M., GROVES, B. M., KERNIS, J. T. & ET AL. 1991. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 115, 343-9.
- D'ALONZO, G. E., GIANOTTI, L. A., POHIL, R. L., REAGLE, R. R., DUREE, S. L., FUENTES, F. & DANTZKER, D. R. 1987. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 92, 57-62.
- D'ARMINI, A. M., CATTADORI, B., MONTEROSSO, C., KLERSY, C., EMMI, V., PIOVELLA, F., MINZIONI, G. & VIGANO, M. 2000. Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic characteristics and changes. *Eur J Cardiothorac Surg*, 18, 696-701; discussion 701-2.
- DAILY, P. O., DEMBITSKY, W. P., PETERSON, K. L. & MOSER, K. M. 1987. Modifications of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 93, 221-33.
- DARTEVELLE, P., FADEL, E., MUSSOT, S., CHAPELIER, A., HERVE, P., DE PERROT, M., CERRINA, J., LADURIE, F. L., LEHOUEIROU, D., HUMBERT, M., SITBON, O. & SIMONNEAU, G. 2004. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 23, 637-48.
- DEBOECK, G., SCODITTI, C., HUEZ, S., LUC VACHIERY, J., LAMOTTE, M., SHARPLES, L., MELOT, C. & NAEIJE, R. 2012. Exercise to predict outcome in idiopathic vs associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*.
- DUBOIS, D., DUBOIS E.F. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*, 17: 863



- EGERMAYER, P. & PEACOCK, A. J. 2000. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*, 15, 440-8.
- FORFIA, P. R., FISHER, M. R., MATHAI, S. C., HOUSTEN-HARRIS, T., HEMNES, A. R., BORLAUG, B. A., CHAMERA, E., CORRETTI, M. C., CHAMPION, H. C., ABRAHAM, T. P., GIRGIS, R. E. & HASSOUN, P. M. 2006. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 174, 1034-41.
- FRANCIS, D. P., SHAMIM, W., DAVIES, L.C., PIEPOLI M. F., PONIKOSWIKI, P., ANKER, S. D., COATS, A. J. S. 2000. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub>slope and peak VO<sub>2</sub>. *Eur Heart J*, 21:154–61
- FREEMAN, L.M. 2007. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J Nucl Med* 2008; 49(1): 5–8.
- GALIÈ, N., HUMBERT, M., VACHIERY, J. L., GIBBS, S., LANG, I., TORBICKI, A., SIMONNEAU, G., PEACOCK, A., VONK NOORDEGRAAF, A., BEGHETTI, M., GHOFRANI, A., GOMEZ SANCHEZ, M. A., HANSMANN, G., KLEPETKO, W., LANCELOTTI, P., MATUCCI, M., MCDONAGH, T., PIERARD, L. A., TRINDADE, P. T., ZOMPATORI, M., HOEPER, M., 2015. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975.
- GALIE, N., HOEPER, M. M., HUMBERT, M., TORBICKI, A., VACHIERY, J. L., BARBERA, J. A., BEGHETTI, M., CORRIS, P., GAINÉ, S., GIBBS, J. S., GOMEZ-SANCHEZ, M. A., JONDEAU, G., KLEPETKO, W., OPITZ, C., PEACOCK, A., RUBIN, L., ZELLWEGER, M., SIMONNEAU, G., VAHANIAN, A., AURICCHIO, A., BAX, J., CECONI, C., DEAN, V., FILIPPATOS, G., FUNCK-BRENTANO, C., HOBBS, R., KEARNEY, P., MCDONAGH, T., MCGREGOR, K., POPESCU, B. A., REINER, Z., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., VARDAS, P., WIDIMSKY, P., AL ATTAR, N., ANDREOTTI, F., ASCHERMANN, M., ASTEGGIANO, R., BENZA, R., BERGER, R., BONNET, D., DELCROIX, M., HOWARD, L., KITSIOU, A. N., LANG, I., MAGGIONI, A., NIELSEN-KUDSK, J. E., PARK, M., PERRONE-FILARDI, P., PRICE, S., DOMENECH, M. T., VONK-NOORDEGRAAF, A. & ZAMORANO, J. L. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the

- European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 30, 2493-537.
- GHOFRANI, H. A., SCHERMULY, R. T., ROSE, F., WIEDEMANN, R., KOHSTALL, M. G., KRECKEL, A., OLSCHESKI, H., WEISSMANN, N., ENKE, B., GHOFRANI, S., SEEGER, W. & GRIMMINGER, F. 2003. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 167, 1139-41.
- GHOFRANI H. A., D'ARMINI, A. M., GRIMMINGER, F., HOEPER, M. M., JANSKA, P., KIM, N. H., MAYER, E., SIMONNEAU, G., WILKINS, M. R., FRITSCH, A., NEUSER, D., WEIMANN, G., WANG, C. 2013. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*, 369: 319-329
- GIANNITSIS, E., KRAUTZIG, S., KUROWSKI, V., RENZ-POLSTER, H., SCHWABE, K. & STIERLE, U. 2004. Diagnostik bei Herzerkrankungen. In: RENZ-POLSTER, H., KRAUTZIG, S. & BRAUN, J. (eds.) *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban und Fischer.
- GITT, A. K., WASSERMAN, K., KILKOWSKI, C., KLEEMANN, T., KILKOWSKI, A., BANGERT, M., SCHNEIDER, S., SCHWARZ, A. & SENEGES, J. 2002. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*, 106, 3079-84.
- GROEPENHOFF, H., VONK-NOORDEGRAAF, A., BOONSTRA, A., SPREEUWENBERG, M. D., POSTMUS, P. E. & BOGAARD, H. J. 2008. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc*, 40, 1725-32.
- HARTZ, R. S., BYRNE, J. G., LEVITSKY, S., PARK, J. & RICH, S. 1996. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*, 62, 1255-9; discussion 1259-60.
- HELD, M., GRÜN, M., HOLL, R., HÜBNER, G., KAISER, R., KARL, S., KOLB, M., SCHÄFERS, H. J., WILKENS, H., JANY, B. 2014. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*. 87(5):379-87
- HOEPER, M. M., BOGAARD, H. J., CONDLIFFE, R., FRANTZ, R., KHANNA D., KURZYNA, M., LANGLEBEN, D., MANES, A., SATOH, T., TORRES, F., WILKINS, M. R., BADESCH, D. B. 2013. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62(25 Suppl):D42-50.
- HOEPER, M. M., KRAMM, T., WILKENS, H., SCHULZE, C., SCHAFERS, H. J., WELTE, T. & MAYER, E. 2005. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 128, 2363-7.

- HOEPER, M. M., LEE, S. H., VOSWINCKEL, R., PALAZZINI, M., JAIS, X., MARINELLI, A., BARST, R. J., GHOFRANI, H. A., JING, Z. C., OPITZ, C., SEYFARTH, H. J., HALANK, M., MCLAUGHLIN, V., OUDIZ, R. J., EWERT, R., WILKENS, H., KLUGE, S., BREMER, H. C., BAROKE, E. & RUBIN, L. J. 2006. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2546-52.
- HOLLMANN, W., STRÜDER, H., PREDEL, H. & TAGARAKIS, C. 2006. Untersuchungsparameter und -verfahren. *Spiroergometrie - Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik des Gesunden und Kranken*. Stuttgart; New York: Schattauer GmbH.
- HOLVERDA, S., GAN, C. T., MARCUS, J. T., POSTMUS, P. E., BOONSTRA, A. & VONK-NOORDEGRAAF, A. 2006. Impaired stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1732-3.
- HOUK, V. N., HUFNAGEL, C. A., MCCLENATHAN, J. E. & MOSER, K. M. 1963. Chronic Thrombotic Obstruction of Major Pulmonary Arteries. Report of a Case Successfully Treated by Thrombendarterectomy, and a Review of the Literature. *Am J Med*, 35, 269-82.
- JAIS, X., D'ARMINI, A. M., JANSA, P., TORBICKI, A., DELCROIX, M., GHOFRANI, H. A., HOEPER, M. M., LANG, I. M., MAYER, E., PEPKE-ZABA, J., PERCHENET, L., MORGANTI, A., SIMONNEAU, G. & RUBIN, L. J. 2008. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 52, 2127-34.
- JAMIESON, S. W., KAPELANSKI, D. P., SAKAKIBARA, N., MANECKE, G. R., THISTLETHWAITE, P. A., KERR, K. M., CHANNICK, R. N., FEDULLO, P. F. & AUGER, W. R. 2003. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*, 76, 1457-62; discussion 1462-4.
- KIM, N.H., DELCROIX, M., JENKINS, D. P., CHANNICK R., DARTEVELLE P., JANSA P, LANG, I., MADANI, M. M., OGINO, H., PENGO, V., MAYER, E. 2013. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *J Am Coll Cardiol*, 62, (25 Suppl): D92-D99
- KIM, N. H., FESLER, P., CHANNICK, R. N., KNOWLTON, K. U., BEN-YEHUDA, O., LEE, S. H., NAEIJE, R. & RUBIN, L. J. 2004. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thrombendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 109, 18-22.

- KNIPPING, H. W. 1936. Über die Funktionsprüfung von Atmung und Kreislauf. *Lung*, 87, 448-464.
- KOVACS, G., BERGHOLD, A., SCHEIDL, S. & OLSCHESKI, H. 2009. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*, 34, 888-94.
- KUNERT, M. & ULBRICHT, L. J. (eds.) 2006. *Cor pulmonale und pulmonal-arterielle Hypertonie*: Deutscher Ärzte-Verlag.
- LANG, I. M. 2004. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N Engl J Med*, 350, 2236-8.
- LANG, I. M., KLEPETKO, W. & PABINGER, I. 1996. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Thromb Haemost*, 76, 476-7.
- LANG, I. M., MARSH, J. J., OLMAN, M. A., MOSER, K. M. & SCHLEEF, R. R. 1994. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation*, 90, 706-12.
- LATSCH, J. 2006. Historische Entwicklung. In: KROIDL, SCHWARZ & LEHNIGK (eds.) *Kursbuch Spiroergometrie*. Georg Thieme Verlag.
- MAGRÌ, D., AGOSTONI P., CORRÀ, U., PASSINO, C., SCRUTINIO, D., PERRONE-FILARDI, P., CORREALE, M., CATTADORI, G., METRA, M., GIROLA, D., PIEPOLI, M. F., IORIO, A., EMDIN, M., RAIMONDO, R., RE, F., CICOIRA, M., BELARDINELLI, R., GUAZZI, M., LIMONGELLI, G., CLEMENZA, F., PARATI, G., FRIGERIO, M., CASENGHI, M., SCARDOVI, A. B., FERRAIRONI, A., DI LENARDA, A., BUSSOTTI, M., APOSTOLO, A., PAOLILLO, S., LA GIOIA, R., GARGIULO, P., PALERMO, P., MINÀ, C., FARINA, S., BATTIAIA, E., MARUOTTI, A., PACILEO, G., CONTINI, M., OLIVA, F., RICCI, R., SINAGRA, G. 2015. Deceptive meaning of oxygen uptake measured at the anaerobic threshold in patients with systolic heart failure and atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*, 22: 1046-1055
- MANCINI, D. M., EISEN, H., KUSSMAUL, W., MULL, R., EDMUNDS, L. H., JR. & WILSON, J. R. 1991. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 83, 778-86.
- MATSUMOTO, A., ITOH, H., ETO, Y., KOBAYASHI, T., KATO, M., OMATA, M., WATANABE, H., KATO, K., MOMOMURA, S. 2000. End-tidal CO<sub>2</sub> Pressure Decreases During Exercise in Cardiac Patients. *J Am Coll Cardiol*, 36:242-249
- MAYER, E., KRIEGSMANN, J., GAUMANN, A., KAUCZOR, H. U., DAHM, M., HAKE, U., SCHMID, F. X. & OELERT, H. 2001. Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121, 77-82.

- MAYER E., JENKINS D., LINDNER J., D'ARMINI A., KLOEK J., MEYNS B., ILKJAER L. B., KLEPETKO W., DELCROIX M., LANG I., PEPKE-ZABA J., SIMONNEAU G., DARTEVELLE P. 2011. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 141, 702 - 710
- MICHEL, R. P. & HAKIM, T. S. 1991. Increased resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy: structure-function relationships. *J Appl Physiol*, 71, 601-10.
- MILANI R.V., LAVIE C.J., MEHRA M.R., VENTURA H.O. 2006. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clin Proc*, 81: 1603 – 1611
- MIYAMOTO, S., NAGAYA, N., SATOH, T., KYOTANI, S., SAKAMAKI, F., FUJITA, M., NAKANISHI, N. & MIYATAKE, K. 2000. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 487-92.
- MORRIS, T. A., MARSH, J. J., CHILES, P. G., MAGANA, M. M., LIANG, N. C., SOLER, X., DESANTIS, D. J., NGO, D. & WOODS, V. L., JR. 2009. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*, 114, 1929-36.
- MOSER, K. M. & BLOOR, C. M. 1993. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 103, 685-92.
- MYERS, J., GULLESTAD, L., VAGELOS, R., DO, D., BELLIN, D., ROSS, H. & FOWLER, M. B. 2000. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J*, 139, 78-84.
- OLSCHEWSKI, H., SIMONNEAU, G., GALIE, N., HIGENBOTTAM, T., NAEIJE, R., RUBIN, L. J., NIKKHO, S., SPEICH, R., HOEPER, M. M., BEHR, J., WINKLER, J., SITBON, O., POPOV, W., GHOFrani, H. A., MANES, A., KIELY, D. G., EWERT, R., MEYER, A., CORRIS, P. A., DELCROIX, M., GOMEZ-SANCHEZ, M., SIEDENTOP, H. & SEEGER, W. 2002. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 347, 322-9.
- PENGO, V., LENSING, A. W., PRINS, M. H., MARCHIORI, A., DAVIDSON, B. L., TIOZZO, F., ALBANESE, P., BIASIOLO, A., PEGORARO, C., ILICETO, S. & PRANDONI, P. 2004. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 350, 2257-64.
- RAYMOND, R. J., HINDERLITER, A. L., WILLIS, P. W., RALPH, D., CALDWELL, E. J., WILLIAMS, W., ETTINGER, N. A., HILL, N. S., SUMMER, W. R., DE BOISBLANC, B., SCHWARTZ, T., KOCH, G., CLAYTON, L. M., JOBSIS, M. M.,

- CROW, J. W. & LONG, W. 2002. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1214-9.
- REICHENBERGER, F., VOSWINCKEL, R., ENKE, B., RUTSCH, M., EL FECHTALI, E., SCHMEHL, T., OLSCHESKI, H., SCHERMULY, R., WEISSMANN, N., GHOFRANI, H. A., GRIMMINGER, F., MAYER, E. & SEEGER, W. 2007. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 30, 922-7.
- REINDL, I., WERNECKE, K. D., OPITZ, C., WENSEL, R., KOENIG, D., DENGLER, T., SCHIMKE, I., KLEBER, X.F. 1998. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J*;136:778–85
- RIBEIRO, A., LINDMARKER, P., JOHNSON, H., JUHLIN-DANFELT, A. & JORFELDT, L. 1999. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*, 99, 1325-30.
- RICH, S., DANTZKER, D. R., AYRES, S. M., BERGOFISKY, E. H., BRUNDAGE, B. H., DETRE, K. M., FISHMAN, A. P., GOLDRING, R. M., GROVES, B. M., KOERNER, S. K. & ET AL. 1987. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*, 107, 216-23.
- RILEY, M. S., PORZASZ, J., ENGELEN, M. P., BRUNDAGE, B. H. & WASSERMAN, K. 2000. Gas exchange responses to continuous incremental cycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension in humans. *Eur J Appl Physiol*, 83, 63-70.
- ROSENKRANZ, S. 2009. Chronische Pulmonale Hypertonie. In: ERDMANN, E. (ed.) *Klinische Kardiologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- RUBIN, L. J. 1993. Primary pulmonary hypertension. *Chest*, 104, 236-50.
- RÜHLE, K. 2001a. Methodik, Grenzwerte, Sollwerte. In: RÜHLE, K. (ed.) *Praxisleitfaden der Spiroergometrie*. Verlag W. Kohlhammer.
- RÜHLE, K. 2001b. Physiologie und Pathophysiologie. In: RÜHLE, K. (ed.) *Praxisleitfaden der Spiroergometrie*. Verlag W. Kohlhammer.
- SAOUTI, N., DE MAN, F., WESTERHOF, N., BOONSTRA, A., TWISK, J., POSTMUS, P. E. & VONK NOORDEGRAAF, A. 2009. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med*, 103, 1013-9.
- SCHEIDL, S. J., ENGLISCH, C., KOVACS, G., REICHENBERGER, F., SCHULZ, R., BREITHECKER, A., GHOFRANI, H. A., SEEGER, W. & OLSCHESKI, H. 2012. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J*, 39, 119-24.

- SCHEINMAN, M. M., BROWN, M. A. & RAPAPORT, E. 1969. Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. *Circulation*, 40, 165-72.
- SCHOLZEL, B., SNIJDER, R., MORSHUIS, W., SAOUTI, N., PLOKKER, T. & POST, M. 2011a. Clinical worsening after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth Heart J*, 19, 498-503.
- SCHOLZEL, B. E., POST, M. C., THIJIS PLOKKER, H. W. & SNIJDER, R. J. 2011b. Clinical Worsening During Long-Term Follow-Up in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Lung*, 190(2):161-7
- SCHWAIBLMAIR, M., FAUL, C., SCHEIDT, W. VON, BERGHAUS, T.M. 2012. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*, 12:23
- SIMONNEAU G., GATZOULIS M. A., ADATIA I., CELERMAJER D., DENTON C., GHOFrani A., GOMEZ SANCHEZ M. A., KRISHNA KUMAR R., LANDZBERG M., MACHADO R. F., OLSCHIEWSKI H., ROBBINS I. M., SOUZA R. 2013. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62 (25 Suppl):D34-41.
- SUN, X. G., HANSEN, J. E., OUDIZ, R. J. & WASSERMAN, K. 2001. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 104, 429-35.
- SUNTHARALINGAM, J., GOLDSMITH, K., VAN MARION, V., LONG, L., TREACY, C. M., DUDBRIDGE, F., TOSHNER, M. R., PEPKE-ZABA, J., EIKENBOOM, J. C. & MORRELL, N. W. 2008. Fibrinogen Aalpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 31, 736-41.
- TUDER, R. M., ABMAN, S. H., BRAUN, T., CAPRON, F., STEVENS, T., THISTLETHWAITE, P. A. & HAWORTH, S. G. 2009. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 54, S3-9.
- TUNARIU, N., GIBBS, S. J., WIN, Z., GIN-SING, W., GRAHAM, A., GISHEN, P. & AL-NAHHAS, A. 2007. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*, 48, 680-4.
- VOORBURG J.A., CATS V.M., BUIS B., BRUSCHKE A.V. 1988. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 94(6):1249-53.
- WASSERMAN, K., BEAVER, W. L. & WHIPP, B. J. 1990. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation*, 81, 1114-30.

- WEISMAN, I. M., BECK, K. C., CASABURI, R., COTES, J. E., CRAPO, R. O., DEMPSEY, J. A. & FAIRBARN, M. S. 2003. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 167, 211-77.
- WENSEL, R., OPITZ, C. F., ANKER, S. D., WINKLER, J., HOFFKEN, G., KLEBER, F. X., SHARMA, R., HUMMEL, M., HETZER, R. & EWERT, R. 2002. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 106, 319-24.
- WOLF, M., BOYER-NEUMANN, C., PARENT, F., ESCHWEGE, V., JAILLET, H., MEYER, D. & SIMONNEAU, G. 2000. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 15, 395-9.
- YASUNOBU, Y., OUDIZ, R. J., SUN, X. G., HANSEN, J. E. & WASSERMAN, K. 2005. End-tidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 127, 1637-46.
- YI, E. S., KIM, H., AHN, H., STROTHER, J., MORRIS, T., MASLIAH, E., HANSEN, L. A., PARK, K. & FRIEDMAN, P. J. 2000. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 1577-86.
- YOCK, P. G. & POPP, R. L. 1984. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*, 70, 657-62.
- ZHAI, Z., MURPHY, K., TIGHE, H., WANG, C., WILKINS, M. R., GIBBS, J. S. & HOWARD, L. S. 2011. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 140, 1284-91.



## Publikationsverzeichnis

- RICHTER, M.J., PADER, P., GALL, H., REICHENBERGER, F., SEEGER, W.,  
MAYER, E., GUTH, S., KRAMM, T., GRIMMINGER, F., GHOFRANI, H.A.,  
VOSWINCKEL, R. 2015

The prognostic relevance of oxygen uptake in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

*Clin Respir J.* doi: 10.1111/crj.12399. [Epub ahead of print]

## Danksagung

Meinem Doktorvater und Betreuer, Prof. Dr. Robert Voswinckel, danke ich für die Vergabe des Dissertationsthemas. Vor allem aber für sein Vertrauen, seine Geduld und dafür, dass er diese Arbeit von der Planung, bis zur Verschriftlichung beratend und motivierend begleitet hat. Insbesondere weil die Zeit und Energie dafür, auf Grund seiner neuen beruflichen Herausforderungen, die während dieses Projektes auf ihn zukamen, sicherlich oft knapp waren.

Des weiteren möchte ich mich bei Dr. Dr. Henning Gall für die Beratung in Fragen der medizinischen Statistik und Daten-Auswertung bedanken.

PD Dr. Frank Reichenberger danke ich für seinen Rat und seine Literaturempfehlungen zur Spiroergometrie.

Meinen Eltern, die mir das Studium möglich machten und mich nicht nur bei dieser Promotion ermutigt, bisweilen motiviert, an meinen Ehrgeiz appelliert und mich gelegentlich angeschoben haben, kann ich wohl nicht oft genug danken.

Ich danke Julia, die mir geduldig auf der Zielgerade dieser Arbeit den Rücken frei gehalten hat. Und weil sie mir immer das Gefühl gibt, mit Geduld, Willen und Optimismus Berge versetzen zu können.

## Erklärung zur Dissertation

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift