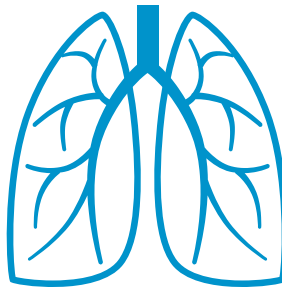


PHILIPP NIKOLAUS STILLE

---

Klinische Bedeutung von Herzfrequenz und  
Sauerstoffsättigung im Sechs-Minuten-Gehtest  
bei operabler chronisch thromboembolischer  
pulmonaler Hypertonie



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



*édition scientifique*   
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition linguistique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Klinische Bedeutung von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung  
im Sechs-Minuten-Gehtest bei operabler chronisch  
thromboembolischer pulmonaler Hypertonie**

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

vorgelegt von

**Philipp Nikolaus Stille**  
aus Bremen

Gießen 2017

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. W. Seeger

Gutachter: Prof. Dr. med. Ghofrani

Gutachter: PD Dr. med. Dörr

Tag der Disputation: 24. Mai 2018

## **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



# Inhalt

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1	EINFÜHRUNG	10
2.2	DIE PULMONALE HYPERTONIE	11
2.2.1	<i>Definition der pulmonalen Hypertonie</i>	11
2.2.2	<i>Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie</i>	15
2.3	DIE CHRONISCH THROMBOEMBOLISCHE PULMONALE HYPERTONIE	16
2.3.1	<i>Ätiologie und Definition der CTEPH</i>	16
2.3.2	<i>Pathophysiologie der CTEPH</i>	17
2.3.3	<i>Epidemiologie der CTEPH</i>	19
2.3.4	<i>Klinische Präsentation und Diagnostik der CTEPH</i>	19
2.3.5	<i>Therapie</i>	21
2.4	DER SECHS-MINUTEN-GEHTEST	23
2.4.1	<i>Der Sechs-Minuten-Gehtest bei kardiopulmonalen Erkrankungen</i>	24
2.4.1.1	Der Sechs-Minuten-Gehtest bei chronischer Herzinsuffizienz	24
2.4.1.2	Der Sechs-Minuten-Gehtest bei COPD	25
2.4.1.3	Der Sechs-Minuten-Gehtest bei idiopathischer Lungenfibrose	26
2.4.1.4	Der Sechs-Minuten-Gehtest bei koronarer Herzkrankheit	26
2.4.1.5	Der Sechs-Minuten-Gehtest bei pulmonaler Hypertonie	27
2.4.1.6	Der Sechs-Minuten-Gehtest bei CTEPH	30
2.5	ZIELSETZUNG	33
2.6	FRAGESTELLUNG	33
<b>3</b>	<b>METHODIK</b>	<b>35</b>
3.1	STUDIENDESIGN	35
3.1.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	35
3.1.2	<i>Ethik</i>	36
3.2	PATIENTENKOLLEKTIV	36
3.3	MESSMETHODEN	38
3.3.1	<i>Der Sechs-Minuten-Gehtest</i>	38
3.3.1.1	Durchführung des Sechs-Minuten Gehtests	38
3.3.1.2	Messparameter des Sechs-Minuten-Gehtests	39
3.3.1.3	Testprotokoll des Sechs-Minuten-Gehtests	42
3.3.2	<i>Die Spiroergometrie</i>	43
3.3.2.1	Durchführung der Spiroergometrie	43
3.3.2.1	Messparameter der Spiroergometrie	44

3.3.3	<i>Der Rechtsherzkatheter</i>	46
3.3.4	<i>Lungenfunktionstestung</i>	46
3.3.5	<i>Echokardiographie</i>	47
3.3.6	<i>N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid</i>	48
3.3.7	<i>Stadieneinteilung der CTEPH nach der WHO-Klassifikation</i>	48
3.3.8	<i>Stadieneinteilung der CTEPH nach der Jamieson-Klassifikation</i>	48
3.4	STATISTISCHE ANALYSE	49
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>51</b>
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV	51
4.1.1	<i>Basiswerte vor PEA</i>	51
4.1.1.1	Anthropometrische Daten	51
4.1.1.2	Rechtsherzkatheter	52
4.1.1.3	Sechs-Minuten-Gehtest	53
4.1.1.4	Spiroergometrie	53
4.1.1.5	Echokardiographie	54
4.1.1.6	Lungenfunktionstestung	55
4.1.1.7	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid	55
4.1.1.8	Komorbiditäten	55
4.1.1.9	Jamieson-Klassifikation	56
4.1.2	<i>Veränderungen ein Jahr nach PEA</i>	56
4.1.2.1	WHO-Funktionsklassen	56
4.1.2.2	Rechtsherzkatheter	57
4.1.2.3	Sechs-Minuten-Gehtest	58
4.1.2.4	Spiroergometrie	59
4.1.2.5	Echokardiographie	59
4.1.2.6	Lungenfunktionstestung	60
4.1.2.7	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid	60
4.2	DIE RESIDUALE CTEPH	61
4.3	DIE BELASTUNGSABHÄNGIGE HYPOXÄMIE	66
4.4	KLINISCHE RELEVANZ EINER BELASTUNGSABHÄNGIGEN HYPOXÄMIE WÄHREND DES 6MWT	72
4.4.1	<i>Assoziationen von <math>\Delta SpO_2</math> des präoperativen 6MWT mit den hämodynamischen Parametern vor und nach PEA</i>	72
4.4.2	<i>Assoziation von <math>\Delta SpO_2</math> des präoperativen 6MWT mit der <math>VO_2 Peak</math></i>	73
4.4.3	<i>Assoziationen von <math>\Delta SpO_2</math> im präoperativen 6MWT mit der 6MWD</i>	73
4.5	KLINISCHE RELEVANZ DER CHRONOTROPEN REAKTION IM 6MWT	73
4.5.1	<i>Assoziationen der <math>\Delta HR</math> des präoperativen 6MWT</i>	73
4.5.1.1	<i>Assoziation der <math>\Delta HR</math> des präoperativen 6MWT mit hämodynamischen Parametern</i>	73



4.5.1.2	Assoziation der $\Delta$ HRR des präoperativen 6MWT mit der 6MWD	76
4.5.1.3	Assoziation der $\Delta$ HRR des präoperativen im 6MWT mit der $VO_2$ Peak	78
4.5.2	<i>Assoziationen der HRR des präoperativen 6MWT</i>	78
4.5.2.1	Assoziation der HRR im präoperativen 6MWT mit hämodynamischen Parametern	78
4.5.2.2	Assoziation der HRR des präoperativen 6MWT mit der 6MWD	79
4.5.2.3	Assoziationen der HRR des präoperativen 6MWT mit der $VO_2$ Peak	79
4.6	PRÄDIKTIVER WERT DER BASISPARAMETER	80
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>82</b>
5.1	VERHALTEN DER SAUERSTOFFSÄTTIGUNG WÄHREND DES 6MWT	84
5.2	DIE CHRONOTROPE REAKTION WÄHREND DES 6MWT	86
5.3	AUSBlick	89
5.4	LIMITATIONEN DER STUDIE	91
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>93</b>
6.1	HINTERGRUND	93
6.2	METHODEN	93
6.3	ERGEBNISSE	94
6.4	SCHLUSSFOLGERUNG	94
<b>7</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>95</b>
7.1	BACKGROUND	95
7.2	METHODS	95
7.3	RESULTS	96
7.4	CONCLUSION	96
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>97</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>98</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>100</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG</b>	<b>113</b>
11.1	PUBLIKATIONEN	113
11.2	DANKSAGUNG	114

## 1 Abkürzungsverzeichnis

12MWT	12-Minuten-Gehtest
6MWD	Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest
6MWT	Sechs-Minuten-Gehtest
ATS	American Thoracic Society
BENEFiT	Belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients
BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
CHEST-1	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial 1
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CI	Cardiac Index/ Herzindex
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie
CTPA	Computertomographische Pulmonalisangiographie
DPG	Diastolischer Druckgradient
EID	Belastungsabhängige Hypoxämie
FEV1	Expiratorische Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HR	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HRR	Prozentuale Herzfrequenzreserve
IPF	Idiopathische Lungenfibrose
KHK	Koronare Herzkrankheit

LE	Lungenembolie
MID	Kleinsten relevanter Unterschied
mPAP	Pulmonal-arterieller Mitteldruck
MRT	Magnetresonanztomographie
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NYHA	New York Heart Association
P	Perfusion
PA	Pulmonalisangiographie
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck, Wedge-Druck
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PHIRST	Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien
RHK	Rechtsherzkatheter
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SpO <sub>2</sub>	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TLC	Totale Lungenkapazität
TPR	Totaler pulmonaler Widerstand
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V	Ventilation
VC	Vitalkapazität

VCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidabgabe
VE	Atemminutenvolumen
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHO-FC	funktionelle Klasse nach der WHO-Klassifikation der PH
WSPH	Welt-Symposium für pulmonale Hypertonie
WU	Wood-Units/Einheiten
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

## 2 Einleitung

### 2.1 Einführung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronische Veränderung der pulmonalen Hämodynamik, die sich auf Grundlage verschiedenster Erkrankungen ausbildet [1]. Die auslösenden Erkrankungen werden in fünf unterschiedlichen Gruppen, anhand von Gemeinsamkeiten in der klinischen Präsentation, den pathologischen Ergebnissen, hämodynamischen Eigenschaften oder der Behandlungsstrategie zusammengefasst (vgl. Tab. 1) [2]. Zur vierten Gruppe dieser Klassifikation gehört die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH). Neben der Theorie, dass die CTEPH durch In-Situ-Thrombosierungen auf Grundlage einer primären Arteriopathie hervorgerufen werden kann [3], ist die allgemein anerkannte Meinung, dass die CTEPH eine Komplikation einzelner oder rezidivierender Lungenembolien (LE) ist [4]. Durch eine fibrotische Organisation des Embolus entsteht intraluminal Narbengewebe, welches zu einer Obstruktion in den betroffenen Lungenarterien führt [5]. Der dadurch erhöhte Widerstand im pulmonal-arteriellen Gefäßsystem geht unbehandelt mit einer chronischen Rechtsherzbelastung einher. Dies führt über Stadien der Adaption bis hin zur Maladaption mit Dilatation und Hypertrophie des Ventrikels langfristig zu einer Rechtsherzinsuffizienz mit einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit und einer reduzierten Lebenserwartung [1].

Eine potentiell kurative Therapie der operablen Form der CTEPH ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA), bei der die Obstruktionen operativ entfernt werden. Dadurch können sowohl die pulmonale Hämodynamik [6, 7], die Symptome [8] als auch die Prognose der Erkrankung [9] signifikant verbessert werden. Voraussetzung der Operabilität sind proximale Obstruktionen in den Haupt-, Lappen- oder Segmentalarterien der Lunge [10]. Als inoperabel erweist sich die CTEPH dagegen, wenn sich die Obstruktionen auf weiter distal liegende subsegmentale Arterien beschränken oder aber Komorbiditäten vorliegen, die das individuelle Operationsrisiko zu sehr erhöhen [10].

Die vorliegende Arbeit thematisiert Patienten, die mit operabler CTEPH zur PEA vorstellig wurden. Neben weiteren Untersuchungen gehört bei diesen Patienten der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) zur prä- und postoperativen Diagnostik. Dieser submaximale Belastungstest dient derzeit vorrangig der Bestimmung der zurückgelegten Gehstrecke (6MWD). Die 6MWD ermöglicht eine Einschätzung der funktionellen Leistungsfähigkeit, des Schweregrades der CTEPH sowie der Prognose des Langzeitergebnisses nach der PEA [11, 12]. Darüber hinaus können im 6MWT pulsoxymetrisch die Herzfrequenz (HR) und die periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) bestimmt werden. Die klinische Bedeutung dieser Parameter und ihr prädiktiver Wert für das Outcome nach der PEA ist jedoch im Vergleich zur 6MWD bislang deutlich weniger untersucht und deshalb Forschungsziel dieser Arbeit.

## **2.2 Die pulmonale Hypertonie**

### **2.2.1 Definition der pulmonalen Hypertonie**

Definiert ist die PH als ein Anstieg des, mittels Rechtsherzkatheter (RHK) gemessenen, pulmonal-arteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf  $\geq 25$  mmHg in körperlicher Ruhe [13]. Physiologisch ist in Ruhe ein mPAP von 14 mmHg. Die obere Normgrenze liegt bei 20 mmHg [13, 14]. Die klinische Bedeutung eines mPAP zwischen 21 und 24 mmHg ist derzeit noch unklar [1]. Patienten in diesem Bereich sollten leitliniengerecht jedoch langfristig überwacht werden [13].

Die Klassifikation der PH in die fünf klinische Gruppen wurde 1998 beim 2. Weltsymposium für pulmonale Hypertonie (WSPH) in Evian, Frankreich eingeführt und in den Folgejahren mehrfach überarbeitet [15]. Im Jahr 2008 wurde die Klassifikation in die Europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH aufgenommen nachdem sie auf dem 4. WSPH in Dana Point, USA nochmals modifiziert und angepasst wurde [16]. Die derzeitige Version befindet sich in den Europäischen Leitlinien des Jahres 2015 (vgl. Tab.1) [1]. Kategorisiert wird in fünf klinische Gruppen: Die erste Gruppe ist die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), die zweite die PH infolge von Linksherzerkrankungen, die dritte die PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, die vierte Gruppe beinhaltet die CTEPH und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen und die fünfte die PH mit unklarem

oder multifaktoriellem Mechanismus. Die erste Gruppe unterscheidet außerdem noch zwei weitere Subkategorien. Dies ist einerseits die pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder die pulmonale kapilläre Hämangiomatose sowie andererseits die persistierende PH des Neugeborenen [1].

**Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie modifiziert nach [1]**

<b>1. Pulmonal-arterielle Hypertonie</b>
1.1. Idiopathische PAH
1.2. Hereditäre PAH
1.2.1. BMPR2-Mutationen
1.2.2. ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiectasie)
1.2.3. Unbekannte Mutationen
1.3. Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4. Assoziiert mit:
1.4.1. Bindegeweserkrankungen
1.4.2. HIV-Infektion
1.4.3. Portaler Hypertension
1.4.4. Angeborenen Herzfehlern
1.4.5. Schistosomiasis
1.4.6. Chronisch hämolytischer Anämie
1.5. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
<b>1' Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose</b>
<b>1'' Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen</b>
<b>2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen</b>
2.1. Systolische Dysfunktion
2.2. Diastolische Dysfunktion
2.3. Valvuläre Erkrankungen
2.4. Angeborene oder erworbene Obstruktion des Linksherz Einfluss- oder Ausflusstrakt und angeborene Kardiomyopathien
2.5. Angeborene oder erworbene Pulmonalvenen Stenose
<b>3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b>
3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
3.2. Interstitielle Lungenkrankheiten
3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
3.4. Schlafbezogene Atemstörungen
3.5. Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6. Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7. Fehlentwicklungen
<b>4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-</b>
4.1. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
4.2. Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
4.2.1. Angiosarkom
4.2.2. Andere intravaskuläre Tumore
4.2.3. Arteriitis
4.2.4. Angeborene Pulmonalarterienstenose
4.2.5. Parasiten (Hydatidose)
<b>5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus</b>
5.1. Hämatologische Erkrankungen: myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2. Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
5.3. Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher,
5.4. Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit

(ALK1: activin receptor-like kinase type 1, BMPR2: bone morphogenetic protein receptor type 2, HIV: Humane Immundefizienz-Virus)



Nach hämodynamischen Kriterien lässt sich die PH überdies in die präkapilläre und die postkapilläre Form einteilen (vgl. Tab. 2). Die präkapilläre PH liegt bei einem mPAP von  $\geq 25$  mmHg und einem pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (PAWP) von  $\leq 15$  mmHg vor. Innerhalb der klinischen Klassifikation der PH werden die Gruppen eins und vier durch eine präkapilläre PH definiert, wobei auch die Gruppen drei und fünf präkapilläre Formen enthalten können [13].

Bei der postkapillären Form beträgt der PAWP hingegen  $> 15$  mmHg. Die postkapilläre PH tritt infolge von Linksherzerkrankungen oder bei der PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus auf. Zusätzlich kann die isolierte postkapilläre und die kombinierte post- und präkapilläre PH definiert werden. Bei der isolierten postkapillären PH ist der diastolische Druckgradient (DPG) unter 7 mmHg und/oder der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR)  $\leq 240$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup>. Der DPG errechnet sich durch Subtraktion des PAWP vom diastolischen pulmonal-arteriellen Druck. Bei der kombinierten post- und präkapillären PH ist der DPG  $\geq 7$  mmHg und/oder der PVR  $> 240$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup> [17].

**Tabelle 2: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie modifiziert nach [1]**

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppen der PH
<b>PH</b>	mPAP $\geq 25$ mmHg	Alle 1-5
<b>Präkapilläre PH</b>	mPAP $\geq 25$ mmHg und PAWP $\leq 15$ mmHg	1. Pulmonal-arterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie 4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie 5. PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
<b>Postkapilläre PH</b>	mPAP $\geq 25$ mmHg und PAWP $> 15$ mmHg	
<b>Isolierte postkapilläre PH</b>	DPG $< 7$ mmHg und/oder PVR $\leq 240$ dyn*sek*cm <sup>-5</sup>	2. PH infolge von Linksherzerkrankung 5. PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
<b>Kombinierte post- und präkapilläre PH</b>	DPG $\geq 7$ mmHg und/oder PVR $> 240$ dyn*sek*cm <sup>-5</sup>	

(PH: pulmonale Hypertonie, mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, DPG: diastolischer Druckgradient; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand)

## 2.2.2 Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie

Der Druckanstieg durch den erhöhten Widerstand im pulmonal-arteriellen Gefäßsystem führt zu einer gesteigerten Nachlast mit erhöhter Wandspannung im rechten Ventrikel. Die gesteigerte Wandspannung kann anfangs durch myokardiale Hypertrophie kompensiert werden [18]. Langfristig kann das Herz jedoch trotz dieses Adaptationsmechanismus einer chronischen Druckbelastung nicht standhalten [18]. Infolgedessen kommt es zu einer Dilatation des rechten Ventrikels und dadurch zu einer abnehmenden Kontraktionskraft des Herzens [18]. Zusätzlich geht bei fortschreitender Erkrankung die Phase der Adaption aufgrund der zunehmenden myokardialen Masse in eine Phase der Maladaptation über [19]. Unbehandelt führt dies zu einem Missverhältnis zwischen myokardialen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot, welches durch eine insuffiziente Kapillarisierung des hypertrophierten Myokards sogar sinkt [19]. Darüber hinaus kommt es durch die Hypertrophie zu einer kontraktiven Dysfunktion mit einer Abnahme der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion [20, 21]. Zusammen führen diese Faktoren zu einer progredienten Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion. Dies hat eine Beeinträchtigung der pulmonalen Perfusion und damit verbundene ineffektive Ventilation zur Folge. Das Resultat ist eine Störung des pulmonalen Gasaustausches und die Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ). Außerdem kann es langfristig durch den Druckanstieg im rechten Ventrikel zu einer Kompression des linken Ventrikels mit Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion [22] und damit zu einer eingeschränkten systemischen Sauerstoffversorgung in Ruhe und unter Belastung kommen [23, 24].

Die klinischen Symptome der PH sind Folge dieser zunehmenden kardiopulmonalen Funktionseinschränkung [1]. Im Vordergrund stehen eine eingeschränkte funktionelle Leistungsfähigkeit mit Belastungsdyspnoe, allgemeine Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Thoraxmissempfindungen [16]. Aber auch Appetitlosigkeit, Reizhusten, Schwindel und Synkopen sowie epileptiforme Anfälle werden beschrieben [25]. Bei fortgeschrittener Rechtsherzinsuffizienz kann es zudem zu Ödemen und Zunahme des Bauchumfangs durch Aszites kommen [1]. Initial treten die Symptome häufig nur unter Belastung auf, Symptome im Ruhezustand zeigen sich erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien [1]. Zur

Beurteilung des funktionellen Schweregrades der PH wird die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verwendet [26]. Diese ist an der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) für Herzinsuffizienz orientiert und teilt die PH anhand der Belastungsdyspnoe in vier funktionelle Klassen ein (vgl. Tab. 3).

**Tabelle 3: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach [26]**

<b>Klasse 1</b>	<b>Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.</b>
<b>Klasse 2</b>	<b>Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Belastungen führen zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.</b>
<b>Klasse 3</b>	<b>Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Bereits leichte körperliche Belastungen führen zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.</b>
<b>Klasse 4</b>	<b>Patienten mit pulmonaler Hypertonie die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.</b>

## **2.3 Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie**

### **2.3.1 Ätiologie und Definition der CTEPH**

Die CTEPH gilt als Komplikation einer überlebten LE [27] oder in seltenen Fällen einer In-Situ-Thrombosierung [3]. 75 % der Patienten hatten mindestens eine erinnerebare symptomatische Episode einer venösen Thromboembolie (VTE). Zu diesem Ergebnis kommt eine prospektive Analyse der europäischen CTEPH-Datenbank aus den Jahren 2007 bis 2009 [28]. In Folge des thromboembolischen Ereignisses bilden sich narbige Obstruktionen in den Lungenarterien und komplexe Gefäßveränderungen an pulmonalen Widerstandsgefäßen aus [27]. Dadurch

entsteht eine Inhomogenität der pulmonal-arteriellen Perfusion, die zu Minderperfusion der obstruierten Areale und Hyperperfusion der nicht-obstruierten Areale führt [27].

Die CTEPH wird bei einem mPAP  $\geq 25$  mmHg mit einem PAWP  $\leq 15$  mmHg im RHK diagnostiziert. Zusätzlich müssen ein inkongruenter Perfusionsdefekt in der Ventilations-/ Perfusions- (V/P)-Szintigraphie und spezifische diagnostische Zeichen der CTEPH wie pulmonale Thromben oder Obstruktionen in der CT-Angiographie, dem MRT oder der konventionellen Pulmonalisangiographie (PA) nachweisbar sein. Die Diagnosestellung sollte erst nach mindestens dreimonatiger Antikoagulation erfolgen. Dies soll die Fehlinterpretation einer subakuten LE als eine CTEPH verhindern [1].

Darüber hinaus gibt es Patienten mit einer chronisch thromboembolischen Lungenerkrankung ohne einen mPAP  $\geq 25$  mmHg. Bei diesen Erkrankungen lässt sich teilweise eine ähnliche funktionelle Beeinträchtigung feststellen wie bei Patienten mit klassischer CTEPH [29].

### **2.3.2 Pathophysiologie der CTEPH**

Die Pathophysiologie der CTEPH basiert auf komplexen Alterationen des pulmonalen Gefäßsystems [30]. Einerseits kommt es zu einer fibrotischen Obstruktion größerer Lungenarterien, andererseits zu einer sekundären Mikrovaskulopathie kleiner Arterien in der Peripherie des nicht-obstruierten Gefäßbettes [31]. Der Entstehungsprozess beginnt mit dem fibrotischen Umbau des Thrombus [5]. In den meisten Fällen löst sich ein Thrombus innerhalb von sechs Monaten nach einer LE komplett auf [32]. In Fällen der CTEPH hingegen kommt es zu einem fibrotischen Organisationsprozess des Thrombus, wodurch eine permanente Obstruktion der Lungenarterien entsteht [30]. Diese fibrotisch organisierten Thromben liegen der medialen Schicht der Arterien vom elastischen Typ an und ersetzen dort weitestgehend die Intima [33]. Darüber hinaus schütten sie ein hohes Maß an Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 aus, wodurch eine Fibrinolyse des Thrombus verhindert wird [33]. Neben der Obstruktion größerer Arterien kann es, ähnlich dem vaskulären Remodelling bei PAH, zu einer sekundären Mikrovaskulopathie kleinerer Arterien und Arteriolen kommen [30]. Genaue Details der Entstehung dieser Arteriopathie sind noch unklar. Lang et al.

nehmen an, dass ein erhöhter mPAP und dadurch entstehende Scherkräfte sowie eine Inflammation die Ausschüttung von Zytokinen und vaskulopathischen Mediatoren die Mikrovaskulopathie triggern [30].

Die Mikrovaskulopathie trägt entscheidend zum Fortschreiten der Erkrankung sowie zum postoperativen Ergebnis der PEA bei [30]. Je ausgeprägter eine Mikrovaskulopathie ist, desto höher ist das Risiko der PEA und umso geringer fällt die hämodynamische Verbesserung durch die PEA aus [34, 35]. Aufgrund der Mikrovaskulopathie korrelieren die hämodynamischen Werte bei CTEPH teilweise nicht mit dem Grad der mechanischen Obstruktion, wie dies bei einer akuten LE der Fall ist [36]. Histomorphologisch zeigt sich in Bereichen der Mikrovaskulopathie ein Strukturumbau der Gefäßwände mit endothelialer Dysfunktion und In-Situ-Thrombosierung [37].

Die CTEPH bildet sich nach einer LE nur bei einer Minderheit der Patienten aus [30]. Aufgrund dessen sind konkrete Auslöser und Risikofaktoren die zur Entstehung einer CTEPH führen von großem Interesse. Plasmatische Risikofaktoren einer VTE sind ein Antithrombinmangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, die Faktor-V-Leiden-Mutation, ein Plasminogenmangel und erhöhte Anti-Cardiolipin-Antikörper [38]. Diese unterschieden sich bei CTEPH-Patienten, im Vergleich mit PAH-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe, nicht [39]. Als einzige relevante plasmatische Risikofaktoren konnten nur ein erhöhter Spiegel an Antiphospholipid-Antikörpern sowie an Faktor VIII festgestellt werden [40]. Darüber hinaus konnten spezifische Risikofaktoren einer VTE auch als Risikofaktoren der CTEPH identifiziert werden. [30]. Als solche sind eine Splenektomie, ein ventrikulo-atrialer Shunt, intravenöse Kathetersysteme [41], eine Schilddrüsenhormontherapie, maligne Neoplasien und chronisch entzündliche Erkrankungen signifikant mit der CTEPH assoziiert [42, 43].

Sowohl die fibrotischen Obstruktionen als auch die Mikrovaskulopathie führen zu einem Anstieg des PVR und des mPAP. Dies führt wie bei anderen Formen der PH zur Volumenüberladung des rechten Ventrikels. Es folgen die o.g. Mechanismen, die unbehandelt über Stadien der Adaption und Maladaption mit Dilatation und Hypertrophie zur Abnahme der rechtsventrikulären Funktion bis hin zur Herzinsuffizienz führen (vgl. Kapitel 2.2.2) [44].

### **2.3.3 Epidemiologie der CTEPH**

Über die Prävalenz der CTEPH nach überlebter LE liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor. Ältere Studien aus den Jahren 2004 und 2006 ergaben Prävalenzen von 3,8 und 0,8 % [45, 46]. Im Jahre 2009 veröffentlichte Daten lassen auf eine Prävalenz von 8,8 % schließen, wobei aber nur die Hälfte der Patienten, also 4,4 % auch klinische Symptome zeigte [47]. Neuere Zahlen gehen aus der 2014 veröffentlichten Studie von Guerin et al. hervor; hier lag die Prävalenz bei 4,8 %. Von 146 untersuchten Patienten nach LE zeigten nach durchschnittlich 26 Monaten neun Patienten (5,4 %) Zeichen einer CTEPH in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) oder im CT. In acht dieser Fälle (4,8 %) konnte im RHK eine CTEPH bewiesen werden [48].

Beide Geschlechter sind von der Erkrankung gleichermaßen häufig betroffen und das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung beträgt 63 Jahre. Zu diesem Ergebnis kam eine Untersuchung der Europäischen CTEPH-Datenbank zwischen 2007 und 2009. In diesem Zeitraum wurden an den 27 PH-Zentren 679 Fälle von CTEPH neu diagnostiziert [28].

### **2.3.4 Klinische Präsentation und Diagnostik der CTEPH**

Patienten mit CTEPH klagen meist über eine progressive Dyspnoe-Symptomatik, insbesondere bei körperlicher Anstrengung. Außerdem können Hämoptysen und Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, wie Erschöpfung, Palpitationen, Synkopen oder Ödeme auftreten [4]. Häufig tritt bei der CTEPH eine sogenannte „Honeymoon-Phase“ zwischen thromboembolischem Ereignis und dem Beginn der symptomatischen CTEPH auf [30]. In diesem Zeitraum, der zwischen wenigen Monaten und einigen Jahren variieren kann, kommt es vorerst zu einer Besserung der Beschwerden, teilweise auch zu temporärer Beschwerdefreiheit [30].

Die Abklärung bezüglich einer CTEPH sollte bei jedem Patienten mit ungeklärter PH veranlasst werden. Ein besonderer Verdacht sollte bei einer VTE in der Vorgeschichte des Patienten bestehen [30]. Goldstandard der initialen Diagnostik zum Ausschluss der CTEPH ist die V/P-Szintigraphie [30]. Diskordante Perfusionsausfälle mindestens eines Segmentes sprechen für das Vorliegen einer CTEPH [27]. Die Sensitivität der V/P-Szintigraphie für CTEPH liegt bei

96-97,4 %, die Spezifität bei 90-95 % [49]. Konsens unter Experten ist es daher, dass ein normaler Befund in der V/P-Szintigraphie eine CTEPH praktisch ausschließt [4]. Ferner machen diskordante Perfusionsausfälle eine CTEPH zwar wahrscheinlich, sind aber nicht spezifisch [27]. Andere Erkrankungen, wie die pulmonale venookklusive Erkrankung, die pulmonal-kapilläre Hämangiomatose, die fibrosierende Mediastinitis, die pulmonale Vaskulitis oder Sarkome der Pulmonalarterien können ähnliche Ergebnisse hervorrufen [4, 50-52]. Inkongruente Perfusionsdefekte durch die inhomogene Ausbreitung der Obstruktionen bei CTEPH helfen aber bei der Differenzierung von der PAH, da die klinische Präsentation dieser beiden Formen der PH ähnlich sein kann [53]: Neben der Assoziation zu einer VTE unterscheidet sich die CTEPH von der PAH zwar in multiplen klinischen sowie pathophysiologischen Charakteristika, allerdings ist es teilweise schwer, die inoperable CTEPH klinisch von der PAH abzugrenzen.

Die CT-Pulmonalisangiographie (CTPA) hat mit 51 % eine deutlich geringere Sensitivität als die V/P-Szintigraphie, ist mit 99 % allerdings sehr spezifisch für die CTEPH [49]. Deshalb wird die CTPA zusätzlich angewandt um falsch positive Fälle herauszufiltern [30]. Auch in der Beurteilung der CTEPH spielt die CTPA eine große Rolle. Die neuste Generation der CT-Geräte bringt durch ihre hohe Bildauflösung den Vorteil, weitere Details wie die Dicke der Gefäßwände und umliegende Strukturen darstellen zu können [54]. Die Lungenperfusions-MRT hat eine ähnlich hohe Sensitivität wie die V/P-Szintigraphie. Sie ist zurzeit jedoch nicht flächendeckend zugänglich und zudem kostenintensiver, hat gegenüber der V/P-Szintigraphie aber den Vorteil, keine radioaktive Strahlung zu benötigen [55].

Zur Absicherung der Diagnose CTEPH und Beurteilung der Operabilität ist die konventionelle PA Goldstandard [4]. In Kombination mit dem RHK kann die PA die Diagnose einer primär inoperablen oder operablen CTEPH bestätigen und den Schweregrad der hämodynamischen Beeinträchtigung mit den dargestellten Perfusionsdefekten korrelieren [4]. Die PA in Verbindung mit einem RHK sollte in einem PH-Zentrum erfolgen, welches ausreichend Erfahrung in der medizinischen und chirurgischen Versorgung von PH- und CTEPH-Patienten hat [1, 56].

Über die Operabilität einer CTEPH sollte in einem spezialisierten Zentrum mit PEA-Programm entschieden werden. Diese hängt von unterschiedlichen

Faktoren ab und ist nicht vollständig zu standardisieren. Generelle Kriterien sind mindestens Stufe II innerhalb der funktionellen Klassen nach der WHO-Klassifikation (WHO-FC) sowie eine zugängliche proximale Lage der Obstruktionen. Diese ist gegeben, wenn die Obstruktionen in den Haupt-, lobulären oder segmentalen Pulmonalarterien liegen. Prinzipiell muss immer eine generelle Eignung des Patienten für eine Operation sowie die Komplexität der PEA berücksichtigt werden. Fortgeschrittenes Alter ist keine zwangsläufige Kontraindikation. Ebenso gibt es keinen Schwellenwert des PVR oder der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion, unter welcher eine PEA ausgeschlossen wäre [1].

### **2.3.5 Therapie**

Um weitere thromboembolische Ereignisse zu verhindern, sollten Patienten mit CTEPH eine lebenslängliche Antikoagulation erhalten. Die Antikoagulation wird auch nach einer erfolgreichen PEA weiterhin empfohlen [1].

Bei operabler CTEPH ist die PEA die Therapie der Wahl [16]. Während der Operation wird nach der Sternotomie ein kardiopulmonaler Bypass angelegt [57]. Anschließend wird das Blut durch eine Herz-Lungen-Maschine geleitet und während der extrakorporalen Zirkulation auf 18 bis 20 °C heruntergekühlt. Durch die tiefe Hypothermie des Patienten ist für jeweils circa 20 Minuten eine vollständige Unterbrechung der Kreislaufzirkulation ohne zerebrale Schäden möglich [57]. In dieser Zeit nimmt der Operateur die bilaterale Entfernung des obstruktiven Materials bis in die segmentalen Äste der Pulmonalarterien vor [57]. Die Identifikation der richtigen Dissektionsschicht setzt ein hohes Maß an Erfahrung voraus. Eine Studie aus den USA zeigt, dass mit zunehmender Erfahrung die Mortalität der PEA stetig reduziert und auf 4,4 % gesenkt werden konnte [34]. Ähnliche Ergebnisse liegen aus Deutschland vor; hier konnte die Mortalitätsrate auf 5,2 % gesenkt werden [58]. Das erfolgreichste Outcome der PEA wird bei einem präoperativen PVR zwischen 1000 und 1200 dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup> und der Abwesenheit von weiteren Komorbiditäten erzielt [59]. Positiv auf das Ergebnis scheint sich außerdem eine präoperative Konkordanz zwischen der Höhe des PVR und der Schwere des klinischen Krankheitsbildes auszuwirken [59].



Die Rate der als inoperabel eingestuft Patienten liegt je nach Zentrum zwischen 20 und 40 % [28, 60]. Gründe hierfür sind vor allem anatomisch unzugängliche, distal gelegene Obstruktionen und Komorbiditäten, die das Operationsrisiko erhöhen [28, 58, 61]. Darüber hinaus kommt es nach der PEA bei bis zu 35 % der Patienten zu einer persistierenden oder residualen CTEPH [62]. Schon während der intensivmedizinischen Betreuung nach der PEA liegt die Rate der persistierenden CTEPH bei 17 % [61].

Deshalb besteht sowohl für die residuale CTEPH als auch für die inoperable Form der CTEPH ein hoher Bedarf an medikamentöser Therapie. Betroffene Patienten wurden lange Zeit Off-Label mit PAH-Medikamenten behandelt [28]. Dabei wurden hauptsächlich Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Hemmer eingesetzt [63]. Mittlerweile gibt es Fortschritte in der Erforschung einer medikamentösen Therapie: Die CHEST-1-Studie, eine Phase-III-Studie, konnte für den Wirkstoff Riociguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, eine signifikante Senkung des PVR sowie eine signifikante Verbesserung der 6MWD zeigen [64]. Aufgrund der positiven Ergebnisse der CHEST-1-Studie wurde Riociguat in Europa und in den USA erstmals für Patienten mit residualer und inoperabler CTEPH zugelassen [62]. Die positiven Effekte auf die pulmonale Hämodynamik und auf die Belastungsfähigkeit führten zu einer ausgesprochenen Therapieempfehlung von Riociguat in den aktuellen Leitlinien bei residualer und inoperabler CTEPH [1]. Hingegen zeigte die frühere BENEFiT-Studie, dass die Einnahme von Bosentan, ein dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist, zwar den PVR signifikant senkt, jedoch zu keiner Steigerung der 6MWD führt [65]. Die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten konnte somit durch die Therapie nicht verbessert werden, sodass eine Zulassung von Bosentan ausblieb.

Neben der PEA und dem zugelassenen Riociguat kann nach Identifizierung von Zielarealen eine pulmonale Ballonangioplastie (BPA) individuell in Betracht gezogen werden. Neuere Studien zu der BPA, insbesondere aus Japan, zeigen eine signifikante Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik und der ventrikulären Funktion [66, 67]. Neben der signifikanten Verbesserung des mPAP und des PVR konnte in den letzten Jahren auch die Mortalität des Verfahrens deutlich gesenkt werden [68]. Da bislang keine Langzeitdaten und Daten aus größeren

Patientenkollektiven vorliegen, sollte eine BPA nur an Expertenzentren, nach sorgfältiger Indikationsstellung und in Abwägung von Nutzen und Risiko für den Patienten durchgeführt werden [1].

## **2.4 Der Sechs-Minuten-Gehtest**

Der 6MWT ist ein von der American Thoracic Society (ATS) standardisierter submaximaler Belastungstest zur Einschätzung der funktionellen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit kardialen und pulmonalen Erkrankungen. Durch die submaximale Belastung spiegelt der 6MWT hervorragend die im Alltag zu verrichtende körperliche Arbeit wider [69]. Die 6MWD wird zur Diagnostik und Schweregradeinteilung bei verschiedensten kardiopulmonalen Erkrankungen sowie zur Therapiekontrolle nach Interventionen eingesetzt [69]. Ferner korreliert die 6MWD mit der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ [70] und ist bei vielen kardiopulmonalen Erkrankungen signifikant mit der Mortalität assoziiert [71]. Bislang wurden keine standardisierten Normwerte von der ATS festgelegt, da die 6MWD in Abhängigkeit diverser individueller Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Motivation steht [72]. Verschiedene Untersuchungen lassen jedoch Normwerte für gesunde Männer weißer Populationen zwischen 578 und 743 Metern (m) bzw. zwischen 502 und 665 m bei Frauen annehmen [73-76]. Insbesondere das Alter scheint ein bedeutender Einflussfaktor auf die 6MWD zu sein [76]. Mit zunehmendem Alter nimmt die 6MWD signifikant ab [76]. Aus diesem Grund wird die Einführung von Perzentilenkurven, mit Referenz zum Alter des Probanden, empfohlen [76]. Geschlechtsspezifisch betrachtet weisen Männer durchschnittlich eine 30 m längere 6MWD als Frauen auf [76]. Daneben gibt es auch signifikante regionale Unterschiede in der 6MWD [76].

Neben der 6MWD sollten im 6MWT laut der Leitlinien der ATS noch weitere Parameter erfasst werden. Einerseits ist der Proband angehalten seine subjektiv gefühlte Atemnot anhand des Borg-Dyspnoe-Index von eins (keine Atemnot) bis zehn (maximale Atemnot) anzugeben. Andererseits sollte pulsoxymetrisch die SpO<sub>2</sub> und die HR gemessen werden [69]. Allerdings gibt es zu diesen Parametern noch deutlich weniger Informationen bezüglich ihrer Assoziation zu Schweregrad und Prognose, sodass im klinischen Alltag oftmals nur die 6MWD ermittelt wird.

Das Ergebnis des 6MWT wird vor allem durch leistungslimitierende Lungenerkrankungen beeinflusst. Allerdings können auch neuromuskuläre und orthopädische Krankheiten zu Veränderungen der 6MWD führen. Aber auch eine belastungslimitierende Angina pectoris oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit Claudicatio können Einfluss nehmen [77].

## **2.4.1 Der Sechs-Minuten-Gehtest bei kardiopulmonalen Erkrankungen**

Im Jahr 1963 wurde erstmals über einen Test zur Bestimmung der Gehstrecke publiziert [78]. Darauf aufbauend entwickelte Cooper 1968 einen 12-Minuten-Gehtest (12MWT) [79], der anfangs zur Beurteilung der funktionellen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischer Bronchitis diente [80]. In der Folge zeigte sich der 12MWT auch aussagekräftig hinsichtlich der funktionellen Leistungsfähigkeit von Patienten mit anderen kardiopulmonalen Erkrankungen. Bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) konnte eine signifikante Korrelation zwischen zurückgelegter Distanz im 12MWT und der Leistung in der Spiroergometrie festgestellt werden [81]. Um den 12MWT für den klinischen Alltag zu verbessern, wurde dieser mit einer sechsminütigen Variante verglichen. Dabei konnte eine hohe Korrelation zwischen 6- und 12MWT festgestellt werden [82]. Der 6MWT wurde daraufhin als die unkompliziertere Variante für den klinischen Alltag empfohlen.

### **2.4.1.1 Der Sechs-Minuten-Gehtest bei chronischer Herzinsuffizienz**

Bei der chronischen Herzinsuffizienz (CHF) erwies sich der 6MWT als hervorragend tolerierter Test zur Objektivierung der funktionellen Leistungsfähigkeit [83]. Der Schweregrad der CHF wird üblicherweise mit der NYHA-Klassifikation eingeteilt. Diese Einteilung ist jedoch von der subjektiven Einschätzung des Patienten und des Arztes abhängig. Deshalb hat die Spiroergometrie zur objektiveren Einschätzung des Schweregrades an Bedeutung gewonnen [77]. Die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung der Spiroergometrie ( $\text{VO}_2_{\text{max}}$ ) stellt einen unabhängigen und aussagekräftigen Prognoseindikator für Morbidität und Mortalität der CHF dar [84, 85]. Die Spiroergometrie ist allerdings eine zeitlich, apparativ und personell aufwendigere

Untersuchung. Aus diesen Gründen wurde der kostengünstigere und einfacher durchzuführende 6MWT dahin gehend untersucht, ob er als Alternative zur Risikostratifizierung geeignet ist [77]. Studien ergaben, dass bei einer 6MWD < 300 m die Ein-Jahres-Mortalität gegenüber einer 6MWD  $\geq 450$  m um mehr als das Dreifache erhöht ist [86]. Noch deutlicher war das Ergebnis bei der Hospitalisierungsrate: Eine 6MWD < 300 m erhöhte diese um mehr als das Zehnfache [86]. Darüber hinaus konnte eine enge Korrelation zwischen der  $VO_{2\max}$  und der 6MWD festgestellt werden [77]. Der prognostische Wert der 6MWD hinsichtlich Morbidität und Mortalität ist vergleichbar mit der  $VO_{2\max}$  [86]. Die 6MWD ist ein unabhängiger, sicherer und im Vergleich zu der  $VO_{2\max}$  einfacher zu ermittelnder Parameter zur Prognoseabschätzung der CHF [86]. Ferner ist die 6MWD bedeutsam in der Prognose des sechsmonatigen, ereignisfreien Überlebens bei CHF [87]. Bei der Prognose des Langzeitüberlebens über die sechs Monate hinaus scheint die  $VO_{2\max}$  der 6MWD jedoch leicht überlegen zu sein [87]. Zusätzlich lassen sich in der Spiroergometrie neben der  $VO_{2\max}$  noch weitere Parameter mit prognostischer Relevanz ableiten. Daher gilt die Empfehlung bei Indikationsstellung, Therapiekontrolle und bei der Prognose der CHF sowohl die 6MWD als auch die Ergebnisse der Spiroergometrie zu berücksichtigen [77].

#### **2.4.1.2 Der Sechs-Minuten-Gehtest bei COPD**

Bei der COPD wird der 6MWT ebenfalls eingesetzt, um die funktionelle Leistungsfähigkeit zu ermitteln. Die 6MWD ist in den aktuellen Leitlinien ein wichtiger Parameter innerhalb der neuen multidimensionalen Schweregradeinteilung der COPD [88]. Zudem spielt der 6MWT bei der Einschätzung der Prognose und dem frühzeitigen Erkennen von Hochrisikopatienten eine wichtige Rolle [89]. Patienten mit einer 6MWD unterhalb der statistisch errechneten Schwelle von 356 m hatten ein signifikant höheres Risiko für Exazerbationen mit anschließender Hospitalisation als Patienten oberhalb der Schwelle. Die Mortalität war schon bei einer 6MWD  $\leq 334$  m signifikant höher als bei einer 6MWD  $> 334$  m [89]. Dieses Ergebnis wird unterstützt durch eine frühere Studie, die ebenfalls eine Korrelation zwischen 6MWD und Mortalität bei COPD feststellte [90]. Je kürzer die 6MWD, desto höher

war die Mortalitätsrate [90]. Außerdem stieg die Vier-Jahres-Mortalität um jeweils 18 % pro 50 m Abfall der 6MWD in der Zwei-Jahres-Kontrolle [90].

Darüber hinaus konnten Casanova et al. darstellen, dass auch eine belastungsabhängige Hypoxämie (EID) während des 6MWT Informationen über die Prognose der COPD liefert. Patienten mit einer EID, festgelegt als  $\text{SpO}_2 < 90\%$  oder einem Abfall der  $\text{SpO}_2$  von  $\geq 4\%$ , haben eine signifikant geringere Überlebensrate, unabhängig von ihrer 6MWD. Die Acht-Jahres-Mortalität lag bei Patienten mit EID bei 67 %, während sie bei Patienten ohne EID nur bei 37 % lag [91].

#### **2.4.1.3 Der Sechs-Minuten-Gehtest bei idiopathischer Lungenfibrose**

Untersuchungen des 6MWT bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) zeigen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Prognostik wie bei COPD. Bei IPF war eine EID während des 6MWT ebenfalls signifikant mit dem Anstieg der Mortalität assoziiert [92]. Patienten, deren  $\text{SpO}_2$  auf  $\leq 88\%$  fiel, hatten eine mittlere Überlebensdauer von lediglich 3,2 Jahren. Im Vergleich dazu hatten Patienten, deren  $\text{SpO}_2 > 88\%$  blieb eine mittlere Überlebensdauer von 6,3 Jahren. Gleichzeitig konnte demonstriert werden, dass auch schon eine geringe EID mit einem Anstieg des Mortalitätsrisikos assoziiert ist [92]. Die Bedeutung der EID bei IPF verdeutlicht eine weitere Studie, die ebenfalls zeigt, dass Patienten mit einer  $\text{SpO}_2 \leq 88\%$  ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko hatten [93]. Das Vier-Jahres-Überleben lag bei Patienten mit EID nur bei 34,5 %, bei Patienten ohne EID dagegen bei 69,1 % [93].

Darüber hinaus zeigte die Studie von Flaherty et al., dass die 6MWD bei IPF, anders als bei CHF und COPD, nicht mit dem Mortalitätsrisiko korrelierte [92]. Die chronotrope Reaktion war jedoch signifikant mit der 6MWD assoziiert. Ferner war eine chronotrope Reaktion unter 20 bpm ein unabhängiger Prädiktor der Vier-Jahres-Mortalität [94].

#### **2.4.1.4 Der Sechs-Minuten-Gehtest bei koronarer Herzkrankheit**

Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) stellte sich die 6MWD als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse heraus. Beatty et al. zeigten, dass die Rate von Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Todesfällen mit Abnahme der 6MWD anstieg

[95]. Patienten, deren 6MWD im untersten Quartil (87 - 419 m) lag, wiesen eine vierfach erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber den Patienten im obersten Quartil (544 - 837 m) auf. Jeder Abfall um eine Standardabweichung (SD) (104 m) ging mit einem Anstieg des Risikos eines kardiovaskulären Ereignisses um 55 % einher [95]. Dass die 6MWD unabhängig und stark mit der Gesamtmortalität assoziiert ist, konnte auch in einer großangelegten Studie mit 4.708 Patienten gezeigt werden [96]. Patienten mit einer 6MWD unter 338 m hatten ein um 50 % erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten mit einer 6MWD über 414 m [96]. Eine signifikante Assoziation ergab sich jedoch nur zur Gesamtmortalität, nicht aber zum Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse [96].

Auch die prognostische Bedeutung des 6MWT nach Herzoperationen wurde analysiert. Cacciatore et al. untersuchten Patienten in der Rehabilitationsphase nach koronararterieller Bypass-Operation. Patienten mit einem präoperativen Basiswert der 6MWD  $\geq 300$  m wiesen eine deutlich geringere Fünf-Jahres-Mortalität auf als Patienten mit einer 6MWD  $< 300$  m. Dies war jedoch nur bei Patienten  $\geq 65$  Jahren signifikant. Die Autoren vermuten, dass dies an einer höheren Komorbidität dieser Patienten lag. [97]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine andere Untersuchung von Patienten in der Rehabilitationsphase nach Herzoperationen. Die 6MWD bei Entlassung aus der Rehabilitation bot nicht nur ein valides Maß für den Einfluss des kardialen Rehabilitationsprogramms, sondern lieferte auch unabhängige prognostische Informationen über Mortalitätsrisiko und das funktionelle Outcome [98]. Auf diese Weise können Patienten frühzeitig identifiziert werden, die einen höheren Bedarf an postoperativer Nachsorge haben.

#### **2.4.1.5 Der Sechs-Minuten-Gehtest bei pulmonaler Hypertonie**

Bei PH wird sowohl der 6MWT als auch die Spiroergometrie ergänzend zur differenzierten Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit eingesetzt [99]. Rhodes et al. stellten fest, dass die Spiroergometrie, insbesondere die gemessene  $VO_{2\text{ max}}$ , signifikant mit den im RHK gemessenen hämodynamischen Werten korreliert [100]. Da der invasive RHK natürlicherweise ein größeres Risiko mit sich bringt, stellt die Spiroergometrie eine geeignete, nicht-invasive Alternative zur Therapieüberwachung dar. Mithilfe der Spiroergometrie konnte bei Patienten mit PAH bereits 1987 eine signifikant niedrigere  $VO_{2\text{ max}}$  und eine pathologische

Atemeffizienz nachgewiesen werden [101]. Die pathologische Atemeffizienz wird anhand der Steigung einer Geraden durch den Kurvenverlauf von Ventilation gegen  $\text{CO}_2$ -Abgabe sichtbar ( $V_E/V_{\text{CO}_2 \text{ slope}}$ ). Die 6MWD wiederum korreliert stark positiv mit der  $\text{VO}_2 \text{ max}$  sowie stark negativ mit der  $V_E/V_{\text{CO}_2 \text{ slope}}$  [102]. Diese Korrelation konnte bereits bei Patienten mit CHF festgestellt werden [87, 103, 104]. Der 6MWT hat gegenüber der Spiroergometrie jedoch den Vorteil, dass dieser wegen der submaximalen Belastung auch bei Patienten angewendet werden kann, die eine maximale Belastung während der Spiroergometrie nicht tolerieren [100, 105]. Ferner konnte festgestellt werden, dass die 6MWD signifikant mit der WHO-FC korreliert [102]. Mit den hämodynamischen Parametern PVR und Herzindex (CI) korrelierte die 6MWD ebenfalls [102]. Keine Korrelation konnte zwischen der 6MWD und dem mPAP bei PAH festgestellt werden [102].

Die 6MWD, als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit, wurde in den meisten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu PAH als primärer oder sekundärer Endpunkt eingesetzt und von den Regulierungsbehörden als Studienendpunkt akzeptiert [106]. Die 6MWD wurde in über 37 RCT zur medikamentösen Therapie der PAH mit den Wirkstoffen Sildenafil [107-109], Bosentan [110-114], Iloprost [115-117], Sitaxsentan [118-121], Ambrisentan [122-124], Beraprost [125, 126], Treprostinil [127-133], Riociguat [134], Epoprostenol [135-139], Vardenafil [140] und Tadalafil [141-143] als Studienendpunkt eingesetzt. Die Vorteile des 6MWT als Studienendpunkt sehen McLaughlin et al. in der Korrelation mit der  $\text{VO}_2 \text{ max}$  und der prognostischen Signifikanz bei PAH [102] sowie in der einfachen und kostengünstigen Durchführbarkeit [106]. Nachteile ergeben sich durch eine intraindividuelle Varianz der 6MWD. Patienten mit COPD verbesserten ihre 6MWD bei Testwiederholung innerhalb eines Tages um 20 m [144]. Nach einem Myokardinfarkt verbesserte sich die 6MWD bei Testwiederholung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen um  $18 \pm 66$  m [145]. Bei Patienten mit IPF trat eine Veränderung um 4,2 % bei Testwiederholung nach einer Woche auf [146]. Zusätzlich zeigte sich bei der 6MWD ein sogenannter Ceiling-Effekt bei einem zu geringem Schweregrad der PH [147]. Dabei lag die 6MWD in einem Bereich, der trotz eines Therapieerfolges keine Verbesserung der 6MWD mehr zulässt. Für McLaughlin et al. blieb die 6MWD dennoch ein wichtiger

Studienendpunkt als Messgröße der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Autoren empfehlen jedoch weitere sensitivere Methoden zu erforschen [106].

Trotz des regelmäßigen Gebrauchs der 6MWD in RCT, war der kleinste relevante Unterschied (MID) der 6MWD bei PAH lange nicht genau definiert. Der MID ist die kleinste Veränderung, die als Verbesserung einer Erkrankung wahrgenommen wird und damit die medikamentöse Therapie oder ihre Veränderung rechtfertigt. Eine Analyse der Studie zu Tadalafil ergab, dass der MID der 6MWD bei PAH bei circa 33 m (95 % Konfidenzintervall 15–50 m) liegt [148].

Des Weiteren untersuchten Provencher et al. die Veränderung der HR während des 6MWT. Grundlage war, dass bei Patienten mit PAH unter körperlicher Anstrengung eine Erhöhung des Schlagvolumens ausbleibt, sodass als Kompensationsmechanismus nur eine Steigerung der HR möglich ist [149]. Durch die Subtraktion der HR in Ruhe von der maximalen HR errechneten Provencher et al.  $\Delta HR$ .  $\Delta HR$  spiegelt die chronotrope Reaktion während des 6MWT wider und zeigte sich unabhängig mit der Gehstrecke assoziiert. Eine niedrige  $\Delta HR$  ging mit einer geringen 6MWD einher. Provencher et al. schlussfolgerten, dass eine schwache  $\Delta HR$  den Verlust der physiologischen Herzfrequenzreserve widerspiegelt. Demnach steht  $\Delta HR$  auch in Verbindung mit der körperlichen Leistungsfähigkeit und liefert Informationen über den Schweregrad der PAH. Es bedarf jedoch weitere Studien, die den prädiktiven Wert von  $\Delta HR$  präziser untersuchen [150].

Der prognostische Wert der 6MWD ist bei PAH hingegen bereits umfassend untersucht worden. Das Ergebnis zeigt, dass die 6MWD unabhängig und stark mit der Mortalität korreliert. Die Studie von Miyamoto et al. demonstrierte, dass Patienten mit PAH bei einer 6MWD unter 332 m eine signifikant geringere Zwei-Jahres-Überlebensrate aufwiesen gegenüber den Patienten mit einer Gehstrecke von über 332 m [102].

Eine aktuelle prospektive Studie von Farber et al. mit einer großen Stichprobe konnte die hohe Prognosefähigkeit des 6MWD bei PAH vor einer Therapie unterstreichen. In der Studie mit über 2.300 eingeschlossenen Patienten in der WHO-FC I zeigte sich ebenfalls, dass die Prognose umso schlechter ist, je kürzer die 6MWD ausfiel. Darüber hinaus ist ein wesentliches Ergebnis der Studie, dass



eine Verschlechterung der 6MWD ein Jahr nach Diagnosestellung und Einleitung einer medikamentösen Therapie signifikant mit einer Verschlechterung der Prognose und einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Im Gegensatz dazu war eine Verbesserung der 6MWD wesentlich geringer mit der Prognose assoziiert [151].

Eine Verschlechterung der 6MWD scheint auch prognostische Bedeutung für den klinischen Zustand von Patienten mit PAH zu haben. Patienten mit einer verringerten 6MWD von  $\geq 35$  m sechs Monate nach Diagnosestellung zeigten gleichzeitig eine signifikante Verschlechterung des klinischen Zustandes, während Patienten ohne Abnahme der 6MWD keine Verschlechterung des klinischen Zustandes zeigten. Ferner konnte die Studie darstellen, dass ein Abfall der 6MWD eine zukünftige Verschlechterung des klinischen Zustandes mit einer hohen Spezifität (94 %) prognostiziert. Die Sensitivität war hingegen mit 33 % gering. Aufgrund dessen sollte die Veränderung der 6MWD nur einen Teil der umfassenden Beurteilung des Status darstellen und stets durch weitere Untersuchungen ergänzt werden [152].

Paciocco et al. konnten ferner eine signifikante Korrelation zwischen Mortalität und einer EID während des 6MWT bei unbehandelten Patienten mit PAH aufzeigen. Durch jeden Abfall der  $SpO_2$  um 1 % erhöhte sich das Mortalitätsrisiko um 26 %. In Bezug auf die Korrelation der 6MWD mit der Mortalität konnte die Studie jedoch nur eine Tendenz, nicht aber eine signifikante Korrelation nachweisen. Gegenüber der Studie von Farber et al. war die Patientenanzahl jedoch deutlich geringer. [153].

#### **2.4.1.6 Der Sechs-Minuten-Gehtest bei CTEPH**

Bei CTEPH wird der 6MWT ebenfalls zur Evaluation der funktionellen Leistungsfähigkeit eingesetzt [11]. Zudem korrelierte in der Untersuchung von Reesing et al. die 6MWD signifikant mit dem hämodynamisch festgestellten Schweregrad der CTEPH [11]. Es konnten signifikante Assoziationen mit dem mPAP, dem CI, dem totalen pulmonalen Widerstand (TPR) und der gemischt venösen Sauerstoffsättigung ( $SvO_2$ ) festgestellt werden [11]. Darüber hinaus war die 6MWD signifikant mit dem Anstieg des Plasmaspiegels des Brain Natriuretic Peptide (BNP) assoziiert [11]. Das BNP steigt bei PH proportional zum Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion an [154].

Ein Jahr nach einer PEA wies ein Großteil der Patienten stark signifikante Verbesserungen der pulmonalen Hämodynamik auf [11]. Diese Verbesserung ist signifikant mit einem Anstieg des Langzeitüberlebens assoziiert [155]. Darüber hinaus war die 6MWD signifikant verlängert [11]. Die 6MWD lag vor der PEA durchschnittlich zwischen  $252 \pm 146.8$  und  $440 \pm 109$  m und verbesserte sich ein Jahr nach PEA auf  $373 \pm 111.3$  bis  $523 \pm 83$  m [11, 156, 157]. Der Anstieg der 6MWD korrelierte mit der Verbesserung der hämodynamischen Werte [11]. Des Weiteren hatten Patienten mit persistierender CTEPH im Vergleich zu Patienten mit vollständiger Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik in der Jahreskontrolle eine signifikant kürzere 6MWD. Signifikant verbessert war die 6MWD im Vergleich zu den Basiswerten jedoch auch bei Patienten mit persistierender CTEPH. Dies zeigte, dass auch Patienten ohne vollständige Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik funktionell von einer PEA profitieren können [11].

Die Studie von van der Plas et al. zeigt ein ähnliches Ergebnis. Die postoperative 6MWD nach einem Jahr korrelierte signifikant mit dem mPAP und dem TPR, die während der intensivmedizinischen Betreuung gemessen wurden. Patienten mit persistierender CTEPH hatten sowohl vor als auch nach der PEA, gegenüber Patienten mit Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik, eine signifikant kürzere 6MWD. Postoperativ war die 6MWD jedoch sowohl bei Patienten mit als auch ohne persistierende CTEPH signifikant verbessert. Bei der absoluten Verbesserung der 6MWD gegenüber dem Basiswert erreichten Patienten mit persistierender CTEPH sogar ein höheres Signifikanzniveau. Dies zeigte, dass Patienten mit persistierender CTEPH rein funktionell betrachtet sogar mehr von einer PEA zu profitieren können. [156].

Die PEA wirkte sich außerdem positiv auf die  $SpO_2$  aus. In einer Untersuchung fiel die  $SpO_2$  während des präoperativen 6MWT von einem Basiswert bei 97 % auf durchschnittlich 91 %. Postoperativ fiel die  $SpO_2$  im 6MWT von 97 % auf nur 93 %. Diese Verbesserung war eine signifikante. Im gleichen Zeitraum verbesserte sich auch die 6MWD signifikant von durchschnittlich  $372 \pm 117$  auf  $421 \pm 113$  m [158].

Kohyama et al. untersuchten, wie exakt die im Pulsoxymeter ermittelte SpO<sub>2</sub> die SaO<sub>2</sub> widerspiegelt. Dabei ist die Genauigkeit des Pulsoxymeters bei einer SaO<sub>2</sub> um die 90 % entscheidend, um eine mögliche Hypoxämie (SaO<sub>2</sub> ≤ 90 %) zu erkennen. Drei Pulsoxymeter wurden bei Patienten mit CTEPH getestet. Dabei ergaben sich Unterschiede zwischen der SpO<sub>2</sub> und der im RHK zeitgleich gemessenen SaO<sub>2</sub>. Im Ergebnis fiel die SpO<sub>2</sub> im Vergleich zur SaO<sub>2</sub> zu hoch aus. Außerdem war der optimale Schwellenwert, der eine Hypoxämie ermittelt, bei allen drei Pulsoxymetern unterschiedlich (89 %, 90 % und 92 %). Um Hypoxämien zu verhindern, wird deshalb empfohlen, für jeden Pulsoxymeter einen individuellen Schwellenwert der Hypoxämie festzulegen [159].

Die präoperative 6MWD hat ferner auch prognostische Bedeutung für die Mortalität nach einer PEA. Wie Suntharalingam et al. demonstrierten, korreliert die präoperative 6MWD signifikant mit dem Drei-Monats-Überleben nach PEA. Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach PEA verstarben, hatten präoperativ eine signifikant kürzere Gehstrecke von durchschnittlich 182 ± 95.7 m gegenüber 264 ± 150.9 m. Darüber hinaus konnte für eine präoperative 6MWD von ≤ 345 Metern eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 36 %, ein negativer prädiktiver Wert (NPW) von 100 % und ein positiver prädiktiver Wert von 20 % in Bezug auf die Vorhersage der Drei-Monats-Mortalität errechnet werden. Trotz der geringen Spezifität stellt der hohe NPW einen Wert in der Risikostratifizierung der Patienten vor PEA dar [157].

Eine andere Studie konnte zeigen, dass die 6MWD ein Prädiktor des Operationsrisikos ist. Eine 6MWD von ≥ 250 m war mit einer perioperativen Mortalität von 5 % assoziiert, während sie bei < 250 m über 10 % betrug. Ferner korrelierte bei inoperabler CTEPH eine 6MWD > 228 m signifikant mit einer höheren Vier-Jahres-Überlebensrate [160].

Die Mortalität bei inoperabler CTEPH wurde in einer weiteren Studie genauer untersucht. Dabei konnte eine signifikant höhere Vier-Jahres-Mortalitätsrate bei einer 6MWD unter einem errechneten Schwellenwert von 298 m festgestellt werden. Verlängerte sich die 6MWD, sank auch das Mortalitätsrisiko weiter und zwar um je 22 % pro 50 m. Die Untersuchung zeigte, dass die 6MWD auch bei inoperabler CTEPH ein unabhängiger und starker Prädiktor der Mortalität ist [161].

## 2.5 Zielsetzung

Auf Grundlage des dargestellten aktuellen Standes der Wissenschaft, soll in der vorliegenden Arbeit die klinische Bedeutung der Parameter HR und EID während des 6MWT bei Patienten mit operabler CTEPH näher untersucht werden. Derzeit sind sowohl die klinische Bedeutung als auch die prognostische Relevanz dieser beiden Parameter für das funktionelle und hämodynamische Outcome der PEA noch nicht abschließend geklärt. Aufgrund der Komplexität der Operation sind Prädiktoren mit prognostischer Relevanz für ein aussichtsreiches Outcome der PEA in der klinischen Praxis jedoch von großem Wert.

Forschungsziel dieser Arbeit ist es daher, die Assoziationen einer EID und dem Anstieg der HR während des 6MWT mit den klinischen Symptomen sowie den Ergebnissen des 6MWT, des RHK, der Spiroergometrie, der Lungenfunktion, der Echokardiographie, der Jamieson-Klassifikation und dem NT-proBNP-Wert zu analysieren. Ferner soll die Korrelation beider Parameter mit dem hämodynamischen Outcome ein Jahr nach der PEA prospektiv untersucht und der prädiktive Wert in Bezug auf eine residuale CTEPH ermittelt werden. Darüber hinaus sollen diese beiden Parameter mit den Ergebnissen der Spiroergometrie im Hinblick auf ihren prognostischen Nutzen verglichen werden.

## 2.6 Fragestellung

Inwieweit die beiden primären Studienparameter mit den klinischen Symptomen und den Ergebnissen der anderen Untersuchungen korrelieren und ob ein prädiktiver Wert für das hämodynamische Outcome der PEA besteht, soll an folgenden Arbeitshypothesen untersucht werden:

- Eine EID tritt bei Patienten mit operabler CTEPH auf und ist mit dem präoperativen hämodynamischen Outcome ein Jahr nach PEA assoziiert;
- $\Delta\text{SpO}_2$  im präoperativen 6MWT zeigt einen Zusammenhang mit den hämodynamischen Parametern auf und hat einen prädiktiven Wert für das hämodynamische Outcome nach PEA;
- $\Delta\text{HR}$  und die HRR im präoperativen 6MWT weisen einen Zusammenhang mit den hämodynamischen Parametern auf und haben einen prädiktiven Wert für das hämodynamische Outcome nach PEA;

- bei Auftreten einer EID ist der Borg-Dyspnoe-Score im 6MWT signifikant höher als bei Patienten ohne EID;
- bei residualer CTEPH ist der Abfall der SpO<sub>2</sub> ( $\Delta$ SpO<sub>2</sub>) im 6MWT signifikant größer als bei Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik;
- bei residualer CTEPH ist der Borg-Dyspnoe-Score im 6MWT signifikant höher als bei Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik;
- $\Delta$ SpO<sub>2</sub> im präoperativen 6MWT ist mit der VO<sub>2 Peak</sub> der Spiroergometrie assoziiert;
- $\Delta$ SpO<sub>2</sub> im präoperativen 6MWT ist mit der 6MWD assoziiert;
- $\Delta$ HRR und die HRR im präoperativen 6MWT sind mit der 6MWD assoziiert;
- $\Delta$ HRR und die HRR im präoperativen 6MWT sind mit der VO<sub>2 Peak</sub> der Spiroergometrie assoziiert.

## **3 Methodik**

### **3.1 Studiendesign**

Das Studiendesign sah ein prospektives Screening aller Patienten vor, die innerhalb des Zeitraums vom 1. März 2013 bis 21. März 2014 zur Durchführung einer PEA in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim vorstellig wurden. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kap. 3.1.1) wurden die geeigneten Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Hauptkriterien der Studie waren sowohl die Validierung der SpO<sub>2</sub> als auch die der HR während des 6MWT als Parameter zur Schweregradabschätzung sowie als Surrogatparameter des Operationsoutcomes ein Jahr nach der PEA. Die Basiswerte wurden vor der PEA und die Follow-up-Werte ein Jahr nach PEA erhoben. Zu diesen Zeitpunkten wurden zusätzlich die Parameter des RHK, der Spiroergometrie, der Lungenfunktionsprüfung und der Echokardiographie erfasst sowie labortechnisch das N-terminale pro B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) bestimmt. Präoperativ wurden alle Untersuchungen in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim durchgeführt. Die Nachsorgeuntersuchung ein Jahr nach PEA wurde in einigen Fällen vom zuweisenden PH-Zentrum übernommen. War dies der Fall, wurden die erhobenen Parameter telefonisch angefordert und per Fax an die Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim übermittelt.

#### **3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien erfüllten diejenigen Patienten, die mit operabler CTEPH zur PEA an der Kerckhoff-Klinik vorstellig wurden. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die selbst nicht zustimmungsfähig waren oder eine Studienteilnahme ablehnten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung. Hierbei führte eine relative Einsekundenkapazität (FEV1/FVC) < 70 % zum Studienausschluss. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, die lediglich an Symptomen einer CTEPH litten, im RHK jedoch keinen mPAP  $\geq$  25 mmHG aufwiesen.

Kontraindikationen für die Teilnahme am 6MWT führten ebenfalls zum Studienausschluss. Dazu gehörten neben einer instabilen Angina pectoris, einer

symptomatischen Hypotonie und einer hypertensiven Krise auch orthopädische Probleme der Patienten, die das Gehen während des 6MWT zu sehr einschränkten.

### **3.1.2 Ethik**

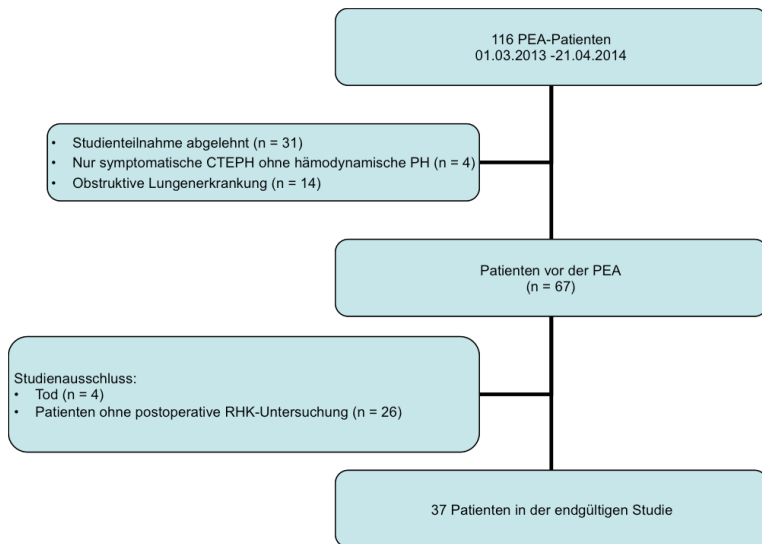
Alle Patienten wurden ausführlich über den Inhalt der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Studie wurde ferner am 7. März 2013 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Gießen genehmigt (AZ: 30/13).

## **3.2 Patientenkollektiv**

Bei allen Patienten wurde die CTEPH gemäß den aktuellen Leitlinien diagnostiziert [1]. Vorab stand jeder einzelne Patient für mindestens drei Monate unter einer oralen Antikoagulation. Ausgehend von den mittels RHK erhobenen Daten wurde die Einschränkung der pulmonalen Hämodynamik dargestellt und eine postkapilläre Form der PH ausgeschlossen. Die anderen präkapillären Formen der PH, die klinischen Gruppen 1, 3 und 5, wurden mittels CT-Thorax, der PA und der V/P-Szintigraphie ausgeschlossen. Die Operabilität der CTEPH wurde durch PEA-erfahrene Thoraxchirurgen, Pneumologen und Radiologen in einer multidisziplinären Konferenz bewertet. Die PEA wurde gemäß des Operationsprotokolls der Kerckhoff-Klinik durchgeführt [162] (zum Ablauf der PEA siehe Kap. 2.3.5). Nach der PEA wurde die CTEPH anhand der intraoperativ gewonnenen Gewebeproben nach der Jamieson-Klassifikation kategorisiert (vgl. Kap. 3.3.8) [163]. Eine residuale CTEPH wurde bei einem  $mPAP \geq 25$  mmHg und einem  $PVR > 240$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup> während der Nachsorgeuntersuchung ein Jahr nach PEA diagnostiziert [164].

Zwischen dem 1. März 2013 und dem 21. März 2014 wurden insgesamt 116 Patienten mit CTEPH an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim operiert. Die Patienten wurden zwei Tage vor der PEA stationär aufgenommen und untersucht. 31 Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie aus unterschiedlichen Gründen ab. Vier Patienten wurden ausgeschlossen, da sie nur an Symptomen der CTEPH litten, hämodynamisch aber keine CTEPH nachgewiesen werden konnte. 14 Patienten schieden aufgrund einer zusätzlichen obstruktiven Lungenerkrankung aus. Folglich konnten 67 Patienten präoperativ in die Studie eingeschlossen werden.

Davon nahmen 63 Patienten einen Nachsorgetermin im Zeitraum vom 12. Februar 2014 bis 29. Juni 2015 wahr. Vier Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach der PEA. Bei 26 der 63 Patienten erfolgte die Nachsorgeuntersuchung jedoch ohne RHK. Somit konnten die vollständigen prä- und postoperativen Daten von 37 Patienten analysiert werden (vgl. Abb. 1). Allen Patienten wurde empfohlen die Nachsorgeuntersuchung in der Kerckhoff-Klinik durchführen zu lassen. Bei Patienten aus dem Ausland oder mit weiter Anreise konnte der Nachsorgetermin in Absprache mit der zuweisenden Klinik auch in einem heimatnahen PH-Zentrum empfohlen werden.



**Abbildung 1: Flussdiagramm der Patientenselektion [165]**

(CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, RHC: Rechtsherzkatheter, PEA: pulmonale Endarteriektomie, PH: pulmonale Hypertonie)



## **3.3 Messmethoden**

### **3.3.1 Der Sechs-Minuten-Gehtest**

#### **3.3.1.1 Durchführung des Sechs-Minuten Gehtests**

Der 6MWT wurde von allen Patienten an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim nach den international anerkannten Leitlinien der ATS durchgeführt [69]. Absolviert wurde der 6MWT in der Abteilung für Thoraxchirurgie. Auf einem ebenen Gang wurde nach etablierter Methode eine 30 m lange Teststrecke gekennzeichnet [86, 87]. Sowohl der Start- und Wendepunkt als auch Messpunkte nach jeweils einem Meter wurden farblich markiert. Ein ärztliches Eingreifen war im Falle medizinischer Komplikationen jederzeit möglich. Außerdem befanden sich Notfallmedikamente in unmittelbarer Nähe zur Teststrecke. Die Patienten nahmen vor dem 6MWT ihre reguläre Medikation ein. Vor dem 6MWT waren die Patienten keiner weiteren Belastung ausgesetzt. Patienten, die unter Langzeitsauerstofftherapie standen, absolvierten den 6MWT mithilfe eines tragbaren Sauerstoffsystems mit Sauerstoffapplikation in der verschriebenen Dosis. Sofern ein Patient auf eine Gehhilfe, wie z.B. einen Rollator oder einen Gehstock angewiesen war, durfte diese auch während des 6MWT genutzt werden. Die Patienten konnten jederzeit pausieren oder den Test abbrechen.

Vor dem Start des 6MWT wurden die Patienten von ihrem Zimmer zu einem Stuhl am Startpunkt geführt. Sie verblieben dort für zehn Minuten und wurden über Zweck und Ziel des Tests aufgeklärt. Darüber hinaus wurden sie instruiert, innerhalb der sechs Minuten so weit wie möglich zu gehen, ohne aber dabei zu rennen. Es wurde entlang der Markierung bis zum Wendepunkt und wieder zurückgegangen. Die Teststrecke wurde zunächst einmal vom Untersucher abgelaufen und so dem Patienten demonstriert. Erreichten die Patienten dabei die Grenze ihrer Belastbarkeit oder bekamen ein Gefühl von Atemnot, durften sie das Tempo verringern, anhalten oder sich ausruhen bzw. an der Wand festhalten. Nach einer Pause konnte der Test zu jeder Zeit wieder aufgenommen werden. Der Untersucher verblieb am Startbereich. Während des Tests fand keine Konversation mit dem Patienten statt.

Zum Erfassen von HR und SpO<sub>2</sub> trugen die Patienten während des Tests das Pulsoxymeter Nellcor™ Oximax™ N-65 der Firma Covidien® mit sich. Nach einer Kontrolle auf Rückstände von Nagellack und andere signalmindernde Substanzen wurde das Pulsoxymeter an den Zeige- oder Mittelfinger der rechten Hand des Patienten angeschlossen. Das Signal des Pulsoxymeters wurde vor Beginn des 6MWT vom Untersucher überprüft und die Patienten gewissenhaft über die Funktion des Gerätes instruiert [166]. HR und SpO<sub>2</sub> wurden vor Beginn, nach jeweils einer Minute und am Ende des Tests vom Pulsoxymeter abgelesen. Zusätzlich wurde zu den selben Zeitpunkten auch die subjektiv empfundene Atemnot anhand des Borg-Dyspnoe-Index abgefragt [167]. Außerdem wurde der Patient jeweils nach Ablauf einer Minute über die verbleibende Restzeit des Tests informiert. Der Untersucher konnte pro 30 m ein im Testprotokoll vorgesehenes Kästchen abhaken (vgl. Abb. 2). Die Testzeit wurde mittels einer Stoppuhr gemessen. Sobald die sechs Minuten abgelaufen waren, wurde der Patient dazu aufgefordert, umgehend stehen zu bleiben, damit der Untersucher die genaue Meteranzahl anhand der markierten Messpunkte ablesen konnte. Nach dem 6MWT wurden alle Werte im Testprotokoll notiert.

### **3.3.1.2 Messparameter des Sechs-Minuten-Gehstests**

#### **3.3.1.2.1 Sechs-Minuten-Gehstrecke**

Die 6MWD ist definiert als die maximal in sechs Minuten erreichte Weite unter Raumluft oder Sauerstoffapplikation bei Patienten in Langzeitsauerstofftherapie in Metern. Die 6MWD wurde durch Addition der auf dem Testprotokoll abgehakten Kästchen, die jeweils einer Strecke von 30 m entsprechen, errechnet. Hinzuaddiert wird außerdem die Meteranzahl, die nach letztmaligem Passieren des Start- oder Wendepunkts zurückgelegt wurde.

#### **3.3.1.2.2 Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung**

Die Messung der SpO<sub>2</sub> erfolgte automatisch über einen Messfühler im Fingerclip des Pulsoxymeters. Über Lichtabsorption und Durchleuchtung messen Pulsoxymeter nicht-invasiv die SaO<sub>2</sub> im Finger. Die SpO<sub>2</sub> wurde in Ruhe (SpO<sub>2</sub> Ruhe), jeweils nach einer Minute und am Ende des 6MWT (SpO<sub>2</sub> max) vom Untersucher abgelesen und im dafür vorgesehenen Feld auf dem Testprotokoll

notiert. Die  $\text{SpO}_2$  wird in Prozent angegeben. Um einen Abfall der  $\text{SpO}_2$  während des 6MWT zu quantifizieren, wurde  $\Delta\text{SpO}_2$  aus der Differenz von  $\text{SpO}_{2\text{ max}}$  und  $\text{SpO}_{2\text{ Ruhe}}$  errechnet und in Prozentpunkten angegeben. Eine EID war definiert als Abfall der  $\text{SpO}_2 \leq 88\%$  während des 6MWT. Dieser Schwellenwert bewährte sich bereits in Studien zu IPF und COPD [166, 168].

Folgende Messwerte wurden erhoben bzw. errechnet:

- $\text{SpO}_{2\text{ Ruhe}}$ : pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen in Prozent
- $\text{SpO}_{2\text{ max}}$ : pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung nach sechs Minuten in Prozent
- $\Delta\text{SpO}_2$ : Abfall der  $\text{SpO}_2$  in Prozentpunkten

### 3.3.1.2.3 Herzfrequenz

Die HR der Patienten wurde ebenfalls vom Pulsoxymeter über den Sensor im Fingerclip gemessen. Die HR wird in Schlägen pro Minute (bpm) angegeben. Abgelesen wurde die HR einmal in Ruhe ( $\text{HR}_{\text{Ruhe}}$ ), nach jeweils einer Minute sowie am Ende des Tests ( $\text{HR}_{\text{max}}$ ) und daraufhin im Testprotokoll notiert. Um die chronotrope Reaktion zu quantifizieren, wurde  $\Delta\text{HR}$  aus der Differenz von  $\text{HR}_{\text{max}}$  und  $\text{HR}_{\text{Ruhe}}$  errechnet. Zusätzlich wurde die HRR mit der Formel  $(\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_{\text{Ruhe}}) / (220 - \text{Alter} - \text{HR}_{\text{Ruhe}}) * 100$  errechnet und in Prozent angegeben [169, 170].

Folgende Messwerte wurden erhoben bzw. errechnet:

- $\text{HR}_{\text{Ruhe}}$ : Herzfrequenz unter Ruhebedingungen in bpm
- $\text{HR}_{\text{max}}$ : maximale Herzfrequenz in bpm
- $\Delta\text{HR}$ : chronotrope Reaktion in bpm
- HRR: Prozentuale Herzfrequenzreserve

### 3.3.1.2.4 Borg-Dyspnoe-Index

Der Borg-Dyspnoe-Index wurde zur Quantifizierung der subjektiv empfundenen Atemnot eingesetzt. Dabei wurde die CR-10 Skala nach Borg verwendet [171, 172]. Hierbei handelt es sich um eine visuelle Analogskala, auf der die Patienten ihre Atemnot auf einer Skala von null bis zehn beurteilen. Null steht dabei für keinerlei Atemnot und zehn für die maximal empfundene Atemnot (vgl.

Abb. 2). Der Borg-Dyspnoe-Score wurde in Ruhe und nach jeweils einer Minute erfragt. Um die Veränderung der Dyspnoe während des 6MWT zu ermitteln, wurde  $\Delta$ Borg durch Subtraktion der Angabe in Ruhe von der maximalen Angabe errechnet.

#### **3.3.1.2.5 Sauerstoffapplikation**

Die Notwendigkeit einer Sauerstoffapplikation während des 6MWT wurde vom Untersucher im Testprotokoll festgehalten und die Sauerstoffmenge in l/min notiert.

### 3.3.1.3 Testprotokoll des Sechs-Minuten-Gehtests

Patientenaufkleber



#### 6-Minuten-Gehtest

Kerckhoff-Klinik GmbH Bad Nauheim  
Abteilung für Thoraxchirurgie  
Prof. Dr. Mayer

Datum: \_\_\_\_\_

Präoperativ , Entlassung , Nachuntersuchung nach \_\_\_ Monaten

	SpO2	Puls	Borg-Score	30m	30m	30m	30m	120m
vor Belastung				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	240m
nach 1 Minuten				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	360m
nach 2 Minuten				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	480m
nach 3 Minuten				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	600m
nach 4 Minuten				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	720m
nach 5 Minuten								
nach 6 Minuten								

Gehstrecke: \_\_\_\_\_ m  
O2-Bedarf: \_\_\_\_\_ l/min

**Borg CR10 scale: „Wie empfinden Sie Ihre Atemnot auf der Skala von 1 bis 10“**

0	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Überhaupt keine Atemnot	Sehr, sehr leicht	Sehr leicht	Leicht	Mäßig		Ziemlich schwer	Schwere Atemnot	Sehr schwer Atemlos		Sehr, sehr stark	Maximale Atemnot

Besonderheiten (z.B. Rollator): \_\_\_\_\_

**Abbildung 2: Testprotokoll des 6MWT**

(O<sub>2</sub>: Sauerstoff, SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung)

### 3.3.2 Die Spiroergometrie

#### 3.3.2.1 Durchführung der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wurde entsprechend der Leitlinien zur Belastungsuntersuchung der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention sowie auf Grundlage der Empfehlungen zur Durchführung von Belastungsuntersuchungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie durchgeführt [173]. Für die Untersuchung wurde das Spiroergometrie-Gerät MasterScreen™ CPX der Firma Carefusion® benutzt, an welches zur Einstellung der Sollwattzahl das Liegeergometer E-Bike™ der Firma GE® angeschlossen war. Das Gerät MasterScreen™ CPX verfügt über einen speziellen Messaufnehmer der den Volumenfluss, die O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Konzentration sowie den Luftdruck über den Zeitraum der Belastung misst. Außerdem erkennt das Gerät die eingestellte Wattzahl. Alle weiteren Parameter können aus diesen Daten vom Computer berechnet werden. Das Liegeergometer verfügt über eine computergesteuerte Wirbelstrombremse, welche automatisch die eingestellte Wattzahl erzeugt.

Die Patienten atmen Raumluft durch eine Maske über Mund und Nase. Über einen Sensor kann kontinuierlich die expirierte O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Konzentration jedes Atemzugs („breath-by-breath“-Analyse) gemessen, im Computer registriert und ausgegeben werden. Die Messung der O<sub>2</sub>-Aufnahme bzw. der CO<sub>2</sub>-Abgabe erfolgt durch die Analyse der gesammelten Ausatemungsluft über das Volumen und der Gaskonzentration. Damit können die Mengen der aufgenommenen bzw. abgegebenen Gase errechnet werden. Außerdem werden über weitere Sensoren die Atemflüsse und -volumina registriert.

Die Spiroergometrie ist ein symptomlimitierter Belastungstest, der in aufrecht sitzender 45°-Position durchgeführt wurde. Das Spiroergometer wurde täglich teilautomatisch geeicht. Alle Patienten wurden detailliert über den Ablauf der Untersuchung informiert sowie über mögliche Abbruchkriterien aufgeklärt und angehalten, bei zu starker Dyspnoe oder muskulärer Erschöpfung die Untersuchung abzubrechen. Mit dem Elektrokardiographie-Gerät Kiss™ der Firma GE® wurde in körperlicher Ruhe bei jedem Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben. Im Anschluss daran wurde eine Blutdruckmessung nach der Methode

von Riva-Rocci mit dem automatisierten Blutdruckmessgerät der Firma bos<sup>®</sup> und eine kapillare Blutgasanalyse (BGA) nach standardisierter Methode durchgeführt. Ferner wurde über das Pulsoxymeter Nellcor<sup>™</sup> Oximax<sup>™</sup> N-65 der Firma Covidien<sup>®</sup> die SpO<sub>2</sub> und die HR bestimmt. Nach Kontrolle des EKG, der BGA, SpO<sub>2</sub> und Registrierung der HR sowie des Blutdrucks (RR) wurde die Untersuchung begonnen.

Es wurde ein symptomlimitiertes, stufenweise ansteigendes Rampenprotokoll am Computer gestartet. Nach einer zweiminütigen Ruhephase wurde die Wattzahl vom Untersucher schrittweise um Raten von fünf bis 15 Watt pro Minute gesteigert. Die Patienten wurden aufgefordert eine Drehzahl von 50 bis 60 Umdrehungen pro Minute einzuhalten. Nach jeder Belastungsstufe erfolgte die Registrierung des RR, der HR und eines EKG. Der Belastungstest wurde bei zu starker Dyspnoe oder muskulärer Erschöpfung durch den Patienten oder bei Eintritt spezifischer ergometrischer Abbruchkriterien, wie Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, signifikanten Ischämiezeichen im EKG oder Blutdruckanstieg über systolisch 230 mmHg vom Untersucher beendet. Unter maximaler Belastung wurde wiederum eine BGA vorgenommen, der RR, die SpO<sub>2</sub> und die HR gemessen sowie ein EKG geschrieben. Ausschlusskriterien der Spiroergometrie war eine SpO<sub>2</sub> von  $\leq 88\%$  unter Raumluft.

### **3.3.2.1 Messparameter der Spiroergometrie**

#### **3.3.2.1.1 Maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2 max</sub>, VO<sub>2 Peak</sub>)**

Die Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>) entspricht dem Sauerstoffverbrauch des Körpers. Die VO<sub>2 max</sub> ist definiert als die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung. Eine genaue Bestimmung der VO<sub>2 max</sub> während der Spiroergometrie setzt eine vollständige Ausbelastung voraus. Dies kann häufig nicht erreicht bzw. nicht zuverlässig erkannt werden. In diesem Fall spricht man von VO<sub>2 Peak</sub>. VO<sub>2 Peak</sub> ist die höchste VO<sub>2</sub> während der Spiroergometrie [174].

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit der Parameter VO<sub>2Peak</sub> aufgenommen. VO<sub>2 Peak</sub> wird in Relation zur Körpermasse in Liter pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute (ml\*min<sup>-1</sup>\*kg<sup>-1</sup>) angegeben.

### 3.3.2.1.2 Herzfrequenz

Die HR wurde in Ruhe ( $HR_{\text{Ruhe}}$ ) und bei maximaler Belastung ( $HR_{\text{Peak}}$ ) während der Spiroergometrie bestimmt. Um die Veränderung der HR ( $\Delta HR$ ) zu quantifizieren, wurde die  $HR_{\text{Ruhe}}$  von der  $HR_{\text{Peak}}$  subtrahiert. Die  $\Delta HR$  wird in bpm angegeben. Die HRR wurde mit der gleichen Formel wie beim 6MWT berechnet (vgl. Kapitel 3.3.1.2.3) und in Prozent angegeben [169, 170].

Folgende Messwerte wurden erhoben bzw. errechnet:

- $HR_{\text{Ruhe}}$ : Herzfrequenz unter Ruhebedingungen in bpm
- $HR_{\text{max}}$ : maximale Herzfrequenz in bpm
- $\Delta HR$ : chronotrope Reaktion in bpm
- HRR: Prozentuale Herzfrequenzreserve

### 3.3.2.1.3 Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung

Die  $SpO_2$  wurde ebenfalls in Ruhe ( $SpO_{2 \text{ Ruhe}}$ ) und unter maximaler Belastung ( $SpO_{2 \text{ Peak}}$ ) gemessen. Die  $SpO_2$  wird in Prozent angegeben.  $\Delta SpO_2$  der Spiroergometrie wurde durch die Differenz aus  $SpO_{2 \text{ Ruhe}}$  und  $SpO_{2 \text{ Peak}}$  quantifiziert und in Prozentpunkten angegeben.

Folgende Messwerte wurden erhoben, bzw. errechnet:

- $SpO_{2 \text{ Ruhe}}$ : pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen in Prozent
- $SpO_{2 \text{ Peak}}$ : pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung bei maximaler Belastung in Prozent
- $\Delta SpO_2$ : Veränderung der  $SpO_2$  in Prozentpunkten

### 3.3.2.1.4 Totraumvolumen ( $V_D$ )

Der physiologische Totraum ergibt sich aus dem Totraum der Luftwege und aus dem Totraum der nicht perfundierten Alveolen [175, 176].  $V_D$  kann mithilfe der Bohr-Formel errechnet werden und wird in Litern angegeben.  $V_D$  wurde sowohl in Ruhe ( $V_{D \text{ Ruhe}}$ ) als auch unter maximaler Belastung ( $V_{D \text{ Peak}}$ ) bestimmt [177].



### 3.3.2.1.5 Totraumvolumen/Tidalvolumen-Relation

$$(V_D/V_T)$$

Der Totraumvolumen/Tidalvolumen-Quotient ( $V_D/V_T$ ) errechnet sich aus dem  $V_D$  und dem Atemzugvolumen ( $V_T$ ). Der  $V_D/V_T$  gibt Aufschluss über die respiratorische Effizienz und wird in Prozent angegeben.

### 3.3.3 Der Rechtsherzkatheter

Der RHK wurde nach standardisierten Methoden von einem erfahrenen Arzt und geschultem Personal durchgeführt. Dabei wurde ein mehrlumiger Katheter vom Swan-Ganz-Typ über die Seldinger-Technik nach Punktion einer herznahen zentralen Vene in der Pulmonalarterie platziert. Die Druckmessung während fortlaufender Ruheatmung in der Pulmonalarterie und dem rechten Vorhof lieferte den mPAP bzw. den rechtsatrialen Druck (RAP). Der PVR wurde nach der Formel  $PVR = (mPAP - PAWP) / \text{Herzminutenvolumen (HMV)}$  berechnet. Der PAWP kann durch Verschluss eines kleinen Lungengefäßes abgeleitet werden, der durch Füllung eines Ballons an der Katheterspitze entsteht. Der PAWP entspricht dem linksatrialen Druck und dient im Rahmen der Diagnostik dem Ausschluss eventueller linksatrialer oder linksventrikulärer Erkrankungen. Um das HMV zu bestimmen, wurde die Thermodilutionsmethode angewandt. Der Herzindex (CI) wurde mit der Formel  $CI = (HMV / \text{Körperoberfläche})$  berechnet. Der RHK wurde bei allen Patienten durchgeführt.

Folgende Messwerte wurden erhoben bzw. errechnet:

- mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck in mmHG
- RAP: rechtsatrialer Druck in mmHG
- PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck in mmHG
- CI: Herzindex in l/min/m<sup>2</sup>
- PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand in dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup>

### 3.3.4 Lungenfunktionstestung

Die Patienten wurden vor der Spiroergometrie im Lungenfunktionslabor untersucht. Die Lungenfunktionsuntersuchung erfolgte am Bodyplethysmograph Masterscreen Body® (ViaSys Healthcare™, Jaeger®). Die Untersuchung wurde

nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt und entsprach den Bestimmungen der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl [178]. Die erhobenen Parameter werden in Prozent vom altersbezogenen Sollwert angegeben.

Folgende pulmonale Funktionsgrößen wurden erhoben:

- FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität (%/Soll)
- FEV1/FVC: relative Einsekundenkapazität, Quotient von expiratorischer Einsekundenkapazität und forcierter Vitalkapazität (%/Soll)
- VC: Vitalkapazität (%/Soll)
- TLC: totale Lungenskapazität (%/Soll)

### **3.3.5 Echokardiographie**

Des Weiteren wurde bei allen Patienten eine Echokardiographie durchgeführt. Dafür wurde das Echokardiographiesystem iE33<sup>TM</sup> von Philips<sup>®</sup> verwendet. Die Durchführung entsprach den aktuellen Leitlinien des Europäischen Verbandes für Echokardiographie [179]. Die Abschätzung des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks (PASP) erfolgt automatisch durch die Bestimmung der maximalen Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz. Der Einsatz der modifizierten Bernoulli-Gleichung ermöglicht die Umrechnung in Druckwerte. Zu diesem Wert muss noch der RAP addiert werden. Ferner wurde die Distanz der Bewegung der Trikuspidalklappe in der Systole, die sogenannte TAPSE (tricuspid anular plane systolic excursion) erfasst. Dazu wird im apikalen Vierkammerblick der laterale Trikuspidalring mittels M-Mode ausgelotet. Dies ergibt eine sinusförmige Kurve. Der Abstand des höchsten Punktes dieser Kurve zur X-Achse entspricht dem gesuchten Parameter [180]. Bei PH-Patienten korreliert TAPSE mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion, welche aufgrund der Geometrie des rechten Ventrikels echokardiographisch nicht direkt messbar ist [99].

Folgende Messwerte wurden erhoben:

- PASP: systolischer pulmonal-arterieller Druck in mmHG
- TAPSE: rechtsventrikuläre Funktion anhand der „tricuspid anular plane systolic excursion“ in mm

### **3.3.6 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid**

Der immunologische In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung des NT-proBNP wurde im Zentrallabor der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim nach standardisierten Methoden mittels des Immunassay-Systems ECLIA™ (ElectroChemilumineszenz ImmunoAssay) im cobas® e 601 (Roche® Diagnostics GmbH) bestimmt. Das NT-proBNP wurde präoperativ und postoperativ zum Zeitpunkt des 6MWT bestimmt und wird in pg/ml angegeben.

### **3.3.7 Stadieneinteilung der CTEPH nach der WHO-Klassifikation**

Die Stadieneinteilung der CTEPH erfolgte gemäß den WHO-FC der Europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH [1] (vgl. Tab. 3 in Kap. 2.2.2). Die WHO-FC wurde bei jeder stationären Aufnahme eines Patienten routinemäßig vom aufnehmenden Arzt nach einem standardisierten Fragebogen protokolliert.

### **3.3.8 Stadieneinteilung der CTEPH nach der Jamieson-Klassifikation**

Postoperativ kann die CTEPH anhand des gewonnenen Materials der Endarteriektomie mithilfe der Jamieson-Klassifikation nach Ort und Typus des Gewebes kategorisiert werden [181]:

- Typ 1 entspricht einem frischen (akuten) Thrombus in den pulmonalen Haupt- oder lobulären Gefäßen [181].
- Typ 2 ist die intimale Fibrose und Verdickung mit oder ohne organisiertem Thrombus proximal der Segmentarterien [181].
- Typ 3 ist die Fibrose des intimalen Gewebes und Verdickung mit oder ohne organisiertem Thrombus nur in den distalen Segmentarterien [181].
- Typ 4 sind mikroskopische, distal in den Arteriolen liegende Vaskulopathien mit entfernbaren intimalen Schichten und keinerlei intraluminalen Erkrankungen [181].

### 3.4 Statistische Analyse

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgte in einer pseudoanonymisierten Datenbank mit der Software Excel 2011 der Firma Microsoft®. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Version 20.0 der Firma IBM® durchgeführt. Die Graphiken wurden mit Excel 2011, SPSS Version 20.0 und GraphPad Prism 6 der Firma GraphPad Software® erstellt.

Die Darstellung von Messwerten der deskriptiven Statistik erfolgte als Mittelwert  $\pm$  SD bei normalverteilten bzw. als Median und Interquartilenrang bei nicht normalverteilten Stichproben. Um die Unterschiede zwischen den präoperativen Basiswerten und den Follow-up-Parametern ein Jahr nach PEA zu vergleichen, wurden ein Zweistichproben-t-Test und ein abhängiger t-Test verwendet. Beim Vergleich des Unterschieds zwischen Basiswert und Follow-up-Wert des NT-pro-BNP wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt. Des Weiteren wurde die Signifikanz des Unterschieds der Verteilung auf die WHO-FC vor und nach PEA mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet.

Für den Vergleich zwischen Patienten mit residualer CTEPH und normalisierter pulmonalen Hämodynamik wurden die Follow-up-Werte mittels Zweistichproben-t-Test analysiert. Die Darstellung der Signifikanz des Unterschieds der Verteilung auf die WHO-FC und innerhalb der Jamieson-Klassifikation erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Für den Vergleich zwischen den Werten des NT-pro-BNP wurde der Man-Whitney-U-Test herangezogen.

Zum Vergleich der Patienten mit und ohne EID wurden die präoperativen Basiswerte mittels Zweistichproben-t-Test untersucht. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Signifikanz des Unterschieds der Verteilung auf die WHO-FC und die Jamieson-Klassifikation bei Patienten mit und ohne EID verglichen. Für den Vergleich zwischen den Werten des NT-pro-BNP wurde wiederum der Man-Whitney-U-Test verwendet.

Korrelationen der primären Studienparameter, der EID und der HR, mit den Follow-up-Parametern ein Jahr nach PEA wurden mittels linearer Regressionsanalyse errechnet. Dabei wurden p-Werte  $< 0.05$  als statistisch signifikant gewertet.

Um den prädiktiven Wert als Surrogatparameter der residualen CTEPH zu untersuchen, wurden alle erhobenen Basiswerte in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse analysiert. Die abhängige Variable war dabei die residuale CTEPH. Um die unabhängige Signifikanz des prognostischen Wertes für eine residuale CTEPH ein Jahr nach CTEPH zu bestimmen, wurden alle Parameter, die in der univariaten logistischen Regressionsanalyse ein Signifikanzniveau von  $< 0,15$  erreichten, in ein multivariates Regressionsmodell mit einer schrittweisen Rückwärtselimination eingefügt. In der multivariaten Analyse wurde ein p-Wert  $< 0.1$  als statistisch signifikant gewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

#### 4.1.1 Basiswerte vor PEA

##### 4.1.1.1 Anthropometrische Daten

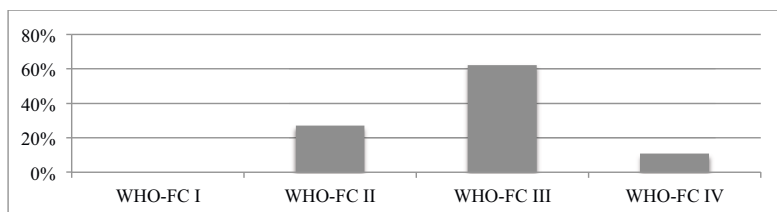
In Tabelle 4 sind die anthropometrischen Daten des Patientenkollektivs dargestellt. Zu den 37 in die Studie eingeschlossenen Patienten zählten 20 Männer und 17 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug  $61 \pm 12$  Jahre, die Körpergröße betrug  $168,3 \pm 27$  cm und das Gewicht  $82,8 \pm 16,2$  kg. Daraus errechnete sich ein BMI des Patientenkollektivs von  $27,9 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>.

**Tabelle 4: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs**

Anzahl (n)	37
Geschlecht (m/w)	20/17
Alter (Jahre)	$61 \pm 12,1$
Gewicht (kg)	$82,8 \pm 16,2$
Größe (cm)	$168,3 \pm 27$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$27,9 \pm 5,8$

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. (BMI: Body-Mass-Index)

Alle Patienten wurden anhand der WHO-Klassifikation in die vier Funktionsklassen eingeteilt. Die prozentuale Verteilung stellt Abbildung 3 dar. Vor der PEA wurde keiner der Patienten in die WHO-FC I eingestuft, 27 % der Patienten in die WHO-FC II, 62,2 % in die WHO-FC III und 10,8 % in die WHO-FC IV.



**Abbildung 3: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs auf die WHO-FC vor PEA**

(WHO-FC = Funktionsklasse nach WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, WHO: Weltgesundheitsorganisation)

#### 4.1.1.2 Rechtsherzkatheter

Die im RHK erhobenen Parameter werden in Tabelle 5 aufgezeigt. Die Patienten wiesen eine beeinträchtigte pulmonale Hämodynamik in Form einer präkapillären PH auf. Der mPAP war auf  $43,2 \pm 8,7$  mmHg erhöht und der PAWP lag im Normbereich. Der PVR war auf  $605,5 \pm 228,7$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup> erhöht. Der RAP war im Normbereich und der CI mit  $2,4 \pm 0,5$  geringfügig unterhalb der Normuntergrenze.

**Tabelle 5: Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung vor PEA**

<b>mPAP (mmHg)</b>	43,2 ± 8,7
<b>RAP (mmHg)</b>	5,9 ± 4,1
<b>PVR (dyn*sek*cm<sup>-5</sup>)</b>	605,5 ± 228,7
<b>CI (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	2,4 ± 0,5
<b>PAWP (mmHg)</b>	9,5 ± 4,6

Mittelwerte ± Standardabweichung. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)

### 4.1.1.3 Sechs-Minuten-Gehtest

Die Basisparameter des 6MWT zeigt Tabelle 6. Die 6MWD betrug präoperativ  $404,7 \pm 148,4$  m. Die  $SpO_2$  lag in körperlicher Ruhe bei  $93,9 \pm 2,7$  % und fiel während des Tests auf  $88,8 \pm 5,6$  %.  $\Delta SpO_2$  lag dadurch bei  $-5,1 \pm 4,4$  Prozentpunkten. Die HR betrug in Ruhe  $83,8 \pm 14,4$  bpm und stieg im Verlauf auf einen Durchschnittswert von  $117,1 \pm 18,8$  bpm an. Für  $\Delta HR$  errechneten sich daraus  $32,6 \pm 14,7$  bpm. Für die HRR konnte ein Mittelwert von  $45,1 \pm 20,6$  % errechnet werden. Die Angaben der Patienten im Borg-Dyspnoe-Index stiegen im Verlauf des 6MWT wesentlich an. Für  $\Delta Borg$  errechnete sich ein Wert von  $4,4 \pm 2,2$ . Außerdem benötigten neun der 37 Patienten während des präoperativen 6MWT eine Sauerstoffapplikation. Dies entsprach 24,3 % des Patientenkollektivs.

**Tabelle 6: Werte im Sechs-Minuten-Gehtest vor PEA**

<b>6MWD (m)</b>	$404,7 \pm 148,4$
<b>SpO<sub>2</sub> Ruhe (%)</b>	$93,9 \pm 2,7$
<b>SpO<sub>2</sub> max (%)</b>	$88,8 \pm 5,6$
<b><math>\Delta SpO_2</math> (Prozentpunkte)</b>	$-5,1 \pm 4,4$
<b>HR Ruhe (bpm)</b>	$83,8 \pm 14,4$
<b>HR max (bpm)</b>	$117,1 \pm 18,8$
<b><math>\Delta HR</math> (bpm)</b>	$32,6 \pm 14,7$
<b>HRR (%)</b>	$45,1 \pm 20,6$
<b><math>\Delta Borg</math></b>	$4,4 \pm 2,2$
<b>Sauerstoffapplikation (n, %)</b>	9 (24,3)

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest,  $SpO_2$ : pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve)

### 4.1.1.4 Spiroergometrie

Tabelle 7 stellt die spiroergometrischen Basisparameter dar. Der Mittelwert von  $VO_2$  Peak war mit  $12,3 \pm 3,4$  ml/min/kg deutlich unterhalb der Normgrenze. Das  $V_D$  stieg während der Untersuchung signifikant von, bereits in Ruhe erhöhten,  $0,35 \pm 0,17$  l auf ein  $V_{D\text{ Peak}}$  von  $0,65 \pm 0,25$  l. Auch die  $V_D/V_T$  stieg während der Untersuchung von  $35,2 \pm 7,6$  % in Ruhe auf ein  $V_D/V_T$  Peak von  $39,5 \pm 8,7$  % an. Die  $SpO_2$  lag in körperlicher Ruhe bei  $94,2 \pm 1,7$  % und fiel während der Untersuchung auf eine  $SpO_2$  Peak von  $89,3 \pm 1,4$  %. Für  $\Delta SpO_2$  ergab sich daraus ein Wert von  $-4,9 \pm 5,8$  Prozentpunkten. Die HR stieg während der



Untersuchung von  $72,8 \pm 12,2$  bpm auf einen maximalen Mittelwert von  $120,7 \pm 21,3$  bpm. Für  $\Delta HR$  konnte ein Wert von  $47,9 \pm 19,4$  bpm errechnet werden. Die in der Spiroergometrie berechnete HRR betrug  $54,7 \pm 21,1$  %.

**Tabelle 7: Werte in der Spiroergometrie vor PEA**

<b>VO<sub>2</sub> Peak (ml/min/kg)</b>	12,3 ± 3,4
<b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> Ruhe (%)</b>	35,2 ± 7,6
<b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> Peak (%)</b>	39,5 ± 8,7
<b>V<sub>D</sub> Ruhe (l)</b>	0,35 ± 0,17
<b>V<sub>D</sub> Peak (l)</b>	0,65 ± 0,25
<b>SpO<sub>2</sub> Ruhe (%)</b>	94,2 ± 1,7
<b>SpO<sub>2</sub> Peak (%)</b>	89,3 ± 1,4
<b>Δ SpO<sub>2</sub> (Prozentpunkte)</b>	- 4,9 ± 5,8
<b>HR Ruhe (bpm)</b>	72,8 ± 12,2
<b>HR max (bpm)</b>	120,7 ± 21,3
<b>ΔHR (bpm)</b>	47,9 ± 19,4
<b>HRR (%)</b>	54,7 ± 21,1

Mittelwert ± Standardabweichung. (VO<sub>2</sub>: Sauerstoffaufnahme, VD: Totraumvolumen, VD/VT: Totraumvolumen/Tidalvolumen-Relation, SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve)

#### 4.1.1.5 Echokardiographie

In der Echokardiographie zeigte sich ein im Vergleich zu den physiologischen Normwerten erhöhter PASP von  $69,8 \pm 25,1$  mmHg sowie eine auf  $17,2 \pm 4,3$  mm reduzierte TAPSE (Tab. 8).

**Tabelle 8: Werte der Echokardiographie vor PEA**

<b>PASP (mmHg)</b>	69,8 ± 25,1
<b>TAPSE (mm)</b>	17,2 ± 4,3

Mittelwert ± Standardabweichung. (PASP: systolischer pulmonal-arterieller Druck, TAPSE: tricuspid anular plane systolic excursion)

#### 4.1.1.6 Lungenfunktionstestung

Tabelle 9 führt die Basisparameter der präoperativen Lungenfunktionstestung auf. Es wurden keine signifikanten obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörungen festgestellt. Die FEV1 war mit  $88,7 \pm 13,8$  %/Soll und die VC mit  $91,6 \pm 13,7$  %/Soll leicht erniedrigt. Die FEV1/FVC und die TLC lagen im Normbereich.

**Tabelle 9: Werte der Lungenfunktionstestung vor PEA**

<b>FEV1 (%/Soll)</b>	88,7 ± 13,8
<b>FEV1/FVC (%/Soll)</b>	96 ± 10,3
<b>TLC (%/Soll)</b>	99 ± 13,5
<b>VC (%/Soll)</b>	91,6 ± 13,7

Mittelwerte ± Standardabweichung. (FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität, FEV1/FVC: relative Einsekundenkapazität, TLC: Totalkapazität, VC: Vitalkapazität)

#### 4.1.1.7 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Das NT-proBNP war auf 488,2 [1004] pg/ml erhöht (Tab. 10).

**Tabelle 10: Laborwert des NT-proBNP vor PEA**

<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	488,2 [1004]
--------------------------	--------------

Median und Interquartilenrang. (NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid)

#### 4.1.1.8 Komorbiditäten

Tabelle 11 führt die Verteilung von relevanten Komorbiditäten des Patientenkollektivs und deren absolute Anzahl auf. 24 der 37 Patienten litten zusätzlich zur CTEPH an arterieller Hypertonie. Dies entsprach 64,9 % des Kollektivs. Vier Patienten (10,8 %) hatten zusätzlich eine KHK und vier weitere Patienten (10,8 %) waren bereits an einer chronischen Niereninsuffizienz erkrankt.

**Tabelle 11: Komorbiditäten vor PEA**

<b>Arterielle Hypertonie (n, %)</b>	24 (64,9)
<b>KHK (n, %)</b>	4 (10,8)
<b>Chronische Niereninsuffizienz (n, %)</b>	4 (10,8)

(KHK: koronare Herzkrankheit)

#### 4.1.1.9 Jamieson-Klassifikation

Postoperativ erfolgte die Stadieneinteilung innerhalb der Jamieson-Klassifikation nach Ort und Typus des während der PEA aus den Pulmonalarterien gewonnenen Materials. Die prozentuale Verteilung ist in Abbildung 4 dargestellt. 31 % der Patienten wurden dem Typ I zugeordnet, 31 % dem Typ II und weitere 38 % dem Typ III. Typ IV der Jamieson-Klassifikation kam nicht vor und ist in Abbildung 4 nicht mit aufgeführt.

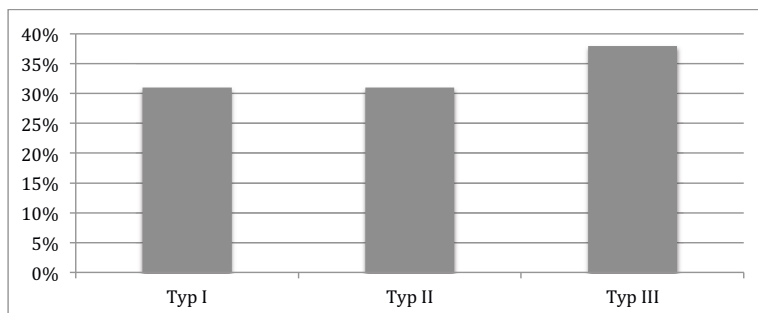
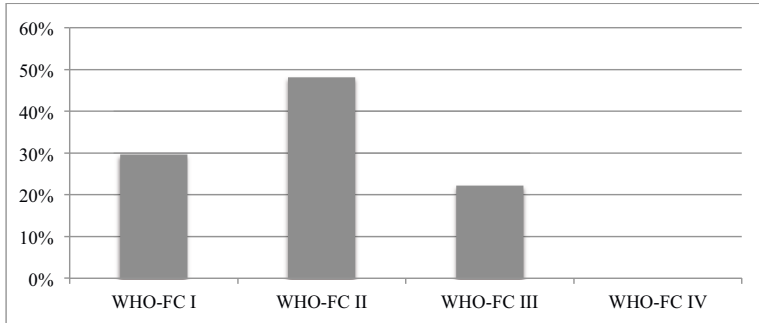


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung nach der Jamieson-Klassifikation

#### 4.1.2 Veränderungen ein Jahr nach PEA

##### 4.1.2.1 WHO-Funktionsklassen

Die prozentuale Verteilung auf die vier Funktionsklassen der WHO Funktionsklassen ein Jahr nach PEA stellt Abbildung 5 dar. Anhand der WHO-Klassifikation zeigte sich insgesamt eine funktionelle Verbesserung der Patienten. So waren nach der PEA 29,6 % des Patientenkollektivs anstelle von 0 % vor der PEA der WHO-FC I zugeordnet. Der WHO-FC II waren 48,1 % der Patienten gegenüber 27 % vor der PEA zugeordnet, in WHO-FC III ließen sich 22,2 % gegenüber 62,2 % und in WHO-FC IV 0 % anstelle von 10,8 % der Patienten einordnen. Statistisch signifikant war der Unterschied der postoperativen im Vergleich zur präoperativen Verteilung jedoch nicht. Im Chi-Quadrat-Test errechnete sich ein p-Wert von 0,7.



**Abbildung 5: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs auf die WHO-FC nach PEA**  
(WHO-FC = Funktionsklasse nach WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, WHO: Weltgesundheitsorganisation)

#### 4.1.2.2 Rechtsherzkatheter

Tabelle 12 stellt sowohl die postoperativ im RHK erhobenen Werte als auch die statistische Signifikanz des Unterschieds im Vergleich zu den Basiswerten dar. Insgesamt zeigte sich postoperativ eine signifikant verbesserte pulmonale Hämodynamik. Der Mittelwert des mPAP fiel signifikant auf  $28,9 \pm 10,1$  mmHg ( $p = 0,001$ ). Ebenfalls signifikant fiel der PVR auf  $328,1 \pm 241,4$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup> ( $p = 0,001$ ). PVR und mPAP verbesserten sich demzufolge zwar signifikant, blieben aber nach wie vor pathologisch erhöht. Auch der CI verbesserte sich signifikant auf  $2,7 \pm 1,3$  l/min/m<sup>2</sup> im physiologischen Bereich ( $p = 0,048$ ). Die Veränderung des PAWP sowie der Anstieg des RAP waren nicht signifikant.

**Tabelle 12: Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein Jahr nach PEA**

	Mittelwert $\pm$ SD (post)	p-Wert*
<b>mPAP (mmHg)</b>	28,9 $\pm$ 10,1	0,001
<b>RAP (mmHg)</b>	7,2 $\pm$ 4,3	0,15
<b>PVR (dyn*sek*cm<sup>-5</sup>)</b>	328,1 $\pm$ 241,4	0,001
<b>CI (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	2,7 $\pm$ 1,3	0,048
<b>PAWP (mmHg)</b>	10,6 $\pm$ 4,5	0,19

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \* Signifikanz im Vergleich zu den Basiswerten vor PEA. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)

### 4.1.2.3 Sechs-Minuten-Gehtest

Die Werte im 6MWT ein Jahr nach PEA sowie die statistische Signifikanz des Unterschieds zu den Basiswerten sind in Tabelle 13 aufgeführt. Ein Jahr nach PEA verlängerte sich die 6MWD um 48,7 m auf  $453,4 \pm 126,8$  m. Diese Veränderung war jedoch nicht signifikant. Die  $\text{SpO}_2$  in Ruhe zeigte sich signifikant verbessert auf  $95,6 \pm 2,9$  % ( $p = 0,043$ ) und auch die  $\text{SpO}_{2 \text{ max}}$  stieg signifikant auf  $92,2 \pm 4,5$  % ( $p = 0,003$ ). Die Veränderung von  $\Delta\text{SpO}_2$  zum Basiswert war jedoch nicht signifikant. Auch die Verringerung der  $\text{HR}_{\text{Ruhe}}$  war nicht signifikant. Im Gegensatz dazu fiel die  $\text{HR}_{\text{max}}$  ein Jahr nach PEA signifikant auf  $107,8 \pm 17,1$  bpm ( $p = 0,041$ ).  $\Delta\text{HR}$  verringerte sich ein Jahr nach PEA signifikant auf  $24,3 \pm 12,9$  bpm ( $p = 0,038$ ). Postoperativ ebenfalls signifikant verringert waren sowohl die HRR als auch die Angabe der Patienten im Borg-Dyspnoe-Index. Die HRR fiel auf  $33,4 \pm 16,7$  % ( $p = 0,022$ ) und  $\Delta\text{Borg}$  fiel ein Jahr nach PEA auf einen Wert von  $3,1 \pm 2,4$  ( $p = 0,006$ ). Darüber hinaus benötigten nur noch drei anstelle von neun der 37 Patienten ein Jahr nach PEA eine Sauerstoffapplikation während des 6MWT. Diese Veränderung blieb jedoch insignifikant.

**Tabelle 13: Werte im Sechs-Minuten-Gehtest ein Jahr nach PEA**

	Mittelwerte $\pm$ SD	p-Wert*
<b>6MWD (m)</b>	$453,4 \pm 126,8$	0,1
<b><math>\text{SpO}_2</math> Ruhe (%)</b>	$95,6 \pm 2,9$	0,043
<b><math>\text{SpO}_2</math> max (%)</b>	$92,2 \pm 4,5$	0,003
<b><math>\Delta\text{SpO}_2</math> (%)</b>	$-3,5 \pm 4,1$	0,15
<b><math>\text{HR}_{\text{Ruhe}}</math> (bpm)</b>	$83,5 \pm 13,9$	0,98
<b><math>\text{HR}_{\text{max}}</math> (bpm)</b>	$107,8 \pm 17,1$	0,041
<b><math>\Delta\text{HR}</math> (bpm)</b>	$24,3 \pm 12,9$	0,038
<b>HRR (%)</b>	$33,4 \pm 16,7$	0,022
<b><math>\Delta\text{Borg}</math></b>	$3,1 \pm 2,4$	0,006
<b>Sauerstoffapplikation (n, %)</b>	3 (8,1)	0,33

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. \* Signifikanz im Vergleich zu den Basiswerten vor PEA. (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest,  $\text{SpO}_2$ : pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve)

#### 4.1.2.4 Spiroergometrie

In Tabelle 14 werden die spiroergometrischen Parameter ein Jahr nach PEA und die statistische Signifikanz des Unterschieds zu den Basiswerten dargestellt. Die Veränderungen aller in der Spiroergometrie erhobenen Werte waren im Vergleich zu den Basiswerten vor PEA ohne statistische Signifikanz. Es zeigte sich insgesamt eine weiterhin deutlich eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit. Der Mittelwert der  $\text{VO}_2$  Peak stieg ein Jahr nach PEA nicht signifikant auf  $14,2 \pm 4,2$  ml/min/kg. Das  $\text{V}_D$  Ruhe fiel ebenfalls nicht signifikant auf  $0,29 \pm 0,11$  l.  $\text{V}_D$  Peak stieg sogar leicht auf  $0,72 \pm 0,21$  l an. Die  $\text{V}_D/\text{V}_T$  Ruhe fiel auf  $32 \pm 5,8$  %. Auch  $\text{V}_D/\text{V}_T$  Peak fiel nicht signifikant auf  $35 \pm 11,9$  %. Die minimalen Verbesserungen von  $\text{SpO}_2$  Ruhe und  $\text{SpO}_2$  Peak waren, wie die Veränderung von  $\Delta\text{SpO}_2$ , nicht signifikant. Der Anstieg der  $\text{HR}$  Ruhe in der Spiroergometrie auf 81,2 bpm ein Jahr nach PEA war ebenso wie die Veränderung von  $\text{HR}$  Peak und  $\Delta\text{HR}$  nicht signifikant. Die geringe Abnahme der HRR war im Vergleich zum Basiswert vor PEA nicht signifikant.

**Tabelle 14: Werte in der Spiroergometrie ein Jahr nach PEA**

	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert*
<b><math>\text{VO}_2</math> Peak (ml/min/kg)</b>	14,2 $\pm$ 4,2	0,33
<b><math>\text{V}_D/\text{V}_T</math> Ruhe (%)</b>	32 $\pm$ 5,8	0,77
<b><math>\text{V}_D/\text{V}_T</math> Peak (%)</b>	35 $\pm$ 11,9	0,6
<b><math>\text{V}_D</math> Ruhe (l)</b>	0,29 $\pm$ 0,11	0,39
<b><math>\text{V}_D</math> Peak (l)</b>	0,72 $\pm$ 0,21	0,55
<b><math>\text{SpO}_2</math> Ruhe (%)</b>	95,1 $\pm$ 1,4	0,10
<b><math>\text{SpO}_2</math> Peak (%)</b>	90,7 $\pm$ 4,8	0,86
<b><math>\Delta\text{SpO}_2</math> (%)</b>	- 4,4 $\pm$ 4,3	0,69
<b><math>\text{HR}</math> Ruhe (bpm)</b>	81,2 $\pm$ 11,2	0,15
<b><math>\text{HR}_{\text{max}}</math> (bpm)</b>	122,9 $\pm$ 19,6	0,25
<b><math>\Delta\text{HR}</math> (bpm)</b>	41,7 $\pm$ 16,3	0,72
<b>HRR (%)</b>	53,7 $\pm$ 20,2	0,92

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \* Signifikanz im Vergleich zu den Basiswerten vor PEA. (VO2: Sauerstoffaufnahme, VD: Totraumvolumen, VD/VT: Totraumvolumen/ Tidalvolumen-Relation, SpO2: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve)

#### 4.1.2.5 Echokardiographie

Die Parameter der postoperativ durchgeführten Echokardiographie und die statistische Signifikanz des Unterschieds zu den Basiswerten sind in Tabelle 15

aufgezeigt. Der PASP verringerte sich signifikant auf  $56,8 \pm 23,7$  mmHg ( $p = 0,041$ ). Die Veränderung der TAPSE war hingegen nicht signifikant.

**Tabelle 15: Werte der Echokardiographie ein Jahr nach PEA**

	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert*
<b>PASP (mmHg)</b>	56,8 $\pm$ 23,7	0,041
<b>TAPSE (mm)</b>	17,5 $\pm$ 3,2	0,62

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \* Signifikanz im Vergleich zu den Basiswerten vor PEA. (PASP: systolischer pulmonal-arterieller Druck, TAPSE: tricuspid anular plane systolic excursion)

#### 4.1.2.6 Lungenfunktionstestung

Tabelle 16 stellt die Parameter der Lungenfunktionstestung ein Jahr nach PEA und die statistische Signifikanz im Vergleich zu den Basiswerten dar. Auch nach der PEA zeigten die Patienten keine signifikanten obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörungen. Die Veränderungen der FEV1, der TLC sowie der VC waren im Vergleich zu den Basiswerten vor PEA nicht signifikant. Die FEV1/FVC verschlechterte sich dagegen signifikant auf  $90,6 \pm 12,1$  %/Soll ( $p = 0,05$ ).

**Tabelle 16: Werte der Lungenfunktionstestung ein Jahr nach PEA**

	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert*
<b>FEV1 (%/Soll)</b>	88,2 $\pm$ 12,5	0,76
<b>FEV1/FVC (%/Soll)</b>	90,6 $\pm$ 12,1	0,05
<b>TLC (%/Soll)</b>	104,8 $\pm$ 16,8	0,11
<b>VC (%/Soll)</b>	94 $\pm$ 12,7	0,34

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \* Signifikanz im Vergleich zu den Basiswerten vor PEA. (FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität, FEV1/FVC: relative Einsekundenkapazität, TLC: Totalkapazität, VC: Vitalkapazität)

#### 4.1.2.7 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Der Wert des NT-proBNP nahm postoperativ signifikant auf 245,0 [422] pg/ml ab ( $p = 0,006$ ) (Tab. 17).

**Tabelle 17: Laborwert des NT-proBNP ein Jahr nach PEA**

	Median und Interquartilenrang	p-Wert*
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	245,0 [422]	0,006

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \* Signifikanz im Vergleich zu den Basiswerten vor PEA. (NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid)

## 4.2 Die residuale CTEPH

Gemäß des Auftretens einer residualen CTEPH wurden zwei Patientenkollektive gebildet und deren Follow-up-Parameter miteinander verglichen. Das erste Kollektiv bestand aus 16 der 37 Patienten, bei denen sich die pulmonale Hämodynamik postoperativ normalisierte. Bei den übrigen 21 Patienten wurde ein Jahr nach der PEA eine residuale CTEPH im RHK festgestellt.

Die Parameter des RHK und die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen den Gruppen werden in Tabelle 18 dargestellt. Im Kollektiv mit einer Normalisierung der hämodynamischen Parameter fiel der mPAP ein Jahr nach der PEA auf  $19,7 \pm 3,2$  mmHg, der RAP auf  $5,5 \pm 2,4$  mmHg und der PVR auf  $218,3 \pm 280,9$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup>. Der CI stieg auf  $2,9 \pm 0,4$  l/min/m<sup>2</sup> und der PAWP lag bei  $8,9 \pm 3,8$  mmHg. Im Vergleich dazu war im Kollektiv mit residualer CTEPH der mPAP mit  $36,0 \pm 7,5$  mmHg signifikant höher ( $p = 0,001$ ). Auch der RAP mit  $8,7 \pm 5,1$  mmHg und der PAWP mit  $12,2 \pm 4,7$  mmHg unterschieden sich signifikant ( $p = 0,037$ ). Der PVR mit  $415,9 \pm 163,7$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup> lag ebenfalls signifikant über dem des Kollektivs mit Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik ( $p = 0,012$ ). Allein der Unterschied des CI war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

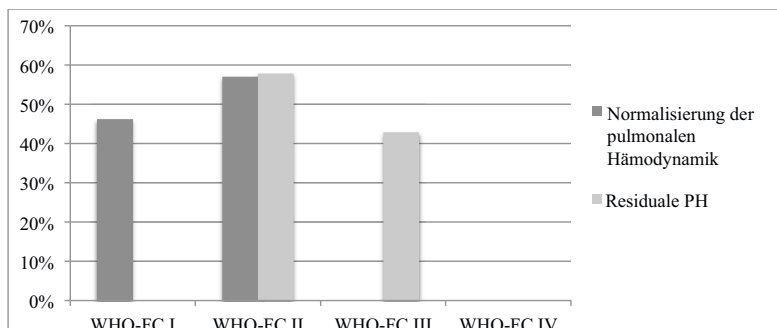
**Tabelle 18: Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein Jahr nach PEA**

	Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik	Residuale CTEPH	p-Wert*
<b>Anzahl (n)</b>	16	21	
<b>mPAP (mmHg)</b>	$19,7 \pm 3,2$	$36,0 \pm 7,5$	0,001
<b>RAP (mmHg)</b>	$5,5 \pm 2,4$	$8,7 \pm 5,1$	0,04
<b>PVR (dyn*sek*cm<sup>-5</sup>)</b>	$218,3 \pm 280,9$	$415,9 \pm 163,7$	0,012
<b>CI (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	$2,9 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,6$	0,09
<b>PAWP (mmHg)</b>	$8,9 \pm 3,8$	$12,2 \pm 4,7$	0,037

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \* Signifikanz. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)



In Abbildung 6 wird die prozentuale Verteilung der beiden Kollektive auf die WHO-FC I-IV dargestellt. Patienten mit residualer CTEPH wurden ein Jahr nach PEA zu 57,1 % in WHO-FC II und zu 42,9 % in WHO-FC III eingestuft. Anders war die Verteilung bei Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik; hier befanden sich 46,2 % der Patienten in WHO-FC I und 53,8 % in WHO-FC II. Der Unterschied dieser beiden prozentualen Verteilungen war signifikant ( $p = 0,002$ ).



**Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der beiden Kollektive auf die Funktionsklassen**

(WHO-FC = Funktionsklasse nach WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, WHO: Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 19 stellt die Werte des 6MWT und die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen beiden Kollektiven dar. Die 6MWD war bei Patienten mit einer Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik nicht signifikant länger als bei Patienten mit residualer CTEPH. Signifikant war der Unterschied von  $SpO_2_{Ruhe}$ . Bei Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik lag diese mit  $97 \pm 1,9$  % insgesamt 2,2 Prozentpunkte über dem Wert von  $94,8 \pm 3,1$  % der Patienten mit residualer CTEPH ( $p = 0,05$ ). Auch der Unterschied der  $SpO_2_{max}$  war signifikant. Mit  $94,3 \pm 4,4$  % bei Normalisierung lag diese 3,5 Prozentpunkte über der  $SpO_2_{max}$  von  $90,8 \pm 4,1$  % bei residualer CTEPH ( $p = 0,05$ ).  $\Delta SpO_2$  unterschied sich zwischen den Vergleichsgruppen nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant war der Unterschied zwischen beiden Kollektiven bei der  $HR_{Ruhe}$ . Die  $HR_{max}$  zeigte zwischen den beiden Kollektiven mit  $101,6 \pm 14,2$  bpm gegenüber  $111,5 \pm 17,6$  bpm zwar einen deutlichen Unterschied, dieser war jedoch nicht signifikant. Ferner war der Unterschied von  $\Delta HR$  zwischen beiden Kollektiven nicht signifikant. Signifikant war hingegen der Unterschied bei der HRR und

$\Delta$ Borg. Patienten mit Normalisierung beanspruchten  $24,3 \pm 11,5$  % der HRR, während die HRR bei Patienten mit residualer CTEPH  $39,1 \pm 17,3$  % betrug ( $p = 0,04$ ).  $\Delta$ Borg war mit  $1,7 \pm 1,9$  bei den Patienten mit Normalisierung signifikant geringer als bei residualer CTEPH mit  $3,9 \pm 2,4$  ( $p = 0,02$ ).

**Tabelle 19: Werte im Sechs-Minuten-Gehtest ein Jahr nach PEA**

	Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik	Residuale CTEPH	p-Wert*
<b>6MWD (m)</b>	487,6 $\pm$ 72,1	432 $\pm$ 148,9	0,26
<b>SpO<sub>2</sub> Ruhe (%)</b>	97 $\pm$ 1,9	94,8 $\pm$ 3,1	0,05
<b>SpO<sub>2</sub> max (%)</b>	94,3 $\pm$ 4,4	90,8 $\pm$ 4,1	0,05
<b><math>\Delta</math>SpO<sub>2</sub> (Prozentpunkte)</b>	-2,7 $\pm$ 3,8	-3,9 $\pm$ 4,4	0,47
<b>HR Ruhe (bpm)</b>	83,9 $\pm$ 15,1	83,2 $\pm$ 13,9	0,9
<b>HR max (bpm)</b>	101,6 $\pm$ 14,2	111,5 $\pm$ 17,6	0,2
<b><math>\Delta</math>HR (bpm)</b>	17,8 $\pm$ 6,3	28,3 $\pm$ 14,4	0,06
<b>HRR (%)</b>	24,3 $\pm$ 11,5	39,1 $\pm$ 17,3	0,04
<b><math>\Delta</math>Borg</b>	1,7 $\pm$ 1,9	3,9 $\pm$ 2,4	0,02
<b>Sauerstoffapplikation (n, %)</b>	1 (6,3)	2 (9,5)	

Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \* Signifikanz (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest, SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve)

Tabelle 20 zeigt die spiroergometrischen Parameter beider Patientengruppen sowie die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen den Werten. Beim Vergleich der Patienten mit Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik und derjenigen mit einer residualen CTEPH traten in der Spiroergometrie keine signifikanten jedoch tendenzielle Unterschiede auf. Ein prägnanter Unterschied zeigte sich bei der  $V_D/V_{T \text{ Peak}}$ . Bei Patienten mit normalisierter pulmonaler Hämodynamik ein Jahr nach PEA war die  $V_D/V_{T \text{ Peak}}$   $27,7 \pm 6,1$  %, bei der Gruppe mit residualer CTEPH lag dieser Wert bei  $41,2 \pm 12,1$  %. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,13$ ). Beim  $V_{D \text{ Ruhe}}$  zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied. Bei residualer CTEPH war das  $V_{D \text{ Ruhe}}$  auf  $0,37 \pm 0,09$  l erhöht, während Patienten mit einer Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik nur ein  $V_{D \text{ Ruhe}}$  von  $0,22 \pm 0,07$  l hatten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,09$ ).

**Tabelle 20: Werte in der Spiroergometrie ein Jahr nach PEA**

	<b>Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik</b>	<b>Residuale CTEPH</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>VO<sub>2</sub> Peak (ml/min/kg)</b>	15,2 ± 4,5	13,3 ± 3,9	0,36
<b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> Ruhe (%)</b>	30,3 ± 5,1	35,3 ± 6,4	0,35
<b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> Peak (%)</b>	27,7 ± 6,1	41,2 ± 12,1	0,13
<b>V<sub>D</sub> Ruhe (l)</b>	0,22 ± 0,07	0,37 ± 0,09	0,09
<b>V<sub>D</sub> Peak (l)</b>	0,63 ± 0,1	0,78 ± 0,26	0,39
<b>SpO<sub>2</sub> Ruhe (%)</b>	95,1 ± 1,3	93,7 ± 1,8	0,10
<b>SpO<sub>2</sub> Peak (%)</b>	89,1 ± 7,3	89,6 ± 4,6	0,86
<b>Δ SpO<sub>2</sub> (%)</b>	-5,2 ± 5,4	- 3,6 ± 3,3	0,69
<b>HR Ruhe (bpm)</b>	76,1 ± 12,4	69,9 ± 11,7	0,15
<b>HR max (bpm)</b>	125,3 ± 22,4	116,6 ± 19,9	0,25
<b>ΔHR (bpm)</b>	49,2 ± 19,3	46,7 ± 19,9	0,72
<b>HRR (%)</b>	55,1 ± 21,1	54,3 ± 21,8	0,92

Mittelwert ± Standardabweichung, \* Signifikanz. (VO<sub>2</sub>: Sauerstoffaufnahme, V<sub>D</sub>: Totraumvolumen, V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>: Totraumvolumen/ Tidalvolumen-Relation, SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve)

Die Parameter beider Kollektive in der Lungenfunktionstestung und die statistische Signifikanz des Unterschieds der Werte sind in Tabelle 21 aufgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven ergaben sich bei der FEV1 und der FEV1/FVC. Die postoperative FEV1 war bei residueller CTEPH mit 83,9 ± 10,6 %/Soll gegenüber 93,9 ± 12,8 %/Soll bei Normalisierung signifikant geringer (p = 0,02). Ebenso lag die FEV1/FVC bei residueller CTEPH mit 86,7 ± 9,2 %/Soll signifikant unter dem Wert von 95,8 ± 13,9 %/Soll bei Patienten mit Normalisierung der hämodynamischen Werte (p = 0,03). Bei den Parametern TLC und VC traten nur nicht signifikante Unterschiede auf.

**Tabelle 21: Werte der Lungenfunktionstestung ein Jahr nach PEA**

	<b>Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik</b>	<b>Residuale CTEPH</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>FEV1 (%/Soll)</b>	93,9 ± 12,8	83,9 ± 10,6	0,02
<b>FEV1/FVC (%/Soll)</b>	95,8 ± 13,9	86,7 ± 9,2	0,03
<b>TLC (%/Soll)</b>	104,2 ± 15,2	105,2 ± 18,3	0,87
<b>VC (%/Soll)</b>	96,8 ± 14	92,1 ± 11,6	0,3

Mittelwert ± Standardabweichung, \* Signifikanz (FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität, FEV1/FVC: relative Einsekundenkapazität, TLC: Totalkapazität, VC: Vitalkapazität)

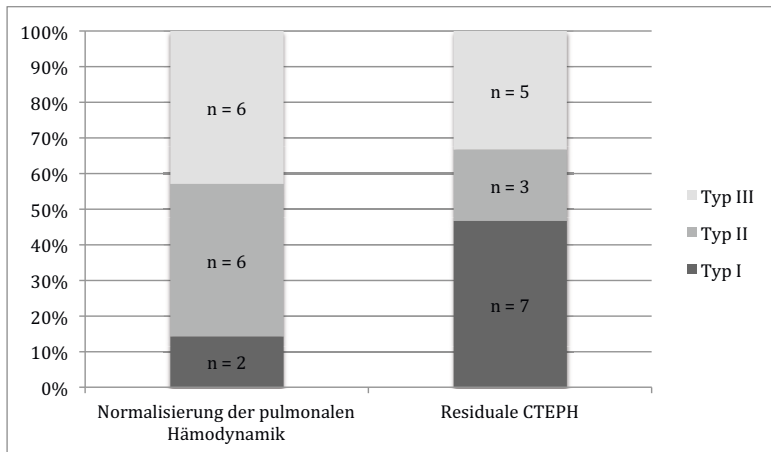
Tabelle 22 stellt die echokardiographischen Parameter der beiden Kollektive und die statistische Signifikanz des Unterschieds dar. Die in der Echokardiographie erhobenen Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen.

**Tabelle 22: Werte der Echokardiographie ein Jahr nach PEA**

	Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik	Residuale CTEPH	p-Wert*
<b>PASP (mmHg)</b>	50,6 ± 29,2	59,5 ± 21,9	0,5
<b>TAPSE (mm)</b>	18,3 ± 2,7	16,7 ± 3,6	0,2

Mittelwert ± Standardabweichung, \* Signifikanz (PASP: systolischer pulmonal-arterieller Druck, TAPSE: tricuspid anular plane systolic excursion)

Die Verteilung beider Kollektive auf die Typen I bis III der Jamieson-Klassifikation wird in Abbildung 7 dargestellt. Der Unterschied, der sich zwischen den beiden Verteilungen zeigte, war nicht signifikant ( $p = 0,15$ ). Das gewonnene Gewebe der Patienten mit Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik wurde zu 14,2 % Typ I, zu 42,9 % Typ II und ebenfalls zu 42,9 % Typ III der Klassifikation zugeordnet. Bei residualer CTEPH trat Typ I mit 46,7 % am häufigsten auf. Das Gewebe von 20 % der Patienten wurde Typ II zugeordnet sowie von 33,3 % der Patienten dem Typ III.



**Abbildung 7: Prozentuale Verteilung nach der Jamieson-Klassifikation**

Tabelle 23 stellt den Wert des NT-proBNP der beiden Kollektive dar sowie die statistische Signifikanz des Unterschieds der beiden Werte. Der Wert des NT-proBNP von 389,0 [95 – 703] pg/ml bei residualer CTEPH unterschied sich zwar deutlich von den 175,0 [56 - 259] pg/ml bei Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik, der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ( $p = 0,18$ ).

**Tabelle 23: Laborwerte des NT-proBNP ein Jahr nach PEA**

	Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik	Residuale CTEPH	p-Wert*
NT-proBNP (pg/ml)	175,0 [56 - 259]	389,0 [95 – 703]	0,18

Median und Interquartilenrang, \* Signifikanz (NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid)

### 4.3 Die belastungsabhängige Hypoxämie

Insgesamt konnte bei 12 (32,4 %) der 37 Patienten eine EID präoperativ im 6MWT festgestellt werden. Bei 25 Patienten (67,6 %) trat keine EID auf. Die Basisparameter beider Gruppen wurden miteinander verglichen.

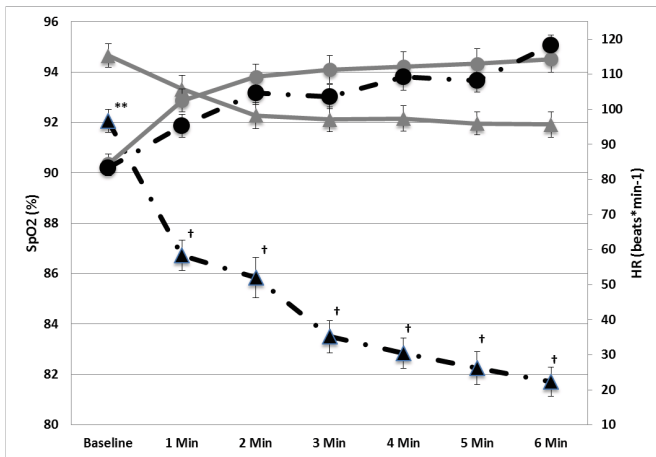
Tabelle 24 zeigt die Werte im 6MWT der beiden Vergleichsgruppen und die statistische Signifikanz des Unterschieds dieser Werte. Beim Patientenkollektiv mit EID fiel die  $SpO_2$  von  $92 \pm 2,2$  % in Ruhe auf eine  $SpO_{2 \max}$  von  $81,9 \pm 4,4$  % am Ende des 6MWT. Beide Werte unterschieden sich signifikant von den Werten der Patienten ohne EID, bei denen die  $SpO_{2 \text{ Ruhe}}$   $94,8 \pm 2,1$  % betrug ( $p = 0,002$ ) und nur auf eine  $SpO_{2 \max}$  von  $92,1 \pm 2,3$  % fiel ( $p = 0,001$ ). Daraus ergab sich auch ein signifikanter Unterschied für  $\Delta SpO_2$  von  $-10 \pm 1,1$  Prozentpunkten bei Patienten mit EID gegenüber  $-2,7 \pm 0,4$  % ohne EID ( $p = 0,02$ ). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit EID die  $SpO_2$  im 6MWT bereits ab der ersten Minute kontinuierlich und rapide abfiel (vgl. Abb. 8). Die Angaben der Patienten im Borg-Dyspnoe-Score während des 6MWT unterschieden sich nicht signifikant.  $\Delta Borg$  betrug bei Patienten mit EID  $4,7 \pm 0,7$  gegenüber  $4,3 \pm 0,5$  bei Patienten ohne EID. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied bei Minute drei des 6MWT. Zu diesem Zeitpunkt war die Angabe im Borg-Dyspnoe-Score der Patienten mit EID signifikant höher als bei Patienten ohne EID ( $p = 0,02$ ; vgl. Abb.9). Der Wert von  $Borg_{\max}$  bei EID war tendenziell höher als bei Patienten ohne EID, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Patienten mit Auftreten der EID zeigten darüber hinaus eine nicht signifikant längere 6MWD als

Patienten ohne EID. Bei den Parametern  $HR_{Ruhe}$ ,  $HR_{max}$ ,  $\Delta HR$  sowie HRR zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen (vgl. Abb. 8). Auch die prozentuale Anzahl der Patienten, die während des 6MWT eine Sauerstoffapplikation brauchten unterschied sich nicht signifikant.

**Tabelle 24: Werte im Sechs-Minuten-Gehtest vor PEA**

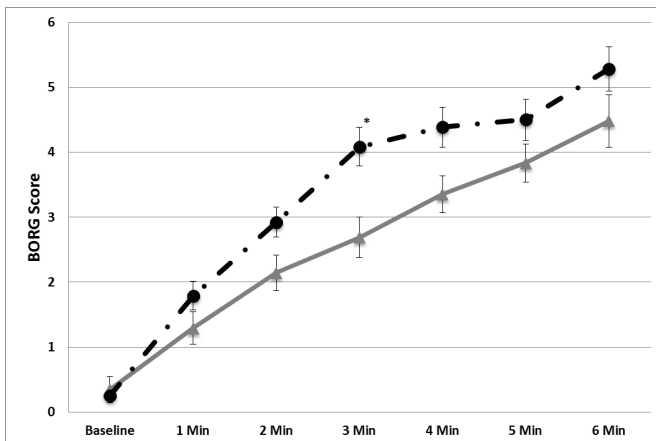
	<b>EID</b>	<b>Ohne EID</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Anzahl (n)</b>	12	25	
<b>6MWD (m)</b>	448,9 ± 206,8	383,6 ± 109,5	0,22
<b>SpO<sub>2</sub> Ruhe (%)</b>	92,0 ± 2,2	94,8 ± 2,1	0,002
<b>SpO<sub>2</sub> max (%)</b>	81,9 ± 4,4	92,1 ± 2,3	0,001
<b>ΔSpO<sub>2</sub> (%)</b>	- 10 ± 1,1	- 2,7 ± 0,4	0,02
<b>HR<sub>Ruhe</sub> (bpm)</b>	83,5 ± 16,4	84 ± 13,7	0,9
<b>HR<sub>max</sub> (bpm)</b>	120,6 ± 20,7	115,5 ± 18,1	0,45
<b>ΔHR (bpm)</b>	30,5 ± 5,1	30,4 ± 2,4	0,82
<b>HRR (%)</b>	49,5 ± 8,1	42,5 ± 4	0,53
<b>ΔBorg</b>	4,7 ± 0,7	4,3 ± 0,5	0,52
<b>Sauerstoffapplikation (n, %)</b>	4 (33,3)	5 (20)	0,38

Mittelwert ± Standardabweichung, \* Signifikanz (EID: belastungsabhängige Hypoxämie, 6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest, SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve)



**Abbildung 8: HR und SpO<sub>2</sub> während des 6MWT der Patientengruppe mit EID gegenüber der Patientengruppe ohne Auftreten der EID [165]**

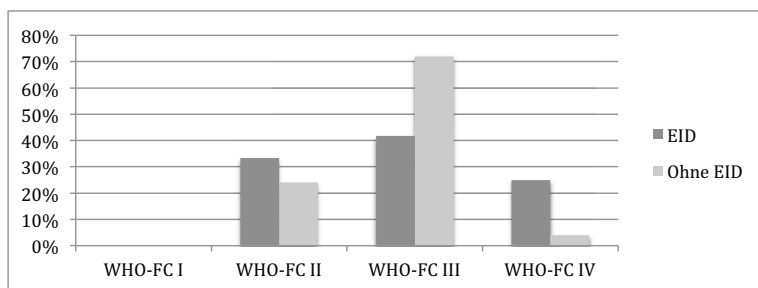
(Mittelwert ± Standardabweichung. \*\*p = 0.002, †p < 0.001. schwarze Linie = EID; graue Linie = keine EID; ▲ = SpO<sub>2</sub>; ● = HR; SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, EID: belastungsabhängige Hypoxämie)



**Abbildung 9: Borg-Dyspnoe-Score während des 6MWT der Patientengruppe mit EID gegenüber der Patientengruppe ohne Auftreten der EID [165]**

Mittelwert ± Standardabweichung. \*p = 0.02. schwarze Linie = EID; graue Linie = keine EID; EID: belastungsabhängige Hypoxämie)

In Abbildung 10 wird die prozentuale Verteilung beider Kollektive auf die WHO-FC dargestellt. Von den Patienten mit EID waren 0 % in WHO-FC I, 33,3 % in WHO-FC II, 41,7 % in WHO-FC III und 25 % in WHO-FC IV. Patienten ohne EID wurden ebenfalls zu 0 % der WHO-FC I, zu 24 % der WHO-FC II, zu 72 % der WHO-FC III und zu 4 % der WHO-FC IV zugeteilt. Der Unterschied der Verteilung auf die Funktionsklassen beider Gruppen zeigte sich im Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant ( $p = 0,09$ ).



**Abbildung 10: Prozentuale Verteilung auf die WHO-FC vor PEA**

(WHO-FC = Funktionsklasse nach WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, WHO: Weltgesundheitsorganisation, EID: belastungsabhängige Hypoxämie)

Tabelle 25 zeigt sowohl die Werte beider Gruppen im RHK als auch die statistische Signifikanz des Unterschieds der jeweiligen Werte. Das Ergebnis zeigt, dass es präoperativ in der pulmonalen Hämodynamik keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne EID gab.

**Tabelle 25: Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung vor PEA**

	EID	Ohne EID	p-Wert*
<b>mPAP (mmHg)</b>	43,8 ± 8,2	42,9 ± 9,0	0,77
<b>RAP (mmHg)</b>	4,1 ± 2,7	6,6 ± 4,4	0,8
<b>PVR (dyn*sek*cm<sup>-5</sup>)</b>	640,1 ± 231	587,4 ± 230,5	0,53
<b>CI (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	2,5 ± 0,6	2,4 ± 0,5	0,7
<b>PAWP (mmHg)</b>	9,3 ± 2,8	9,7 ± 5,4	0,8

Mittelwert ± Standardabweichung. \* Signifikanz. (EID: belastungsabhängige Hypoxämie, mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)



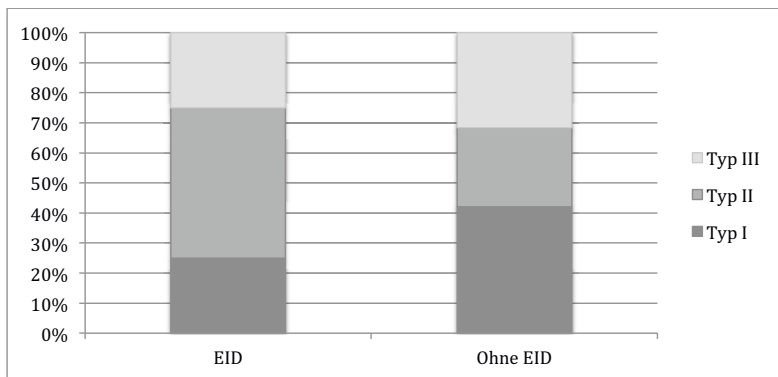
Die spiroergometrischen Werte beider Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant (Tab. 26).

**Tabelle 26: Werte in der Spiroergometrie vor PEA**

	EID	Ohne EID	p-Wert*
<b>VO<sub>2</sub> Peak (ml/min/kg)</b>	13,1 ± 1,3	12,1 ± 0,6	0,65
<b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> Ruhe</b>	33,0 ± 7,3	36,0 ± 8	0,48
<b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> Peak</b>	39,0 ± 12	40,0 ± 7,3	0,78
<b>V<sub>D</sub> Ruhe (l)</b>	0,41 ± 0,22	0,34 ± 0,14	0,4
<b>V<sub>D</sub> Peak (l)</b>	0,67 ± 0,33	0,65 ± 0,23	0,9

Mittelwert ± Standardabweichung, \* Signifikanz. (EID: belastungsabhängige Hypoxämie, VO<sub>2</sub>: Sauerstoffaufnahme, VD: Totraumvolumen, VD/VT: Totraumvolumen/ Tidalvolumen-Relation, SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve)

Die Verteilung beider Kollektive innerhalb der Jamieson-Klassifikation wird in Abbildung 11 dargestellt. Das gewonnene Material der Patienten mit EID wurde zu 25 % Typ I, zu 50 % Typ II und zu 25 % Typ III, das Material der Patienten ohne EID zu 32 % Typ I, zu 26 % Typ II und zu 42 % Typ III zugeordnet. Der Unterschied dieser beiden Verteilungen war statistisch nicht signifikant (p = 0,72).



**Abbildung 11: Prozentuale Verteilung auf die WHO-FC vor PEA**

(WHO-FC = Funktionsklasse nach WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, WHO: Weltgesundheitsorganisation, EID: belastungsabhängig Hypoxämie)

Die Werte des NT-proBNP beider Vergleichsgruppen sowie das Signifikanzniveau des Unterschieds dieser Werte werden in Tabelle 27 dargestellt. Bei Auftreten einer EID war NT-proBNP mit 414,0 pg/ml (IQR: 1260,2) geringer als bei Patienten ohne EID mit 836 pg/ml (IQR: 1521). Statistisch war der Unterschied jedoch nicht signifikant.

**Tabelle 27: Laborwert des NT-proBNP vor PEA**

	<b>EID</b>	<b>Ohne EID</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	414,0 [1260,2]	836,7 [1521]	0,18

Mittelwert und Interquartilenrang, \* Signifikanz. (EID: belastungsabhängige Hypoxämie, NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid)

Die echokardiographischen Parameter der beiden Gruppen sind in Tabelle 28 aufgeführt. Es zeigten sich in der Echokardiographie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der Vergleichsgruppen.

**Tabelle 28: Werte der Echokardiographie vor PEA**

	<b>EID</b>	<b>Ohne EID</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>PASP (mmHg)</b>	77,2 ± 30,7	66,2 ± 21,7	0,24
<b>TAPSE (mm)</b>	16,6 ± 4,3	17,4 ± 4,3	0,63

Mittelwert ± Standardabweichung, \* Signifikanz (EID: belastungsabhängige Hypoxämie, PASP: systolischer pulmonal-arterieller Druck, TAPSE: tricuspid anular plane systolic excursion)

Tabelle 29 zeigt die Parameter der Lungenfunktion beider Gruppen sowie die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen den Werten beider Gruppen. In der Lungenfunktion zeigten sich anhand der erhobenen Werte keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 29: Werte der Lungenfunktionstestung vor PEA**

	<b>EID</b>	<b>Ohne EID</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>FEV1 (%/Soll)</b>	83,6 ± 11,9	90,9 ± 14,1	0,15
<b>FEV1/FVC (%/Soll)</b>	98,6 ± 10,2	94,8 ± 10,3	0,31
<b>TLC (%/Soll)</b>	94,8 ± 16,3	100,8 ± 12,1	0,24
<b>VC (%/Soll)</b>	85,8 ± 10,3	94,1 ± 14,4	0,1

Mittelwert ± Standardabweichung, \* Signifikanz (EID: belastungsabhängige Hypoxämie, FEV1: Expiratorische Einsekundenkapazität, FEV1/FVC: relative Einsekundenkapazität, TLC: Totalkapazität, VC: Vitalkapazität)

## 4.4 Klinische Relevanz einer belastungsabhängigen Hypoxämie während des 6MWT

### 4.4.1 Assoziationen von $\Delta\text{SpO}_2$ des präoperativen 6MWT mit den hämodynamischen Parametern vor und nach PEA

Es konnten keine signifikanten Assoziation von  $\Delta\text{SpO}_2$  im präoperativen 6MWT mit den präoperativen hämodynamischen Parametern festgestellt werden (Tab. 30).

**Tabelle 30: Assoziationen von  $\Delta\text{SpO}_2$  des präoperativen 6MWT mit den präoperativen hämodynamischen Parametern**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
mPAP	0,06	0,72
PAWP	0,04	0,82
PVR	0,14	0,44
CI	0,07	0,67

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)

Für die postoperativen Parameter der pulmonalen Hämodynamik ein Jahr nach der PEA konnten keine signifikanten Assoziationen mit  $\Delta\text{SpO}_2$  im präoperativen 6MWT festgestellt werden (Tab. 31).

**Tabelle 31: Assoziationen des präoperativen  $\Delta\text{SpO}_2$  mit den postoperativen hämodynamischen Parametern ein Jahr nach PEA**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
mPAP	0,02	0,9
PAWP	0,1	0,58
PVR	0,08	0,62
CI	0,15	0,38

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)

## 4.4.2 Assoziation von $\Delta\text{SpO}_2$ des präoperativen 6MWT mit der $\text{VO}_2 \text{ Peak}$

Es ließen sich keine signifikanten Assoziationen zwischen  $\Delta\text{SpO}_2$  im präoperativen 6MWT und den Werten der  $\text{VO}_2 \text{ Peak}$  aus der Spiroergometrie sowohl vor PEA als auch ein Jahr nach PEA darstellen (Tab.32).

**Tabelle 32: Assoziationen des präoperativen  $\Delta\text{SpO}_2$  mit der  $\text{VO}_2 \text{ Peak}$  der Spiroergometrie**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
$\text{VO}_2 \text{ Peak}$ vor PEA	0,17	0,34
$\text{VO}_2 \text{ Peak}$ ein Jahr nach PEA	0,26	0,29

\* Signifikanzniveau der Korrelation. ( $\text{VO}_2$ : Sauerstoffaufnahme)

## 4.4.3 Assoziationen von $\Delta\text{SpO}_2$ im präoperativen 6MWT mit der 6MWD

Es zeigt sich keine signifikanten Assoziationen von  $\Delta\text{SpO}_2$  mit der 6MWD vor PEA und ein Jahr nach PEA (Tab. 33).

**Tabelle 33: Assoziationen von  $\Delta\text{SpO}_2$  vor PEA mit der 6MWD vor und nach PEA**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
6MWD vor PEA	0,21	0,21
6MWD ein Jahr nach PEA	0,22	0,26

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest)

## 4.5 Klinische Relevanz der chronotropen Reaktion im 6MWT

### 4.5.1 Assoziationen der $\Delta\text{HR}$ des präoperativen 6MWT

#### 4.5.1.1 Assoziation der $\Delta\text{HR}$ des präoperativen 6MWT mit den hämodynamischen Parametern

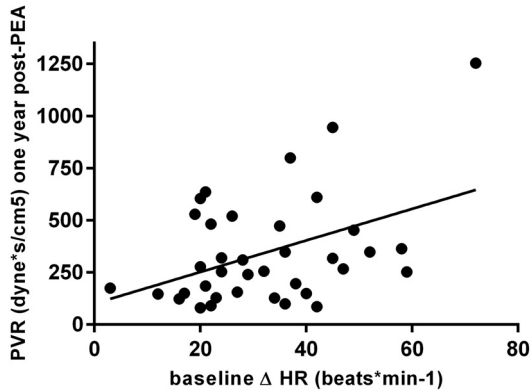
Die Assoziationen zwischen der  $\Delta\text{HR}$  des präoperativen 6MWT und den hämodynamischen Parametern ein Jahr postoperativ und deren Signifikanzniveau werden in Tabelle 34 dargestellt. Die  $\Delta\text{HR}$  war positiv und signifikant mit dem postoperativen PVR ein Jahr nach der PEA assoziiert (vgl. Abb. 12). Die Tendenz einer positiven Assoziation, jedoch statistisch nicht signifikant, zeigte sich zwischen der  $\Delta\text{HR}$  des präoperativen 6MWT und dem mPAP ein Jahr nach PEA

(vgl. Abb. 13). Die übrigen Parameter der pulmonalen Hämodynamik ein Jahr nach PEA zeigten keine signifikanten Assoziationen mit der  $\Delta$ HR.

**Tabelle 34: Assoziationen der  $\Delta$ HR präoperativ mit den hämodynamischen Parametern ein Jahr nach PEA**

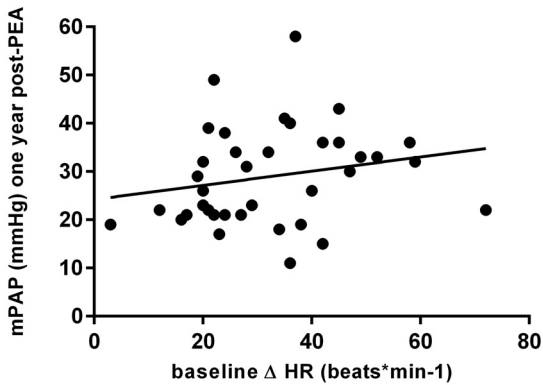
	<b>Korrelationskoeffizient (r)</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>mPAP</b>	0,21	0,23
<b>PAWP</b>	0,12	0,52
<b>PVR</b>	0,43	0,01
<b>CI</b>	0,004	0,98

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)



**Abbildung 12: Assoziation der  $\Delta$ HR präoperativ mit dem PVR ein Jahr nach PEA**

Ein hoher Wert für die  $\Delta$ HR im präoperativen 6MWT war signifikant mit einem höheren PVR ein Jahr nach der PEA assoziiert ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,01$ ). (HR: Herzfrequenz, mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck)



**Abbildung 13: Assoziation der  $\Delta$ HR präoperativ mit dem mPAP ein Jahr nach PEA**

Es zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz einer Assoziation hoher Werte der  $\Delta$ HR im präoperativen 6MWT mit dem mPAP ein Jahr nach der PEA ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,23$ ). (PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, HR: Herzfrequenz)

Tabelle 35 stellt die Assoziationen der  $\Delta$ HR im präoperativen 6MWT mit den präoperativ ermittelten hämodynamischen Parametern dar. Es ergaben sich Tendenzen, jedoch keine signifikanten Assoziationen zwischen der  $\Delta$ HR und dem präoperativen mPAP sowie dem präoperativen PVR. Für die übrigen gemessenen Parameter ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Assoziationen mit der  $\Delta$ HR.

**Tabelle 35: Assoziationen der  $\Delta$ HR vor PEA mit den hämodynamischen Parametern vor PEA**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
<b>mPAP</b>	0,31	0,064
<b>PAWP</b>	0,09	0,59
<b>PVR</b>	0,31	0,07
<b>CI</b>	0,04	0,8

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)

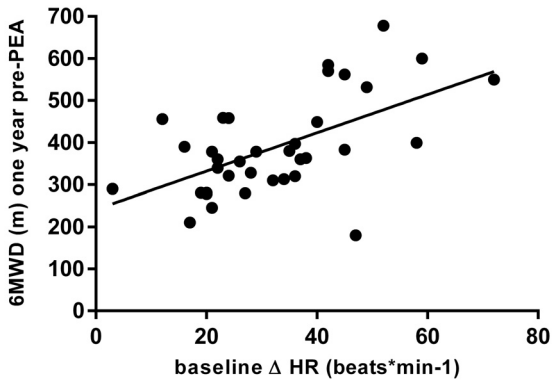
#### 4.5.1.2 Assoziation der $\Delta$ HR des präoperativen 6MWT mit der 6MWD

Tabelle 36 zeigt die Assoziationen der  $\Delta$ HR vor PEA mit der 6MWD des 6MWT vor und nach PEA. Die  $\Delta$ HR im präoperativen 6MWT ist positiv mit der postoperativen 6MWD ein Jahr nach PEA assoziiert (vgl. Abb. 14). Eine ebenfalls signifikante Assoziation zeigte sich zwischen der  $\Delta$ HR und der präoperativen 6MWD (vgl. Abb. 15).

**Tabelle 36: Assoziationen der  $\Delta$ HR vor PEA mit der 6MWD vor und nach PEA**

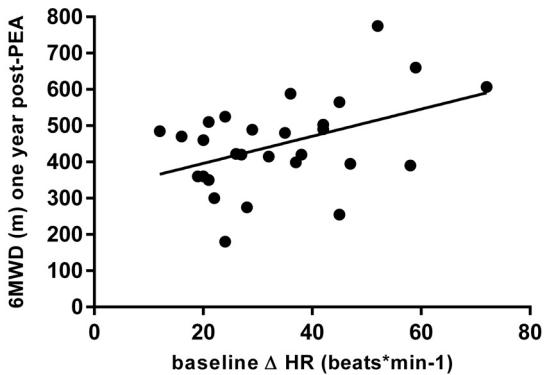
	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
<b>6MWD ein Jahr nach PEA</b>	0,44	0,02
<b>6MWD vor PEA</b>	0,57	0,0001

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest)



**Abbildung 14: Assoziationen der präoperativen  $\Delta$ HR des 6MWT mit der präoperativen 6MWD**

Ein hoher präoperativer Wert für  $\Delta$ HR war mit einer längeren 6MWD im präoperativen 6MWT assoziiert ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,0001$ ). (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest, HR: Herzfrequenz)



**Abbildung 15: Assoziationen der  $\Delta$ HR des präoperativen 6MWT mit der postoperativen 6MWD**

Ein hoher präoperativer Wert für  $\Delta$ HR war mit einer längeren 6MWD ein Jahr nach PEA assoziiert ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,02$ ). (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest, HR: Herzfrequenz)



### 4.5.1.3 Assoziation der $\Delta$ HRR des präoperativen im 6MWT mit der $VO_2$ Peak

Es zeigte sich eine signifikante Assoziation der  $\Delta$ HRR im präoperativen 6MWT mit der präoperativen  $VO_2$  Peak. Eine nicht signifikante Assoziation ergab sich zwischen der  $\Delta$ HRR und der postoperativen  $VO_2$  Peak. (Tab. 37).

**Tabelle 37: Assoziationen der  $\Delta$ HRR vor PEA mit der  $VO_2$  Peak vor und ein Jahr nach PEA**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
$VO_2$ Peak ein Jahr nach PEA	0,33	0,2
$VO_2$ Peak vor PEA	0,36	0,04

\* Signifikanzniveau der Korrelation. ( $VO_2$ : Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie)

## 4.5.2 Assoziationen der HRR des präoperativen 6MWT

### 4.5.2.1 Assoziation der HRR im präoperativen 6MWT mit den hämodynamischen Parametern

Die Korrelation der HRR im präoperativen 6MWT und den hämodynamischen Parametern des RHK ein Jahr nach PEA sowie deren Signifikanzniveau werden in Tabelle 38 dargestellt. Die Tendenz einer Assoziation, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,07$ ) trat zwischen der HRR vor PEA und dem mPAP ein Jahr nach PEA auf. Die übrigen Parameter zeigten ebenfalls keine signifikanten Assoziationen mit der HRR.

**Tabelle 38: Assoziation der HRR vor PEA mit den Parametern des RHK ein Jahr nach PEA**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
mPAP	0,3	0,07
PAWP	0,1	0,58
PVR	0,27	0,115
CI	0,034	0,85

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)

Die Korrelation zwischen der präoperativen HRR im 6MWT und den präoperativen hämodynamischen Parametern des RHK werden in Tabelle 39 dargestellt. Es zeigten sich keine Assoziationen der HRR vor PEA sowohl mit dem

mPAP als auch mit dem PVR. Alle übrigen Parameter waren ebenfalls nicht signifikant mit der HRR assoziiert.

**Tabelle 39: Assoziation der HRR vor PEA mit den Parametern des RHK vor PEA**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
<b>mPAP</b>	0,3	0,08
<b>PAWP</b>	0,07	0,69
<b>PVR</b>	0,26	0,13
<b>CI</b>	0,09	0,62

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck)

#### 4.5.2.2 Assoziation der HRR des präoperativen 6MWT mit der 6MWD

Eine signifikante Assoziation konnte zwischen der HRR im präoperativen 6MWT und der präoperativen 6MWD festgestellt werden. Zur postoperativen 6MWD konnte dagegen keine signifikante Assoziation der präoperativen HRR festgestellt werden (Tab. 40).

**Tabelle 40: Assoziation der HRR vor PEA mit der 6MWD vor und nach PEA**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
<b>6MWD ein Jahr nach PEA</b>	0,36	0,061
<b>6MWD vor PEA</b>	0,52	0,001

\* Signifikanzniveau der Korrelation. (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest)

#### 4.5.2.3 Assoziationen der HRR des präoperativen 6MWT

##### mit der $VO_2$ Peak

Eine signifikante Assoziation zeigte sich zwischen der HRR vor PEA und der präoperativen  $VO_2$  Peak in der Spiroergometrie. Es stellten sich jedoch keine signifikante Assoziation zwischen der HRR vor PEA und  $VO_2$  Peak ein Jahr nach PEA dar (Tab. 41).

**Tabelle 41: Korrelation der HRR vor PEA mit der  $VO_2$  Peak vor und nach PEA**

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert*
<b><math>VO_2</math> Peak ein Jahr nach PEA</b>	0,28	0,28
<b><math>VO_2</math> Peak vor PEA</b>	0,39	0,035

\* Signifikanzniveau der Korrelation. ( $VO_2$ : Sauerstoffaufnahme)

## 4.6 Prädiktiver Wert der Basisparameter

Die Tabelle 42 zeigt die Ergebnisse der univariaten wie auch der multivariaten logistischen Regressionsanalyse. Dabei bildet die Hazard Ratio die Vorhersagewahrscheinlichkeiten der jeweiligen Basisparameter in Bezug auf die abhängige Variable, die residuale CTEPH, ab.

In der univariaten Regressionsanalyse zeigten sich von den Parametern des präoperativen 6MWT nur die  $\Delta$ HRR und die HRR signifikant mit einer residualen CTEPH assoziiert. Nicht signifikant waren im univariaten Modell die  $\Delta$ SpO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> Ruhe, SpO<sub>2</sub> max, HR Ruhe, HR max des 6MWT sowie die 6MWD. Darüber hinaus stellte sich die Jamieson-Klassifikation im univariaten Modell als ein signifikanter Vorhersagewert der residualen CTEPH ein Jahr nach PEA heraus. Ferner ließen sich im univariaten Modell keine signifikanten Assoziationen zwischen den Parametern des RHK, der Spiroergometrie, der Echokardiographie und dem NT-proBNP sowie der Einteilung in die WHO-FC mit einer residualen CTEPH nach PEA feststellen.

Die multivariate Regressionsanalyse identifizierte die HRR und die Jamieson-Klassifikation als unabhängige Prädiktoren der residualen CTEPH ein Jahr nach PEA. Sowohl die  $\Delta$ HRR und die weiteren Parameter des 6MWT als auch alle anderen Parameter aus dem RHK, der Spiroergometrie, der Echokardiographie sowie die Einteilung in die WHO-FC und der Laborwert des NT-proBNP waren in der multivariaten Regressionsanalyse nicht mit der residualen CTEPH nach PEA assoziiert.

**Tabelle 42: Basiswerte vor PEA als Prädiktoren einer residualen CTEPH ein Jahr nach PEA**

	Univariantes Modell		Multivariantes Modell†	
	Hazard Ratio $\Omega$	p-Wert*	Hazard Ratio $\Omega$	p-Wert*
<b>Sechs-Minuten-Gehtest</b>				
<b>6MWD</b>	1,0 [0,99 - 1,01]	0,44	-	-
<b>SpO<sub>2</sub> Ruhe</b>	1,25 [0,94 - 1,67]	0,11	-	-
<b>SpO<sub>2</sub> max</b>	0,96 [0,85 - 1,08]	0,46	-	-
<b><math>\Delta</math> SpO<sub>2</sub></b>	1,0 [0,86 - 1,16]	0,96	-	-
<b>HR Ruhe</b>	1,0 [0,94 - 1,03]	0,6	-	-
<b>HR max</b>	1,03 [0,99 - 1,07]	0,2	-	-
<b><math>\Delta</math>HR</b>	1,11 [1,03 - 1,19]	0,009	-	-
<b>HRR</b>	1,06 [1,02 - 1,1]	0,01	1,06 [0,99 - 1,14]	0,08
<b>Rechtsherzkatheter</b>				
<b>mPAP</b>	1,07 [0,98 - 1,16]	0,13	-	-
<b>RAP</b>	1,01 [0,83 - 1,21]	0,96	-	-
<b>PVR</b>	1 [1 - 1,01]	0,195	-	-
<b>CI</b>	1,1 [0,3 - 4]	0,89	-	-
<b>PAWP</b>	1,03 [0,89 - 1,19]	0,69	-	-
<b>Echokardiographie</b>				
<b>TAPSE</b>	0,9 [0,77 - 1,06]	0,2	-	-
<b>PASP</b>	1,03 [1 - 1,07]	0,06	-	-
<b>Spiroergometrie</b>				
<b>VO<sub>2</sub> Peak</b>	0,95 [0,78 - 1,17]	0,63	-	-
<b>SpO<sub>2</sub> Ruhe</b>	1,81 [0,86 - 3,76]	0,12	-	-
<b>SpO<sub>2</sub> Peak</b>	1,02 [0,86 - 1,2]	0,84	-	-
<b><math>\Delta</math> SpO<sub>2</sub></b>	1,05 [0,86 - 1,27]	0,66	-	-
<b>HR Ruhe</b>	0,96 [0,9 - 1,02]	0,16	-	-
<b>HR Peak</b>	0,98 [0,95 - 1,01]	0,25	-	-
<b><math>\Delta</math>HR</b>	0,99 [0,96 - 1,03]	0,71	-	-
<b>HRR</b>	1,0 [0,97 - 1,03]	0,91	-	-
<b>Andere</b>				
<b>NT-proBNP</b>	1,0 [0,99 - 1,01]	0,97	-	-
<b>WHO-FC</b>		0,39	-	-
<b>Jamieson-Klassifikation</b>				
<b>I</b>	Referenz		Referenz	
<b>II</b>	4,2 [0,6 - 30,1]	0,15	8,9 [0,7 - 116,4]	0,01
<b>III</b>	0,6 [0,1 - 3,7]	0,58	0,2 [0,01 - 3,1]	0,25

$\Omega$  95% Konfidenzintervall, \* Signifikanzniveau, † Multiple Regressionsanalyse mit einer schrittweisen Rückwärtselimination in die alle Variablen mit einem  $p \leq 0,15$  im univariaten Modell eingesetzt wurden. (6MWD: Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest, SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, HR: Herzfrequenz, HRR: prozentuale Herzfrequenzreserve, mPAP: pulmonal-arterieller Mitteldruck, RAP: rechtsatrialer Druck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand, CI: Herzindex, PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, PASP: systolischer pulmonal-arterieller Druck, TAPSE: tricuspid anular plane systolic excursion, VO<sub>2</sub>: Sauerstoffaufnahme, NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, WHO-FC = Funktionsklasse nach WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, WHO: Weltgesundheitsorganisation)

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit konnte erstmalig die klinische Relevanz zusätzlicher Parameter im 6MWT neben der 6MWD bei operabler CTEPH demonstrieren. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der präoperativen Basisparameter  $\Delta$ HRR und HRR während des 6MWT mit dem hämodynamischen Outcome ein Jahr nach der PEA. Soweit bekannt, ist dies die erste Studie, die diese spezifischen Parameter während des 6MWT bei einem hochselektierten Kollektiv mit operabler CTEPH untersucht hat und einen prognostischen Wert für das postoperative Outcome darstellen konnte. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine EID während des 6MWT häufig bei Patienten mit operabler CTEPH auftritt, jedoch in der Untersuchung nicht mit dem Outcome ein Jahr nach der PEA assoziiert war.

Insgesamt litten die prospektiv in die Studie eingeschlossenen Patienten unter einer deutlich reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit sowie unter einer schwer beeinträchtigten pulmonalen Hämodynamik. Die Patienten wurden vor der PEA hauptsächlich der WHO-FC III zugeordnet. Ein ähnliches Verteilungsmuster vor der PEA zeigte sich bereits in Stichproben früherer Studien zu operabler CTEPH [157]. Das eingeschlossene Kollektiv zeigte ein für die CTEPH typisches Muster einer präkapillären PH mit signifikanter Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion, die sich in einem erhöhten PVR und mPAP sowie einem verminderten CI äußert und sich auch in vorherigen Studien darstellte [12, 28, 156, 157, 182, 183]. Ein Jahr nach der PEA zeigte sich im Patientenkollektiv insgesamt sowohl eine verbesserte funktionelle Leistungsfähigkeit als auch eine erheblich verbesserte pulmonale Hämodynamik, obwohl bei 21 der 37 eingeschlossenen Patienten (56,8 % des Patientenkollektivs) ein Jahr nach der PEA eine residuale CTEPH nachgewiesen werden konnte. Eine signifikante Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit und pulmonalen Hämodynamik durch die PEA wurde schon in früheren Studien demonstriert [7, 157, 184]. Der relativ hohe Anteil an Patienten, die ein Jahr nach der PEA eine residuale CTEPH aufwiesen, war jedoch höher als die in früheren Studien beschriebenen Raten von maximal 51 % [28, 164, 185, 186]. Im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen steigerte sich die 6MWD der Patienten nach der PEA zwar statistisch nicht signifikant, gleichwohl war die absolute Verbesserung der 6MWD ein Jahr nach der PEA mit 48,7 m vergleichbar

mit der Verbesserung der 6MWD in den vorherigen Studien [11, 156-158]. Darüber hinaus lag die Verbesserung der 6MWD in dem analysierten Patientenkollektiv über dem MID, der bei PAH-Patienten auf 33 m definiert werden konnte [148]. Der prädiktive Wert der präoperativen 6MWD für die Mortalität und das Outcome der PEA wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, da er in früheren Studien bereits eingehend demonstriert werden konnte [156, 157]. Der Unterschied der 6MWD bei Patienten mit residualer CTEPH zu den Patienten, bei denen sich die pulmonale Hämodynamik normalisierte, war, entgegen den Ergebnissen einer früheren Studie, nicht signifikant [156]. Die  $SpO_2$  Ruhe und die  $SpO_2$  max im 6MWT waren ein Jahr nach der PEA signifikant verbessert. Dies deckt sich mit dem Ergebnis einer im gleichen Zeitraum durchgeführten Studie von Taboada et al. zum Outcome nach PEA bei operabler CTEPH [158]. Des Weiteren konnte erstmalig dargestellt werden, dass sowohl die  $\Delta HR$  als auch die HRR während des 6MWT postoperativ nach einem Jahr signifikant abgenommen hatten. Darüber hinaus war auch die subjektiv wahrgenommene Atemnot anhand des Borg-Dyspnoe-Scores der Patienten während des 6MWT ein Jahr nach der PEA signifikant verringert. In der Spiroergometrie zeigte sich präoperativ eine deutlich eingeschränkte funktionelle Leistungsfähigkeit. Diese war ein Jahr nach der PEA tendenziell leicht verbessert, jedoch waren diese Veränderungen nicht signifikant. Die Ergebnisse zeigen, dass die  $VO_2$  Peak des Patientenkollektivs mit operabler CTEPH, ähnlich der PAH, stark erniedrigt war. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis einer anderen Studie zur CTEPH überein [101]. Im Gegensatz zu früheren Studien kam es nach der PEA im untersuchten Kollektiv nur zu einer leichten tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Verbesserung der  $VO_2$  Peak während der Spiroergometrie [187, 188]. Die  $VO_2$  Peak des Patientenkollektivs blieb auch nach der PEA deutlich unterhalb des physiologischen Bereichs. Dies entspricht wiederum den Ergebnissen der früheren Studien, bei denen die  $VO_2$  Peak trotz der signifikanten Verbesserung ebenfalls unterhalb des physiologischen Bereichs blieb [187, 188]. Der PASP konnte durch die PEA zwar signifikant gesenkt werden, er blieb jedoch auch nach der PEA in einem pathologischen Bereich erhöht. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis einer früheren Studie zum Outcome nach PEA bei operabler CTEPH [188]. Ein erhöhter PASP in Ruhe spiegelt den kardialen hämodynamischen Status wider und ist Indikator eines erhöhten Füllungsdrucks im linken Ventrikel [189]. Darüber

hinaus ist ein erhöhter PASP ein unabhängiger Prädiktor einer ungünstigen Prognose [189]. Dies zeigt, dass die Prognose der CTEPH auch nach PEA eingeschränkt bleibt. Der Wert des NT-proBNP ein Jahr nach der PEA war, wie bereits in früheren Studien dargestellt, signifikant gesenkt [157].

## 5.1 Verhalten der Sauerstoffsättigung während des 6MWT

Erstmalig konnte in der vorliegenden Studie dargestellt werden, dass fast 33 % der Patienten mit operabler CTEPH während des 6MWT eine erhebliche EID aufwiesen. Das häufige Auftreten der EID, ein Abfall der SpO<sub>2</sub> unter den Schwellenwert von 88 % während des 6MWT, konnte erstmals bei IPF- und COPD-Patienten demonstriert werden [166, 168]. Patienten mit zusätzlichen obstruktiven pulmonalen Erkrankungen wurden daher aus der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen. Die hohe Prävalenz einer EID während des 6MWT bei der CTEPH entspricht der vor der Untersuchung aufgestellten Hypothese und zeigte sich bereits in einer früheren Studie, in welche ein heterogenes Patientenkollektiv mit verschiedensten Formen der PH eingeschlossen wurde [190, 191]. Darüber hinaus gaben Patienten mit EID ein verstärktes, gegenüber den Patienten ohne EID jedoch nicht signifikant erhöhtes subjektives Gefühl von Atemnot während des 6MWT an, welches mittels Borg-Dyspnoe-Index gemessen wurde. Die Ursachen einer abfallenden SpO<sub>2</sub> während körperlicher Belastung sowie das subjektive Gefühl von Atemnot bei CTEPH-Patienten sind multifaktoriell. Aufgrund eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses kommt es vermutlich zu einer erhöhten V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>. Die V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> gibt Aufschluss über die respiratorische Effizienz. Bei gesunden Menschen liegt die V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> in Ruhe bei ca. 25 bis 35 %. Bei ansteigender Belastung fällt der V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> durch ein erhöhtes V<sub>T</sub> auf Werte zwischen 5 und 20 % [192]. Bei maximaler Anstrengung steigt der V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> aufgrund einer relativen Zunahme der Atemfrequenz in Bezug zum V<sub>T</sub> wieder an. Bei Patienten mit restriktiven oder obstruktiven Lungenerkrankungen, einer chronischen Herzinsuffizienz oder einer PH kann ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis bestehen [176]. Daher ist der V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> bereits in Ruhe erhöht und bleibt es auch während der Belastung. Zusätzlich führt der hohe Anteil an V<sub>D</sub> zu einer gesteigerten Totraumventilation [193], sodass die Ventilation bei Belastung stark erhöht wird [176] und es zu einer belastungsabhängigen Hyperventilation kommt.

Diese Anomalitäten im Gasaustausch führen bei PH-Patienten zu einer Belastungsdyspnoe [194]. Ferner kommt es, stimuliert durch die belastungsabhängige Hyperventilation, zu einer erhöhten Chemosensitivität [195]. Zusätzlich kann bei langjähriger CTEPH aufgrund einer fortgeschrittenen rechtsventrikulären Dysfunktion das HMV lediglich insuffizient gesteigert werden [196, 197]. Demnach wurde angenommen, dass die ineffektive Ventilation bei Belastung aufgrund des fehlerhaften Ventilations-Perfusions-Verhältnisses zu einem Anstieg der  $V_D/V_T$  und die erhöhte Ventilation des  $V_D$  wiederum zu einem Abfall der  $SpO_2$  führt und über diesen Mechanismus bei Patienten mit höherem Schweregrad der CTEPH eine EID ausgelöst wird. Jedoch konnten aus den vorliegenden Daten keine signifikanten Korrelationen zwischen der EID und der  $V_D/V_T$  aufgezeigt werden. Zu erklären ist das Fehlen einer Assoziation zwischen der EID und der  $V_D/V_T$  möglicherweise mit dem insgesamt relativ geringen Anstieg der  $V_D/V_T$  während des 6MWT in dem von uns untersuchten Kollektiv. In einer früheren Studie wurde ein Anstieg der  $V_D/V_T$  von bis zu 50 % beschrieben [197]. Zusätzlich war in der untersuchten Stichprobe der Ausgangswert der  $V_D/V_T$  im Vergleich zu anderen Studien niedriger, was darauf hinweist, dass die pulmonale Perfusion des hochselektierten Patientenkollektivs insgesamt besser und dadurch auch die Totraumventilation nicht so hoch war wie in anderen Studien [198]. Entgegen der Hypothese war der präoperative Basisparameter EID im untersuchten Kollektiv weder mit den hämodynamischen Parametern ein Jahr nach der PEA noch mit dem Auftreten einer residualen CTEPH, definiert als ein  $mPAP \geq 25$  mmHg und ein  $PVR > 240$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup>, assoziiert. Anhand der analysierten Daten lässt sich dem Basisparameter EID daher kein Vorhersagewert als Surrogatparameter der Hauptursachen einer residualen CTEPH nachweisen. Diese sind eine Mikrovaskulopathie, chirurgisch nicht ablösbares Material in den pulmonalen Gefäßen oder ein gestörter rechtsventrikulärer Reverse-Remodelling-Prozess nach einer PEA [164]. Dennoch bleibt anzumerken, dass die EID während des 6MWT bei anderen pulmonalen Erkrankungen wie der PAH, der IPF und der COPD mit einer geringeren körperlichen Leistungsfähigkeit assoziiert ist und sich als ein starker prognostischer Marker für die Gesamtmortalität herausgestellt hat [91, 153, 166].



Ferner wurde geprüft, ob der präoperative Abfall der SpO<sub>2</sub> während des 6MWT, unabhängig von der genau definierten EID, einen Zusammenhang mit den hämodynamischen Parametern ein Jahr nach der PEA aufweist. Dafür wurde  $\Delta\text{SpO}_2$  als Differenz von SpO<sub>2</sub> max und SpO<sub>2</sub> Ruhe definiert. Jedoch zeigte die Analyse für  $\Delta\text{SpO}_2$  keine signifikante Assoziation. Deshalb schied die  $\Delta\text{SpO}_2$  entgegen der aufgestellten Hypothese als Prädiktor des hämodynamischen Outcomes nach PEA aus. Auch konnte kein Zusammenhang von  $\Delta\text{SpO}_2$  im präoperativen 6MWT mit der VO<sub>2</sub> Peak sowie der 6MWD sowohl prä- als auch postoperativ festgestellt werden.

Zusätzlich wurde in der vorliegenden Studie auch der prognostische Wert der spiroergometrischen Parameter untersucht. Sowohl der Basisparameter EID als auch die einzelnen SpO<sub>2</sub>-Werte und die  $\Delta\text{SpO}_2$  während der Spiroergometrie zeigten dabei in der multivariaten Analyse keine prognostische Relevanz für ein Auftreten der residualen CTEPH ein Jahr nach PEA.

Patienten, die ein Jahr nach der PEA eine residuale CTEPH entwickelten, zeigten im Vergleich zu denjenigen Patienten, bei denen sich die pulmonale Hämodynamik normalisierte, einen signifikant höheren Borg-Dyspnoe-Score und eine signifikant niedrigere SpO<sub>2</sub> Ruhe und SpO<sub>2</sub> max im postoperativen 6MWT. Dennoch lässt sich aus den Ergebnissen schlussfolgern, dass auch die Parameter der SpO<sub>2</sub> sowie des Borg-Dyspnoe-Index während des postoperativen 6MWT ein Jahr nach PEA, neben der 6MWD, zusätzliche Indikatoren einer residualen CTEPH sein könnten.

## **5.2 Die chronotrope Reaktion während des 6MWT**

Interessanterweise zeigten die vorliegenden Daten bei Patienten mit operabler CTEPH erstmals einen signifikanten Zusammenhang der  $\Delta\text{HR}$  im 6MWT vor der PEA mit dem PVR ein Jahr nach der PEA. Je größer die  $\Delta\text{HR}$ , definiert als Differenz von HR<sub>max</sub> und HR<sub>Ruhe</sub>, im präoperativen 6MWT war, desto höher war der PVR ein Jahr nach PEA. Darüber hinaus war die HRR im präoperativen 6MWT, welche mit der Formel  $(\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_{\text{Ruhe}}) / (220 - \text{Alter} - \text{HR}_{\text{Ruhe}}) * 100$  errechnet wurde [169, 170], in der multivariaten Analyse signifikant mit dem Risiko einer residualen CTEPH ein Jahr nach der PEA assoziiert. Die HRR gibt die

altersbereinigte chronotrope Reaktion an, welche auch in einer gesunden Population ein starker und unabhängiger Prädiktor der Mortalität zu sein scheint [170]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die HRR ein unabhängiger Prädiktor der residualen CTEPH ist, jedoch lässt sich die klinische Relevanz bei einer Hazard Ratio von 1,06 (95 % Konfidenzintervall 1,02 - 1,1) nur als geringfügig einschätzen. Diese Assoziation sowie der Zusammenhang der  $\Delta$ HR mit dem PVR ein Jahr nach PEA mag auf den ersten Blick paradox erscheinen. Jedoch ist die pathologische Ursache dieser Assoziation bei CTEPH durchaus plausibel. Grundsätzlich ist bekannt, dass bei Patienten mit PAH bei Belastung lediglich ein limitierter Anstieg des Schlagvolumens möglich ist [149, 150]. Erklärt wird dies durch die systolische und diastolische Beeinträchtigung des Herzens, einem Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast und einer fehlerhaften ventrikulo-arteriellen Kopplung aufgrund einer fortgeschrittenen rechtventrikulären Dysfunktion [199]. Das diastolische Druck-Volumen-Verhältnis bestimmt die Ventrikelfüllung und das HMV [200]. Bei der CTEPH führt die chronische Obstruktion der pulmonalen Zirkulation zu einem Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast, welche langfristig durch eine Dilatation und Hypertrophie des Ventrikels zu einer Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion und verminderter Ejektionsfraktion führt [201]. Bei körperlicher Anstrengung muss deshalb ein Anstieg des HMV kompensatorisch durch einen Anstieg der HR erzielt werden. Bei PAH-Patienten konnte dies in vorherigen Studien bereits demonstriert werden [149, 150]. Aus diesem Grund könnte die unverhältnismäßig gesteigerte  $\Delta$ HR im 6MWT vor der PEA durchaus die insuffiziente Ventrikelfüllung und das limitierte Schlagvolumen sowie damit auch die Schwere der Erkrankung bei CTEPH widerspiegeln.

Im untersuchten Patientenkollektiv fiel zusätzlich eine erhöhte HRR im präoperativen 6MWT auf. Vermutlich ist die inadäquat gesteigerte HRR bei Belastung in erster Linie ein Anpassungsmechanismus an die erhöhte Nachlast bei einer, aufgrund eines fortgeschrittenen rechtsventrikulären Remodelling, insgesamt beeinträchtigten rechtsventrikulären Funktion. Dies würde auch erklären, dass die HRR mit dem hämodynamischen Outcome ein Jahr nach der PEA insbesondere derjenigen Patienten assoziiert war, bei denen das rechtsventrikuläre Reverse-Remodelling weniger ausgeprägt war. Durch die PEA kommt es bei CTEPH-Patienten zu einer unmittelbaren Verringerung der erhöhten rechtsventrikulären

Nachlast. Die Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik, eine Verbesserung der ventrikulo-arteriellen Kopplung oder der Reduktion der rechtsventrikulären Wandspannung nach PEA korrelieren jedoch mit dem rechtsventrikulären Reverse-Remodelling [183, 201-205]. Bekannt ist jedoch, dass das rechtsventrikuläre Remodelling aufgrund einer diffusen myokardialen Fibrose auch bei gesenkter Nachlast nur teilweise reversibel ist [201]. Bereits in früheren Studien wurde beschrieben, dass die Rückbildung der konzentrischen Hypertrophie und die Wiederherstellung der vollen rechts- und linksventrikulären Funktion nach der PEA mehrere Jahre dauern kann [204]. Dafür wurden die Ergebnisse von Cardio-MRT-Untersuchungen bei CTEPH-Patienten nach der PEA analysiert [204]. Ferner war die chronotrope Reaktion, abgeleitet von der HRR, auch in gesunden Kollektiven ein starker und unabhängiger Prädiktor für die Mortalität [170].

Darüber hinaus war die HRR im postoperativen 6MWT bei Patienten mit residueller CTEPH signifikant höher als bei Patienten mit einer Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik. Im Gegensatz dazu unterschied sich die  $\Delta$ HR bei residueller CTEPH im postoperativen 6MWT ein Jahr nach PEA nicht signifikant von der  $\Delta$ HR bei Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik. Die HRR zeigte sich damit in der Untersuchung neben der 6MWD, der  $SpO_2$  und dem Borg-Dyspnoe-Index als ein weiterer, einfach messbarer Indikator der residualen CTEPH [156, 157]. In der postoperativen Diagnostik einer residualen CTEPH hat somit auch die HRR ihren Stellenwert.

Die präoperative  $\Delta$ HR war darüber hinaus zusätzlich mit der 6MWD vor und ein Jahr nach der PEA assoziiert. Dieses Ergebnis war übereinstimmend mit den Ergebnissen einer Studie zur PAH. Eine niedrige  $\Delta$ HR geht mit einer geringen 6MWD der Patienten einher. Da die 6MWD mit der Prognose der CTEPH assoziiert ist [156, 157], schlussfolgerten Provencher et al. in ihrer Studie, dass eine schwache  $\Delta$ HR den Verlust der physiologischen Herzfrequenzreserve bei schwerer erkrankten Patienten widerspiegeln könnte [150]. Diese Aussage steht jedoch im Gegensatz zur Annahme, die gesteigerte  $\Delta$ HR während des 6MWT bei der CTEPH sei ein Kompensationsmechanismus für das reduzierte Schlagvolumen bei fortgeschrittener rechtsventrikulärer Dysfunktion.

Sowohl die  $\Delta HR$  als auch die HRR im präoperativen 6MWT waren mit der  $VO_2 \text{ Peak}$  der präoperativen Spiroergometrie assoziiert. Jedoch konnte keine Assoziation mit der  $VO_2 \text{ Peak}$  im 6MWT ein Jahr nach der PEA festgestellt werden. Die funktionellen Parameter der Spiroergometrie, wie die  $VO_2 \text{ max}$ , korrelieren bei PAH stark mit der Prognose der Erkrankung [194].

Für die spiroergometrischen Parameter  $\Delta HR$  und die HRR während des 6MWT errechnete sich im untersuchten Patientenkollektiv interessanterweise keine prognostische Relevanz für das hämodynamische Outcome. Folglich lassen sich prognostisch relevante Unterschiede der HRR bei einem inadäquaten Anstieg der HR unter körperlicher Belastung im Falle von operabler CTEPH eher im 6MWT beobachten als in der symptomlimitierten Spiroergometrie. Dies unterstreicht den Wert des submaximal belastenden 6MWT bei CTEPH. Anders als die maximal belastende Spiroergometrie wird im 6MWT der Belastungsgrad durch den Patienten selbst und intuitiv bestimmt und bleibt dadurch stetig im aeroben Bereich. Dieses Ergebnis deckt sich mit vorangegangenen Studien, die demonstrierten, dass bei Patienten mit PAH während des 6MWT und der Spiroergometrie unterschiedliche kardiale, ventilatorische und metabolische Reaktionen auftraten [205, 206]. Während der Spiroergometrie traten, gegenüber dem 6MWT, eine höhere Minutenventilation, ein höherer respiratorischer Quotient und eine höhere maximale HR auf. Deboeck et al. schlussfolgerten in ihrer Studie, dass der 6MWT bei PAH realistischer die funktionelle Leistungsfähigkeit ermittelt als die Spiroergometrie und ferner den Effekt einer therapeutischen Intervention besser widerspiegelt [205]. Damit übereinstimmend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die Parameter  $\Delta HR$  und HRR während des 6MWT auch in einem hochselektierten Patientenkollektiv mit operabler CTEPH die Prognose der therapeutischen Intervention gegenüber den Parametern der Spiroergometrie überlegen widerspiegeln.

### **5.3 Ausblick**

Der 6MWT ist ein gut validierter Test, dessen Vorteile für Patienten mit CTEPH darin liegen, dass er aufgrund der submaximalen Belastung auch bei Patienten durchgeführt werden kann, die einen symptomlimitierten Test, wie die Spiroergometrie, aufgrund einer stark beeinträchtigten körperlichen

Leistungsfähigkeit nicht tolerieren können. Ferner ist der 6MWT ein einfach durchführbarer und gut reproduzierbarer Test, der ohne hohen Kostenaufwand weltweit angewandt werden kann. Der 6MWT ist darüber hinaus nicht invasiv und bietet, da die 6MWD mit den hämodynamischen Parametern der CTEPH assoziiert ist [11], die Möglichkeit, den Schweregrad der Erkrankung auch ohne einen invasiven RHK abzuschätzen. Dabei ist der 6MWT, anders als die WHO-Funktionsklassen der CTEPH, nicht auf die subjektive Einschätzung des Arztes und des Patienten angewiesen. Die 6MWD spiegelt validiert die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten mit CTEPH wider und ist mit der Mortalität sowie der Prognose assoziiert und korreliert zudem mit dem Outcome und Mortalitätsrisiko nach PEA [11, 156-158, 160]. Bei der CTEPH ist dies von besonderer Bedeutung, da durch das Auftreten von persistierender und residualer CTEPH nach PEA eine Notwendigkeit besteht, betroffene Patienten frühzeitig zu diagnostizieren und schnellstmöglich einer Therapie zuzuführen. Nicht-invasive Testverfahren wie der 6MWT sind hierbei wichtig, da sie gegenüber dem invasiven RHK ein geringes Untersuchungsrisiko bergen sowie schnell und einfach durchführbar sind, ohne den Patienten stark zu belasten.

Die 6MWD hat großen klinischen Nutzen in der Schweregradeinteilung und Prognoseeinschätzung der CTEPH und ist zur Risikostratifizierung der Patienten gut validiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie demonstrieren darüber hinaus, zumindest in dem hochselektierten und durch die Anzahl stark limitierten Patientenkollektiv, eine klinische und prognostische Relevanz weiterer Parameter des 6MWT. Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur die 6MWD aussagekräftig ist, sondern auch die während des 6MWT ermittelte HR.  $\Delta$ HR zeigte einen Zusammenhang mit dem hämodynamischen Outcome nach PEA und die HRR war Prädiktor einer residualen CTEPH. Dieses Ergebnis stimmt mit der zuvor bei der PAH und der IPF in größeren Patientenkollektiven demonstrierten, klinischen Bedeutung der HR während des 6MWT überein [94, 150]. Bei CTEPH-Patienten müssten die Parameter  $\Delta$ HR und die HRR in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven validiert werden. Eine EID trat im analysierten Patientenkollektiv zwar regelmäßig auf, anders als bei der COPD und der IPF konnte jedoch kein Zusammenhang mit den hämodynamischen Parametern oder dem hämodynamischen Outcome nach PEA festgestellt werden [91-93]. Dennoch

konnte ein Abfall der SpO<sub>2</sub> unter körperlicher Belastung auch in anderen Studien bei der CTEPH festgestellt werden [158], sodass die EID durchaus ein Parameter von klinischem Nutzen sein könnte. Aus diesem Grunde sollte der Parameter EID während des 6MWT ebenfalls in weiteren Studien im Hinblick auf die Einschätzung des Schweregrades der CTEPH untersucht werden.

Die Untersuchung hat gezeigt, dass es gegebenenfalls sinnvoll ist, das Verhalten der HR in der klinischen Routine während des 6MWT bei operabler CTEPH zusätzlich zum Standardparameter 6MWD zu messen. Für eine Empfehlung zur Aufnahme der HR in die Durchführungsprotokolle des 6MWT fiel die klinische Relevanz des Parameters in der vorliegenden Studie jedoch zu gering aus und erschien anderen Parametern nicht wesentlich überlegen. Im Vergleich zur HRR des 6MWT war die Jamieson-Klassifikation trotz der limitierten Studie im multivariaten Modell ein wesentlich stärkerer Prädiktor des hämodynamischen Outcome. Grundsätzlich zeigen die Ergebnisse dennoch, dass das Verhalten der HR während des 6MWT zusätzliche Informationen zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung sowie der Prognose liefern kann.

## **5.4 Limitationen der Studie**

Limitationen der Studie sind eine kleine Stichprobengröße sowie ein hochselektiertes Kollektiv mit operabler CTEPH, aus welchem Patienten mit relevanten Lungenerkrankungen ausgeschlossen wurden. In der monozentrischen Studie wurden der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, als ein hochspezialisiertes Zentrum für Thoraxchirurgie mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung der PEA bei operabler CTEPH, Patienten aus ganz Deutschland sowie aus der Schweiz und Österreich überwiesen. Dadurch haben einige Patienten die Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr nicht in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim durchführen lassen, sondern an der zuweisenden Klinik. Dies führte zu einer hohen Ausfallrate von 26 Patienten. Darüber hinaus lehnten 31 Patienten die Teilnahme an der Studie aus verschiedensten Gründen während des Patientenscreenings ab. Zusammenfassend könnte diese hohe Ausfallrate für ein potenzielles Bias verantwortlich sein. Zusätzlich könnte ein Selektions-Bias vorliegen, da die Rate der residualen CTEPH im Patientenkollektiv etwas über den in der Literatur beschriebenen Raten lag. Das niedrige Signifikanzniveau in der

multivariante Regressionsanalyse macht es ferner notwendig, die Ergebnisse in weiteren Studien zu validieren. Um die pathophysiologischen Forschungsergebnisse der vorliegenden Studie zu erklären und zu untermauern, sollten weitere prospektive Studien mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden. Dabei sollte zusätzlich eine PA und eine Kardio-MRT während der Kontrolluntersuchungen nach PEA durchgeführt werden, um den Reverse-Remodelling-Prozess sowie die Beeinträchtigung der Perfusion bei residualer CTEPH besser zu quantifizieren.

## 6 Zusammenfassung

### 6.1 Hintergrund

Eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) entsteht zumeist auf Grundlage einzelner oder rezidivierender Lungenembolien. Durch intraluminales Narbengewebe erhöht sich der Widerstand im pulmonal-arteriellen Gefäßsystem. Unbehandelt geht dies mit einer chronischen Rechtsherzbelastung einher und führt langfristig zu einer Rechtsherzinsuffizienz mit reduzierter Lebenserwartung. Die pulmonale Endarteriektomie (PEA) stellt eine potentiell kurative Therapie der operablen Form der CTEPH dar. Neben weiteren Untersuchungen gehört der 6MWT zur prä- und postoperativen Diagnostik, welcher derzeit vorrangig der Bestimmung der Gehstrecke nach sechs Minuten (6MWD) dient. Die 6MWD ermöglicht eine Einschätzung der funktionellen Leistungsfähigkeit, des Schweregrads der CTEPH sowie der Prognose des Langzeitergebnisses nach der PEA. Zusätzlich können im 6MWT pulsoxymetrisch die Herzfrequenz (HR) sowie die periphere Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) bestimmt werden. Die klinische Bedeutung dieser Parameter und einer belastungsabhängigen Hypoxämie (EID) sowie des prädiktiven Werts für das Outcome nach der PEA ist im Vergleich zur 6MWD bislang deutlich weniger untersucht.

### 6.2 Methoden

Das Studiendesign sah ein prospektives Screening aller Patienten vor, die innerhalb des Zeitraums vom 1. März 2013 bis 21. März 2014 zur Durchführung einer PEA in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim vorstellig wurden. Der 6MWT, ein Rechtsherzkatheter, eine Spiroergometrie, eine Echokardiographie und eine Lungenfunktionsuntersuchung wurden vor und ein Jahr nach der PEA durchgeführt. Die Hauptkriterien der Studie waren die Untersuchung der  $SpO_2$  und der HR während des 6MWT als Parameter zur Schweregradabschätzung sowie als Surrogatparameter des Operationsoutcomes ein Jahr nach der PEA. Messparameter des 6MWT waren neben der 6MWD die  $SpO_2$ , die HR sowie der Borg-Dyspnoe-Score. Die chronotrope Reaktion ( $\Delta HR$ ) errechnete sich aus der Differenz von  $HR_{\max}$  und  $HR_{\text{Ruhe}}$  und die HRR mit der Formel  $(HR_{\max} - HR_{\text{Ruhe}}) / (220 - \text{Alter} - HR_{\text{Ruhe}}) * 100$ . Die Veränderung der  $SpO_2$



( $\Delta\text{SpO}_2$ ) errechnete sich aus der Differenz von  $\text{SpO}_2_{\text{max}}$  und  $\text{SpO}_2_{\text{Ruhe}}$ . Die EID wurde definiert als Abfall der  $\text{SpO}_2 \leq 88\%$  während des 6MWT.

### 6.3 Ergebnisse

Die 37 eingeschlossenen Patienten wiesen vor der PEA einen mPAP von  $43,2 \pm 8,7$  mmHg, einen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) von  $605,5 \pm 228,7$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup>, einen Herzindex (CI) von  $2,4 \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>, eine 6MWD von  $404,7 \pm 148,4$  m sowie eine maximale Sauerstoffaufnahme von  $12,3 \pm 3,4$  ml/min/kg auf. Die PEA führte zu signifikanten Verbesserungen der pulmonalen Hämodynamik. Der mPAP sank auf  $28,9 \pm 10,1$  mmHg, der PVR auf  $328,1 \pm 241,4$  dyn\*sek\*cm<sup>-5</sup> und der CI auf  $2,7 \pm 1,3$  l/min/m<sup>2</sup>. Eine signifikante Assoziation konnte zwischen  $\Delta\text{HR}$  und dem PVR ein Jahr nach der PEA festgestellt werden ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,01$ ). In der multivariaten Analyse ergab sich ein Zusammenhang der HRR während des 6MWT mit der residualen CTEPH ein Jahr nach der PEA mit einer Hazard-Ratio von 1,06 (95 % Konfidenzintervall 1,02 - 1,1,  $p = 0,01$ ). Eine EID trat zwar bei fast 33 % des Patientenkollektivs auf, jedoch konnten keine signifikanten Assoziationen zum Outcome der PEA festgestellt werden.

### 6.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende prospektive Studie konnte erstmalig eine klinische Relevanz zusätzlicher Parameter im 6MWT neben der 6MWD bei operabler CTEPH demonstrieren. Anhand der ausgewerteten Daten konnte gezeigt werden, dass eine EID während des 6MWT häufig bei Patienten mit operabler CTEPH auftritt, jedoch nicht mit dem pulmonalen hämodynamischen Outcome ein Jahr nach der PEA assoziiert ist. Andererseits konnte ein Zusammenhang des präoperativen Basisparameters  $\Delta\text{HR}$  während des 6MWT mit dem hämodynamischen Outcome ein Jahr nach der PEA festgestellt werden. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse an, dass die HRR während des präoperativen 6MWT von klinischer Signifikanz ist. Soweit bekannt, war diese die erste Studie, die diese spezifischen Parameter während des 6MWT bei einem hochselektierten Kollektiv mit operabler CTEPH untersucht hat und einen prognostischen Wert für das postoperative Outcome darstellen konnte.

## 7 Summary

### 7.1 Background

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is often caused by single or recurrent pulmonary embolism. Intraluminal scar tissue increases the resistance in the pulmonary arterial vascular system. Untreated, this is associated with a chronic right heart stress and leads to a right heart failure with a reduced life expectancy. Pulmonary endarterectomy (PEA) is a potentially curative therapy of the operative form of CTEPH. In addition to further examinations, the 6MWT belongs to preoperative and postoperative diagnostics and currently predominantly determines the walking distance after six minutes (6MWD). The 6MWD provides an assessment of functional performance, severity of CTEPH and prognosis of long-term outcome after PEA. In addition, the heart rate (HR) and the peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) can be determined by pulse oximetry in the 6MWT. The clinical relevance of these parameters and exercise-induced hypoxemia (EID) as well as the predictive value for the outcome after the PEA has been significantly less studied compared to the 6MWD.

### 7.2 Methods

The study design provided for a prospective screening of all patients undergoing the PEA in the Department of Thoracic Surgery of the Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim within the period from 1 March 2013 to 21 March 2014. The 6MWT, a right heart catheter, a spirometry, an echocardiography, and a pulmonary function test were performed before and one year after the PEA. The main criteria of the study were the investigation of SpO<sub>2</sub> and HR during the 6MWT as a parameter for severity assessment as well as surrogate parameters of the operation outcome one year after the PEA. Measured parameters of the 6MWT were, besides the 6MWD, the SpO<sub>2</sub>, the HR as well as the Borg Dyspnoe score. The chronotropic reaction ( $\Delta$ HR) was calculated from the difference between HR<sub>max</sub> and HR<sub>Ruhe</sub> and the HRR with the formula  $(HR_{\max} - HR_{\text{Ruhe}}) / (220 - \text{age} - HR_{\text{Ruhe}}) * 100$ . The change in SpO<sub>2</sub> ( $\Delta$ SpO<sub>2</sub>) Difference of SpO<sub>2</sub> <sub>max</sub> and SpO<sub>2</sub> <sub>rest</sub>. The EID was defined as a drop in SpO<sub>2</sub>  $\leq$  88% during the 6MWT.

### **7.3 Results**

The 37 patients included had a mPAP of PEA before  $43.2 \pm 8.7$  mmHg, a pulmonary vessel resistance (PVR) of (CI) of  $2.4 \pm 0.5$  l/min/m<sup>2</sup>, a 6MWD of  $404.7 \pm 148.4$  m, and a maximum oxygen uptake of  $12.3 \pm 3.4$  ml/min/kg. The PEA resulted in significant improvements in pulmonary hemodynamics. The mPAP decreased to  $28.9 \pm 10.1$  mmHg, the PVR to  $328.1 \pm 241.4$  dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>, and CI to  $2.7 \pm 1.3$  l/min/m<sup>2</sup>. A significant association could be observed between  $\Delta$ HR and the PVR one year after the PEA ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.01$ ). In the multivariate analysis, a correlation of the HRR during the 6MWT with the residual CTEPH was found one year after the PEA with a hazard ratio of 1.06 (95% confidence interval 1.02-1.1,  $p = 0.01$ ). Although an EID occurred in nearly 33% of the patient population, no significant association could be found with the outcome of the PEA.

### **7.4 Conclusion**

The present prospective study demonstrated for the first time a clinical relevance of additional parameters in the 6MWT in addition to the 6MWD in operable CTEPH. Based on the evaluated data, it was shown that an EID during the 6MWT often occurs in patients with operable CTEPH but is not associated with the pulmonary hemodynamic outcome one year after the PEA. On the other hand, a correlation of the preoperative baseline parameter  $\Delta$ HR during the 6MWT with the hemodynamic outcome one year after the PEA could be determined. In addition, the results suggest that HRR is of clinical significance during preoperative 6MWT. As far as is known, this was the first study to investigate these specific parameters during the 6MWT in a highly selected group with operable CTEPH and to provide a prognostic value for the postoperative outcome.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Patientenselektion	37
Abbildung 2: Testprotokoll des 6MWT	42
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs auf die WHO-FC vor PEA	51
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung nach der Jamieson-Klassifikation	56
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs auf die WHO-FC nach PEA	57
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der beiden Kollektive auf die Funktionsklassen	62
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung nach der Jamieson-Klassifikation	65
Abbildung 8: HR und SpO <sub>2</sub> während des 6MWT der Patientengruppe mit EID gegenüber der Patientengruppe ohne Auftreten der EID	68
Abbildung 9: Borg-Dyspnoe-Score während des 6MWT der Patientengruppe mit EID gegenüber der Patientengruppe ohne Auftreten der EID	68
Abbildung 10: Prozentuale Verteilung auf die WHO-FC vor PEA	69
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung auf die WHO-FC vor PEA	70
Abbildung 12: Assoziation der $\Delta$ HR präoperativ mit dem PVR nach PEA	75
Abbildung 13: Assoziation der $\Delta$ HR präoperativ mit dem mPAP nach PEA	75
Abbildung 14: Assoziationen der präoperativen $\Delta$ HR des 6MWT mit der präoperativen 6MWD	77
Abbildung 15: Assoziationen der $\Delta$ HR des präoperativen 6MWT mit der postoperativen 6MWD	77

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	13
Tabelle 2: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie	14
Tabelle 3: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	16
Tabelle 4: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs	51
Tabelle 5: Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung vor PEA	52
Tabelle 6: Werte im Sechs-Minuten-Gehtest vor PEA	53
Tabelle 7: Werte in der Spiroergometrie vor PEA	54
Tabelle 8: Werte der Echokardiographie vor PEA	54
Tabelle 9: Werte der Lungenfunktionstestung vor PEA	55
Tabelle 10: Laborwert des NT-proBNP vor PEA	55
Tabelle 11: Komorbiditäten vor PEA	55
Tabelle 12: Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein Jahr nach PEA	57
Tabelle 13: Werte im Sechs-Minuten-Gehtest ein Jahr nach PEA	58
Tabelle 14: Werte in der Spiroergometrie ein Jahr nach PEA	59
Tabelle 15: Werte der Echokardiographie ein Jahr nach PEA	60
Tabelle 16: Werte der Lungenfunktionstestung ein Jahr nach PEA	60
Tabelle 17: Laborwert des NT-proBNP ein Jahr nach PEA	60
Tabelle 18: Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein Jahr nach PEA	61
Tabelle 19: Werte im Sechs-Minuten-Gehtest ein Jahr nach PEA	63
Tabelle 20: Werte in der Spiroergometrie ein Jahr nach PEA	64
Tabelle 21: Werte der Lungenfunktionstestung ein Jahr nach PEA	64
Tabelle 22: Werte der Echokardiographie ein Jahr nach PEA	65
Tabelle 23: Laborwerte des NT-proBNP ein Jahr nach PEA	66
Tabelle 24: Werte im Sechs-Minuten-Gehtest vor PEA	67
Tabelle 25: Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung vor PEA	69

Tabelle 26: Werte in der Spiroergometrie vor PEA	70
Tabelle 27: Laborwert des NT-proBNP vor PEA	71
Tabelle 28: Werte der Echokardiographie vor PEA	71
Tabelle 29: Werte der Lungenfunktionstestung vor PEA	71
Tabelle 30: Assoziationen von $\Delta\text{SpO}_2$ des präoperativen 6MWT mit den präoperativen hämodynamischen Parametern	72
Tabelle 31: Assoziationen des präoperativen $\Delta\text{SpO}_2$ mit den postoperativen hämodynamischen Parametern ein Jahr nach PEA	72
Tabelle 32: Assoziationen des präoperativen $\Delta\text{SpO}_2$ mit der $\text{VO}_{2\text{ Peak}}$ der Spiroergometrie	73
Tabelle 33: Assoziationen von $\Delta\text{SpO}_2$ vor PEA mit der 6MWD vor und nach PEA	73
Tabelle 34: Assoziationen der $\Delta\text{HR}$ vor PEA mit den hämodynamischen Parametern ein Jahr nach PEA	74
Tabelle 35: Assoziationen der $\Delta\text{HR}$ vor PEA mit den hämodynamischen Parametern vor PEA	76
Tabelle 36: Assoziationen der $\Delta\text{HR}$ vor PEA mit der 6MWD vor und nach PEA	76
Tabelle 37: Assoziationen der $\Delta\text{HR}$ vor PEA mit der $\text{VO}_{2\text{ Peak}}$ vor und ein Jahr nach PEA	78
Tabelle 38: Assoziation der HRR vor PEA mit den Parametern des RHK ein Jahr nach PEA	78
Tabelle 39: Assoziation der HRR vor PEA mit den Werten des RHK vor PEA	79
Tabelle 40: Assoziation der HRR vor PEA mit der 6MWD vor und nach PEA	79
Tabelle 41: Korrelation der HRR vor PEA mit der $\text{VO}_{2\text{ Peak}}$ vor und nach PEA	79
Tabelle 42: Basiswerte vor PEA als Prädiktoren einer residualen CTEPH ein Jahr nach PEA	81

## 10 Literaturverzeichnis

1. Galiè, N., et al., *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), Intern..., 2016. **37**(1): p. 67-119.
2. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5s-12s.
3. Peacock, A., G. Simonneau, and L. Rubin, *Controversies, Uncertainties and Future Research on the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2006. **3**(7): p. 608-614.
4. Hoeper, M.M., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. The Lancet Respiratory Medicine, 2014. **2**(7): p. 573-582.
5. Lang, I.M., et al., *Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding*. European Respiratory Journal, 2013. **41**(2): p. 462-468.
6. Madani, M.M., et al., *Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients*. Ann Thorac Surg, 2012. **94**(1): p. 97-103; discussion 103.
7. Corsico, A.G., et al., *Long-term outcome after pulmonary endarterectomy*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(4): p. 419-24.
8. Fedullo, P., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(12): p. 1605-13.
9. Freed, D.H., et al., *Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2008. **34**(3): p. 525-530.
10. Jenkins, D., *Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. European Respiratory Review, 2015. **24**(136): p. 263-271.
11. Reesink, H.J., et al., *Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(2): p. 510-6.
12. Freed, D.H., et al., *Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(3): p. 525-9; discussion 529-30.
13. Hoeper, M.M., et al., *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D42-50.
14. Kovacs, G., et al., *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review*. Eur Respir J, 2009. **34**(4): p. 888-94.
15. Galiè, N. and G. Simonneau, *The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(25, Supplement): p. D1-D3.
16. Hoeper, M.M., et al., *[Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]*. Pneumologie, 2010. **64**(7): p. 401-14.

17. Seyfarth, H.-J., et al., *Perioperative management of patients with severe pulmonary hypertension in major orthopedic surgery: experience-based recommendations*. GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW, 2015. **4**: p. Doc03.
18. Delcroix, M., et al., *Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2013. **41**(1): p. 224-32.
19. Bogaard, H.J., et al., *The Right Ventricle Under Pressure: Cellular and Molecular Mechanisms of Right-Heart Failure in Pulmonary Hypertension*. Chest, 2009. **135**(3): p. 794-804.
20. Voelkel, N.F., et al., *Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure*. Circulation, 2006. **114**(17): p. 1883-91.
21. Vonk-Noordegraaf, A., et al., *Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D22-33.
22. van Wolferen, S.A., et al., *Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J, 2007. **28**(10): p. 1250-7.
23. Laskey, W.K., et al., *Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(2): p. 406-12.
24. Holverda, S., et al., *Impaired Stroke Volume Response to Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(8): p. 1732-1733.
25. Reichenberger, F. and R. Voswinckel, *[Pulmonary arterial hypertension]*. Internist (Berl), 2011. **52**(4): p. 405-14; quiz 415.
26. Barst, R.J., et al., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(12, Supplement): p. S40-S47.
27. Wilkens, H., et al., *[Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--a position paper]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139** Suppl 4: p. S155-65.
28. Pepke-Zaba, J., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry*. Circulation, 2011. **124**(18): p. 1973-81.
29. Held, M., et al., *Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease*. Respiration, 2016. **91**(6): p. 503-9.
30. Lang, I.M. and M. Madani, *Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Circulation, 2014. **130**(6): p. 508-518.
31. Hoeper, M.M., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Circulation, 2006. **113**(16): p. 2011-20.
32. Menendez, R., D. Nauffal, and M. Cremades, *Prognostic factors in restoration of pulmonary flow after submassive pulmonary embolism: a multiple regression analysis*. European Respiratory Journal, 1998. **11**(3): p. 560-564.
33. Lang, I.M., et al., *Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli*. Circulation, 1994. **89**(6): p. 2715-2721.



34. Jamieson, S.W., et al., *Pulmonary endarterectomy: Experience and lessons learned in 1,500 cases*. Annals of Thoracic Surgery, 2003. **76**(5): p. 1457-1462.
35. Dartevelle, P., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2004. **23**(4): p. 637-648.
36. Azarian, R., et al., *Lung Perfusion Scans and Hemodynamics in Acute and Chronic Pulmonary Embolism*. Journal of Nuclear Medicine, 1997. **38**(6): p. 980-983.
37. Moser, K.M. and C.M. Bloor, *Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension*. Chest, 1993. **103**(3): p. 685-92.
38. Torbicki, A., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), 2008. **29**(18): p. 2276-2315.
39. Wolf, M., et al., *Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2000. **15**(2): p. 395-399.
40. Bonderman, D., et al., *High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Thromb Haemost, 2003. **90**(3): p. 372-6.
41. Jais, X., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with indwelling Port-A-Cath® central venous access systems*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**: p. A2409.
42. Bonderman, D., et al., *Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Thromb Haemost, 2005. **93**(3): p. 512-6.
43. Bonderman, D., et al., *Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2009. **33**(2): p. 325-331.
44. Delcroix, M., et al., *Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2013. **41**(1): p. 224-232.
45. Pengo, V., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2257-64.
46. Becattini, C., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism*. Chest, 2006. **130**(1): p. 172-5.
47. Dentali, F., et al., *Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism*. Thromb Res, 2009. **124**(3): p. 256-8.
48. Guerin, L., et al., *Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2014. **112**(3): p. 598-605.
49. Tunariu, N., et al., *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, 2007. **48**(5): p. 680-4.
50. Bailey, C.L., et al., *"High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(5): p. 1974-8.

51. Kerr, K.M., et al., *Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(1): p. 367-73.
52. Kauczor, H.U., et al., *Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: computed tomography and magnetic resonance imaging findings*. Cardiovasc Intervent Radiol, 1994. **17**(4): p. 185-9.
53. Lang, I., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity*. Eur Respir Rev, 2015. **24**(136): p. 246-52.
54. Ley, S., et al., *Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)*. Eur Radiol, 2012. **22**(3): p. 607-16.
55. Rajaram, S., et al., *3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry*. Thorax, 2013. **68**(7): p. 677-8.
56. Wilkens, H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011*. Int J Cardiol, 2011. **154 Suppl 1**: p. S54-60.
57. O'Connell, C., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. La Presse Médicale, 2015. **44**(12, Part 2): p. e409-e416.
58. Mayer, E., *Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. European Respiratory Review, 2010. **19**(115): p. 64-67.
59. Keogh, A.M., et al., *Interventional and Surgical Modalities of Treatment in Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(1, Supplement): p. S67-S77.
60. Condliffe, R., et al., *Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(10): p. 1122-7.
61. Kim, N.H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D92-9.
62. Hoeper, M.M., *Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. European Respiratory Review, 2015. **24**(136): p. 272-282.
63. Schweikert, B., et al., *Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries*. BMC Health Serv Res, 2014. **14**: p. 246.
64. Ghofrani, H.-A., et al., *Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(4): p. 319-329.
65. Jais, X., et al., *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, 2008. **52**(25): p. 2127-34.
66. Sato, H., et al., *Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Circ J, 2016. **80**(6): p. 1470-7.

67. Sugimura, K., et al., *Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Circ J*, 2012. **76**(2): p. 485-8.
68. Andreassen, A.K., et al., *Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Heart*, 2013. **99**(19): p. 1415-20.
69. Society, A.T., *ATS Statement*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002. **166**(1): p. 111-117.
70. Taichman, D.B., et al., *Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension*. *Respir Res*, 2005. **6**: p. 92.
71. Rasekaba, T., et al., *The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient*. *Internal Medicine Journal*, 2009. **39**(8): p. 495-501.
72. Enright, P.L., *The Six-Minute Walk Test*. *Respiratory Care*, 2003. **48**(8): p. 783-785.
73. Enright, P.L. and D.L. Sherrill, *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1384-7.
74. Camarri, B., et al., *Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years*. *Respir Med*, 2006. **100**(4): p. 658-65.
75. Gibbons, W.J., et al., *Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years*. *J Cardiopulm Rehabil*, 2001. **21**(2): p. 87-93.
76. Casanova, C., et al., *The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries*. *European Respiratory Journal*, 2011. **37**(1): p. 150-156.
77. Haass, M., C. Zugck, and W. Kubler, *[The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?]*. *Z Kardiol*, 2000. **89**(2): p. 72-80.
78. Balke, B., *A SIMPLE FIELD TEST FOR THE ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS. REP 63-6*. *Rep Civ Aeromed Res Inst US*, 1963: p. 1-8.
79. Cooper, K.H., *A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing*. *Jama*, 1968. **203**(3): p. 201-4.
80. McGavin, C.R., S.P. Gupta, and G.J. McHardy, *Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis*. *Br Med J*, 1976. **1**(6013): p. 822-3.
81. Alison, J.A. and S.D. Anderson, *Comparison of two methods of assessing physical performance in patients with chronic airway obstruction*. *Phys Ther*, 1981. **61**(9): p. 1278-80.
82. Butland, R.J., et al., *Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982. **284**(6329): p. 1607-8.
83. Lipkin, D.P., et al., *Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. **292**(6521): p. 653-5.
84. Mancini, D.M., et al., *Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure*. *Circulation*, 1991. **83**(3): p. 778-86.
85. Opasich, C., et al., *Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **31**(4): p. 766-75.

86. Bittner, V., et al., *Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction*. SOLVD Investigators. *Jama*, 1993. **270**(14): p. 1702-7.
87. Cahalin, L.P., et al., *The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure*. *Chest*, 1996. **110**(2): p. 325-32.
88. Miravittles, M., et al., *A review of national guidelines for management of COPD in Europe*. *European Respiratory Journal*, 2016. **47**(2): p. 625-637.
89. Spruit, M.A., et al., *Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease*. *J Am Med Dir Assoc*, 2012. **13**(3): p. 291-7.
90. Pinto-Plata, V.M., et al., *The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD*. *European Respiratory Journal*, 2004. **23**(1): p. 28-33.
91. Casanova, C., et al., *Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD*. *Chest*, 2008. **134**(4): p. 746-52.
92. Flaherty, K.R., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prognostic Value of Changes in Physiology and Six-Minute-Walk Test*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006. **174**(7): p. 803-809.
93. Lama, V.N., et al., *Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **168**(9): p. 1084-90.
94. Holland, A.E., et al., *Impaired chronotropic response to 6-min walk test and reduced survival in interstitial lung disease*. *Respir Med*, 2013. **107**(7): p. 1066-72.
95. Beatty, A.L., N.B. Schiller, and M.A. Whooley, *Six-minute walk test as a prognostic tool in stable coronary heart disease: data from the heart and soul study*. *Arch Intern Med*, 2012. **172**(14): p. 1096-102.
96. Yazdanyar, A., et al., *Association between Six Minute Walk Test and All-Cause Mortality, Coronary Heart Disease-Specific Mortality, and Incident Coronary Heart Disease*. *Journal of aging and health*, 2014. **26**(4): p. 583-599.
97. Cacciatore, F., et al., *Six-minute walking test but not ejection fraction predicts mortality in elderly patients undergoing cardiac rehabilitation following coronary artery bypass grafting*. *Eur J Prev Cardiol*, 2012. **19**(6): p. 1401-9.
98. La Rovere, M.T., et al., *The 6-minute walking test and all-cause mortality in patients undergoing a post-cardiac surgery rehabilitation program*. *Eur J Prev Cardiol*, 2015. **22**(1): p. 20-6.
99. Olschewski, H., et al., *[Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]*. *Pneumologie*, 2006. **60**(12): p. 749-71.
100. Rhodes, J., et al., *Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 1991. **18**(7): p. 1738-44.
101. D'Alonzo, G.E., et al., *Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension*. *Chest*, 1987. **92**(1): p. 57-62.
102. Miyamoto, S., et al., *Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension*.

- American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000. **161**(2): p. 487-492.
103. Roul, G., P. Germain, and P. Bareiss, *Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure?* Am Heart J, 1998. **136**(3): p. 449-57.
  104. Forman, D.E., et al., *6-Min Walk Test Provides Prognostic Utility Comparable to Cardiopulmonary Exercise Testing in Ambulatory Outpatients With Systolic Heart Failure.* Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(25): p. 2653-2661.
  105. Woo, M.A., et al., *Six-minute walk test and heart rate variability: lack of association in advanced stages of heart failure.* Am J Crit Care, 1997. **6**(5): p. 348-54.
  106. McLaughlin, V.V., et al., *End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension.* Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(1, Supplement): p. S97-S107.
  107. Galiè, N., et al., *Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension.* New England Journal of Medicine, 2005. **353**(20): p. 2148-2157.
  108. Simonneau, G., et al., *Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2008. **149**(8): p. 521-30.
  109. Wilkins, M.R., et al., *Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(11): p. 1292-7.
  110. Rubin, L.J., et al., *Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension.* New England Journal of Medicine, 2002. **346**(12): p. 896-903.
  111. Channick, R.N., et al., *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study.* Lancet, 2001. **358**(9288): p. 1119-23.
  112. Galiè, N., et al., *Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial.* The Lancet. **371**(9630): p. 2093-2100.
  113. Barst, R.J., et al., *Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies.* Br J Haematol, 2010. **149**(3): p. 426-35.
  114. Provencher, S., et al., *Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* European Heart Journal, 2006. **27**(5): p. 589-595.
  115. Olschewski, H., et al., *Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension.* New England Journal of Medicine, 2002. **347**(5): p. 322-329.
  116. McLaughlin, V.V., et al., *Randomized Study of Adding Inhaled Iloprost to Existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2006. **174**(11): p. 1257-1263.
  117. Hoepfer, M.M., et al., *Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J, 2006. **28**(4): p. 691-4.
  118. Barst, R.J., et al., *Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004. **169**(4): p. 441-447.

119. Barst, R.J., et al., *Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(10): p. 2049-2056.
120. Girgis, R.E., et al., *Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(11): p. 1467-72.
121. Langleben, D., et al., *STRIDE 1: effects of the selective ET(A) receptor antagonist, sitaxsentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previous pulmonary arterial hypertension trials*. J Cardiovasc Pharmacol, 2004. **44 Suppl 1**: p. S80-4.
122. Galiè, N., et al., *Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2, 2008. **117**(23): p. 3010-3019.
123. Galiè, N., et al., *Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(3): p. 529-535.
124. McGoon, M.D., et al., *Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities*. Chest, 2009. **135**(1): p. 122-9.
125. Galiè, N., et al., *Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(9): p. 1496-1502.
126. Barst, R.J., et al., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(12): p. 2119-2125.
127. Simonneau, G., et al., *Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2002. **165**(6): p. 800-804.
128. Benza, R.L., et al., *One-year experience with intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension*. J Heart Lung Transplant, 2013. **32**(9): p. 889-96.
129. Tapson, V.F., et al., *Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial*. Chest, 2012. **142**(6): p. 1383-90.
130. Tapson, V.F., et al., *Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial*. Chest, 2013. **144**(3): p. 952-8.
131. McLaughlin, V.V., et al., *Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(18): p. 1915-22.
132. McLaughlin, V.V., et al., *Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension*. J Cardiovasc Pharmacol, 2003. **41**(2): p. 293-9.

133. Jing, Z.C., et al., *Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial*. *Circulation*, 2013. **127**(5): p. 624-33.
134. Ghofrani, H.A., et al., *Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(4): p. 330-40.
135. Chin, K.M., et al., *Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study*. *Am Heart J*, 2014. **167**(2): p. 218-225.e1.
136. Sitbon, O., et al., *EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension*. *Am Heart J*, 2014. **167**(2): p. 210-7.
137. Gombert-Maitland, M., et al., *Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **172**(12): p. 1586-9.
138. Rubin, L.J., et al., *Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial*. *Ann Intern Med*, 1990. **112**(7): p. 485-91.
139. Badesch, D.B., et al., *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med*, 2000. **132**(6): p. 425-34.
140. Jing, Z.C., et al., *Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(12): p. 1723-9.
141. Oudiz, R.J., et al., *Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(8): p. 768-74.
142. Galie, N., et al., *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. *Circulation*, 2009. **119**(22): p. 2894-903.
143. Barst, R.J., et al., *Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension*. *J Heart Lung Transplant*, 2011. **30**(6): p. 632-43.
144. Sciurba, F., et al., *Six-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003. **167**(11): p. 1522-1527.
145. Nogueira, P.A., et al., *Clinical reliability of the 6 minute corridor walk test performed within a week of a myocardial infarction*. *Int Heart J*, 2006. **47**(4): p. 533-40.
146. Eaton, T., et al., *Six-Minute Walk, Maximal Exercise Tests*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005. **171**(10): p. 1150-1157.
147. Macchia, A., et al., *A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology*. *Am Heart J*, 2007. **153**(6): p. 1037-47.
148. Mathai, S.C., et al., *The Minimal Important Difference in the 6-Minute Walk Test for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012. **186**(5): p. 428-433.
149. Nootens, M., et al., *Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels*. *J Am Coll Cardiol*, 1995. **26**(7): p. 1581-5.

150. Provencher, S., et al., *Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension*. European Respiratory Journal, 2006. **27**(1): p. 114-120.
151. Farber, H.W., et al., *Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2015. **34**(3): p. 362-368.
152. Huang, J., S. Mehta, and M. Mura, *Early Decline in Six-Minute Walk Distance from the Time of Diagnosis Predicts Clinical Worsening in Pulmonary Arterial Hypertension*. Respiration, 2015. **89**(5): p. 365-373.
153. Paciocco, G., et al., *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2001. **17**(4): p. 647-652.
154. Nagaya, N., et al., *Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels Increase in Proportion to the Extent of Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **31**(1): p. 202-208.
155. Archibald, C.J., et al., *Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(2): p. 523-8.
156. van der Plas, M.N., et al., *Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(4): p. 1094-9.
157. Suntharalingam, J., et al., *Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension* Respir Med, 2007. **101**(11): p. 2254-62.
158. Taboada, D., et al., *Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease*. Eur Respir J, 2014. **44**(6): p. 1635-45.
159. Kohyama, T., et al., *Accuracy of Pulse Oximeters in Detecting Hypoxemia in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. PLoS ONE, 2015. **10**(5): p. e0126979.
160. Condliffe, R., et al., *Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2009. **33**(2): p. 332-338.
161. Saouti, N., et al., *Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Respiratory Medicine, 2009. **103**(7): p. 1013-1019.
162. Mayer, E., *Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir Rev, 2010. **19**(115): p. 64-7.
163. Thistlethwaite, P.A., et al., *Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **124**(6): p. 1203-11.
164. Freed, D.H., et al., *Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **141**(2): p. 383-7.
165. Richter, M.J., et al., *Heart rate response during 6-minute walking testing predicts outcome in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. BMC Pulm Med, 2016. **16**(1): p. 96.
166. Lama, V.N., et al., *Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003. **168**(9): p. 1084-1090.



167. Janssens, J.P., B. de Murlalt, and V. Titelion, *Management of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease*. J Pain Symptom Manage, 2000. **19**(5): p. 378-92.
168. Andrianopoulos, V., et al., *Exercise-induced oxygen desaturation in COPD patients without resting hypoxemia*. Respir Physiol Neurobiol, 2014. **190**: p. 40-6.
169. Azarbal, B., et al., *The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(2): p. 423-30.
170. Lauer, M.S., et al., *Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality*. Jama, 1999. **281**(6): p. 524-9.
171. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.
172. Borg, G., *Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität*. Dtsch Arztebl International, 2004. **101**(15): p. 1016-.
173. Meyer, F.J., et al., [*Exercise testing in respiratory medicine*]. Pneumologie, 2013. **67**(1): p. 16-34.
174. Fletcher, G.F., et al., *Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation, 2001. **104**(14): p. 1694-740.
175. Fleg, J.L., et al., *Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association*. Circulation, 2000. **102**(13): p. 1591-7.
176. Wasserman, K., et al., *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. ed 4. Philadelphia, 2005. **23**(4): p. 274-274.
177. Scheidl, S.J., et al., *Diagnosis of CTEPH vs. IPAH using capillary to end-tidal CO<sub>2</sub> gradients*. European Respiratory Journal, 2011.
178. *Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society*. Eur Respir J Suppl, 1993. **16**: p. 1-100.
179. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.
180. Zeydabadijad, M., *Echokardiographie des rechten Herzens: Eine praxisorientierende Einführung*, ed. Aufl. 2006 Thieme Verlagsgruppe.
181. Thistlethwaite, P.A., et al., *Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002. **124**(6): p. 1203-1211.
182. Sato, M., et al., *Respiratory and hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension 1 year after pulmonary endarterectomy*. Ann Vasc Dis, 2013. **6**(3): p. 578-82.
183. Mauritz, G.J., et al., *Pulmonary endarterectomy normalizes interventricular dyssynchrony and right ventricular systolic wall stress*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 5.

184. Mayer, E., et al., *Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **141**(3): p. 702-10.
185. Rahnnavardi, M., et al., *Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension : a systematic review*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **17**(5): p. 435-45.
186. Cannon, J.E., et al., *Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort*. Circulation, 2016. **133**(18): p. 1761-71.
187. Leung Wai Sang, S., J.F. Morin, and A. Hirsch, *Operative and Functional Outcome After Pulmonary Endarterectomy for Advanced Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. J Card Surg, 2016. **31**(1): p. 3-8.
188. Richter, M.J., et al., *Pulmonary Hemodynamic Response to Exercise in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy*. Respiration, 2015. **90**(1): p. 63-73.
189. Lam, C.S.P., et al., *Age-Associated Increases in Pulmonary Artery Systolic Pressure in the General Population*. Circulation, 2009. **119**(20): p. 2663-2670.
190. Hildenbrand, F.F., et al., *Daytime measurements underestimate nocturnal oxygen desaturations in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Respiration, 2012. **84**(6): p. 477-84.
191. Fox, B.D., et al., *Step climbing capacity in patients with pulmonary hypertension*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(1): p. 51-61.
192. Myers, J., *Essentials of Cardiopulmonary Exercise Testing*. Champaign, IL, USA, 1996. **Human Kinetics**.
193. Zhai, Z., et al., *Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Chest, 2011. **140**(5): p. 1284-1291.
194. Sun, X.G., et al., *Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension*. Circulation, 2001. **104**(4): p. 429-35.
195. Wensel, R., et al., *Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2009. **34**(4): p. 895-901.
196. Scheidl, S.J., et al., *Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients*. Eur Respir J, 2012. **39**(1): p. 119-24.
197. McCabe, C., et al., *Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism*. Thromb Res, 2013. **132**(6): p. 659-65.
198. van der Plas, M.N., et al., *Pulmonary endarterectomy improves dyspnea by the relief of dead space ventilation*. Ann Thorac Surg, 2010. **89**(2): p. 347-52.
199. Domingo, E., et al., *Impairment of pulmonary vascular reserve and right ventricular systolic reserve in pulmonary arterial hypertension*. BMC Pulm Med, 2014. **14**: p. 69.
200. Vonk-Noordegraaf, A. and N. Westerhof, *Describing right ventricular function*. Eur Respir J, 2013. **41**(6): p. 1419-23.
201. Gerges, C., N. Skoro-Sajer, and I.M. Lang, *Right ventricle in acute and chronic pulmonary embolism (2013 Grover Conference series)*. Pulm Circ, 2014. **4**(3): p. 378-86.

202. Reesink, H.J., et al., *Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(1): p. 58-64.
203. Rolf, A., et al., *Right ventricular adaptation to pulmonary pressure load in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after successful pulmonary endarterectomy--a cardiovascular magnetic resonance study.* J Cardiovasc Magn Reson, 2014. **16**: p. 96.
204. D'Armini, A.M., et al., *Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(1): p. 162-8.
205. Deboeck, G., et al., *Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J, 2005. **26**(4): p. 667-72.
206. Provencher, S. and V. Mainguy, *Exercise testing in pulmonary arterial hypertension,* in *Pulmonary Vascular Disorders.* 2012, Karger Publishers. p. 37-47.

•

## 11 Anhang

### 11.1 Publikationen

1. Stille, P., Richter, M. J., Wiedenroth, C., Zaatar, M., Guth, S., Voswinkel, R., Ghofrani, A. & Mayer, E. 2014. Hypoxämie im 6 Minuten Gehstest bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie. *Pneumologie*, 68, V218.
2. Richter, M. J., Milger, K., Tello, K., Stille, P., Seeger, W., Mayer, E., Ghofrani, H. A. & Gall, H. 2016. Heart rate response during 6-minute walking testing predicts outcome in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*, 16, 96.

## 11.2 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei den honorigen Professoren Dr. med. Ardeschir Ghofrani und Dr. med. Eckhard Mayer für ihr Vertrauen, die Überlassung des Themas und die konstruktive Unterstützung bedanken. Es war mir eine große Ehre meine Dissertation unter der Federführung solch verdienter Professoren durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Manuel Richter für die Betreuung bezüglich Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit. Ohne seinen Einsatz, sein Fachwissen und seine Geduld bei Besprechungen und Korrekturen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ferner möchte ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie danken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinen Eltern Barbara und Dr. med. Thomas Stille für die unterstützende Begleitung durch Schulzeit, Studium und Dissertation. Ohne ihren Glauben an mich, der mir stets Antrieb und Sicherheit gab, sowie ihre finanzielle und mentale Hilfe wäre sowohl das Medizinstudium als auch die Doktorarbeit nicht möglich gewesen. Meiner Schwester Catharina und meiner Großmutter Hannelore danke ich sehr für ihre Unterstützung.

Ein liebevoller Dank gilt meiner Nina, die mich über viele Jahre in jeder Hinsicht motiviert und gestärkt hat und außerdem die grammatikalische Korrektur dieser Arbeit neben ihren beruflichen Verpflichtungen als engagierte Lehrerin übernommen hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Kommilitonen und Freunden, allen voran bei Sebastian Thews und Jonas Bernsen, auf die ich mich verlassen kann und die mir auch in schwierigeren Zeiten stets zur Seite standen.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
**STAUFBENGRING 15**  
**D-35396 GIESSEN**

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6704-5



9 783835 196704 5