

**Der Einfluss von Adipositas auf die pulmonale Endarteriektomie bei
operabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie**

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

vorgelegt von Svenja Julienne Gruß

aus Frankfurt am Main

Gießen (2020)

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

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

Gutachter: PD Dr. Dr. H. Gall

Gutachter: Prof. Dr. Schäffler

Tag der Disputation: 10.12.2020

Inhalt

Einleitung.....	1
1.1. Pulmonale Hypertonie	1
1.2. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	2
1.2.1. Epidemiologie	3
1.2.2. Pathophysiologie und Risikofaktoren.....	4
1.2.3. Klinik.....	6
1.2.4. Diagnostik.....	7
1.2.4.1. Radiologische Diagnostik.....	8
1.2.4.2. Funktionelle Diagnostik.....	9
1.2.4.3. Screening	10
1.2.5. Therapiemöglichkeiten	11
1.2.5.1. Pulmonale Endarteriektomie.....	12
1.2.5.2. Medikamentöse Therapie.....	17
1.2.5.3. Ballonangioplastie	18
1.2.5.4. Hybrid-Therapie	20
1.2.5.5. Ultima Ratio: Lungentransplantation	20
1.2.6. Prognose der CTEPH	21
1.3. Allgemeine Risikofaktoren für Operationen und resultierender Komplikationen	21
1.4. Fragestellung	23
2. Methodik	24
2.1. Statistische Auswertung	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs	26
3.1.1. Charakterisierung der Komorbiditäten und der medikamentösen Vortherapie.....	28
3.1.2. Analyse der Operationskomplikationen	29
3.2. Abgrenzung der Patientengruppen nach Auftreten der Outcomes	29
3.2.1. Mögliche Einflussfaktoren auf die Outcomes.....	32
3.3. Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in Quartile.....	42
3.3.1. Analyse eines möglichen signifikanten Unterschieds innerhalb der Quartile.....	43
3.3.1.1. Parameter zur Operation.....	43
3.3.1.2. Parameter des Rechtsherzkatheters.....	43
3.3.1.3. Lungenfunktionswerte.....	44
3.3.1.4. Laborparameter.....	44
3.3.1.5. Parameter der Spiroergometrie.....	45
3.3.1.6. 6-Minuten-Gehtest (6-MWT).....	45

3.3.1.7.	Ergebnisse der nicht-normalverteilten Parameter	45
3.4.	Analyse der Häufigkeitsverteilungen der Outcomes innerhalb der Quartile.....	51
4.	Diskussion	62
4.1.	Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate	62
4.2.	Einordnung der Outcomes in den aktuellen Forschungsstand.....	64
4.2.1.	Postoperatives Vorhofflimmern (VHF).....	64
4.2.2.	Reperfusionsoedem	65
4.2.3.	Wundheilungsstörungen	65
4.2.4.	Pneumonie	67
4.2.5.	Mortalitätsrisiko.....	69
4.3.	Eignung des Body-Mass-Index als Messgröße der Adipositas	71
4.4.	Einschränkung der wissenschaftlichen Aussagekraft der Studie.....	73
4.5.	Fazit der Diskussion.....	74
5.	Zusammenfassung.....	75
6.	Conclusion.....	76
7.	Literatur.....	78
8.	Anhang	86
8.1.	Abkürzungsverzeichnis	86
8.2.	Tabellenverzeichnis	88
8.3.	Abbildungsverzeichnis	89
8.4.	Erklärung zur Dissertation	89
9.	Danksagung	90

Einleitung

1.1. Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine komplexe pathophysiologische und hämodynamische Erkrankung der Lunge und definiert sich über einen mittleren pulmonalen arteriellen Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg in Ruhe. [38] Die Unterscheidung der präkapillären PH bei normalem pulmonalen arteriellen Verschlussdruck (PAWP) von ≤ 15 mmHg in Ruhe und einer postkapillären PH bei einem PAWP von > 15 mmHg wird vorgenommen. [90] Die PH ist eine nicht-heilbare Erkrankung [88], geht mit einer schlechten Prognose und starker Einschränkung der Lebensqualität einher und führt unbehandelt aufgrund eines Rechtsherzversagens zum Tode. [14] Die die Erkrankung definierenden Parameter können invasiv mittels Rechtsherzkatheter (RHK) bestimmt werden. Durch die Echokardiographie kann das Vorliegen einer PH [z.B. durch Bestimmung der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit und des systolisch pulmonal arteriellen Drucks (sPAP)] abgeschätzt werden und liefert meist erste Hinweise als nicht-invasives Diagnostikum. [88]

Die Leitlinien teilen die PH in eine klinische Klassifikation mit 5 Gruppen ein. [14, 31] Die erste Klassifikation der PH wurde 1973 veröffentlicht und seitdem mehrfach überarbeitet. [30, 69, 88] Die Zuordnung zu den einzelnen Gruppen orientiert sich dabei an Gemeinsamkeiten in Therapie und Pathologie. Die Gruppen 1,3,4,5 werden der präkapillären, die Gruppe 2 der post-kapillären PH zugeordnet. Die korrekte Klassifikation ist für eine adäquate Therapie entscheidend und sollte daher in Zusammenarbeit mit einem PH-Zentrum erfolgen. [14]

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) repräsentiert die Gruppe 4 der Klassifikation (Subgruppe 4.1) und ist die häufigste Unterform der präkapillären PH. [47, 53]

1.2. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die CTEPH ist eine seltene, meist bilaterale Erkrankung des Lungengefäßsystems, die sich über Monate bis Jahre entwickelt. [9, 51, 52, 100] Kennzeichen der CTEPH ist die fibrotische Umwandlung von Thromben in den Pulmonalarterien, die zu einer mechanischen Obstruktion der Gefäße führt. [53] Betroffen sind hierbei sowohl größere als auch segmentale Pulmonalarterien. [104] Ein Remodeling der Gefäße und die daraus resultierende Dysfunktion tragen entscheidend zur Krankheitsentstehung bei. [51]

Die Erkrankung ist potenziell operativ heilbar [48, 51], wird jedoch häufig unterdiagnostiziert und entsprechend unterbehandelt. [1] Die frühzeitige Feststellung erfordert daher die Erfahrung und Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams. [51] Fehlende Expertise und ein Mangel an diagnostischen Mitteln und Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere in Entwicklungsländern, erschweren die Diagnosestellung enorm. [1] Sensibilisierung und Aufklärung der Primärversorger über die CTEPH und PH sind daher nötig, um das Outcome der Patienten zu verbessern. [1, 48] Unbehandelt beträgt die Überlebenszeit aufgrund des Fortschreitens der PH und des Rechtsherzversagens im Durchschnitt 6,8 Jahre. Die 3-Jahres-Mortalität liegt bei Patienten mit einem mPAP von >50mmHg bei 90%. [1, 51]

Um die CTEPH diagnostizieren zu können, müssen nach mindestens dreimonatiger erfolgreicher Antikoagulation drei Kriterien erfüllt sein (daher auch die Bezeichnung „chronisch“): Neben der Feststellung einer PH mittels RHK und einem „Mismatch“ von Ventilation/Perfusion in der Szintigraphie (mit mindestens zwei Defekten in Subsegmenten oder einem größeren Perfusionsdefekt) gehört hierzu der Nachweis pulmonal-vaskulärer Läsionen in der Pulmonalisangiographie oder mittels Computertomographie (CT). [1, 104]

Zu den wichtigsten Hauptdifferenzialdiagnosen der CTEPH zählen die Herzinsuffizienz und (idiopatische) PAH. [95] Weitere, seltenere Differenzialdiagnosen sind die mediastinale Fibrose, die pulmonale Fibrose, Sarkome der Pulmonalarterien, Parasitiden, pulmonale Vaskulitiden und erworbene oder kongenitale Pulmonalarterienstenosen. [104, 109] Von der CTEPH zu unterscheiden ist außerdem die chronisch thromboembolische Lungenerkrankung (CTED). [14] Die CTED erfüllt die Kriterien einer CTEPH, jedoch ohne nachgewiesene manifeste PH. [104]

1.2.1. Epidemiologie

Genauere Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der CTEPH sind nicht bekannt. [98] Pro eine Million Einwohner geben Hartopo et al. eine Prävalenz von 3,2 Erkrankten und eine Inzidenz von 0,9 Neuerkrankungen an. [1] Medrek et al. hingegen beschreiben eine Prävalenz von 3-30 Erkrankten pro eine Million Einwohner. [65] Die unterschiedliche Datenlage lässt sich durch die Komplexität der CTEPH und deren unspezifische Symptome erklären. Eine hohe Dunkelziffer wird vermutet. [104] Aufgrund extremer Therapiekosten und signifikanter Mortalitätsraten stellt die CTEPH dennoch eine nicht unerhebliche finanzielle Belastung für das Gesundheitswesen dar. [65]

Es wird vermutet, dass die Prävalenz der CTEPH zwischen Männern und Frauen ähnlich verteilt ist. [48] Das Durchschnittsalter bei Beginn der Erkrankung liegt bei beiden Geschlechtern in der sechsten Lebensdekade [65, 104]. Operable Patienten sind im Vergleich zu nicht-operablen Patienten jünger, beide Gruppen haben dennoch ähnliche Komorbiditäten und New York Heart Association (NYHA)-Klassen. [76] Pädiatrische CTEPH-Patienten sind selten. [104]

In den meisten Fällen wird man auf die CTEPH durch ein embolisches Ereignis aufmerksam, in 75% der Fälle geht eine akute Lungenembolie (LE) und in 56% der Fälle eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) voraus. [1, 104] Die Zahl der LE wird jedoch überschätzt, da die Diagnose einer LE in vielen Fällen mangelhaft dokumentiert wird und eine LE als initiale Manifestation der CTEPH auftreten kann. [90] Die Tatsache, dass bei Diagnosestellung der LE oftmals mindestens zwei CTEPH-typische Merkmale, wie organisierte, wandständige Thromben und dilatierte Bronchialarterien, im CT erkannt werden können, stützt die Vermutung, dass bereits zu diesem Zeitpunkt eine undiagnostizierte CTEPH vorlag. [65, 90] Die dabei vorkommende PH könnte sich durch ein bereits stattgefundenes Remodeling der kleinen Gefäße erklären lassen. [98] Da nicht alle Patienten ein embolisches Ereignis aufweisen, sollte bei Patienten mit PH generell eine CTEPH ausgeschlossen werden. [65]

Nach einer LE beträgt die Inzidenz, an der CTEPH zu erkranken, 0,1%-9,2%. [1] Die verhältnismäßig weite Spanne erklärt sich durch unterschiedlich standardisierte diagnostische Methoden, Abweichungen in der Bevölkerung und durch die Schwierigkeit, die CTEPH frühzeitig und richtig zu diagnostizieren. [1, 65, 104]

Die meisten Studien konnten den Krankheitsbeginn der CTEPH nach einer LE innerhalb von 2 Jahren belegen. [65]

1.2.2. Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Pathophysiologie der CTEPH ist multifaktoriell und noch nicht vollständig verstanden. [90] Die Thromboembolische Theorie ist ein Erklärungsmodell und besagt, dass Emboli aus der systemischen Zirkulation in die Lungengefäße eingeschwemmt werden, den Blutfluss beeinträchtigen und nicht resorbiert werden können. [65, 90] Bestimmte Faktoren begünstigen die Stabilisierung und Weiterentwicklung der Emboli im Gefäßsystem. Eine daraus resultierende Druckerhöhung in den Lungengefäßen führt, verstärkt durch aktivierende Effekte der thromboembolischen Läsion (z.B. inflammatorische Prozesse), anschließend zu einer distalen mikrovaskulären Arteriopathie. [10, 65] Von der makrovaskulären, proximalen Erscheinungsform ist somit die sogenannte sekundäre, distale small-vessels-disease zu unterscheiden. [1] Des Weiteren bilden sich Anastomosen sowohl zwischen pulmonalen präkapillären Arteriolen und Bronchialarterien als auch zwischen Lungenvenen und Bronchialarterien. Die Lungenvenen unterliegen dabei einem hypertrophen Umbau. Letztendlich führt die Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes zu einer Rechtsherzbelastung mit Rechtsherzdilatation- und hypertrophie, welche unbehandelt tödlich verlaufen kann. [104]

Im Zuge der weiteren Erforschung der Pathophysiologie wurden Proben der Läsionen untersucht und kategorisiert [65]. Prinzipiell lassen sich bei dem Krankheitsbild der CTEPH das Auftreten fibröser Verschlüsse und Netze, Aussackungen (pouches) und gewundener Läsionen beobachten [51]. Die Gerinnsel sind wandadhärent, erscheinen gelblich und bestehen aus Elastin, Kollagen und Entzündungszellen. [90] Besonders hervorzuheben ist der organisierte Thrombus, der neue Gefäßkanäle ausbildet und als obstruierende, fibrotische Läsion beschrieben werden kann. Das Vorkommen weiterer Läsionen, wie z.B. plexiforme Läsionen, die mediale Hypertrophie der Lamina muscularis der Arteriolen und die konzentrische Fibroelastose der Lamina interna wurden bereits bei dem Krankheitsbild der PAH beschrieben und lassen daher auf Gemeinsamkeiten der Pathogenese beider Krankheiten schließen. [32, 65] Die zuletzt benannten Läsionen konnten auch in Regionen nachgewiesen werden, denen keine thromboembolische Läsion vorgeschaltet war. Daher kann angenommen werden, dass systemische, vaskuläre Mediatoren die Entstehung dieser Läsionen triggern könnten. [65]

Um mögliche Fehlregulierungen bei der Krankheitsentstehung der CTEPH untersuchen zu können, ist es notwendig, die physiologischen Prozesse bei thromboembolischen Läsionen zu kennen. Physiologisch gesehen kommt es bei Gerinnseln in der Lungenstrombahn zu deren Auflösung durch die Fibrinolyse und zu einer Normalisierung der Hämodynamik innerhalb von 30 Tagen bei 90% der Patienten. Daraufhin folgt eine Entzündungsreaktion, bei der neutrophile Granulozyten den weiteren Abbau des Gerinnsels begünstigen. Aktivierte Monozyten und endotheliale Progenitorzellen fördern den Umbau und die Angiogenese der Läsionen.

Bei der CTEPH kann der Thrombus, wie zuvor beschrieben, nicht aufgelöst werden. [52, 65] Studien belegen, dass die Fibrinolyse bei der CTEPH normal abläuft. [53] Die Struktur des Fibrins wies allerdings bei einigen Patienten Veränderungen auf, was eine dysfibrinogenämiefördernde Pathogenese der CTEPH vermuten lässt. Störungen der Angiogenese, Infektionen des Thrombus und Entzündungsprozesse werden ebenfalls als mögliche Ursachen für den fehlenden Abbau von Gerinnseln diskutiert.

Zusätzlich begünstigt die Stabilisierung und Proliferation der thrombotischen Läsion die Pathogenese der CTEPH. Die Gerinnsel fibrosieren, organisieren sich und ersetzen allmählich die Lamina intima der Gefäßwand. Diese Veränderungen können nicht nur in großen Gefäßen und Gefäßen, die direkt von einem Thrombus betroffen sind, beobachtet werden, sondern auch in distalen, kleineren Gefäßen. Daraus ergeben sich zwei entscheidende Erkenntnisse: Läsionen in kleinen Gefäßen können sekundär entstehen und haben aufgrund ihrer ungünstigen Erreichbarkeit eine eingeschränkte operative Behandlungsmöglichkeit. [65] Es wird vermutet, dass eine schlechte subpleurale Perfusion in allen Segmenten das Ausmaß der Läsionen in diesen Gefäßen fördert, was wiederum ein schlechteres Outcome für die Operation bedeutet. [98]

Außerdem kann bei Obstruktionen der kleinen Gefäße häufiger eine persistierende PH nach Pulmonaler Endarteriektomie (PEA) beobachtet werden. [65]

Für die Entstehung der CTEPH sind derzeit verschiedene Risikofaktoren bekannt. Bei der Pathogenese spielen thromboembolische Prozesse, wie die LE oder die TVT, eine entscheidende Rolle. [65] Eine alleinige mechanische Erklärung der Pathogenese wäre allerdings zu vereinfacht. [11] Zu den weiteren Risikofaktoren zählen:

- Hyperkoagulabilität, verursacht durch Erhöhung verschiedener Faktoren (z.B. Antiphospholipid-Antikörper, Faktor VIII (in 39% der CTEPH-Patienten erhöht [53]) oder Faktor V- Leiden Mutationen

- maligne Prozesse [1, 65, 104] (Tumore erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer TVT. Chemotherapien können diese Effekte verstärken. Es konnte gezeigt werden, dass CTEPH-assoziierte Tumore bereits Jahre vor der Diagnosestellung der CTEPH geheilt wurden. [11])
- Hypothyreose [1, 65, 104] (20% der CTEPH-Patienten haben eine Hypothyreose. Es ist noch Gegenstand der Forschung, ob die Substitution mit L-Thyroxin oder die Krankheit an sich das Risiko erhöht. [11])
- Splenektomie (Studien zeigen, dass Patienten mit einer Splenektomie häufiger als inoperabel eingestuft werden). [10, 76]

Eingesetzte Fremdkörper im Herzen, ventrikulo-arterielle Shunts, Schrittmacherkabel, Dauerkatheter, spezielle chronisch-entzündliche Erkrankungen und Osteomyelitis, systemischer Lupus erythematodes und Staphylokokkeninfektionen steigern ebenfalls das Erkrankungsrisiko. [1, 9, 65, 104] Die Blutgruppen A, B und AB gelten laut eines Europäischen Registers als signifikante Prädiktoren für die CTEPH. [11]

Verschiedene Studien belegen, dass größere Perfusionsdefizite der Lunge und erhöhte sPAP-Werte im Echokardiogramm zu Beginn einer PH starke Indizien für die Entstehung einer CTEPH sind. [49, 65]

Ein Augenmerk der Forschung liegt derzeit auf der genetischen Komponente bei der Krankheitsentstehung. Bisweilen sind wenige Mutationen in bereits bekannten PH-assoziierten Genen entdeckt, z.B. BMPR2 Mutationen bei CTEPH-Patienten.

Für die Zukunft erhofft man sich, Scores anhand von Risikofaktoren zur klinischen Validierung der CTEPH zu entwickeln, um z.B. bei PH-Patienten das Erkrankungsrisiko einer CTEPH beurteilen zu können. [65]

1.2.3. Klinik

Die belastungsabhängige Dyspnoe ist Leitsymptom der CTEPH. [1] Fatigue, Müdigkeit, Hämoptysen und Synkopen können begleitend auftreten. [20, 43, 47] Generell sind die Symptome sehr unspezifisch oder treten erst im Spätstadium auf. Erst bei fortschreitender Erkrankung tritt eine Rechtsherzbelastung in Form der Herzinsuffizienz ggf. mit Aszites auf. [1, 43] Das klinische Erscheinungsbild ähnelt dem der akuten LE oder idiopathischen PAH. [1] Hämoptysen sind bei der CTEPH häufiger als bei der PAH. Ein weiterer Unterschied ist der mögliche episodische Verlauf der CTEPH: Nach

einem thromboembolischen Ereignis kann die sogenannte Honeymoon-Phase folgen, in der die Symptome ausbleiben. Die Latenzzeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung beträgt 14 Monate. [53, 104] Die Frühdiagnose der Erkrankung stellt weiterhin eine große Herausforderung dar und erfordert daher die Zusammenarbeit eines interdisziplinären Teams und einen diagnostischen Leitfaden, der von den Guideline of European Society of Cardiology herausgegeben wird. [1, 104]

1.2.4. Diagnostik

Zur Feststellung und Therapieplanung der CTEPH bedarf es umfassender Diagnostik, welche u.a. Verschlüsse, Mosaikmuster, Füllungsdefekte und Gefäßwandunregelmäßigkeiten und -verdickungen detektiert. [104]

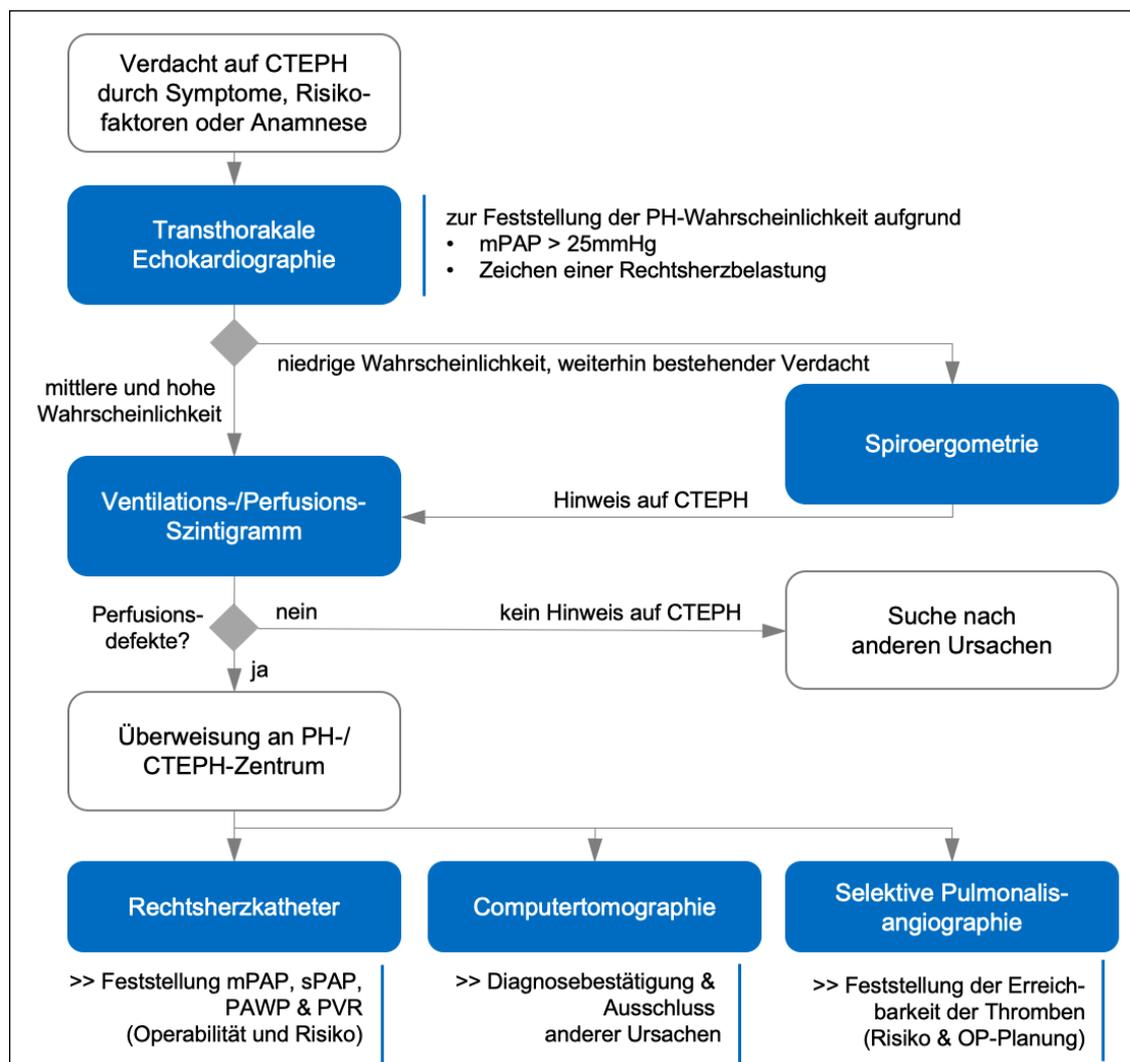


Abbildung 1: Diagnose-Algorithmus der CTEPH
angelehnt an Wilkens et al. [104], Memon et al. [66] und Kharat et al. [47]

Patienten mit PH und CTEPH sollten daher generell in einem spezialisierten Zentrum mit CTEPH Team evaluiert werden. Es wäre wünschenswert, dass solche Zentren mit einer Kapazität von über 50 Patienten pro Monat konzipiert werden. [51]

Zu Beginn des diagnostischen Algorithmus werden Anamnese, Vorbefunde und Symptome erfasst. Durch ein Röntgen-Thorax können die PH-typischen Anzeichen wie Kardiomegalie, Hypovolämie und Dilatation der großen Lungengefäße dargestellt werden. Ein Lungenfunktionstest zum Ausschluss primärer Lungenerkrankungen als Ursache der PH ist sinnvoll. [1, 20] Das Elektrokardiogramm (EKG) kann ebenfalls Hinweise auf eine PH geben, bei jedoch eingeschränkter Sensitivität (55%) und Spezifität (70%). [30] CTEPH-Patienten weisen im EKG in 62% der Fälle eine T-Negativierung in V1-V4 und eine Herz-Achsenabweichung nach rechts in 50% auf. [1] Bei Hinweisen auf eine CTEPH ist die Durchführung eines transthorakalen Echokardiogramms erforderlich. Hiermit wird die Wahrscheinlichkeit einer PH abgeschätzt. Bei mittlerer und hoher Wahrscheinlichkeit folgt die Ventilations-/Perfusions-Szintigrafie (V/P-SPECT), bei niedriger Wahrscheinlichkeit eine Spiroergometrie. Diese Funktionsdiagnostik ermöglicht eine bessere Einordnung der Bildgebungsbefunde, da eine gegenläufige Korrelation zwischen Symptomen und pathologischen Befunden in der Bildgebung bestehen kann. [104]

Nach Verdachtserhärtung der CTEPH durch die Echokardiographie, V/P-SPECT und ggf. Spiroergometrie müssen weitere Verfahren, wie CT, RHK und MRT (Magnetresonanztomographie) hinzugezogen werden, um die Hämodynamik bestimmen und pulmonalarterielle Thromben nachweisen zu können. [104]

1.2.4.1. Radiologische Diagnostik

Ventilations-/Perfusions-Szintigrafie

Als Bildgebungsverfahren der CTEPH sollte die V/P-SPECT als initiales Diagnostikum eingesetzt werden. [48, 104] Bei hoher Spezifität (90-95%) und Sensitivität (96-97%), geringer Strahlenexposition und guter Durchführbarkeit- und sogar bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz- liefert sie akkurate und effektive Diagnoseergebnisse.

Ein unauffälliger Befund im V/P-SPECT schließt eine CTEPH nahezu aus. Spätestens bei mindestens zwei subsegmentalen oder einem segmentalen Perfusionsdefekt sollte die Überweisung an ein CTEPH-Zentrum erfolgen. [104]

Multidetektor-CT-Pulmonalisangiographie

Die CTPA erfasst Begleiterkrankungen und Komplikationen der CTEPH, wie beispielsweise die Pulmonalarteriendilatation mit hypertrophierten Bronchialarterien und Kompression der linken koronaren Hauptstammarterie und dient somit der Diagnosebestätigung. [1, 104] Des Weiteren kann sie Läsionen in den segmentalen-, lobaren- und Hauptarterien darstellen. [48]

HR-CT

Die hochauflösende Computertomographie (HR-CT) beurteilt das Lungenparenchym und weist auf bronchiale Erkrankungen, Lungeninfarkte und strukturelle Veränderungen der Lunge hin. Aufgrund einer ungleichmäßigen Perfusion kann bei CTEPH-Patienten ein Mosaikmuster im HR-CT entstehen, welches allerdings nicht krankheitsspezifisch ist (Vorkommen auch bei PAH) [104].

Selektive Pulmonalisangiographie

Die selektive Pulmonalisangiographie wird meist mit der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) kombiniert in zwei Ebenen durchgeführt (laterale und anterior-posteriore Projektion) und ermöglicht die Darstellung von ringförmigen Stenosen, kompletten Verschlüssen, Wandunregelmäßigkeiten und von sogenannten „Pouches“ (Taschen) und „Webs“ (Netze) [48, 104]. Die Pulmonalisangiographie beurteilt zudem die subpleural-kapilläre und zentrale Füllung, deren Einschränkung mit primären Lungenerkrankungen und einer Mikroangiopathie assoziiert wird. In Kombination mit einem RHK können während der Untersuchung zusätzlich die hämodynamischen Parameter bestimmt werden. [48]

Die selektive Pulmonalisangiographie trägt somit entscheidend zur Therapieplanung sowie Beurteilung der Operabilität und OP-Risiken bei und ist im diagnostischen Algorithmus als Goldstandard der letzte Schritt zur Diagnosebestätigung der CTEPH. [48, 104]

1.2.4.2. Funktionelle Diagnostik

Echokardiographie

Die Echokardiographie wird als erstes, nicht-invasives Diagnostikum im Algorithmus der CTEPH angewandt, um Hinweise einer PH zu detektieren. Durch Schätzung des PAPs (mPAP und sPAP) mittels Dopplersonographie und Bestimmung der

Rechtsherzbelastung durch die PH wird die Wahrscheinlichkeit der CTEPH ermittelt. [1, 104]

Rechtsherzkatheter

Durch den RHK werden eine Vielzahl von Parametern und Drücken bestimmt, die für die Diagnose und Therapieplanung der CTEPH obligat sind. Zu diesen zählen die Drücke aus rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel und der sPAP, der diastolisch pulmonal arterielle Druck und PAWP. Weiterhin werden die Sauerstoffsättigung (in der Vena cava (V. cava) und pulmonal-arteriell), das Herzzeitvolumen (HZV) und der PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand) bestimmt. Der PVR (präoperativ und postoperativ) gilt als prädiktiver Wert der Langzeitprognose. [104]

1.2.4.3. Screening

Die Guidelines enthalten keine Screening-Empfehlung auf CTEPH für Patienten mit akuter LE, da bislang keine hinreichende Evidenz nachgewiesen werden konnte. [37, 65] Weniger als 50% der Patienten mit akuter LE erhalten ein Follow-Up-Echokardiogramm. Der tatsächliche Nutzen wird gegenwärtig diskutiert. [65] Bei Patienten mit persistierenden Beschwerden und dreimonatiger Antikoagulation ist der Ausschluss einer CTEPH hingegen sinnvoll. [104]

1.2.5. Therapiemöglichkeiten

Die Therapiemöglichkeiten der CTEPH lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen: operativ, medikamentös und interventionell. [90]

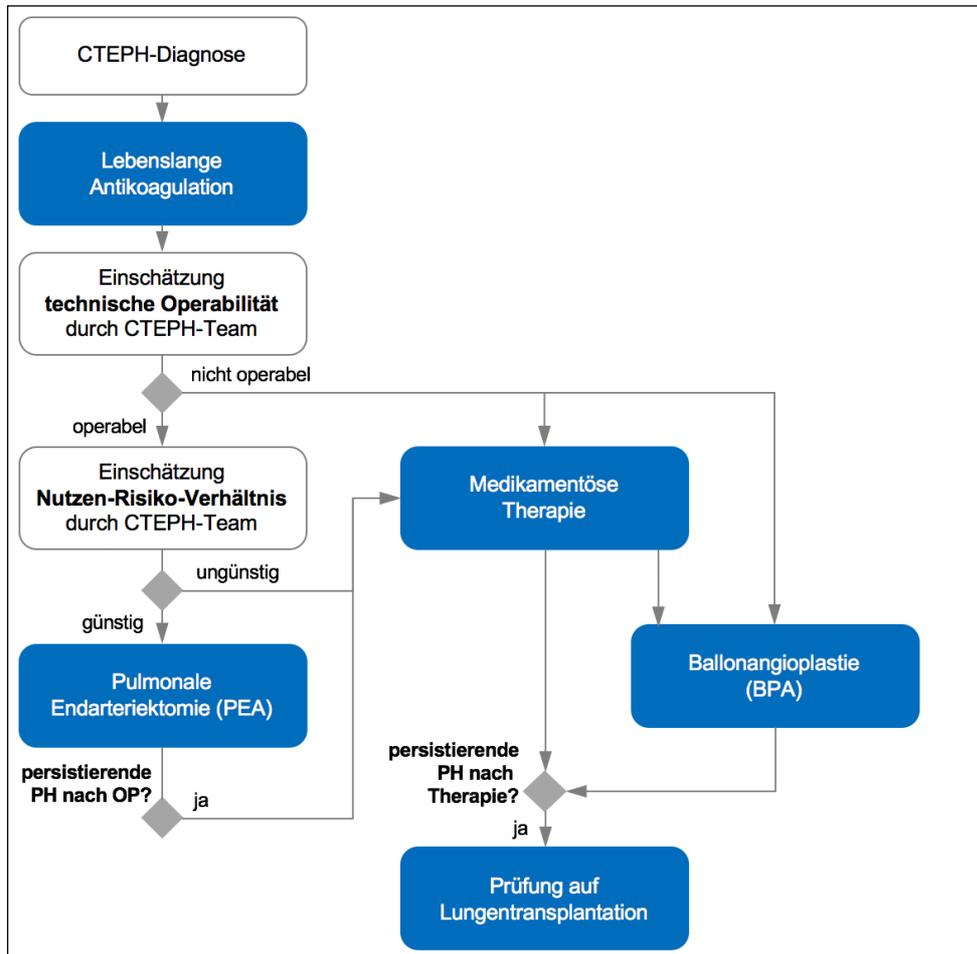


Abbildung 2: Therapie-Algorithmus der CTEPH

angelehnt an Fernandes et al. [28]

Die PEA ist der Goldstandard einer CTEPH-Therapie und damit grundsätzlich erste Wahl. [104] Allerdings sind weniger als 60% der Patienten operabel. Bei 17-31% der Patienten besteht eine persistierende oder wiederkehrende PH nach der Operation. [51] Studien belegen, dass leichtes körperliches Training positive Effekte bei CTEPH hat. Hypoxämischen Patienten wird eine Sauerstoff-Langzeittherapie empfohlen. [14]

Ziel der medikamentösen und interventionellen Therapie ist die Wiederherstellung der normalen Blutverteilung in den Lungengefäßen, eine Entlastung des rechten Ventrikels und eine Behandlung bzw. die Vorbeugung der small-vessel-disease. [90]

1.2.5.1. Pulmonale Endarteriektomie

Die PEA führt als favorisierte Therapiemethode bei einem Großteil der Patienten zu einer deutlichen Besserung der Symptome und Leistungsfähigkeit bei fast vollständiger Normalisierung der hämodynamischen Parameter wie PVR, sPAP, mPAP und HZV mit guter Langzeitüberlebensrate (nach 5 und 10 Jahren 82% und 75%). [3, 14, 17, 51, 53] Laut dem europäischen CTEPH Register haben operierte Patienten im Vergleich zu nicht-operierten Patienten eine bessere 3-Jahres-Überlebensrate (89,3% versus 70,5%). Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) zeigt nach der Operation eine Verbesserung von 100m in einem Zeitraum von 3-12 Monaten. [53] Ca. 90% der Patienten haben ein Jahr nach der PEA die NYHA-Klasse I oder II und ca. 60% der vorher nicht arbeitsfähigen Patienten konnten wieder in ihren Beruf zurückkehren. [3, 17]

Die Operation sollte in einem CTEPH-Zentrum mit viel Erfahrung in Therapie und Diagnostik durch ein interdisziplinäres Team aus Kardiologen, Pneumologen, Nuklearmedizinern, Radiologen, Anästhesisten, Intensivmedizinern sowie routinierten PEA-Chirurgen erfolgen. [104] Aufgrund der komplexen Operationstechniken ist eine entsprechende Fortbildung der Chirurgen von großer Bedeutung. [53]

Der Therapie-Algorithmus unterscheidet zwischen technisch-operablen und technisch-inoperablen Patienten, wobei bei technisch-operablen Fällen das nicht-definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Komorbiditäten zu berücksichtigen ist. Generell besteht keine definierte Indikation für die Operation. [76]

Um die Operabilität von CTEPH-Patienten einschätzen zu können, muss eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden, die nicht standardisiert sind. Hierzu zählen die präoperative Hämodynamik und die Erreichbarkeit der obstruktiven Läsionen. [104]

„Zu distale“ oder „zu periphere“ Läsionen führen ggf. zur Einstufung des Patienten als inoperabel. Zentren mit geringen Operationszahlen stufen mehr Patienten als nicht-operabel ein als Zentren mit hohen Fallzahlen.

Dies unterstreicht die Bedeutung eines erfahrenen CTEPH-Zentrums und entsprechend geschulter Chirurgen, die vorzugsweise mehr als 20 PEAs jährlich durchführen sollten. [104]

Nach PEA erfolgt eine intensivmedizinische Versorgung, bei der die aggressive Diurese, die mechanische Ventilation und die inotrope Unterstützung bei Bedarf

gewährleistet werden. Eine Woche nach der Operation werden die hämodynamischen Parameter mittels RHK bestimmt und kurz vor Entlassung des Patienten wird eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. [59]

Eine Weiterbetreuung der Patienten mit Reevaluation der hämodynamischen Parameter mittels RHK ist 6-12 Monate postoperativ indiziert. Die erneute Bildgebung ist nur bei persistierender PH erforderlich. [104]

Operationsablauf

Im Unterschied zur operativen Embolektomie bei akuter LE erfolgt bei der PEA eine komplette, bilaterale Endarteriektomie in der Tunica media der Gefäße. [104] Der Zugangsweg ist dabei die mediane Sternotomie, welche die Anlage eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) ermöglicht und den Vorteil eines bilateralen Zuganges unter Umgehung der Pleurahöhlen bietet. [60] Der CPB und der daraus resultierende Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) als „Umgehungskreislauf“ ist essentiell, um die korrekte Identifizierung der Dissektionsebene und eine gute Visualisierung des Operationsfelds zu gewährleisten. [43, 53, 60, 85] Außerdem werden durch den CPB die kardiovaskuläre Stabilität während der Operation ermöglicht, die neurokognitiven Funktionen geschützt und das Operationsfeld von Blut aus den broncho-pulmonalen Kollateralen freigehalten. [104]

Nach Anlage der HLM und voriger Heparisierung folgt das Verfahren der tiefen Hypothermie (DHCA= Deep Hypothermic Circulation Arrest). Darunter versteht man das Abkühlen des Körpers auf 20°C mittels Kühljacke um Kopf und Rumpf. [60, 62]

Anschließend wird mit der Präparation der Gefäße auf der stärker betroffenen Seite begonnen (in der Regel rechts), mit dem Ziel sowohl wandadhärente als auch lose Thromben zu entfernen. [43, 62] Dafür wird über die rechte Pulmonalarterie ein Zugang zum unteren Lungenlappen geschaffen und die Dissektionsebene und Läsionen über die lobaren, segmentalen und subsegmentalen Äste aufgesucht und dargestellt. Die vorige Applikation einer kardioplegischen Lösung mit resultierendem Kreislaufstillstand ermöglicht nun die Entfernung der fibrotischen Läsionen und die Abtragung der Tunica intima. Anschließend wird der Gefäßabschnitt vernäht. [60]

Daraufhin folgt die Endarteriektomie auf der anderen Seite, die links meist geringer betroffen und leichter zu endarteriektomieren ist (außer der linke Lobus inferior) und daher oftmals kürzere Kreislaufstillstand-Zeiten benötigt. [43]

Im Anschluss werden die entfernten Thromben anhand der Jamieson-Klassifikation in vier Gruppen eingeteilt.

JAMIESON CLASSIFICATION				
Art	Vorkommen	Merkmale	Operationsrisiko	1-Monat Mortalität
Typ I	12%	Thrombus in der Lungenarterie oder anderen großen Gefäßen	operabel	1,30%
Typ II	38%	intimale Verdickung und Fibrose entlang der segmentalen Arterien (kein Thrombus in großem Gefäß)	operabel	2,50%
Typ III	40%	intimale Verdickung und Fibrose in distalen und subsegmentalen Ästen	schwierig operabel	13,20%
Typ IV	10%	mikroskopische Arterienerkrankung in distalen Gefäßen; kein sichtbarer Thrombus (nicht nachweisbar in OP)	nicht-operabel	14,30%

Abbildung 3: Jamieson Classification

angelehnt an Anggoro B. Hartopo et al. [1], Vikram Shenoy et al. [89]

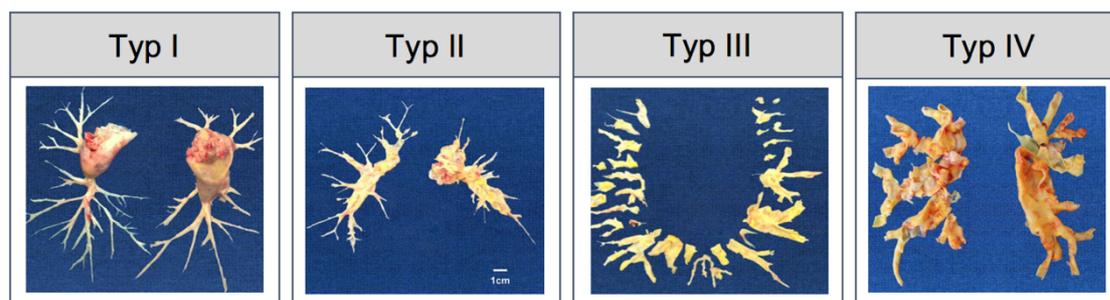


Abbildung 4: Beispielhafte Exemplare der Jamieson-Typologie

entnommen aus Lang und Madani [53]

Alternativ zum DHCA wird das Verfahren der antegraden, zerebralen Perfusion bei PEA diskutiert. Hierdurch kann ebenfalls eine gute, postoperative Hämodynamik erreicht werden. Allerdings ist aufgrund der eingeschränkten Sicht während der Operation keine vollständige PEA möglich. Da beide Alternativen nicht die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen, gilt der DHCA derzeit als optimales Verfahren. [42]

Bei komplexen Fällen mit bspw. einem PVR > 15 Wood Unit (WU) wird sowohl intra- als auch postoperativ der Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) empfohlen. Verwendet werden veno-venöse und veno-arterielle Systeme. Die ECMO-Systeme dienen z.B. der Überbrückung bei Lungenversagen durch ein Reperfusionsoedem nach der Operation (veno-venös) und rechts-ventrikulärem Pumpversagen oder als Übergang bis zu einer Lungentransplantation (veno-arteriell). [104]

Kontraindikationen der PEA

Die Operation ist prinzipiell auch bei fortgeschrittenem Alter, hohen PVR-Werten und sehr eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion durchführbar, allerdings gilt ein stark erhöhter PVR in Kombination mit beispielsweise primär distalen Läsionen als Risikofaktor der Operation. [32, 104] CTEPH-Patienten haben allerdings meist verschiedene, schwere Komorbiditäten (z.B. kardiopulmonale), die eine Kontraindikation darstellen können. [32, 76, 104] In Studien galten Linksherzversagen in Kombination mit hohem Alter, Epilepsie und Adipositas oder COPD (Chronische obstruktive Lungenerkrankung) mit proximaler CTEPH als Ausschlusskriterium. [57, 103]

In Zweifelsfällen und unsicherer Einschätzung der Operabilität ist es ratsam, eine Zweitmeinung einzuholen. [78]

Komplikationen

Eine seltene, jedoch gravierende Komplikation der PEA ist die Lungenblutung, die ein massives und unkontrolliertes Ausmaß annehmen kann. Eine solche Blutung tritt häufig nach Beendigung des CPB in der Aufwärmphase oder nach der Operation auf und kann bilateral entstehen.

Zu den Ursachen der Blutung zählen Gefäßrupturen; eine eingeschränkte Sicht und ein schwieriger Zugang zu distalen Läsionen begünstigen die Entstehung der Blutung, welche am ehesten durch die Erfahrung des Operateurs limitiert werden kann. Fragile Gefäße gelten als Risikofaktor.

Infolge der Hämorrhagie können ein Lungenödem und das Lungenversagen resultieren, was wiederum zur Beatmungspflichtigkeit und einem prolongierten Krankenhausaufenthalt führen kann. Eine residuale PH erschwert die Situation. [61]

Patienten mit einer Typ-4-disease haben im Allgemeinen die höchste Komplikationsrate. [100] Bei alle Gruppen der Jamieson-Klassifikation können jedoch postoperativ gastrointestinale Komplikationen und Pneumonien beobachtet werden, welche als häufigste perioperative Todesursachen gelten. [100]

Hämodynamisches und funktionelles Outcome

Das Outcome wird anhand des postoperativen PVR und der Jamieson-Klassifikation bestenfalls direkt nach der Operation beurteilt. [92, 100] Verschiedenen Studien belegen ein verbessertes Outcome bei einem PVR von $500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^5$ [92] und eine drei-vier-fach erhöhte Mortalitätsrate bei einem PVR von $\geq 1.000 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^5$. [59]

Patienten mit einer distalen pulmonalen Arteriopathie (Typ 3 oder 4 nach Jamieson-Klassifikation) zeigen in Studien postoperativ einen höheren sPAP, größeren PVR und häufiger eine residuale Trikuspidalklappeninsuffizienz verglichen mit den Typen 1 und 2, bei denen eine bessere operative Erreichbarkeit besteht. Des Weiteren konnte bei Typ 3 und 4 im Vergleich zu Typ 1 und 2 ein längerer Krankenhausaufenthalt, eine höhere postoperative Mortalität und eine längere Unterstützung durch inotrope Medikamente festgestellt werden. [100] Daher gilt die bereits intraoperativ durchgeführte Jamieson-Klassifikation der Thromben als früher Indikator für das Outcome nach PEA. [100]

Die Anzahl und die Länge der entfernten Thromben korreliert mit den hämodynamischen Parametern und der Wahrscheinlichkeit einer persistierenden/wiederkehrenden PH. [92]

Mortalität

Die In-Haus-Mortalität wird maßgeblich durch die Erfahrung der operierenden Zentren beeinflusst. [14, 104] Sie beträgt bei $>50 \text{ PEAs/Jahr}$ $<3,5\%$ [14], bei $11-50 \text{ PEAs/Jahr}$ steigt die intra-hospitale Mortalität auf $4,7\%$. [104]

Einer der häufigsten Gründe für die Sterblichkeit ist die mangelnde Reduktion des PAP aufgrund der small-vessel-disease, die sich durch einen hohen PVR ohne Anzeichen einer proximalen Obstruktion zeigt (meist Typ 3 und 4). [98] Das Vorkommen von Risikofaktoren, wie beispielsweise die Splenektomie, die Osteomyelitis, die chronisch-entzündliche Darmerkrankung und der ventrikulo-atriale Shunt geht mit einer erhöhten Mortalitätsrate (24% vs. 9%) und einer höheren Inzidenz der postoperativen PH einher. Die Ursache für das schlechte Outcome ist allerdings nicht auf die Risikofaktoren an sich zurückzuführen, sondern auf einen noch unbekanntem Mechanismus. Eine Kombination der small-vessel-disease mit Risikofaktoren wird als Ursache vermutet. [10] Condliffe et al. konnten für PEA-Patienten den Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor und die körperliche Leistungsfähigkeit und das HZV und die körperliche

Leistungsfähigkeit für nicht-operable Patienten als Prädiktoren des Outcome feststellen. [16]

Bleibende und wiederkehrende pulmonale Hypertonie nach PEA

Bei ca. 10% der Patienten mit small-vessel-disease besteht trotz Entfernung einer großen Anzahl von Thromben auch nach der Operation weiterhin eine PH, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist und daher ein signifikantes Problem darstellt. [10] Die Operation gilt dennoch als erfolgreich, da eine residuale PH Ausdruck eines sekundären Gefäßschadens ist. [43]

Archibald et al. geben an, dass ca. die Hälfte der Todesfälle als Spätfolge der Operation und mehr als ein Drittel der perioperativen Sterblichkeit auf die persistierende Hypertonie zurückzuführen sind. [10]

1.2.5.2. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie ist bei wiederkehrender/persistierender CTEPH nach Operation und bei inoperabler CTEPH indiziert und ist supportiv bzw. palliativ. [14, 43] Ein positiver Effekt auf die Prognose der Erkrankung konnte bisher nicht nachgewiesen werden. [43] Vor dem medikamentösen Einsatz bei vermeintlich inoperabler CTEPH muss definitiv sichergestellt werden, dass ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil der OP vorliegt und eine Operation somit ausgeschlossen wurde. [77]

Bei operablen Patienten führt eine medikamentöse Anwendung und eine damit verbundene Verzögerung der Operation durch den dann fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zu einer schlechteren Prognose. [59]

Die medikamentöse Therapie beinhaltet Diuretika, eine lebenslange Antikoagulation (auch nach PEA) und Riociguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase. [14, 51, 104] Riociguat wurde ursprünglich für die PAH entwickelt und ist derzeit das einzig zugelassene PH-Medikament zur Behandlung der CTEPH [14, 51]. Es bewirkt eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Hämodynamik (level of evidence B, class I recommendation) [51]. Insbesondere in der Einstellungsphase mit Riociguat sollten engmaschige Blutdruckkontrollen und ggf. im Verlauf eine Reevaluation der pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) oder PEA erfolgen. [104] Bei unzureichendem Therapieerfolg oder Unverträglichkeit kann der Einsatz von nicht-zugelassenen PH-Medikamenten erwogen werden. [104]

Für die neuen oralen Antikoagulanzen gibt es derzeit nur unzureichende Daten bezüglich der Sicherheit und Effektivität bei CTEPH. Daher gelten Vitamin-K-Antagonisten weiterhin als Standardtherapie mit einem Ziel-INR von 2-3. [69, 104]

1.2.5.3. Ballonangioplastie

Die BPA ist eine Therapieoption bei technisch nicht-operabler CTEPH und bei Patienten mit zu hohem Operationsrisiko bzw. einem ungünstigen Risiko/Nutzen-Profil bei PEA. Da es sich bei der BPA um eine komplexe, nicht- risikofreie Prozedur handelt ist es ratsam, die BPA nur an spezialisierten Zentren durchführen zu lassen. [14, 31, 51] Eine BPA ist außerdem für Patienten mit wiederkehrender/persistierender PH nach PEA, inadäquater medikamentöser Therapie oder Rest-Läsionen nach PEA empfehlenswert. Bei Patienten mit unilateraler totaler Okklusion oder großen zentralen Gerinnseln sollten hingegen andere Therapieoptionen erwogen werden.

Die BPA beruht auf einer minimal-invasiv, katheterbasierten Intervention, bei der obstruierte Gefäße mittels Ballon geweitet und wiedereröffnet werden. [51]

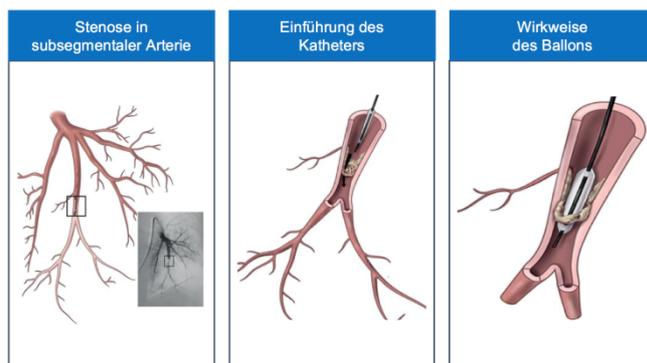


Abbildung 5: Prinzip der Ballonangioplastie
angelehnt an Lang et al. [51]

Im Vergleich zur konventionellen Angioplastie wird bei der BPA ein kleinerer, initial meist nur 2-mm großer Ballon genutzt, der um den Führungsdraht liegt und das thrombosierte Geflecht innerhalb des Gefäßes aufbricht, ohne dabei die medial gelegenen Gefäßschichten zu beschädigen. Der unterdimensionierte Ballon minimiert auch das Risiko eines Reperfusionsoedems. Im Verlauf der Intervention werden zunehmend größere Ballons, jeweils angepasst an Druck und Größe der Läsion, verwendet. Der Zugang erfolgt über die Vena femoralis oder Vena jugularis über das rechte Atrium und den rechten Ventrikel in den Truncus pulmonalis und schließlich in die linke oder rechte Pulmonalisarterie. Während des Eingriffes ist eine Sauerstoffgabe mit einer Sättigung von >95% und eine Antikoagulation mit Heparin (z.B. 2000 IE

stündlich) erforderlich. [51] Mittels Lungenzintigraphie wird zuvor ermittelt, welcher Lappen am schlechtesten perfundiert ist, damit dieser als erstes behandelt werden kann. Dies ist aufgrund der physiologischen Umstände meist der untere rechte Lappen. [41]

Das Ziel einer Sitzung ist die Sanierung der subsegmentalen und segmentalen Pulmonalisarterien eines Lungenlappens. Bei Patienten mit geringem mPAP (z.B. <40mmHg) können während einer Sitzung häufig mehrere Lungenlappen behandelt werden. Die Anzahl der Sitzungen richtet sich nach Lokalisation und Konfiguration der Läsionen, dem Ausmaß der Erkrankung und Erfahrung des Operateurs und beträgt meist zwischen 3-10 Sitzungen im Abstand von >1 Woche.

Für eine sichere BPA ist es notwendig, Informationen über distal der Läsionen gelegene Bereiche zu haben. Vor jeder Sitzung sind daher Hämodynamik, inklusive PVR, und das Brain-natriuretic-peptide (BNP) zu bestimmen.

Außerdem müssen die wiederholte Kontrastmittelgabe und Strahlenexposition bei der Therapieplanung berücksichtigt werden (CAVE: kontrastmittel-induzierte Nephropathie).

Es steht eine Vielzahl von Bildgebungen zur Verfügung, um ein akkurates Vorschieben des Führungsdrahtes und eine exakte Darstellung der Läsionen zu gewährleisten. Zu den gängigen Methoden zählen die selektive Pulmonalisangiographie und die DSA. Hierbei wird jodiertes Kontrastmittel verwendet, bei Jodallergie kommt Gadolinium zum Einsatz.

Unter Berücksichtigung der Kosten ist in der Regel die einfache radiologische Bildgebung ausreichend; in manchen Fällen werden zwei oder mehr Techniken zur vollständigen Evaluation der Läsionen benötigt. Generell ist der Einsatz der verschiedenen Bildgebungen von der Expertise und Erfahrung des jeweiligen Zentrums abhängig. [51]

Seit 2001 beschäftigen sich Studiengruppen mit Evidenz und Komplikationen der BPA. [26] Letztlich konnte durch die Vielzahl der Studien die positive Wirkung der BPA zur Verbesserung der funktionellen Kapazität, Rechtsherzfunktion, Ejektionsfraktion (EF), Hämodynamik und des myokardialen Umbaus belegt werden. BPA hat ebenso positive Effekte auf die Oxygenierung und Atemfunktion.

Zu den wichtigsten Komplikationen zählen Gefäßruptur- und dissektion, Verletzungen mit dem Führungsdraht, hämorrhagischer Pleuraerguss, Reperfusionsoedem und parenchymale Lungenblutung. Diese Komplikationen können sich durch Hämoptysen, Husten und Hypoxämie bemerkbar machen. Verletzungen durch den Führungsdraht sind sehr häufig und können reduziert werden, indem das Vorschieben in periphere kleine Äste vermieden oder zur Darstellung der distalen Gefäße die Cone Beam Computertomographie eingesetzt wird. [51]

Ein Reperfusionsoedem tritt meist 24-72 Stunden nach Intervention auf. Es wird vermutet, dass Mikrotraumen durch Ballon und Führungsdraht, Ödeme, Inflammationsprozesse und Gefäßdysfunktionen die Entstehung eines Reperfusionsoedems begünstigen. [26, 51] Unterentwickelte Bronchialarterien und bestimmte hämodynamische Konstellationen (z.B. PVR >7 WU oder mPAP >40mmHg) zählen zu den Risikofaktoren eines Reperfusionsoedems. [97]

Die BPA wurde bis heute nur in unkontrollierten, kleinen Studien evaluiert. Langzeit-Effekte und 1-Jahres-Follow-Ups müssen in Zukunft in klinisch kontrollierten Studien von multidisziplinären CTEPH Teams untersucht werden. [51]

1.2.5.4. Hybrid-Therapie

Bei der Hybrid-Therapie handelt es sich um die Kombination der medikamentösen Therapie mit BPA oder PEA. Diskutiert wird sie, um die Hämodynamik zu verbessern und daraus folgende Komplikationen zu minimieren. Allerdings sind die derzeitige Datenlage zur Hybrid-Therapie und deren potentielle Vorteile noch ungenügend. [51]

1.2.5.5. Ultima Ratio: Lungentransplantation

Eine Lungentransplantation bei CTEPH wird sehr selten durchgeführt. Bei jungen Patienten, bei denen keine der drei Therapiemöglichkeiten indiziert ist, kann die Transplantation in Erwägung gezogen werden. [53] Die PEA hat allerdings im Vergleich zur Transplantation eine niedrigere perioperative Mortalitätsrate und ein besseres, langfristiges Outcome. Daher stellt die Transplantation keine gleichwertige Alternative dar. [61]

1.2.6. Prognose der CTEPH

Unbehandelt hat die CTEPH eine schlechte Prognose, die proportional zur Schwere der PH verläuft. [43, 76] Ein mPAP von > 30mmHg zeigt in Studien eine 5-Jahres Überlebensrate von 30%, ein mPAP von >50mmHg eine 10%ige Rate. [37, 43]

1.3. Allgemeine Risikofaktoren für Operationen und resultierender Komplikationen

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die sich mit prä-, peri-, und postoperativen Risikofaktoren beschäftigen. Die Faktoren können die Komorbiditäten betreffen und verursacht durch Operation oder Anästhesie auftreten. [68] Neben den Ursachen für spezifische Operationen und deren Verfahren spielt vor allem die Kumulation von Risikofaktoren eine besondere Rolle, beispielsweise wenn ein fortgeschrittenes Alter in Kombination mit einem hohen Body-Mass-Index (BMI) auftritt. [22, 105] Zwar können allgemeine Risikofaktoren für exemplarisch gastrointestinale Operationen existieren, sich aber im Risikoprofil von einer Laparotomie und Laparoskopie unterscheiden. [22] Im Nachfolgenden werden die wichtigen allgemeinen Risikofaktoren „Alter“, „Adipositas“ und „Komorbiditäten“ beleuchtet. Weitere bekannte Risikofaktoren-speziell bei der PEA- sind der PVR und die Lungenfunktionswerte, die im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt worden sind, aber an anderer Stelle eingeführt werden.

Patientenalter

Das Patientenalter gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für perioperative, kardiovaskuläre Ereignisse und postoperative Komplikationen. [7] Das Alter ist außerdem ein Prädiktor für sternale Wundinfektionen, beispielsweise bei Bypass-Operationen. [5] Des Weiteren besteht eine statistische Korrelation mit der postoperativen Letalität, nicht ausschließlich aber auch durch das verstärkte Auftreten von Komorbiditäten mit zunehmendem Alter. [7] Zusätzlich zeigt sich das Patientenalter als Prädiktor für eine prolongierte Genesung nach Operationen. [96]

Auch nach Berücksichtigung von Komorbiditäten bleibt das Alter als unabhängiger Prädiktor, beispielsweise für postoperative pulmonale Komplikationen und die postoperative Letalität, bestehen. [7, 67, 94]

Komorbiditäten

Es gibt zahlreiche Komorbiditäten, die das perioperative Risiko erhöhen. So wurde z.B. in Studien von Hüft- und Knie-Totalendoprothesen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch die Lunge betreffende Komorbiditäten oder Thromboembolien nachgewiesen. [67] COPD gilt zudem als Prädiktor für sternale Wundinfektionen in Bypass-Operationen. [5] Diabetes mellitus (DM) ist ebenfalls mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. [58] Eine prospektive Studie von Monk et al. identifiziert Komorbiditäten sogar als größten Prädiktor für das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr nach einer großen nicht-kardialen Operation. [68] Komorbiditäten sind vielfältige, wichtige Risikofaktoren, die operations- und konstellationsspezifisch im Einzelfall betrachten werden müssen.

Adipositas

Die Prävalenz der Adipositas erfährt eine weltweit stetige Zunahme. [7] Schätzungsweise zwei Drittel der Erwachsenen in den USA sind übergewichtig oder adipös. [4] Adipositas zählt zu den wichtigsten unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktoren. [107]

Die Datenlage zur Adipositas und deren Auswirkung auf Komorbiditäten und das Mortalitätsrisiko ist vielseitig und wird kontrovers diskutiert. Tatsache ist, dass die durch Adipositas begünstigten Erkrankungen eine wesentliche und wachsende, finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellen. [39]) In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Adipositas Komorbiditäten wie Herzerkrankungen, DM Typ2, Schlaganfälle und Tumorerkrankungen begünstigt und das Risiko von post-operativen Komplikationen und das Mortalitätsrisiko erhöht. [4, 7, 39] Zusätzlich ist ein Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Auftreten von Asthma bronchiale bekannt. [80]

Neben durch Adipositas bedingten Komorbiditäten ergeben sich auch technische Schwierigkeiten bei der intra- und postoperativen Versorgung von adipösen Patienten, was ebenfalls das Mortalitätsrisiko erhöht. [5]

Für bestimmte Operationen gilt Adipositas als relative Kontraindikation. [74] Nach Lungentransplantationen ist das Risiko einer Transplantatdysfunktion durch Adipositas um den Faktor 2 erhöht. [55] Daher wird eine Gewichtsreduktion vor der Operation angestrebt, um das auch damit verbundene Mortalitätsrisiko zu minimieren. [12]

Es gibt verschiedene Methoden, um eine Risikoeinschätzung bezüglich der Operationsrisiken und postoperativen Komplikationen zu erhalten. Die American Society of Anesthesiologists' (ASA) ist ein routinemäßig verwendetes Klassifikationssystem, anhand dessen der Gesundheitszustand eines Patienten den 5 ASA-Gruppen zugeordnet wird. [75] Allerdings basiert die Einteilung stark auf subjektiver Einschätzung. [94] Höhere ASA-Klassen gehen dabei mit einem erhöhten postoperativen Risiko, wie beispielsweise pulmonalen Komplikationen, einher. [22, 94] Eine weitere Einschätzung kann anhand des Charlson Scores vorgenommen werden. [13] Mit einem Wert von ≥ 3 geht ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko einher. Dieser Score kann ebenfalls gut zur Beurteilung des Langzeit-Outcomes genutzt werden. [68]

1.4. Fragestellung

Diese Arbeit untersucht den Einfluss von Adipositas auf die Outcomes der PEA bei operablen CTEPH-Patienten. Die Adipositas wird hierbei über die Messgrößen BMI, Gewicht und KOF definiert. Es steht die Frage im Vordergrund, welchen Einfluss Adipositas auf die Indikationsstellung der PEA, auf periprozedurale Parameter (z.B. Länge der Operationszeit) und auf Parameter der Nachbeobachtungsperiode, wie die Beatmungszeit und Länge des Krankenhausaufenthalts, hat. Des Weiteren soll herausgefunden werden, ob eine Korrelation zwischen Adipositas und dem Auftreten von Komplikationen besteht.

Dafür wird zunächst untersucht, ob sich die Outcomes und deren Häufigkeiten im Patientenkollektiv unterscheiden, um im nächsten Schritt zu analysieren, ob es Unterschiede im Patientenkollektiv bezüglich des Vorhandenseins eines Ereignisses gibt. Hierbei liegt ein besonderer Fokus auf der Frage, ob sich unterschiedlich schwere Patienten hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika vor der Operation und deren postoperativen Outcomes unterscheiden. Zusätzlich soll in diesem Zusammenhang die Eignung des BMI anhand der starr vorgegebenen Einteilung für die Bestimmung der Adipositas validiert werden.

2. Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Die verwendeten Daten stammen aus der Datenbank der Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim.

Die Studie umfasst alle 318 Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2016 eine PEA von derselben Chirurgen-Gruppe durchgeführt wurde. Es wurde kein Patient aufgrund von Komorbiditäten aus dieser statistischen Analyse exkludiert. Die OP-Planung, mit Einschätzung des Operationsrisikos, wurde jeweils in einer vorangegangenen PEA-Konferenz besprochen und dokumentiert. Vor der Operation wurde zur Sicherung der CTEPH eine Reihe standardisierter Untersuchungen durchgeführt, u.a. Lungenfunktionstest und Blutgasanalyse, RHK, Spiroergometrie, Echokardiographie, Laboruntersuchung und 6-MWT.

2.1. Statistische Auswertung

Die Datenerfassung dieser Arbeit wurde mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2010 durchgeführt. Die statistische Verarbeitung und Auswertung der Daten erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS Statistics Version 23. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ definiert. Um die Kumulierung des Alpha-Fehlers beim multiplen Testen zu neutralisieren, wurde im Anschluss der statistischen Tests die Bonferroni-Korrektur angewendet.

Die verschiedenen Parameter wurden zunächst anhand der Histogramme visuell in die beiden Gruppen „normalverteilt“ und „nicht-normalverteilt“ kategorisiert.

Normalverteilte Parameter wurden parametrischen Tests unterzogen und mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben. Hierzu zählen: Gewicht, Größe, Körperoberfläche (KOF), BMI, systolischer Blutdruck (RRs), diastolischer Blutdruck (RRd), Verweildauer, OP-Dauer, DHCA, mPAP, sPAP, PAWP, HZV, Herzindex (HI), TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), 6-MWT, Hämoglobin (Hb), Glykiertes Hämoglobin A1c nach IFCC und NGSP (HbA1c_IFCC & HbA1c_NGSP), Harnsäure, Kreatinin (Krea), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Totale Lungenkapazität (TLC), Vitalkapazität (VC), Einsekundenkapazität (FEV1), relative Einsekundenkapazität (FEV1/VC), Kohlendioxidpartialdruck in Ruhe ($p\text{CO}_2\text{ Ruhe}$), Sauerstoffpartialdruck in Ruhe ($p\text{O}_2\text{ Ruhe}$), pH-Wert in Ruhe (pH Ruhe),

Kohlendioxidpartialdruck bei Maximalauslastung ($p\text{CO}_2_{\text{max}}$), Sauerstoffpartialdruck bei Maximalauslastung ($p\text{O}_2_{\text{max}}$), pH-Wert bei Maximalauslastung (pH_{max}), relative maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2_{max}) sowie die maximale Belastungszeit.

Nicht-normalverteilte Parameter wurden anhand nicht-parametrischer Tests ausgewertet und mittels Median und Interquartilsabstand angegeben. Zu den nicht-normalverteilten Parametern zählen: Alter, Beatmungszeit, PVR, BNP, CRP (C-reaktives Protein) und die maximale Leistung. Des Weiteren wurde der 2-seitige T-Test bei folgenden, als Outcomes fungierenden Parametern durchgeführt: Tracheotomie, verstorben, in 30 Tagen verstorben, nicht-invasive Beatmung, ECMO, Pneumonie, Wundheilungsstörungen, Reperfusionsoedem, Durchgangssyndrom, Perikardtamponade und Vorhofflimmern (VHF).

In der anschließenden logistischen, binären Regressionsanalyse wurde mittels einer multivariaten Analyse der Einfluss von Confoundern (Störfaktoren) untersucht. Dafür wurde zuvor der „signifikanteste“ Parameter aus BMI, Gewicht und KOF und dem jeweiligen Outcome bestimmt. Als signifikant galt bei der multivariaten Analyse ein p-Wert $< 0,154$ in Anlehnung an E. Steyerbergs Buch „Clinical Prediction Models“.

Der ANOVA- und Post-hoc-Test wurde in den verschiedenen Quartilen zum Detektieren des jeweilig signifikanten Treibers bei den normalverteilten Parametern durchgeführt. Bei den nicht-normalverteilten Parametern erfolgte dies anhand des Kruskal-Wallis-Tests. Im Anschluss erfolgte der Chi-Quadrat-Test zur Ermittlung der Häufigkeitsverteilungen der zuvor genannten 11 Outcomes.

3. Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 318 CTEPH-Patienten erfasst und ausgewertet. Der nächste Abschnitt befasst sich mit der Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der präoperativen Baseline-Daten.

3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter betrug 63 [21,3] Jahre. Die nachfolgende Tabelle zeigt die anthropometrischen Daten und die Ergebnisse der Blutdruckwerte.

Alter (Jahre)	63,0 [21,3]
Gewicht (kg)	80,9 ± 16,4
Größe (cm)	172,6 ± 9,6
KOF (m ²)	1,9 ± 0,2
BMI (kg/m ²)	27,1 ± 5,0
RRs (mmHg)	120,7 ± 15,7
RRd (mmHg)	74,4 ± 12,3

Tabelle 1: Anthropometrische Daten und Blutdruckwerte des Studienkollektivs

(KOF= Körperoberfläche; BMI= Body-Mass-Index; RRs= systolischer Blutdruck; RRd= diastolischer Blutdruck)

Zusätzlich wurden die Daten zur Operation und des anschließenden Krankenhausaufenthalts analysiert:

Verweildauer (Tage)	17,4 ± 5,4
Beatmungszeit (min)	1.500 [461]
OP-Dauer (min)	411,9 ± 69,9
DHCA (min)	33,2 ± 9,3

Tabelle 2: Daten zur Operation und zum anschließenden stationären Aufenthalt

(DHCA= Deep Hypothermic Circulatory Arrest)

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse der präoperativen Hämodynamik zusammen.

mPAP (mmHg)	42,4 ± 12,1
sPAP (mmHg)	73,8 ± 23,3
PAWP (mmHg)	10,7 ± 4,9
PVR (dyn*sec*cm ⁵)	567,0 [398,5]
HZV (l/min)	4,6 ± 1,5
HI (l/min/m ²)	2,4 ± 0,7

Tabelle 3: Präoperative Hämodynamik

(mPAP= pulmonal arterieller Mitteldruck; sPAP = systolisch arterieller Druck; PAWP= pulmonary arterial wedge pressure; PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand; HZV= Herzzeitvolumen; HI= Herzindex)

Die Ergebnisse zur präoperativen Klinischen Chemie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Hb (g/l)	14,1 ± 1,8
HbA1c_IFCC (mmol/mol)	40,4 ± 8,6
HbA1c_NGSP (%)	6,1 ± 3,3
Harnsäure (mg/dl)	7,2 ± 2,1
Krea (mg/dl)	1,0 ± 0,5
GFR (ml/min)	80,9 ± 36,7
BNP (pg/ml)	903,0 [2028,1]
CRP (mg/l)	0,3 [1,9]

Tabelle 4: Präoperative klinische Chemie

(Hb= Hämoglobin; HbA1c_IFCC = HbA1c nach der „International Federation of Clinical Chemistry und Laboratory Medicine“; HbA1c_NGSP = HbA1c nach dem „National Glycohemoglobin Standardization Program“; Krea= Kreatinin; GFR= Glomeruläre Filtrationsrate; BNP= Brain Natriuretic Peptide; CRP = C-reaktives-Protein)

Die Ergebnisse der präoperativen Lungenfunktion zeigt Tabelle 5.

TLC (l)	5,8 ± 1,4 (94%/Soll)
VC (l)	3,0 ± 0,9 (79%/Soll)
FEV1 (l/s)	2,3 ± 0,7 (77%/Soll)
FEV1/VC (%)	77,3 ± 8,2 (101%/Soll)
pCO ₂ _Ruhe (mmHg)	31,8 ± 4,5
pO ₂ _Ruhe (mmHg)	63,8 ± 10,9
pH_Ruhe	7,4 ± 0,0

Tabelle 5: Präoperative Lungenfunktion

(TLC= Totale Lungenkapazität; VC= Vitalkapazität; FEV1 = Einsekundenkapazität; FEV1/VC = relative Einsekundenkapazität; pCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; pO₂= arterieller Sauerstoffpartialdruck)

Die Ergebnisse der präoperativen Spiroergometrie gibt Tabelle 6 wieder.

VO ₂ _max (mlO ₂ /min/kg)	12,7 ± 4,0 (53%/Soll)
max. Leistung (Watt)	60,0 [40,0]
Belastungszeit (s)	416,4 ± 201,7
pCO ₂ _max (mmHg)	31,8 ± 4,6
PO ₂ _max (mmHg)	62,2 ± 10,3
pH_max	7,4 ± 0,1

Tabelle 6: Präoperative Spiroergometrie

(VO₂_max= maximale Sauerstoffaufnahme; pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck; pO₂ = Sauerstoffpartialdruck)

3.1.1. Charakterisierung der Komorbiditäten und der medikamentösen Vortherapie

Im gesamten Studienkollektiv waren 65,4% der Patienten (n=209) in der NYHA-Klasse 3, in den Klassen 2 und 4 jeweils 13,5% (n= 43) und 13,8 % (n=44) und nur 0,3% (n=1) in der NYHA-Klasse 1. Laut den Operations-berichten hatte die Mehrzahl der CTEPH-Patienten die Jamieson-Klasse 3 (n=102), 34 Patienten die Jamieson-Klasse 1 und 38 Patienten die Klasse 2. Der linke Vorhof war bei 9,7% der Patienten dilatiert, der rechte Ventrikel hingegen bei 64,5% (n=205). Die häufigsten Komorbiditäten der Patienten waren die arterielle Hypertonie (aHT) (n=148), die chronische Niereninsuffizienz (CKD) (n=62), COPD (n=38), DM Typ 2 (n=28), VHF (n=32) und die 1-Gefäß-Koronare Herzkrankheit (KHK-1) (n=25). Die Mehrheit der Patienten war mit Phenprocoumon (51,3%) oder mit Rivaroxaban (37,7%) antikoaguliert. Ein geringer Anteil erhielt Heparine (4,1%) und Apixaban (1,3) als Antikoagulanzen. Eine medikamentöse

Vortherapie der PH bestand bei 23,6% der Patienten, wovon am häufigsten Sildenafil (12,9%) und Riociguat (9,7%) zum Einsatz kamen.

3.1.2. Analyse der Operationskomplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen während der Operation zählten endobronchiale Blutungen durch Einrisse der Gefäße, fibrotische Auflagerungen, massive Kollateralperfusionen, Zylinderabrisse, Verwachsungen und ein erschwerter Abgang von der HLM.

11 von 318 Patienten sind innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstorben. Zu den Todesursachen gehören Lungenversagen, Rechtsherzversagen, Multiorganversagen, hämorrhagische Schocks bei unstillbarer Blutung, Sepsis sowie Kleinhirninfarkte. Zu den 30-Tage-in-Haus-Komplikationen gehören das Dressler-Syndrom, Parästhesien, Fußheberschwächen, Krampfanfälle, Harnwegsinfekte, akute Niereninsuffizienz, Infekte, der Spannungs- und Spontanpneumothorax, Nachblutungen, Pleuraergüsse, Delirium, Sepsis und die Rekurrensparese.

3.2. Abgrenzung der Patientengruppen nach Auftreten der Outcomes

Im weiteren Verlauf der statistischen Analyse wurden T-Tests durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Auftreten der Outcomes herauszufinden. Der nachfolgende Abschnitt fasst die Ergebnisse dieser Analyse mit den jeweiligen Tabellen zusammen.

Ein grenzwertig nicht-signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Tracheotomie und dem BMI konnte gezeigt werden. Dabei wiesen die Patienten, die tracheotomiert wurden, einen im Durchschnitt um einen Punkt höheren BMI auf als die Nicht-Tracheotomierten.

Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge in Bezug auf die nicht-invasive Beatmung. Auch die beiden Outcomes „Verstorben“ und „Innerhalb von 30 Tagen verstorben“ wiesen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die KOF, das Gewicht und den BMI auf. Der Einsatz der ECMO ergab keinen signifikanten Unterschied zur KOF, dem BMI und dem Gewicht.

	Mittelwerte (95% Konfidenzintervall)		p
	+	-	
Tracheotomie (N+ =14 /N- =294)			
KOF (m ²)	1,9 (1,8-2,0)	1,9 (1,9-2,0)	0,152
BMI (kg/m ²)	28,3 (22,8- 27,3)	27,3 (26,7-27,8)	0,055
Gewicht (kg)	80,5 (67,4-81)	81,2 (79,2-83,0)	0,710
Verstorben (N+ =13 /N- =295)			
KOF (m ²)	1,9 (1,8-2,0)	1,9 (1,9-2,0)	0,392
BMI (kg/m ²)	27,2 (24,8-29,6)	27,1 (26,6-27,7)	0,946
Gewicht (kg)	77,6 (73,0-82,2)	80,9 (79,0-83,0)	0,479
in 30 Tagen verstorben (N+ =11 / N- =297)			
KOF (m ²)	1,9 (1,8-2,0)	1,9 (1,9-2,0)	0,674
BMI (kg/m ²)	28,3 (25,9-30,7)	27,1 (26,5-27,7)	0,437
Gewicht (kg)	80,5 (73,1-87,8)	80,8 (78,9-82,7)	0,934
Nicht-invasive Beatmung (N+ =62 /N- =246)			
KOF (m ²)	1,9 (1,8-2,0)	1,9 (1,9-2,0)	0,124
BMI (kg/m ²)	28,3 (25,8-28,7)	27,1 (26,5-27,7)	0,975
Gewicht (kg)	79 (74,7-83,8)	81,3 (79,1-83,1)	0,317
ECMO (N+ = 14/ N- =300)			
KOF (m ²)	1,9 (1,7-2,0)	1,9 (1,9-2,0)	0,134
BMI (kg/m ²)	25,5 (23,1-27,8)	27,2 (26,6-27,8)	0,113
Gewicht (kg)	74,1 (66,8-81,3)	81,0 (79,2-83,0)	0,208

Tabelle 7: Postoperative Komplikationen

(ECMO = Extrakorporale Membran-oxygenierung; N+ = Anzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat; N- = Anzahl der Patienten, bei denen das Ereignis nicht auftrat)

Die postoperativen Komplikationen VHF, Durchgangssyndrom, Reperfusionsoedem und Perikardtampnade haben keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zur KOF, dem BMI und dem Gewicht. Das Auftreten einer Wundheilungsstörung ist in Bezug auf den BMI, als auch auf das Gewicht grenzwertig nicht-signifikant. Die Patienten mit einer Wundheilungsstörung waren zudem 12,4kg schwerer und hatten einen BMI von 30,9kg/m² im Vergleich zu 27,1kg/m² bei den Patienten ohne Wundheilungsstörung. Das Auftreten einer Pneumonie ist in Bezug auf den BMI und das Gewicht signifikant.

Bei Patienten mit im Durchschnitt geringerem Gewicht und BMI war das Auftreten einer Pneumonie deutlich signifikant.

	Mittelwerte (95% Konfidenzintervall)		p
	+	-	
Vorhofflimmern (N+ =77 /N- =237)			
KOF (m ²)	1,9 (1,9-2,0)	1,9 (1,9-2,0)	0,398
BMI (kg/m ²)	27,4 (26,1-28,7)	27 (26,4-27,7)	0,609
Gewicht (kg)	80,2 (76,6-83,8)	81,1 (79,0-83,2)	0,672
Wundheilungsstörung (N+ =6/N- = 308)			
KOF (m ²)	2 (1,7-2,4)	1,9 (1,9-2,0)	0,214
BMI (kg/m ²)	30,9 (23,1-38,8)	27,1 (26,5-27,6)	0,060
Gewicht (kg)	93,0 (61,5-124,5)	80,6 (78,8-82,4)	0,067
Pneumonie (N+ =15 /N- =299)			
KOF (m ²)	1,8 (1,7-1,9)	1,9 (1,9-2,0)	0,076
BMI (kg/m ²)	24,4 (22,9-26,0)	27,3 (26,7-27,8)	0,032
Gewicht (kg)	72,1 (65,6-78,7)	81,3 (79,4-83,2)	0,034
Durchgangssyndrom (N+ =15 /N- =299)			
KOF (m ²)	2 (1,8-2,1)	1,9 (1,9-2,0)	0,529
BMI (kg/m ²)	27,2 (24,5-29,9)	27,1 (26,6-27,7)	0,981
Gewicht (kg)	82,9 (72,2-93,6)	80,8 (78,9-82,6)	0,627
Perikardtamponade (N+ =17 /N- =297)			
KOF (m ²)	1,9 (1,8-2,1)	1,9 (1,9-2,0)	0,844
BMI (kg/m ²)	27,3 (24,6-30,0)	27,1 (26,5-27,7)	0,876
Gewicht (kg)	82,2 (71,4-93,0)	80,8 (78,9-82,6)	0,733
Reperfusionsodem (N+ =28 /N- =286)			
KOF (m ²)	1,9 (1,9-2,0)	1,9 (1,9-2,0)	0,997
BMI (kg/m ²)	26,9 (24,9-28,9)	27,1 (26,6-27,7)	0,831
Gewicht (kg)	80,5 (74,2-86,9)	80,9 (79-82,8)	0,914

Tabelle 8: Postoperative Krankheitsbilder

(N+ = Anzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, N- = Anzahl der Patienten, bei denen das Ereignis nicht auftrat)

3.2.1. Mögliche Einflussfaktoren auf die Outcomes

Bei der binär logistisch multivariaten Regressionsanalyse wurde der Einfluss von je 10 möglichen Confoundern auf die in der Studie definierten „Outcomes“ untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, dass die in der univariaten Analyse nicht-signifikante nicht-invasive Beatmung hinsichtlich der KOF durch die Confounder COPD und Asthma, als Komorbiditäten, in der multivariaten Analyse formal signifikant wurde. Auch eine Vortherapie der PH und eine Antikoagulation mit Phenprocoumon zeigten diesbezüglich eine formal grenzwertige Signifikanz der KOF. Da sich der p-Wert allerdings kaum zum Ausgangswert der univariaten Analyse veränderte, wird diesem Ergebnis keine größere Aussagekraft beigemessen. Der PVR und der mPAP sind in ihrer jeweiligen Konstellation deutlich signifikant. Steigt der mPAP um 1 mmHg, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer nicht-invasiven Beatmung um 2%.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Nicht-invasive Beatmung	KOF (m²)	2,355	0,125	0,360
	KOF (m ²)	0,224	0,636	0,712
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	6,632	0,010	1,001
	OP-Dauer (min)	0,605	0,436	1,002
	KOF (m ²)	1,852	0,174	0,402
	mPAP (mmHg)	2,548	0,110	1,020
	DHCA (min)	1,872	0,171	1,024
	KOF (m ²)	0,037	0,847	0,860
	TLC (l)	0,002	0,966	0,994
	FEV1 (l/s)	2,512	0,113	0,648
	KOF (m ²)	2,264	0,132	0,367
	COPD	0,643	0,423	1,381
	Asthma bronchiale	1,260	0,262	0,424
	KOF (m ²)	2,027	0,155	0,385
	Phenprocoumon	0,001	0,971	0,990
	PH vortherapiert	0,186	0,666	1,150

Tabelle 9: Univariate und multivariate Analyse der nicht-invasiven Beatmung

Bei Betrachtung des BMI zeigt das Outcome „Verstorben“ sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse keine Signifikanz. Allerdings sind Alter und vorbekanntes VHF signifikant. Erhöht sich das Alter um ein Jahr, steigt die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 5%.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Verstorben	BMI (kg/m²)	0,005	0,946	1,004
	BMI (kg/m ²)	0,087	0,769	1,019
	Alter (Jahre)	3,061	0,080	1,050
	aHT	0,628	0,428	1,663
	BMI (kg/m ²)	0,040	0,842	1,012
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	0,278	0,598	1,000
	mPAP (mmHg)	0,009	0,926	1,003
	BMI (kg/m ²)	0,072	0,789	1,016
	VHF vorbekannt	2,432	0,119	2,987
	NYHA-Klasse	0,022	0,882	0,926
	BMI (kg/m ²)	0,002	0,966	0,998
	KHK-1	0,000	0,998	0,000
	DM2	0,800	0,371	2,082
	BMI (kg/m ²)	0,034	0,853	0,986
	Jamieson_links	1,094	0,295	0,602
	Jamieson_rechts	0,501	0,479	1,422

Tabelle 10: Univariate und multivariate Analyse des Outcome „verstorben“

Der Einsatz der ECMO in Bezug auf das Gewicht stellte sich als nicht-signifikant dar. Allerdings erwies sich eine rein formale Signifikanz des Gewichts bei jedoch ähnlichen p-Werten im Vergleich zum Ausgangswert in der univariaten Analyse durch Ergänzung der Confounderpaare PVR und HZV, Phenprocoumon und Rivaroxaban, COPD und Asthma sowie Operationsdauer und Beatmungszeit. Zusätzlich zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang der OP-Dauer zum Einsatz der ECMO. Erhöht sich die Länge der Operation um eine Minute, steigt die Wahrscheinlichkeit, eine ECMO zu erhalten, um 1,2%.

		WALD	SIG.	EXP (B)
ECMO	Gewicht (kg)	2,503	0,114	0,971
	Gewicht (kg)	2,166	0,141	0,970
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	0,120	0,729	1,000
	HZV (l/min)	0,114	0,736	1,080
	Gewicht (kg)	2,501	0,114	0,970
	Phenprocoumon	1,665	0,197	12,13
	Rivaroxaban	0,934	0,334	6,518
	Gewicht (kg)	0,358	0,550	0,986
	FEV1 (l/s)	1,015	0,314	0,545
	TAPSE	1,356	0,244	0,925
	Gewicht (kg)	2,467	0,116	0,971
	COPD	0,006	0,940	1,061
	Asthma bronchiale	0,000	0,998	0,000
	Gewicht (kg)	2,683	0,101	0,962
	OP-Dauer (min)	11,843	0,001	1,012
	Beatmung (min)	14,910	0,000	1,000

Tabelle 11: Univariate und multivariate Analyse der ECMO

Ein Zusammenhang zwischen Wundheilungsstörungen und dem Gewicht erwies sich als nicht-signifikant. Bei weiterer Analyse unter Einbeziehung der Confounder PVR und mPAP, Hypercholesterinämie und KHK-1, aHT und OP-Dauer und HbA1c_IFCC und HbA1c_NGSP konnte eine Signifikanz in Bezug auf das Gewicht gezeigt werden. Allerdings zeigte sich nur bei den Paaren PVR und mPAP eine Veränderung des p-Werts von 0,029 im Vergleich zum Ausgangswert der univariaten Analyse. Der Parameter DM Typ 2 ist mit einem p-Wert von 0,022 deutlich signifikant.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Wundheilungs- störung	Gewicht (kg)	3,309	0,069	1,041
	Gewicht (kg)	1,456	0,228	1,030
	DM1	1,462	0,227	5,172
	DM2	5,249	0,022	7,770
	Gewicht (kg)	4,206	0,040	1,048
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	1,238	0,266	1,001
	mPAP (mmHg)	0,286	0,593	0,976
	Gewicht (kg)	3,138	0,076	1,041
	Hypercholes- terinämie	0,239	0,625	1,730
	KHK-1	0,418	0,518	2,071
	Gewicht (kg)	3,474	0,062	1,044
	aHT	0,810	0,368	2,212
	OP-Dauer (min)	0,415	0,519	0,996
	Gewicht (kg)	3,049	0,081	1,040
	HbA1c_IFCC (mmol/mol)	0,272	0,602	1,119
	HbA1c_NGSP (%)	0,181	0,670	0,369

Tabelle 12: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens einer Wundheilungsstörung

Das postoperative Auftreten von VHF zeigte keine Signifikanz in Bezug auf den BMI, auch nicht bei multivariater Regressionsanalyse mit verschiedenen möglichen Confoundern. Das VHF ist deutlich und ein dilatierter rechter Ventrikel (RV) grenzwertig signifikant.

		WALD	SIG.	EXP (B)
VHF	BMI (kg/m²)	0,263	0,608	1,013
	BMI (kg/m ²)	0,419	0,517	1,017
	VHF vorbekannt	8,952	0,003	3,150
	KHK-1	0,111	0,739	1,172
	BMI (kg/m ²)	0,330	0,566	1,015
	KHK-3	0,239	0,625	0,582
	chronische Links-herzinsuffizienz	0,000	0,999	0,000
	BMI (kg/m ²)	0,533	0,465	1,019
	LA dilatiert	0,437	0,508	1,323
	RV dilatiert	2,044	0,153	1,521
	BMI (kg/m ²)	0,083	0,773	1,009
	NYHA-Klasse	0,073	0,787	0,932
	TAPSE	0,077	0,782	1,007
	BMI (kg/m ²)	0,004	0,951	1,002
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	0,428	0,513	1,000
	mPAP (mmHg)	1,270	0,260	1,016

Tabelle 13: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens von Vorhofflimmern

Ein eindeutig signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer postoperativen Pneumonie und dem Gewicht konnte gezeigt werden. Nach Korrektur für die Lungenfunktionswerte TLC und FEV1 zeigt sich diese Signifikanz nicht mehr. Der Parameter TLC bleibt in dieser Kombination jedoch signifikant. Erhöht sich die TLC um 1 Liter, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Pneumonie um 42,2%. Die Parameter KHK-1 und aHT und die Einteilung in Jamieson-Klassen nach links und rechts schwächen ebenfalls die Signifikanz, allerdings bleibt der Zusammenhang signifikant bestehen. Nach Korrektur mit den Komorbiditäten COPD und Asthma bronchiale ist der Zusammenhang zwischen einer Pneumonie und dem Gewicht weiterhin signifikant. Die Confounder PVR und mPAP schwächen ebenfalls die Signifikanz, der Zusammenhang bleibt aber grenzwertig signifikant. Die aHT hat sich als ein Confounder herausgestellt, über den das Gewicht mit einer Pneumonie assoziiert ist.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Pneumonie	Gewicht (kg)	4,415	0,036	0,962
	Gewicht (kg)	1,494	0,222	0,974
	TLC (l)	2,416	0,120	1,422
	FEV1 (l/s)	1,313	0,252	0,536
	Gewicht (kg)	3,696	0,055	0,962
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	0,106	0,745	1,000
	mPAP (mmHg)	0,755	0,385	0,974
	Gewicht (kg)	4,310	0,038	0,961
	KHK-1	0,000	0,998	0,000
	aHT	2,997	0,083	2,669
	Gewicht (kg)	2,169	0,141	0,967
	Jamieson_links	0,113	0,737	1,171
	Jamieson_rechts	0,248	0,619	0,810
	Gewicht (kg)	4,207	0,040	0,963
	COPD	0,479	0,489	1,604
	Asthma bronchiale	0,000	0,998	0,000

Tabelle 14: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens einer Pneumonie

Das Durchgangssyndrom zeigte keinerlei signifikanten Zusammenhang in der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse hinsichtlich des BMI. Eine vorbestehende KHK-1, das HZV und der HI sind signifikant. Steigt das HZV um eine Einheit, ist die Wahrscheinlichkeit eines Durchgangssyndroms um 180% erhöht.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Durchgangs- syndrom	BMI (kg/m²)	0,001	0,981	1,001
	BMI (kg/m ²)	0,787	0,375	1,056
	pCO ₂ _Ruhe (mmHg)	0,278	0,598	0,957
	pO ₂ _Ruhe (mmHg)	1,743	0,187	1,045
	BMI (kg/m ²)	0,057	0,811	0,986
	KHK-1	2,092	0,148	2,726
	aHT	1,811	0,178	2,163
	BMI (kg/m ²)	0,057	0,811	1,012
	DM1	0,000	0,999	0,000
	DM2	0,000	0,998	0,000
	BMI (kg/m ²)	0,270	0,604	1,029
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	0,194	0,659	1,000
	PAWP (mmHg)	0,076	0,783	1,016
	BMI (kg/m ²)	0,772	0,379	0,940
	HZV (l/min)	2,324	0,127	2,837
	HI (l/min/m ²)	3,656	0,056	0,054

Tabelle 15: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens eines Durchgangssyndroms

Ebenso konnte keine signifikante Beziehung in Bezug auf die Perikardtampnade mit anschließender Intervention und dem Gewicht, auch nicht mit möglichen inkludierten Confoundern festgestellt werden. Die CKD ist in Bezug auf die Perikardtampnade deutlich signifikant.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Perikard- tamponade	Gewicht (kg)	0,117	0,732	1,005
	Gewicht (kg)	0,107	0,743	1,005
	VHF vorbekannt	0,042	0,838	1,172
	aHT	0,202	0,653	1,253
	Gewicht (kg)	0,120	0,729	1,006
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	0,000	0,986	1,000
	mPAP (mmHg)	0,058	0,81	1,006
	Gewicht (kg)	0,004	0,948	1,001
	RV dilatiert	1,092	0,296	1,873
	LA dilatiert	0,093	0,760	1,27
	Gewicht (kg)	0,132	0,717	1,005
	chronische Links- herzinsuffizienz	0,000	0,999	0,000
	Gewicht (kg)	0,153	0,696	1,006
	CKD	2,701	0,100	2,388
	Schrittmacher	0,000	0,999	0,000
	Gewicht (kg)	0,011	0,916	1,002
	OP-Dauer (min)	1,929	0,165	1,004

Tabelle 16: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens einer Perikardtampnade

Das Auftreten eines Reperfusionsödems steht in keinem signifikanten Kontext zum Gewicht, auch nicht unter Berücksichtigung möglicher Confoundern. Die WHO-Klasse und eine bestehende aHT sind allerdings grenzwertig signifikant und der PVR ist deutlich signifikant.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Reperfusionsödem	Gewicht (kg)	0,012	0,913	0,999
	Gewicht (kg)	0,481	0,488	0,984
	VO ₂ _max (mlO ₂ /min/kg)	1,702	0,192	0,801
	max. Leistung (Watt)	0,000	0,999	1,000
	Gewicht (kg)	0,435	0,509	1,008
	TLC (l)	0,002	0,965	1,008
	FEV1 (l/s)	2,210	0,137	0,567
	Gewicht (kg)	0,001	0,979	1,000
	LA dilatiert	1,286	0,257	0,307
	NYHA-Klasse	2,133	0,144	1,720
	Gewicht (kg)	0,997	0,318	1,013
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	4,175	0,041	1,001
	HZV (l/min)	0,411	0,521	0,890
	Gewicht (kg)	0,025	0,873	0,998
	aHT	2,287	0,130	1,852
	KHK-1	0,108	0,743	0,776

Tabelle 17: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens eines Reperfusionsödems

Das Ereignis der Tracheotomie unter Berücksichtigung des Gewichts wurde erst nach Korrektur mit den Parametern KHK-1 und aHT, sowie COPD und Asthma bronchiale formal signifikant, allerdings ohne deutliche Veränderung des p-Werts im Vergleich zum Ausgangswert.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Tracheotomie	Gewicht (kg)	3,246	0,072	0,968
	Gewicht (kg)	3,034	0,082	0,969
	KHK-1	0,000	0,998	0,000
	aHT	0,454	0,500	1,435
	Gewicht (kg)	1,238	0,266	0,976
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	0,972	0,324	1,001
	FEV1 (l/s)	0,109	0,741	0,856
	Gewicht (kg)	3,101	0,078	0,969
	COPD	0,508	0,476	1,623
	Asthma bronchiale	0,000	0,998	0,000
	Gewicht (kg)	1,607	0,205	0,972
	RV dilatiert	1,776	0,183	3,146
	Beatmungszeit (min)	22,316	0,000	1,000
	Gewicht (kg)	1,772	0,183	0,964
	pCO ₂ _Ruhe (mmHg)	0,055	0,815	1,018
	pO ₂ _Ruhe (mmHg)	0,892	0,345	0,961

Tabelle 18 Univariate und multivariate Analyse des Auftretens einer Tracheotomie

Das Versterben der Patienten innerhalb von 30 Tagen stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zu dem BMI und möglichen Confoundern in der Regressionsanalyse. Die Beatmungszeit und die OP-Dauer sind deutlich signifikant.

		WALD	SIG.	EXP (B)
Innerhalb von 30 Tagen verstorben	BMI (kg/m ²)	0,609	0,435	1,044
	BMI (kg/m ²)	0,256	0,613	1,031
	Beatmungszeit (min)	5,815	0,016	1,000
	OP-Dauer (min)	6,843	0,009	1,009
	BMI (kg/m ²)	0,606	0,436	1,043
	CKD	0,567	0,451	1,690
	KHK-1	0,000	0,998	0,000
	BMI (kg/m ²)	0,274	0,601	1,031
	aHT	0,825	0,364	1,804
	DM2	0,558	0,455	1,864
	BMI (kg/m ²)	0,866	0,352	1,054
	chronische Links-herzinsuffizienz	3,452	0,063	10,702
	RV dilatiert	7,142	0,008	29,444
	BMI (kg/m ²)	0,794	0,373	1,051
	PVR (dyn*sec*cm ⁵)	1,670	0,196	1,001
	PAWP (mmHg)	0,838	0,360	1,051

Tabelle 19: Univariate und multivariate Analyse „innerhalb von 30 Tagen verstorben“

3.3. Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in Quartile

In den bis hierhin dargestellten Ergebnissen wurden die verschiedenen Variablen KOF, BMI und Gewicht als kontinuierliche Variablen gesetzt. Im nachfolgenden Abschnitt wurde die Aufteilung in Quartile gewählt. Bezüglich der BMI-Quartile wurde sowohl die Einteilung der WHO Klassifikation als auch eigene Quartile, die auf das Patientenkollektiv angepasst wurden, untersucht. Da nach WHO-Einteilung des BMI nur sehr wenige Patienten den Gruppen 3 und 4 zuzuordnen waren, bestärkte dies die Entscheidung, eigene Quartile zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft zu wählen, in denen die Patienten gleich verteilt sind. Die Quartile mit jeweils ca. 80 Patienten teilen sich wie folgt auf: BMI (m²/kg) <24, 24-25,9, 26-30, >30; BMI WHO (m²/kg) 18,5-24,9, 25-29,9, 30-35, >35; KOF (cm²) <1,79, 1,79-1,92, 1,93-2,08, >2,08; Gewicht (kg) <70, 70-79,9, 80-92, >92.

3.3.1. Analyse eines möglichen signifikanten Unterschieds innerhalb der Quartile

Die nachfolgend, zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf die vier nachstehenden Tabellen zu den KOF- und Gewichts-Quartilen, sowie den beiden BMI-Quartilen. Die Parameter, die im ANOVA-Test signifikant waren, wurden anhand des Post-Hoc-Tests in einem zweiten Schritt erneut statistisch untersucht, um signifikante Treiber zu identifizieren:

3.3.1.1. Parameter zur Operation

Operationslänge

Die Operationslänge ist sowohl in beiden BMI-Quartilen als auch beim Gewicht signifikant. Ursache dieser Signifikanz ist in allen drei Gruppen die Gruppe 1. In den eigens festgelegten BMI-Quartilen haben Patienten der Gruppe 1 mit einem BMI $<24 \text{ m}^2/\text{kg}$ mit 391,6 min eine signifikant kürzere Operationsdauer im Vergleich zu den Patienten aus den Gruppen 2, 3 und 4. In den BMI-Quartilen nach WHO ist Gruppe 1 (BMI $<18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$) mit 399,4 min ebenfalls deutlich kürzer im Vergleich zu beispielsweise der Gruppe 4, in der die Patienten eine durchschnittliche Operationszeit von 445,8 min hatten. Bezüglich des Gewichts ist die Operationsdauer von Gruppe 1 bei einem Gewicht $<70 \text{ kg}$ mit 393,6 min auch hier signifikant kürzer im Vergleich zu den Gruppen 2, 3 und 4.

Deep Hypothermic Circulation Arrest (DHCA)

Die Zeit des Kreislaufstillstands zeigt sich in den eigens festgelegten BMI-Quartilen deutlich signifikant. Patienten der Gruppe 2 (BMI $24\text{-}26 \text{ kg}/\text{m}^2$) haben mit 35,5 min eine signifikant längere Zeit des Kreislaufstillstandes als Patienten der Gruppe 4, die mit 31,0 min eine signifikant kürzere Zeit des Kreislaufstillstandes haben.

3.3.1.2. Parameter des Rechtsherzkatheters

Herzindex (HI)

In beiden BMI-Quartilen (WHO und eigens festgelegt) ist der HI signifikant. Dabei ist in den eigens festgelegten BMI-Quartilen die Gruppe 4 und in den Quartilen nach WHO die Gruppe 3 signifikant größer, allerdings bei gleichem durchschnittlichen HI-Wert von $2,6 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ und gleicher BMI-Grenze (in beiden Gruppen haben die Patienten einen BMI $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$).

Systolischer pulmonal arterieller Druck (sPAP)

In den KOF- und kg-Quartilen ist der sPAP signifikant. Ausschlaggebend ist hierfür jeweils die Gruppe 1, die sich signifikant von den Gruppen 2, 3 und 4 unterscheidet.

3.3.1.3. Lungenfunktionswerte

Totale Lungenkapazität (TLC)

Die TLC ist sowohl in den BMI-WHO-Quartilen als auch in den KOF- und kg-Quartilen signifikant. Patienten mit einem BMI von 35-40kg/m² haben durchschnittlich eine TLC von 4,6l, im Vergleich zu Patienten der BMI-WHO-Gruppe 1, die eine TLC von 6,0l haben. In den KOF-Quartilen haben Patienten der Gruppe 1 eine signifikant kleinere TLC mit 5,3l verglichen mit den Patienten der Gruppe 4, die einen Mittelwert von 6,3l haben.

Vitalkapazität (VC)

Die vier Patientengruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der VC in den BMI-WHO-, KOF- und Gewicht-Quartilen. In den BMI-WHO-Quartilen haben Patienten mit einem BMI >30kg/m² eine signifikant kleinere VC mit einem Mittelwert von 2,5l im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 mit je 3,1l. In den Gewicht-Quartilen stechen Patienten der Gruppe 1 als signifikanter Treiber heraus. Patienten dieser Gruppe haben im Vergleich zur Gruppe 2, 3 und 4 ein signifikant kleineres VC mit 2,6l. Patienten mit einem Gewicht >92kg haben eine signifikant größere VC im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 2.

Einsekundenkapazität (FEV1)

In den KOF- und Gewicht-Quartilen ist die FEV1 signifikant. In den KOF-Quartilen unterscheiden sich alle vier Gruppen signifikant voneinander. In den Gewicht-Quartilen haben insbesondere Patienten der Gruppe 1 einen signifikant kleineren Wert.

3.3.1.4. Laborparameter

Hämoglobin (Hb)

Ein deutlich signifikanter Unterschied in den KOF-Quartilen besteht zwischen der Gruppen 1 und 3, sowie 1 und 4. Patienten der Gruppe 1 haben mit 13,6mg/dl einen signifikant kleineren Hb-Wert im Vergleich zu 14,4mg/dl (Gruppe 3) und 14,5mg/dl (Gruppe 4). In den Gewicht-Quartilen besteht eine Signifikanz zwischen den Gruppen 1 und 4, wobei Patienten mit einem Gewicht >92kg einen signifikant größeren Hb-Wert haben.

Harnsäure

Der Laborparameter Harnsäure ist in den eigens festgelegten BMI-, KOF-, und Gewicht-Quartilen signifikant. In den eigens festgelegten BMI- und Gewicht-Quartilen besteht diese Signifikanz zwischen den Gruppen 1 und 3, sowie den Gruppen 1 und 4. Dabei haben die Patienten aus Gruppe 1 mit 6,6mg/dl einen signifikant niedrigeren Harnsäure-Wert, als die Patienten aus Gruppe 3 und 4. Bei ähnlichen Werten ist der Unterschied der Harnsäure in den KOF-Quartilen allerdings nur zwischen der Gruppe 1 und 4 signifikant.

3.3.1.5. Parameter der Spiroergometrie

Belastungszeit

Die Belastungszeit der Spiroergometrie stellt sich in den eigens festgelegten BMI, KOF- und Gewicht-Quartilen signifikant dar. Dabei haben Patienten der Gruppe 2 im BMI-Quartil eine signifikant kürzere Belastungszeit mit 323,0 min im Vergleich zur Gruppe 3 und 4. In den KOF-Quartilen zeigt sich der signifikante Zusammenhang zwischen der Gruppe 1 und 4. Patienten der Gruppe 1 haben im Vergleich zur Gruppe 4 eine signifikant geringere Belastungszeit. Patienten mit einem Gewicht <70kg haben verglichen mit den Patienten aus Gruppe 3 und 4 eine signifikant geringere Belastungszeit in den Gewicht-Quartilen.

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ max)

Der Parameter VO₂_max ist in den eigens festgelegten BMI-Quartilen signifikant. Es unterscheidet sich insbesondere Gruppe 1 von den restlichen Gruppen. In den eigens festgelegten BMI-Quartilen besteht bezüglich der VO₂_max zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Gruppen 2 und 3, wobei Gruppe 2 eine signifikant geringere VO₂_max hat.

3.3.1.6. 6-Minuten-Gehtest (6-MWT)

In den eigens festgelegten BMI-Quartilen haben Patienten mit einem BMI <24kg/m² mit durchschnittlich 418,6m eine signifikant längere Strecke zurückgelegt als Patienten mit einem BMI >30kg/m².

3.3.1.7. Ergebnisse der nicht-normalverteilten Parameter

Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zeigen in allen vier Quartilen eine Signifikanz bezüglich des PVR. Ebenfalls signifikant ist der BNP in den beiden BMI- und Gewicht-Quartilen. Der Laborparameter CRP ist in beiden BMI-Quartilen signifikant. In der

Einteilung nach der WHO haben beispielsweise Patienten mit einem BMI > 30kg/m² ein signifikant höheres CRP.

Das Alter ist in allen vier Quartilen bei den Patienten der Gruppe 4 jeweils signifikant niedriger im Vergleich zu den Gruppen 1, 2 und 3. Die maximale Leistung ist in den KOF- und Gewicht-Quartilen signifikant. Dabei haben Patienten der Gruppen 3 und 4 im Vergleich zu den Patienten der Gruppen 1 und 2 eine deutlich höhere Leistung in der Spiroergometrie erreicht.

BMI (eigene)	<24	24-25,9	26-30	>30	p-Wert
Demographische Daten					
Alter (Jahre)	65,0 [28]	67,5 [21]	64 [20]	59 [20]	0,125
RRs (mmHg)	117,9 ± 15,7	121,3 ± 16,6	120,1 ± 14,0	122,7 ± 16,4	0,213
RRd (mmHg)	72,8 ± 12,9	73,3 ± 10,8	75,8 ± 11,8	75,4 ± 13,5	0,333
NYHA-Klassifikation					
I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0,165
II	12 (16,0%)	9 (12,7%)	11 (14,7%)	11 (14,7%)	
III	46 (61,3%)	57 (80,2%)	55 (73,3%)	50 (66,7%)	
IV	17 (22,7%)	5 (7,0%)	8 (10,7%)	14 (18,7%)	
Hämodynamik					
mPAP (mmHg)	43,9 ± 12,2	42,4 ± 12,4	41,1 ± 10,6	42,1 ± 12,9	0,563
sPAP (mmHg)	80,8 ± 23,7	71,7 ± 25,4	73,4 ± 22,6	70,6 ± 21,1	0,147
PAWP (mmHg)	10,8 ± 4,9	10,1 ± 4,7	10,6 ± 4,3	11,1 ± 5,5	0,640
PVR (dyn*sec*cm ⁵)	707,6 [501,5]	537,0 [497,5]	544,0 [364,0]	485,5 [296,3]	<0,000
HI (l/min/m ²)	2,3 ± 0,8	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,6	2,6 ± 0,8	0,041
HZV (l/min)	4,2 ± 1,4	4,4 ± 1,1	4,6 ± 1,3	5,4 ± 1,7	<0,000
TAPSE	18,7 ± 7,3	18,7 ± 5,2	18,2 ± 5,2	18,2 ± 5,5	0,940
6-MWT	418,6 ± 108,4	379,5 ± 88,8	365,3 ± 119,3	338,9 ± 135,2	0,037
Verweildauer (Tage)	18,0 ± 6,3	18,0 ± 5,6	16,9 ± 4,9	16,8 ± 4,7	0,357
Operationszeiten					
OP-Dauer (min)	391,6 ± 62,4	414,9 ± 75,3	418,6 ± 65,2	421,9 ± 73,2	0,029
DHCA (min)	33,1 ± 9,7	35,5 ± 8,8	33,5 ± 9,5	31,0 ± 8,9	0,028
Beatmungszeit (min)	1546,0 [654]	1555,5 [690]	1440,0 [299]	1505,5 [344]	0,080
Klinische Chemie					
Hb (g/l)	13,9 ± 1,9	14,0 ± 1,9	14,4 ± 1,8	14,2 ± 1,5	0,412
HbA1c_IFCC (mmol/mol)	40,3 ± 7,9	40,3 ± 6,2	40,0 ± 11,1	40,8 ± 8,5	0,959
HbA1c_NGSP (%)	6,8 ± 6,4	5,9 ± 0,6	5,8 ± 1,0	6,0 ± 0,9	0,238
Harnsäure (mg/dl)	6,6 ± 2,4	7,3 ± 2,0	7,4 ± 2,0	7,6 ± 2,1	0,039
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,7	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,4	0,665
GFR (ml/min)	85,8 ± 55,0	76,2 ± 28,1	80,7 ± 25,2	80,6 ± 30,2	0,457
BNP (pg/ml)	1173,0 [2657,5]	1170,0 [2097,2]	721,4 [2336,8]	495,4 [1423,1]	0,007
CRP (mg/l)	0,3 [0,6]	0,3 [0,5]	0,3 [0,4]	0,4 [0,7]	0,003
Lungenfunktion					
TLC (l)	6,0 ± 1,4 (95% / Soll)	5,9 ± 1,4 (94% / Soll)	6,0 ± 1,5 (94% / Soll)	5,5 ± 1,3 (93% / Soll)	0,109
VC (l)	3,0 ± 0,8 (77% / Soll)	3,1 ± 0,8 (82% / Soll)	3,2 ± 1,1 (82% / Soll)	2,9 ± 0,9 (81% / Soll)	0,115
FEV1 (l/s)	2,3 ± 0,7 (77% / Soll)	2,4 ± 0,6 (83% / Soll)	2,5 ± 0,8 (81% / Soll)	2,2 ± 0,7 (76% / Soll)	0,285
FEV1/VC (%)	76,0 ± 9,1 (100% / Soll)	77,3 ± 7,2 (103% / Soll)	77,2 ± 9,6 (102% / Soll)	78,5 ± 6,9 (101% / Soll)	0,332
Spiroergometrie					
VO ₂ _max (mlO ₂ /min/kg)	14,9 ± 4,9 (52% / Soll)	11,2 ± 2,8 (49% / Soll)	13,1 ± 4,0 (54% / Soll)	11,8 ± 3,2 (60% / Soll)	0,001
max. Belastungszeit (s)	390,6 ± 182,0	323,0 ± 144,9	463,6 ± 221,5	459,1 ± 210,6	0,009
max. Leistung (Watt)	60,0 [42]	60,0 [38]	70,0 [50]	60,0 [40]	0,351
pCO ₂ _Ruhe (mmHg)	31,9 ± 3,4	30,7 ± 4,2	31,7 ± 5,9	33,0 ± 4,3	0,076
pCO ₂ _max (mmHg)	31,0 ± 4,6	30,5 ± 3,9	32,2 ± 5,0	33,2 ± 4,8	0,210
pO ₂ _Ruhe (mmHg)	65,3 ± 9,3	62,1 ± 12,4	63,6 ± 10,7	63,8 ± 11,0	0,523
pO ₂ _max (mmHg)	64,3 ± 12,3	60,2 ± 10,9	60,2 ± 7,0	64,3 ± 10,9	0,344
pH_Ruhe	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,5 ± 0,0	0,562
pH_max	7,3 ± 0,1	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	0,139

Tabelle 20 Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in eigens gewählte BMI-Quartile

BMI (WHO)	18,5-24,9	25,0-29,9	30,0-35,0	>35	p-Wert
Demographische Daten					
Alter (Jahre)	67 [24]	64,5 [18]	61 [17]	50 [20]	0,027
RRs (mmHg)	119,0 ± 16,2	120,95 ± 14,5	122,4 ± 17,2	123,7 ± 13,6	0,409
RRd (mmHg)	72,4 ± 12,1	75,8 ± 11,5	74,4 ± 13,8	79,0 ± 11,8	0,063
NYHA-Klassifikation					
I	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,526
II	17 (14,0%)	15 (15%)	9 (15,8%)	2 (11,1%)	
III	85 (70,2%)	73 (73,0%)	40 (70,2%)	10 (55,6%)	
IV	19 (15,7%)	11 (11,0%)	8 (14,0%)	6 (33,3%)	
Hämodynamik					
mPAP (mmHg)	43,0 ± 12,4	41,8 ± 11,0	42,2 ± 13,8	41,8 ± 9,5	0,881
sPAP (mmHg)	78,5 ± 23,0	71,4 ± 24,9	69,9 ± 22,4	72,3 ± 18,1	0,194
PAWP (mmHg)	10,5 ± 4,8	10,6 ± 4,5	11,5 ± 6,0	10,2 ± 3,6	0,590
PVR (dyn*sec*cm ⁵)	660,0 [510]	544,0 [383]	477,0 [328]	560,0 [346]	0,001
HI (l/min/m ²)	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,6	2,6 ± 0,8	2,4 ± 0,8	0,018
HZV (l/min)	4,3 ± 1,3	4,5 ± 1,2	5,5 ± 1,8	5,0 ± 1,6	<0,000
TAPSE	18,8 ± 6,6	18,2 ± 5,2	17,8 ± 5,8	19,1 ± 4,4	0,749
6-MWT	402,6 ± 101,6	370,2 ± 112,0	331,5 ± 137,2	355,2 ± 135,9	0,074
Verweildauer (Tage)	18,0 ± 6,1	17,1 ± 5,0	16,8 ± 4,7	16,8 ± 4,6	0,480
Operationszeiten					
OP-Dauer (min)	399,4 ± 71,3	418,9 ± 63,8	414,6 ± 60,0	445,8 ± 104,4	0,022
DHCA (min)	34,1 ± 9,4	33,9 ± 9,3	31,4 ± 8,8	29,7 ± 9,5	0,078
Beatmungszeit (min)	1532,0 [618]	1472,0 [485]	1530,0 [404]	1471,0 [285]	0,565
Klinische Chemie					
Hb (g/l)	14,0 ± 1,8	14,3 ± 1,9	14,2 ± 1,3	14,0 ± 1,9	0,601
HbA1c_IFCC (mmol/mol)	40,1 ± 7,0	40,4 ± 10,3	41,0 ± 8,9	40,1 ± 7,1	0,928
HbA1c_NGSP (%)	6,4 ± 5,1	5,8 ± 1,0	6,0 ± 0,9	5,9 ± 0,7	0,609
Harnsäure (mg/dl)	6,8 ± 2,2	7,4 ± 2,0	7,5 ± 2,2	7,8 ± 1,9	0,072
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,6	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,5	0,571
GFR (ml/min)	82,3 ± 46,6	79,5 ± 27,0	76,8 ± 26,3	93,1 ± 38,9	0,366
BNP (pg/ml)	1173,0 [2471,9]	992,9 [2379,1]	539,7 [1649,8]	276,3 [1044,3]	0,012
CRP (mg/l)	0,3 [0,6]	0,3 [0,4]	0,4 [0,6]	0,85 [1,0]	<0,000
Lungenfunktion					
TLC (l)	6,0 ± 1,4 (95% / Soll)	6,0 ± 1,4 (94% / Soll)	5,8 ± 1,2 (95% / Soll)	4,6 ± 1,3 (85% / Soll)	0,001
VC (l)	3,1 ± 0,8 (82% / Soll)	3,1 ± 1,0 (79% / Soll)	3,0 ± 0,9 (81% / Soll)	2,5 ± 0,9 (74% / Soll)	0,035
FEV1 (l/s)	2,3 ± 0,7 (77% / Soll)	2,4 ± 0,8 (77% / Soll)	2,3 ± 0,7 (79% / Soll)	2,0 ± 0,7 (71% / Soll)	0,100
FEV1/VC (%)	76,2 ± 8,3 (101% / Soll)	77,5 ± 9,1 (102% / Soll)	78,4 ± 5,7 (102% / Soll)	79,1 ± 10,1 (100% / Soll)	0,306
Spiroergometrie					
VO ₂ _max (mlO ₂ /min/kg)	13,6 ± 4,4 (51% / Soll)	12,5 ± 4,0 (52% / Soll)	12,1 ± 3,4 (61% / Soll)	10,4 ± 2,3 (52% / Soll)	0,092
max. Belastungszeit (s)	363,8 ± 166,7	436,2 ± 218,4	469,1 ± 211,3	422,3 ± 216,7	0,090
max. Leistung (Watt)	60,0 [40]	70,0 [50]	60,0 [40]	55,0 [65]	0,364
pCO ₂ _Ruhe (mmHg)	31,5 ± 3,9	31,4 ± 5,3	31,8 ± 3,9	33,1 ± 5,5	0,185
pCO ₂ _max (mmHg)	30,8 ± 4,3	31,7 ± 4,7	32,9 ± 4,9	36,0 ± 2,6	0,230
pO ₂ _Ruhe (mmHg)	64,0 ± 10,3	63,4 ± 11,5	63,4 ± 10,6	65,2 ± 12,5	0,937
pO ₂ _max (mmHg)	62,9 ± 11,5	59,8 ± 8,0	63,2 ± 10,7	77,0 ± 3,7	0,104
pH_Ruhe	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,5 ± 0,0	0,785
pH_max	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	n/a	0,345

Tabelle 21 Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in BMI-Quartile nach WHO

KOF	<1,79 m ²	1,79-1,92 m ²	1,93-2,08 m ²	>2,08 m ²	p-Wert
Demographische Daten					
Alter (Jahre)	65 [30]	67,5 [19]	62 [17]	58 [24]	0,001
RRs (mmHg)	118,7 ± 17,2	119,9 ± 13,9	121,1 ± 13,5	122,8 ± 17,7	0,385
RRd (mmHg)	71,4 ± 12,5	75,0 ± 11,9	74,4 ± 11,7	76,5 ± 12,9	0,069
NYHA-Klassifikation					
I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,603
II	9 (11,8%)	10 (13,7%)	11 (16,2%)	13 (16,5%)	
III	59 (77,6%)	49 (67,1%)	49 (72,1%)	51 (64,6%)	
IV	8 (10,5%)	14 (19,2%)	8 (11,8%)	14 (17,7%)	
Hämodynamik					
mPAP (mmHg)	43,6 ± 12,1	40,7 ± 11,2	42,7 ± 11,7	42,5 ± 13,1	0,494
sPAP (mmHg)	83,8 ± 25,0	72,1 ± 20,8	71,0 ± 22,5	70,4 ± 23,3	0,023
PAWP (mmHg)	10,0 ± 4,3	11,2 ± 5,2	10,4 ± 4,3	11,1 ± 5,6	0,402
PVR (dyn*sec*cm ⁵)	714,1 [567,3]	559,0 [386]	528,0 [369]	485,5 [364,5]	<0,000
HI (l/min/m ²)	2,3 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,8	0,652
HZV (l/min)	3,9 ± 1,2	4,6 ± 1,2	4,7 ± 1,3	5,4 ± 1,7	<0,000
TAPSE	18,1 ± 4,8	18,5 ± 5,4	19,3 ± 7,9	17,9 ± 5,0	0,507
6-MWT	387,2 ± 87,6	356,8 ± 122,3	404,3 ± 129,4	354,8 ± 123,6	0,243
Verweildauer (Tage)	17,0 ± 5,3	18,3 ± 5,5	17,4 ± 6,0	16,9 ± 4,7	0,303
Operationszeiten					
OP-Dauer (min)	398,4 ± 60,8	406,2 ± 67,9	422,08 ± 78,7	421,1 ± 69,9	0,092
DHCA (min)	33,4 ± 8,9	32,6 ± 9,5	34,4 ± 9,8	32,5 ± 9,2	0,529
Beatmungszeit (min)	1511,0 [623]	1521,0 [551]	1536,0 [642]	1448,0 [285]	0,167
Klinische Chemie					
Hb (g/l)	13,6 ± 1,8	14,0 ± 1,7	14,4 ± 1,8	14,5 ± 1,6	0,005
HbA1c_IFCC (mmol/mol)	39,7 ± 5,8	40,1 ± 6,3	40,5 ± 8,9	41,1 ± 12,0	0,790
HbA1c_NGSP (%)	6,5 ± 5,9	5,8 ± 0,6	6,1 ± 2,8	6,0 ± 1,1	0,674
Harnsäure (mg/dl)	6,6 2,5	7,1 2,1	7,3 ± 1,9	7,7 ± 1,9	0,031
Kreatinin (mg/dl)	1,0 ± 0,8	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,886
GFR (ml/min)	84,9 ± 57,0	77,0 ± 27,3	81,5 ± 26,8	80,2 ± 25,8	0,599
BNP (pg/ml)	1155,5 [2712,7]	1205,0 [2710,2]	733,0 [1482,7]	1622,0 [1794,4]	0,139
CRP (mg/l)	0,3 [0,4]	0,3 [0,5]	0,3 [0,6]	0,3 [0,6]	0,740
Lungenfunktion					
TLC (l)	5,0 ± 1,2 (98% / Soll)	5,6 ± 1,3 (93% / Soll)	6,1 ± 1,3 (94% / Soll)	6,6 ± 1,3 (92% / Soll)	<0,000
VC (l)	2,4 ± 0,6 (80% / Soll)	2,8 ± 0,8 (80% / Soll)	3,2 ± 0,9 (84% / Soll)	3,6 ± 1,0 (78% / Soll)	<0,000
FEV1 (l/s)	1,9 ± 0,5 (79% / Soll)	2,2 ± 0,6 (81% / Soll)	2,5 ± 0,7 (81% / Soll)	2,8 ± 0,8 (78% / Soll)	<0,000
FEV1/VC (%)	77,8 ± 8,7 (102% / Soll)	77,5 ± 8,2 (103% / Soll)	76,8 ± 8,2 (101% / Soll)	77,2 ± 8,0 (100% / Soll)	0,899
Spiroergometrie					
VO ₂ _max (mlO ₂ /min/kg)	12,9 ± 4,2 (54% / Soll)	13,3 ± 4,2 (58% / Soll)	12,6 ± 3,9 (53% / Soll)	12,2 ± 3,9 (51% / Soll)	0,763
max. Belastungszeit (s)	336,2 ± 173,6	404,6 ± 194,4	421,3 ± 180,0	486,2 ± 231,1	0,016
max. Leistung (Watt)	50,0 [30]	60,0 [46]	70,0 [50]	70,0 [52]	0,001
pCO ₂ _Ruhe (mmHg)	31,5 ± 4,9	32,2 ± 4,5	31,7 ± 4,0	32,1 ± 4,5	0,839
pCO ₂ _max (mmHg)	30,9 ± 4,2	33,0 ± 3,5	32,8 ± 5,7	30,7 ± 4,0	0,230
pO ₂ _Ruhe (mmHg)	61,5 ± 11,0	65,2 ± 11,9	64,5 ± 10,5	64,0 ± 9,9	0,349
pO ₂ _max (mmHg)	60,6 ± 13,0	64,7 ± 10,6	63,3 ± 9,7	60,5 ± 8,2	0,499
pH_Ruhe	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,5 ± 0,0	7,4 ± 0,0	0,830
pH_max	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	0,927

Tabelle 22 Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in KOF-Quartile

GEWICHT	<70 kg	70-79 kg	80-92 kg	>92 kg	p-Wert
Demographische Daten					
Alter (Jahre)	67 [26]	66,5 [22]	63,5 [24]	58 [20]	0,012
RRs (mmHg)	118,1 ± 16,2	121,2 ± 14,3	121,3 ± 15,7	122,4 ± 16,6	0,327
RRd (mmHg)	71,9 ± 12,8	74,8 ± 10,9	75,1 ± 12,7	76,1 ± 12,8	0,138
NYHA-Klassifikation					
I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,542
II	11 (12,8%)	10 (13,0%)	11 (18,6%)	11 (14,9%)	
III	62 (72,1%)	53 (68,8%)	44 (74,6%)	49 (66,2%)	
IV	13 (15,1%)	14 (18,2%)	4 (6,8%)	13 (17,6%)	
Hämodynamik					
mPAP (mmHg)	43,74 ± 11,7	41,8 ± 12,9	41,0 ± 11,2	42,5 ± 12,4	0,547
sPAP (mmHg)	82,5 ± 24,6	71,3 ± 23,9	70,5 ± 19,8	71,0 ± 22,3	0,034
PAWP (mmHg)	10,1 ± 4,0	10,3 ± 5,3	11,8 ± 4,9	10,9 ± 5,3	0,202
PVR (dyn*sec*cm ⁵)	722,0 [577,3]	584,5 [396]	526,0 [325]	480,0 [302]	<0,000
HI (l/min/m ²)	2,3 ± 0,8	2,4 ± 0,5	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,8	0,341
HZV (l/min)	4,0 ± 1,4	4,5 ± 0,9	4,7 ± 1,2	5,5 ± 1,8	<0,000
TAPSE	18,6 ± 6,9	19,0 ± 5,1	18,1 ± 5,8	17,9 ± 5,3	0,724
6-MWT	386,4 ± 82,7	376,3 ± 139,3	376,36 ± 118,5	360,0 ± 131,9	0,813
Verweildauer (Tage)	17,5 ± 5,9	17,7 ± 5,3	17,5 ± 5,8	16,8 ± 4,6	0,754
Operationszeiten					
OP-Dauer (min)	393,6 ± 49,0	418,4 ± 85,7	414,7 ± 70,8	423,9 ± 68,2	0,028
DHCA (min)	33,8 ± 8,9	33,5 ± 9,7	32,6 ± 10,0	32,8 ± 8,9	0,842
Beatmungszeit (min)	1503,0 [634]	1510,5 [644]	1555,5 [335]	1440,0 [287]	0,183
Klinische Chemie					
Hb (g/l)	13,7 ± 1,9	14,1 ± 1,7	14,2 ± 2,0	14,5 ± 1,4	0,047
HbA1c_IFCC (mmol/mol)	39,6 ± 5,7	41,1 ± 8,2	38,8 ± 6,4	41,8 ± 12,4	0,133
HbA1c_NGSP (%)	6,4 ± 5,6	6,2 ± 2,7	5,7 ± 0,7	6,0 ± 1,2	0,674
Harnsäure (mg/dl)	6,6 ± 2,5	7,1 ± 1,9	7,5 ± 2,1	7,7 ± 2,0	0,019
Kreatinin (mg/dl)	1,0 ± 0,7	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,4	0,964
GFR (ml/min)	82,8 ± 54,0	79,9 ± 28,0	80,4 ± 27,4	80,2 ± 26,3	0,952
BNP (pg/ml)	1181,0 [2545,7]	1059,0 [2303,3]	701,3 [1770,8]	416,8 [1492,4]	0,018
CRP (mg/l)	0,3 [0,4]	0,3 [0,7]	0,3 [0,4]	0,4 [0,6]	0,126
Lungenfunktion					
TLC (l)	5,3 ± 1,3 (96% / Soll)	5,8 ± 1,5 (92% / Soll)	5,9 ± 1,4 (92% / Soll)	6,3 ± 1,4 (93% / Soll)	<0,000
VC (l)	2,6 ± 0,6 (81% / Soll)	3,0 ± 0,9 (79% / Soll)	3,2 ± 0,9 (80% / Soll)	3,4 ± 1,0 (79% / Soll)	<0,000
FEV1 (l/s)	2,0 ± 0,6 (77% / Soll)	2,3 ± 0,7 (79% / Soll)	2,5 ± 0,7 (81% / Soll)	2,6 ± 0,8 (76% / Soll)	<0,000
FEV1/VC (%)	77,4 ± 9,1 (102% / Soll)	76,8 ± 8,2 (102% / Soll)	78,7 ± 7,2 (104% / Soll)	76,7 ± 8,3 (99% / Soll)	0,482
Spiroergometrie					
VO ₂ _max (mlO ₂ /min/kg)	13,1 ± 4,5 (52% / Soll)	13,1 ± 3,8 (54% / Soll)	13,1 ± 4,4 (57% / Soll)	11,8 ± 3,3 (53% / Soll)	0,360
max. Belastungszeit (s)	334,0 ± 166,8	398,5 ± 178,6	442,3 ± 200,3	479,8 ± 226,7	0,010
max. Leistung (Watt)	50,0 [30]	70,0 [50]	70,0 [45]	70,0 [50]	0,001
pCO ₂ _Ruhe (mmHg)	31,9 ± 5,0	31,9 ± 3,7	31,3 ± 5,0	32,3 ± 4,3	0,786
pCO ₂ _max (mmHg)	31,1 ± 3,9	31,5 ± 4,6	33,3 ± 6,0	31,5 ± 3,9	0,467
pO ₂ _Ruhe (mmHg)	62,4 ± 10,5	64,1 ± 11,5	66,2 ± 12,0	63,1 ± 9,5	n/a
pO ₂ _max (mmHg)	60,7 ± 12,9	63,6 ± 9,1	63,5 ± 8,3	61,0 ± 10,8	0,698
pH_Ruhe	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,5 ± 0,0	7,4 ± 0,0	0,903
pH_max	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	n/a	7,4 ± 0,0	0,920

Tabelle 23 Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in Gewicht-Quartile

3.4. Analyse der Häufigkeitsverteilungen der Outcomes innerhalb der Quartile

Mittels des Chi-Quadrat-Tests wurde festgestellt, ob in den verschiedenen Quartilen postoperative Komplikationen häufiger auftraten. Die Ergebnisse sind im kommenden Abschnitt zusammengefasst.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang der Häufigkeiten der Tracheotomie mit den BMI-, KOF und Gewicht-Quartilen nachgewiesen werden.

Tracheotomie		1	2	3	4	Total	p-Wert	
Tracheotomie	BMI-Quartile							
	0	Anzahl	72	69	77	79	297	0,223
		Prozent	92,3%	93,2%	98,7%	96,3%	95,2%	
	1	Anzahl	6	5	1	3	15	
		Prozent	7,7%	6,8%	1,3%	3,7%	4,8%	
	BMI-Quartile (WHO)							
	0	Anzahl	116	102	60	19	297	
		Prozent	92,8%	97,1%	95,2%	100,0%	95,2%	
	1	Anzahl	9	3	3	0	15	
		Prozent	7,2%	2,9%	4,8%	0,0%	4,8%	
	KOF-Quartile							
	0	Anzahl	75	71	71	80	297	0,282
		Prozent	94,9%	92,2%	94,7%	98,8%	95,2%	
	1	Anzahl	4	6	4	1	15	
		Prozent	5,1%	7,8%	5,3%	1,2%	4,8%	
	Gewicht-Quartile							
0	Anzahl	82	78	62	75	297	0,387	
	Prozent	93,2%	95,1%	93,9%	98,7%	95,2%		
1	Anzahl	6	4	4	1	15		
	Prozent	6,8%	4,9%	6,1%	1,3%	4,8%		

Tabelle 24 Häufigkeitsverteilung der Tracheotomie bei Einteilung in Quartile

Grenzwertig signifikant ist die Häufigkeitsverteilung der nicht-invasiven Beatmung in Bezug auf die KOF. Patienten der Gruppe 3 haben im Vergleich zu den anderen Gruppen im Schnitt halb so oft eine nicht-invasive Beatmung benötigt (10,7% im Vergleich bspw. zu 19,8% von Gruppe 4). Außerdem zeigt sich eine deutlich signifikante Verteilung bezüglich der Gewicht-Quartile. Hier tritt seltener die nicht-invasive Beatmung in den Gruppen 2 und 3 als in den Gruppen 1 und 4 auf.

nicht-invasive Beatmung		1	2	3	4	Total	p-Wert		
nicht-invasive Beatmung	BMI-Quartile								
	0	Anzahl	61	57	66	65	249	0,656	
		Prozent	78,2%	77,0%	84,6%	79,3%	79,8%		
	1	Anzahl	17	17	12	17	63		
		Prozent	21,8%	23,0%	15,4%	20,7%	20,2%		
	BMI-Quartile (WHO)								
	0	Anzahl	98	86	50	15	249		0,928
		Prozent	78,4%	81,9%	79,4%	78,9%	79,8%		
	1	Anzahl	27	19	13	4	63		
		Prozent	21,6%	18,1%	20,6%	21,1%	20,2%		
	KOF-Quartile								
	0	Anzahl	57	60	67	65	249	0,064	
		Prozent	72,2%	77,9%	89,3%	80,2%	79,8%		
	1	Anzahl	22	17	8	16	63		
		Prozent	27,8%	22,1%	10,7%	19,8%	20,2%		
	Gewicht-Quartile								
	0	Anzahl	62	71	56	60	249		0,042
		Prozent	70,5%	86,6%	84,8%	78,9%	79,8%		
	1	Anzahl	26	11	10	16	63		
		Prozent	29,5%	13,4%	15,2%	21,1%	20,2%		

Tabelle 25 Häufigkeitsverteilung der nicht-invasiven Beatmung bei Einteilung in Quartile

Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Kontext des Outcomes „Verstorben“ zu den BMI- und KOF-Quartilen. Allerdings besteht ein deutlich signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Gewicht-Quartil. Patienten aus Gruppe 2 und 3 versterben häufiger, als Patienten aus Gruppen 1 und 4.

verstorben		1	2	3	4	Total	p-Wert		
verstorben	BMI-Quartile								
	0	Anzahl	76	69	77	77	299	0,389	
		Prozent	96,2%	93,2%	98,7%	95,1%	95,8%		
	1	Anzahl	3	5	1	4	13		
		Prozent	3,8%	6,8%	1,3%	4,9%	4,2%		
	BMI-Quartile (WHO)								
	0	Anzahl	122	100	58	19	299		0,564
		Prozent	96,8%	95,2%	93,5%	100,0%	95,8%		
	1	Anzahl	4	5	4	0	13		
		Prozent	3,2%	4,8%	6,5%	0,0%	4,2%		
	KOF-Quartile								
	0	Anzahl	76	72	71	80	299	0,381	
		Prozent	96,2%	93,5%	94,7%	98,8%	95,8%		
	1	Anzahl	3	5	4	1	13		
		Prozent	3,8%	6,5%	5,3%	1,2%	4,2%		
	Gewicht-Quartile								
0	Anzahl	87	75	61	76	299	0,042		
	Prozent	97,8%	92,6%	92,4%	100,0%	95,8%			
1	Anzahl	2	6	5	0	13			
	Prozent	2,2%	7,4%	7,6%	0,0%	4,2%			

Tabelle 26 Häufigkeitsverteilung des Ereignisses „Verstorben“ bei Einteilung in Quartile

Ein signifikanter Zusammenhang der Häufigkeiten von VHF zu den BMI-, KOF-, und Gewicht-Quartilen konnte nicht festgestellt werden.

Vorhofflimmern		1	2	3	4	Total	p-Wert	
Vorhofflimmern	BMI-Quartile							
	0	Anzahl	59	57	64	57	237	0,391
		Prozent	74,7%	77,0%	81,0%	69,5%	75,5%	
	1	Anzahl	20	17	15	25	77	
		Prozent	25,3%	23,0%	19,0%	30,5%	24,5%	
	BMI-Quartile (WHO)							
	0	Anzahl	95	85	45	12	237	0,336
		Prozent	75,4%	80,2%	71,4%	63,2%	75,5%	
	1	Anzahl	31	21	18	7	77	
		Prozent	24,6%	19,8%	28,6%	36,8%	24,5%	
	KOF-Quartile							
	0	Anzahl	62	55	55	65	237	0,523
		Prozent	78,5%	70,5%	73,3%	79,3%	75,5%	
	1	Anzahl	17	23	20	17	77	
		Prozent	21,5%	29,5%	26,7%	20,7%	24,5%	
	Gewicht-Quartile							
0	Anzahl	68	63	47	59	237	0,843	
	Prozent	76,4%	76,8%	71,2%	76,6%	75,5%		
1	Anzahl	21	19	19	18	77		
	Prozent	23,6%	23,2%	28,8%	23,4%	24,5%		

Tabelle 27 Häufigkeitsverteilung des Vorhofflimmerns bei Einteilung in Quartile.

Die Häufigkeitsverteilung der Wundheilungsstörungen ist in den vier Quartilen nicht signifikant.

Wundheilungsstörung		1	2	3	4	Total	p-Wert		
BMI-Quartile									
Wundheilungsstörung	0	Anzahl	78	73	79	78	308	0,128	
		Prozent	98,7%	98,6%	100,0%	95,1%	98,1%		
	1	Anzahl	1	1	0	4	6		
		Prozent	1,3%	1,4%	0,0%	4,9%	1,9%		
	BMI-Quartile (WHO)								
	0	Anzahl	125	105	60	18	308		0,155
		Prozent	99,2%	99,1%	95,2%	94,7%	98,1%		
	1	Anzahl	1	1	3	1	6		
		Prozent	0,8%	0,9%	4,8%	5,3%	1,9%		
	KOF-Quartile								
0	Anzahl	77	77	75	79	308	0,373		
	Prozent	97,5%	98,7%	100,0%	96,3%	98,1%			
1	Anzahl	2	1	0	3	6			
	Prozent	2,5%	1,3%	0,0%	3,7%	1,9%			
Gewicht-Quartile									
0	Anzahl	88	80	66	74	308		0,345	
	Prozent	98,9%	97,6%	100,0%	96,1%	98,1%			
1	Anzahl	1	2	0	3	6			
	Prozent	1,1%	2,4%	0,0%	3,9%	1,9%			

Tabelle 28 Häufigkeitsverteilung der Wundheilungsstörungen bei Einteilung in Quartile

Grenzwertig signifikant ist der Zusammenhang der Häufigkeiten einer Pneumonie in den selbst gewählten BMI-Quartilen. Dabei ist eine absteigende Tendenz der Häufigkeit von Gruppe 1 bis Gruppe 4 zu verzeichnen. Ebenfalls (grenzwertig) signifikant ist die Verteilung in Bezug auf die KOF-Quartile. Am häufigsten trat bei Patienten aus Gruppe 2 und 3 eine postoperative Pneumonie auf.

Pneumonie		1	2	3	4	Total	p-Wert	
Pneumonie	BMI-Quartile							
	0	Anzahl	72	69	76	82	299	0,050
		Prozent	91,1%	93,2%	96,2%	100,0%	95,2%	
	1	Anzahl	7	5	3	0	15	
		Prozent	8,9%	6,8%	3,8%	0,0%	4,8%	
	BMI-Quartile (WHO)							
	0	Anzahl	117	100	63	19	299	
		Prozent	92,9%	94,3%	100,0%	100,0%	95,2%	
	1	Anzahl	9	6	0	0	15	
		Prozent	7,1%	5,7%	0,0%	0,0%	4,8%	
	KOF-Quartile							
	0	Anzahl	76	71	70	82	299	0,048
		Prozent	96,2%	91,0%	93,3%	100,0%	95,2%	
	1	Anzahl	3	7	5	0	15	
		Prozent	3,8%	9,0%	6,7%	0,0%	4,8%	
	Gewicht-Quartile							
0	Anzahl	84	76	62	77	299	0,145	
	Prozent	94,4%	92,7%	93,9%	100,0%	95,2%		
1	Anzahl	5	6	4	0	15		
	Prozent	5,6%	7,3%	6,1%	0,0%	4,8%		

Tabelle 29 Häufigkeitsverteilung des Ereignisses einer Pneumonie bei Einteilung in Quartile

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang der Häufigkeiten zwischen dem Durchgangssyndrom und den BMI-, KOF-, und Gewichts-Quartilen erkannt.

Durchgangssyndrom		1	2	3	4	Total	p-Wert	
BMI-Quartile								
Durchgangssyndrom	0	Anzahl	76	68	77	78	299	0,415
		Prozent	96,2%	91,9%	97,5%	95,1%	95,2%	
	1	Anzahl	3	6	2	4	15	
		Prozent	3,8%	8,1%	2,5%	4,9%	4,8%	
	BMI-Quartile (WHO)							
	0	Anzahl	120	101	61	17	299	0,629
		Prozent	95,2%	95,3%	96,8%	89,5%	95,2%	
	1	Anzahl	6	5	2	2	15	
Prozent		4,8%	4,7%	3,2%	10,5%	4,8%		
KOF-Quartile								
0	Anzahl	73	77	72	77	299	0,274	
	Prozent	92,4%	98,7%	96,0%	93,9%	95,2%		
1	Anzahl	6	1	3	5	15		
	Prozent	7,6%	1,3%	4,0%	6,1%	4,8%		
Gewicht-Quartile								
0	Anzahl	84	80	62	73	299	0,707	
	Prozent	94,4%	97,6%	93,9%	94,8%	95,2%		
1	Anzahl	5	2	4	4	15		
	Prozent	5,6%	2,4%	6,1%	5,2%	4,8%		

Tabelle 30 Häufigkeitsverteilung „Durchgangssyndrom“ bei Einteilung in Quartile

Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Perikardtamponade und dem Auftreten eines Reperfusionssödems und den BMI-, KOF-, und Gewicht-Quartilen.

Perikardtamponade		1	2	3	4	Total	p-Wert	
Perikardtamponade	BMI-Quartile							
	0	Anzahl	74	71	76	76	297	0,710
		Prozent	93,7%	95,9%	96,2%	92,7%	94,6%	
	1	Anzahl	5	3	3	6	17	
		Prozent	6,3%	4,1%	3,8%	7,3%	5,4%	
	BMI-Quartile (WHO)							
	0	Anzahl	118	103	58	18	297	
		Prozent	93,7%	97,2%	92,1%	94,7%	94,6%	
	1	Anzahl	8	3	5	1	17	
		Prozent	6,3%	2,8%	7,9%	5,3%	5,4%	
	KOF-Quartile							
	0	Anzahl	74	75	72	76	297	0,711
		Prozent	93,7%	96,2%	96,0%	92,7%	94,6%	
	1	Anzahl	5	3	3	6	17	
		Prozent	6,3%	3,8%	4,0%	7,3%	5,4%	
	Gewicht-Quartile							
	0	Anzahl	83	79	65	70	297	
		Prozent	93,3%	96,3%	98,5%	90,9%	94,6%	
1	Anzahl	6	3	1	7	17		
	Prozent	6,7%	3,7%	1,5%	9,1%	5,4%		

Tabelle 31 Häufigkeitsverteilung der Perikardtamponade bei Einteilung in Quartile

Reperfusionsoedem		1	2	3	4	Total	p-Wert	
Reperfusionsoedem	BMI-Quartile							
	0	Anzahl	71	67	75	73	286	0,564
		Prozent	89,9%	90,5%	94,9%	89,0%	91,1%	
	1	Anzahl	8	7	4	9	28	
		Prozent	10,1%	9,5%	5,1%	11,0%	8,9%	
	BMI-Quartile (WHO)							
	0	Anzahl	113	100	56	17	286	0,547
		Prozent	89,7%	94,3%	88,9%	89,5%	91,1%	
	1	Anzahl	13	6	7	2	28	
		Prozent	10,3%	5,7%	11,1%	10,5%	8,9%	
	KOF-Quartile							
	0	Anzahl	72	71	68	75	286	0,999
		Prozent	91,1%	91,0%	90,7%	91,5%	91,1%	
	1	Anzahl	7	7	7	7	28	
		Prozent	8,9%	9,0%	9,3%	8,5%	8,9%	
	Gewicht-Quartile							
	0	Anzahl	81	74	62	69	286	0,816
		Prozent	91,0%	90,2%	93,9%	89,6%	91,1%	
	1	Anzahl	8	8	4	8	28	
		Prozent	9,0%	9,8%	6,1%	10,4%	8,9%	

Tabelle 32 Häufigkeitsverteilung des Reperfusionsoedems bei Einteilung in Quartile

Die Häufigkeit des Ereignisses „Innerhalb von 30 Tagen verstorben“ ist in den verschiedenen Quartilen nicht signifikant. Ebenso kann keine Signifikanz beim Einsatz der ECMO zu den BMI-, KOF und Gewicht-Quartilen nachgewiesen werden.

in. 30 Tage verstorben		1	2	3	4	Total	p-Wert	
innerhalb von 30 Tagen verstorben	BMI-Quartile							
	0	Anzahl	77	70	76	78	301	0,462
		Prozent	98,7%	94,6%	97,4%	95,1%	96,5%	
	1	Anzahl	1	4	2	4	11	
		Prozent	1,3%	5,4%	2,6%	4,9%	3,5%	
	BMI-Quartile (WHO)							
	0	Anzahl	124	99	59	19	301	
		Prozent	99,2%	94,3%	93,7%	100,0%	96,5%	
	1	Anzahl	1	6	4	0	11	
		Prozent	0,8%	5,7%	6,3%	0,0%	3,5%	
	KOF-Quartile							
	0	Anzahl	75	75	71	80	301	0,569
		Prozent	96,2%	96,2%	94,7%	98,8%	96,5%	
	1	Anzahl	3	3	4	1	11	
		Prozent	3,8%	3,8%	5,3%	1,2%	3,5%	
	Gewicht-Quartile							
0	Anzahl	86	78	62	75	301	0,364	
	Prozent	97,7%	95,1%	93,9%	98,7%	96,5%		
1	Anzahl	2	4	4	1	11		
	Prozent	2,3%	4,9%	6,1%	1,3%	3,5%		

Tabelle 33 Häufigkeitsverteilung „innerhalb 30 Tagen verstorben“ bei Einteilung in Quartile.

ECMO		1	2	3	4	Total	p-Wert	
ECMO	BMI-Quartile							
	0	Anzahl	74	69	78	79	300	0,311
		Prozent	93,7%	93,2%	98,7%	96,3%	95,5%	
	1	Anzahl	5	5	1	3	14	
		Prozent	6,3%	6,8%	1,3%	3,7%	4,5%	
	BMI-Quartile (WHO)							
	0	Anzahl	119	102	60	19	300	0,712
		Prozent	94,4%	96,2%	95,2%	100,0%	95,5%	
	1	Anzahl	7	4	3	0	14	
		Prozent	5,6%	3,8%	4,8%	0,0%	4,5%	
	KOF-Quartile							
	0	Anzahl	76	72	71	81	300	0,246
		Prozent	96,2%	92,3%	94,7%	98,8%	95,5%	
	1	Anzahl	3	6	4	1	14	
		Prozent	3,8%	7,7%	5,3%	1,2%	4,5%	
	Gewicht-Quartile							
	0	Anzahl	85	76	63	76	300	0,337
		Prozent	95,5%	92,7%	95,5%	98,7%	95,5%	
	1	Anzahl	4	6	3	1	14	
		Prozent	4,5%	7,3%	4,5%	1,3%	4,5%	

Tabelle 34 Häufigkeitsverteilung des Einsatzes einer ECMO bei Einteilung in Quartile.

4. Diskussion

4.1. Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate

Die CTEPH ist eine seltene Erkrankung des Lungengefäßsystem, die durch das Vorhandensein von thromboembolischen Residuen charakterisiert ist und mit einer Zunahme des PVR in den Lungenarterien und einer daraus resultierenden progredienten Verschlechterung der PH mit möglichem fatalem Rechtsherzversagen einhergeht. [1, 9, 33, 51, 53]

Die genaue Inzidenz der Erkrankung ist nicht bekannt, die Zahlen schwanken zwischen 1,9-5,1 Fälle auf 100.000 pro Jahr in Europa, Japan und den USA. [33] Eine hohe Dunkel-ziffer wird vermutet. [104] Die einzig potenziell kurative Therapie der CTEPH ist die PEA. [104] Um das Mortalitätsrisiko und postoperative Komplikationen zu minimieren, ist die Einschätzung möglicher Risikofaktoren für diese Operation von großer Bedeutung.

Ein übermäßiges Körpergewicht ist einer der größten Risikofaktoren für die durch Krankheiten entstehenden körperlichen Schäden weltweit. Über 1.1 Milliarden Menschen und 10% der Kinder sind weltweit übergewichtig (BMI 25-30 kg/m²) oder adipös (BMI > 30kg/m²). [40]

Die weltweit stetige Zunahme von Adipositas stellt eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Bisher ist es noch nicht gelungen, ein nachhaltiges Konzept zu entwerfen, um dieser Entwicklung zu begegnen oder sie sogar umzukehren. [40] Aufgrund der alarmierenden Progredienz der Adipositas und der Tatsache, dass Adipositas eine relative Kontraindikation für viele Operationen darstellt, soll in dieser retrospektiven, monozentrischen Studie der Einfluss von Adipositas auf die Operation und die auftretenden Komplikationen nach PEA untersucht werden. Ziel der Studie ist es, eine Risikobeurteilung der Adipositas auf die Indikationsstellung der PEA zu geben. In der Studie sind die Daten von allen 318 CTEPH-Patienten eingeschlossen, die sich in einem Zeitraum von 2 Jahren (01/2014-05/2016) einer PEA unterzogen haben.

Für die statistische Analyse wurde neben T-Tests und der binären Regressionsanalyse eine Einteilung der Parameter BMI, Gewicht und KOF in Quartile vorgenommen, um signifikante Unterschiede von Komplikationen und den Baseline-Parametern im Patientenkollektiv zu bestimmen. Um eine größere statistische Aussagekraft zu

erreichen, wurden neben den BMI-Quartilen nach der WHO-Klassifikation auch eigens gewählte Quartilsgrenzen festgelegt, die zu einer ausgeglichenen Verteilung der Patientenzahlen auf die Quartile geführt haben.

Unsere Ergebnisse zeigen kein erhöhtes Risiko von übergewichtigen und adipösen Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen, kurz nach der Operation zu versterben. (Betrachtungszeitraum: 30 Tage nach Operation) Die Mortalitätsrate lag bei 3,5%. Im erweiterten Betrachtungsraum des Mortalitätsrisikos (Betrachtungszeitraum: länger als 30 Tage nach Operation) zeigt sich eine isolierte Signifikanz in einzelnen Gewichts-Quartilen (Gruppen 2 und 3). Die in diesen Gruppen häufiger auftretende Mortalitätsrate unterliegt allerdings einer eingeschränkten Aussagekraft, da davon ausgegangen werden muss, dass nicht alle Todesfälle erfasst wurden, die nach dem Krankenhaus-Aufenthalt eingetreten sind.

Übergewichtige und adipöse Patienten hatten im Vergleich zu Normalgewichtigen ebenso kein erhöhtes Risiko, postoperativ Komplikationen zu entwickeln.

Es gab außerdem keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit des Kreislaufstillstandes und der Beatmungszeit. Lediglich war die OP-Dauer bei Patienten mit einem BMI $<24\text{kg/m}^2$ signifikant kürzer. Hervorzuheben ist, dass sich bei diesen Patienten der höchste PVR gezeigt hat. Patienten mit einem Gewicht $<70\text{kg}$ und $>92\text{kg}$ wurden häufiger nicht-invasiv beatmet.

Zusammenfassend betrachtet ergeben sich aus unseren Daten keine Hinweise auf ein erhöhtes Mortalitäts- und postoperatives Komplikationsrisiko bei adipösen CTEPH-Patienten nach PEA.

Daher kann die Operation bei adipösen Patienten an einem Expertenzentrum durchgeführt werden und es besteht nur anhand des BMI keine Einschränkung der Indikationsstellung. Die PEA bleibt der Goldstandard bei operabler CTEPH, sowohl bei adipösen als auch bei nicht-adipösen Patienten.

4.2. Einordnung der Outcomes in den aktuellen Forschungsstand

4.2.1. Postoperatives Vorhofflimmern (VHF)

Das postoperative Auftreten von VHF zeigt in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zum BMI. Dieses Ergebnis ist ähnlich zu den Erkenntnissen der Studie von Fernandes et. al. [27] Im Unterschied hierzu konnte in zahlreichen anderen Studien eine starke Assoziation zwischen dem BMI und dem Auftreten von VHF beobachtet werden, insbesondere im Alter >50. [23, 102, 106]. Hierfür könnten mehrere Gründe ausschlaggebend sein: erhöhter oxidativer Stress, Entzündungsprozesse, Lipoapoptose und die Vergrößerung des linken Atriums durch Adipositas, die zur diastolischen Dysfunktion und daraus resultierenden Rhythmusstörungen führt. [82, 101, 108] In unserem Patientenkollektiv trat bei 24,2% postoperativ VHF auf. Dieses Ergebnis ist ähnlich zu der Studie von Fernandes et al. (24,4%). Auch zeigte sich in unserer Studie keine signifikante Häufigkeitsverteilung von postoperativen VHF in den Quartilen.

Es liegt die Vermutung nahe, dass Patienten, bei denen VHF vorbekannt ist, dazu tendieren, häufiger ein VHF nach Operation zu entwickeln. Trotz der vorbeschriebenen Assoziation zu VHF und allen Formen der PH durch Rottlaender et al. hatten in unserem Kollektiv nur 10,1% der Patienten ein bekanntes VHF als Komorbidität. [84]

Ein Erklärungsansatz der relativ geringen Fallzahl an postoperativem VHF könnte die Art der Operationstechnik in unserem Expertenzentrum sein: Es werden regulär epikardiale Schrittmacherelektroden zur atrialen Stimulation für 24 Stunden postoperativ eingesetzt. In Studien konnte gezeigt werden, dass dadurch die Inzidenz von postoperativen VHF reduziert werden kann. [6, 25, 73] Zudem wird den PEA-Patienten in der Aufwärmphase Methylprednisolon appliziert, was ebenfalls nach Bypass-Operationen zur Reduktion von postoperativen VHF führen kann. [63]

Um jedoch die signifikanten Zusammenhänge zwischen VHF und dem BMI gezielter bei CTEPH-Patienten nach PEA diskutieren zu können, müsste zusätzlich neben dem BMI das Patientenalter >50 in Bezug auf postoperatives VHF nach PEA in weiteren Analysen untersucht werden.

4.2.2. Reperfusionssödem

Die Patienten, bei denen ein Reperfusionssödem postoperativ auftrat, unterschieden sich durchschnittlich nicht hinsichtlich der KOF, dem BMI oder dem Gewicht von den Patienten, bei denen dieses Ereignis nicht auftrat. Auch konnten keine möglichen Confounder für den Zusammenhang zwischen einem Reperfusionssödem und dem Gewicht gefunden werden. Zwar ist der PVR in der statistischen Analyse isoliert signifikant, ohne jedoch den Zusammenhang zwischen einem Reperfusionssödem und dem Gewicht signifikant zu begünstigen. (Tabelle 17) Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines postoperativen Reperfusionssödems in den KOF-, BMI und Gewichts-Quartilen.

In der Studie von Fernandes et. al zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten eines Reperfusionssödems in den BMI-Quartilen. [27]. In der Studie von Kerr et al. aus dem Jahr 2000 trat ein Reperfusionssödem bei 31% der CTEPH-Patienten nach PEA auf, die mit Cylexin im Rahmen der OP behandelt wurden, im Vergleich zu 60% der Patienten, die diesen Selektin-Blocker nicht erhalten haben. [46]

In unserem Studienkollektiv konnte ein Reperfusionssödem bei 8,8% der Patienten festgestellt werden. Zwischen den Studien zeigt sich also ein deutlicher Häufigkeitsunterschied bezüglich des Auftretens eines Reperfusionssödems. Zudem schränken die verschiedenen Studiendesigns- und -größen die Vergleichbarkeit ein. Es wird vermutet, dass insbesondere eine Verbesserung der Operationstechniken und ein Informationsgewinn in der Pathophysiologie zur Reduktion des Reperfusionssödems geführt haben. [27, 79]

4.2.3. Wundheilungsstörungen

Ein erhöhtes Risiko von Wundheilungsstörungen bei adipösen Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen lässt sich prinzipiell durch größere Inzisionen in oft intertriginösen, schlecht durchbluteten Bereichen erklären. [21, 22]

In unserem Patientenkollektiv ist das Auftreten von Wundheilungsstörungen in Bezug auf den BMI und das Gewicht dennoch grenzwertig nicht-signifikant ($p=0,060$ und $p=0,067$; siehe Tabelle 8). Dieses Ergebnis unterscheidet sich stark zu vielen Studien, in denen ein signifikanter Einfluss von Adipositas auf die Entwicklung von Wundheilungsstörungen beschrieben ist. [58, 64, 71, 86] In der retrospektiven Studie

von Fernandes et al. zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang von Wundheilungsstörungen in den BMI-Gruppen. Hinzu kommt im Unterschied zu dieser Studie, dass Fernandes et al. nicht routinemäßig DM als Komorbidität erfasst hat und sich das nicht-signifikante Ergebnis mit der fehlenden Berücksichtigung dieses möglichen Störfaktors erklären könnte.

In unserem Patientenkollektiv stellte sich DM Typ 2 in Bezug auf Wundheilungsstörungen in der multivariaten Analyse als signifikant dar, das Gewicht zeigte hierbei jedoch keine Signifikanz in Bezug auf Wundheilungsstörungen.

In einer großen, prospektiven, multi-institutionellen Studie mit 118.707 Patienten in den USA untersuchte Mullen et al. das Outcome von nicht-bariatrischen, allgemein-chirurgischen Operationen. Es zeigte sich, dass Wundinfektionen signifikant bei untergewichtigen, übergewichtigen und adipösen Patienten auftraten und die Inzidenz von oberflächlichen Wundinfektionen mit Zunahme der BMI-Klasse anstieg. [71] Allerdings stand dieses Ergebnis nicht im Zusammenhang mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Nur die Patienten mit einem BMI $\leq 18,5$ kg/m² und extrem adipöse Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² hatten ein erhöhtes Risiko, zu versterben. Die Patienten mit einem BMI von 25,1-30,0 kg/m² und 35-1-40,0 kg/m² hatten das geringste postoperative Mortalitätsrisiko. [71]

In unserem Studienkollektiv hatten Patienten mit einer Wundheilungsstörung zwar auch einen höheren BMI (Mittelwert 30,8 kg/m²), allerdings ohne signifikante Relevanz. (siehe Tabelle 8). Ebenso zeigte sich keine signifikante Häufigkeitsverteilung der Wundheilungsstörung bezüglich der Quartile wie bei Mullen et. al.

Bei unserem Patientenkollektiv trat bei 1,9% der Patienten eine Wundheilungsstörung auf. Dieses Ergebnis ist ähnlich zu einer prospektiven Studie von Birkmeyer et al. zur Adipositas und Outcomes bei Bypass-Operationen, in der sternale Wundheilungsstörungen bei 1,3% der Patienten auftraten. [5] Auch in dieser Studie gab es eine signifikante Häufigkeitsverteilung von Wundheilungsstörungen in den BMI-Gruppen wie bei Mullen et al. Allerdings waren hierbei sternale Wundheilungsstörungen mit einer 20% erhöhten In-Haus-Mortalitätsrate und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert. [5]

Die Vergleichbarkeit zu anderen Studien, bei denen ein signifikanter Zusammenhang von Adipositas und Wundheilungsstörungen nachgewiesen werden konnte, ist hierbei

aufgrund der sehr geringen Anzahl der in unserer Studie aufgetretenen Wundheilungsstörungen (n=6) eingeschränkt. Hinzu kommt, dass in unserer Studie nur sternale Wundinfektionen erfasst wurden. Eine weitere mögliche Differenzierung und Erfassung von Wundinfektionen wäre für zukünftige Untersuchungen sinnvoll.

Eine wahrscheinliche Erklärung für das seltene Auftreten von Wundheilungsstörungen könnte allerdings auch die langjährige Erfahrung von CTEPH-Patienten nach PEA in unserem Expertenzentrum sein, die zu einem sich stetig verbessernden peri- und postoperativen Management führt.

4.2.4. Pneumonie

Postoperative pulmonale Komplikationen treten häufig auf und gelten als aussagekräftiger Prädiktor für das Langzeit-Outcome nach Operationen im Vergleich zu kardialen Komplikationen. [45, 94] In der Abdominalchirurgie sind sie die häufigste Morbiditäts- und Mortalitätsursache. Oft entstehen sie durch Operationen verursachte Veränderungen des Lungenvolumens bei einer Dysfunktion der Atemmuskulatur. Die damit einhergehende Verminderung der residualen Funktionskapazität kann zu der Entstehung von Mikroatelektasen führen, die die Häufigkeit einer Pneumonie oder einer respiratorischen Insuffizienz begünstigen. [45]

In unserem Patientenkollektiv ist das Auftreten einer Pneumonie in Bezug auf den BMI und das Gewicht deutlich signifikant ($p=0,032$ und $p=0,035$). Eine signifikante Häufigkeitsverteilung zeigte sich innerhalb der selbst gewählten BMI-Quartile mit absteigender Tendenz der Häufigkeit von Gruppe 1 bis Gruppe 4.

Mehrere Studien haben bereits den Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Auftreten von pulmonalen Komplikationen untersucht und letztlich Adipositas nicht als Risikofaktor identifizieren können. [45, 71, 93, 94] Im Gegenteil stellte sich in Studien heraus, dass sich Pneumonien und generell pulmonale Komplikationen häufiger bei untergewichtigen Patienten entwickeln. [36, 81] Als mögliche Gründe für diesen Zusammenhang werden die Schwere der Unterernährung oder eine subklinische, chronische Erkrankung vermutet. [81]

Zwar hatten in unserer Kohorte Patienten mit einer postoperativen Pneumonie auch ein geringeres Gewicht und einen kleineren BMI im Vergleich zu den Patienten, bei denen dieses Ereignis nicht auftrat (siehe Tabelle 8), doch können wir bei einem durch-

schnittlichen BMI von 24,4 kg/m² diesen beschriebenen Zusammenhang von Pneumonien und Untergewicht nicht mittels unseres Studiendesigns aufzeigen. Weitere Untersuchungen mit einer angepassten BMI-Einteilung unter Berücksichtigung der BMI-Gruppen für Untergewicht bei PEA von CTEPH-Patienten wären hierfür sinnvoll. Allerdings präsentierte sich Adipositas in einer Studie von Thiestlethwaite et al. bei Patienten mit einem sPAP >100mmHg als Risikofaktor, eine Pneumonie zu entwickeln. Die Patienten mit diesem sPAP galten in der Studie als „besonders krank“, mit 96% der Patienten in der NYHA Klasse 3 oder 4. [99] In unserem Patientenkollektiv lag der durchschnittliche sPAP bei 73,8 mmHg und 85,2% der Patienten waren in der NYHA-Klasse 3 oder 4.

In unserem Patientenkollektiv stellte sich in der multivariaten Analyse die aHT als Störfaktor heraus, über die eine Pneumonie mit dem Gewicht assoziiert ist. In einer Fall-Kontroll-Studie haben Mukamal et al. die Assoziation von Antihypertensiva und dem Auftreten von Pneumonien untersucht. Es konnte ein erhöhtes Risiko bei der Einnahme von Beta-Blockern, lipophilen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmern) und Calciumkanal-Blocker nachgewiesen werden. Der genaue Mechanismus, inwiefern lipophile ACE-Hemmer das Auftreten einer Pneumonie begünstigen, ist noch nicht geklärt. Es wird eine Reduktion des Metabolismus von Substanz P vermutet. [70] Im Gegensatz hierzu stellten Rafailidis et al. in einer Meta-Analyse bei älteren Patienten mit neurologischen und zerebrovaskulären Erkrankungen eine Reduktion des Pneumonie-Risikos durch ACE-Hemmer fest. Allerdings waren in den Studien primär Patienten asiatischer Abstammung inkludiert. In diesem Zusammenhang wird ein unterschiedlicher genetischer Polymorphismus von ACE nach Herkunft diskutiert. [83]

Nanni et al. fanden bei nierentransplantierten Patienten heraus, dass Calciumkanal-Blocker vom Verapamil-Typ eine Suppression der Lymphozytenaktivierung und eine Reduktion der Gefäß-Zell-Adhäsion mit Molekül-1-Expression bewirken und dadurch das Risiko von Infektionen erhöhen. [72] In Bezug auf Betablocker gilt eine Kontraktion der zentralen und peripheren Luftwege und eine fehlende Inhibierung der Mastzelldegranulation bei der Entstehung von Pneumonien als ursächlich. [2]

Um dem Auftreten von Pneumonien nach PEA entgegenzuwirken, müssen weitere Strategien beim Patientenmanagement von CTEPH-Patienten mit aHT als Komorbidität entwickelt werden. Beispielsweise könnte eine weitere angepasste prophylaktische Antibiose diskutiert werden. Bei präoperativen, pulmonalen

Symptomen und einem erniedrigten Tiffeneau-Index in der Spiroergometrie ist ein postoperatives Auftreten einer Pneumonie deutlich wahrscheinlicher und sollte daher zum vorausschauenden Handeln animieren. [45, 94]

4.2.5. Mortalitätsrisiko

In unserem Studienkollektiv stand das Outcome „innerhalb von 30 Tagen verstorben“ in keinem signifikanten Zusammenhang zu den BMI-, KOF- und Gewichts-Quartilen. Auch unterschieden sich die Patienten, bei denen dieses Ereignis auftrat, nicht signifikant hinsichtlich der KOF, des BMI und des Gewichts, von den nicht-verstorbenen Patienten. Insgesamt lag die Gesamtmortalität bei 3,5%.

In der Studie von Fernandes et al. zeigte sich ebenfalls kein erhöhtes Mortalitätsrisiko innerhalb der BMI-Gruppen, bei einer Gesamt-In-Haus-Mortalität von 0,8%. Die beiden Studien unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Einteilung der BMI-Quartile. Eine Vergleichbarkeit ist somit eingeschränkt.

In unserer Studie wurde ebenfalls das Outcome „verstorben“, berücksichtigt, das über den Betrachtungszeitraum der 30 Tage hinausgeht. Hierbei sind signifikant häufiger Patienten der 2. und 3. Gruppe des Gewicht-Quartils verstorben. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch durch die Annahme, dass nicht alle Fälle von außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Patienten registriert wurden, stark eingeschränkt.

Das in der Literatur als „Adipositas-Paradoxon“ beschriebene Phänomen bezeichnet das Auftreten eines geringeren Mortalitätsrisikos bei übergewichtigen und adipösen Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen. [71, 95] Auch in der Studie von Zafrir et al. zeigte sich ein reduziertes Mortalitätsrisiko von PH-Patienten bei bestehender Adipositas. Der BMI galt dabei als stärkster Prädiktor für das Mortalitätsrisiko. [107]

Die Ursache dieses Phänomens ist derzeit noch ungeklärt und Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung. [8] Ein Erklärungsansatz ist eine dauerhaft nachgewiesene milde, chronische Inflammation bei adipösen Patienten, da weißes Fettgewebe als endokrines Organ arbeitet und sogenannte Adipokine produziert. Hierüber erklärt sich aber auch die Entstehung von Komorbiditäten wie DM und kardiovaskulären Erkrankungen. [34]

Des Weiteren wird spekuliert, dass übergewichtige Patienten eine bessere nutritive Reserve haben, sich in einem metabolisch effizienteren Status befinden und daher adäquater auf den durch die Operation verursachten Stress reagieren können. [21, 34, 71] Das Adipositas-Paradoxon ist dahingehend interessant, da Übergewicht in einigen Studien mit einer verminderten Lebenserwartung assoziiert wird. [29, 44]

Glance et al. vertreten die Theorie, dass adipöse Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden können: metabolisch gesunde, aber adipöse Patienten, die die Mehrheit darstellen, und die metabolisch kranken, adipösen Patienten. Da in Studien diese Unterscheidung i.d.R. nicht berücksichtigt wird, überwiegt der größere Anteil der 1. Gruppe und gilt als eine Erklärungstheorie für das Adipositas-Paradoxon. [36] Yanquez et al. betonen, dass das Adipositas-Phänomen insbesondere bei speziellen Subgruppen wie beispielsweise älteren Patienten und bei kardialen Operationen auftritt und nicht verallgemeinert werden kann. [105]

Eine weitere plausible Erklärung für die paradoxen Erkenntnisse ist die Annahme, dass sich Patienten mit beispielsweise Herzinsuffizienz und Adipositas deutlich früher aufgrund eines schlechten funktionellen Status vorstellen und medizinisch behandelt werden können. Daher resultiert ein geringeres Mortalitätsrisiko durch frühzeitige Diagnose und Therapie. [54]

Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien erhöht Adipositas- als unabhängiger Risikofaktor- das Mortalitätsrisiko nach Lungentransplantationen. [55] Daher haben Patienten mit einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ hierfür eine relative Kontraindikation. [74]

Bei Patienten mit einem BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ und zusätzlich erhöhten Alter (>70 Jahre) stieg das Mortalitätsrisiko nach allgemein chirurgischen Eingriffen; allerdings gab es kein erhöhtes Risiko bei alleiniger Betrachtung des BMI. [105] Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch bei Dindo et al. In dieser prospektiven Studie zu allgemein chirurgischen, elektiven Operationen bei einer Kohorte von 6.336 Patienten stellte sich heraus, dass Adipositas allein kein Risikofaktor für postoperative Komplikationen darstellt und sicher bei Patienten mit einem BMI bis zu 40 kg/m^2 durchgeführt werden konnten. [22]

Der Überblick über die zuvor genannten Studien soll verdeutlichen, wie kontrovers das Adipositas-Paradoxon diskutiert wird. Weitere Erklärungsansätze für die gegensätzlichen Erkenntnisse des Einflusses der Adipositas sind die Nicht-Berücksichtigung von

Störfaktoren (bspw. Tabakkonsum), Altersunterschiede und unterschiedliche Referenzgruppen. [4]

Tatsache ist, dass wir in unserer Studie eine relativ niedrige Mortalitätsrate bei nicht signifikanter Verteilung innerhalb der BMI-Quartile zeigen konnten. An dieser Stelle soll betont werden, wie sehr sich die Studien bezüglich des BMI als Risikofaktor für das Mortalitätsrisiko unterscheiden. Nach bestimmten, insbesondere kardialen Operationen ist das Adipositas-Paradoxon besonders häufig festgestellt worden. Bei vielen anderen Operationen und Erkrankungen hingegen, wie beispielsweise bei der Lungentransplantation, der Versorgung des Aortenaneurysmas oder das Metabolische Syndrom bei Bypass-Operationen, besteht ein durch die Adipositas erhöhtes Mortalitätsrisiko. [24, 35, 56]

Nach aktuellem Stand der Forschung ist erwiesen, dass Adipositas mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht. [15, 40] Daher dürfen die Ergebnisse bezüglich des Adipositas-Paradoxon nicht fehlinterpretiert und die Risiken eines hohen BMI nicht unterschätzt werden. Zusätzlich müssen die unterschiedlichen Studiendesigns mit deren gewählten BMI-Einteilungen und die speziellen, chirurgischen Subgruppen, bei denen das Phänomen auftrat, berücksichtigt werden.

Im Falle der PEA bei CTEPH-Patienten besteht laut unserer Studie kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei übergewichtigen und adipösen Patienten. Dieses Ergebnis hilft uns, das Risikoprofil eines Patienten vor PEA genauer einschätzen und ihn über sein Operationsrisiko besser aufzuklären zu können.

Aus der Studie ergeben sich weitere Anregungen für weitergehende Forschungen zur Untersuchung von kumulierten Risikofaktoren, wie beispielsweise Alter und BMI und einer längeren Follow-Up-Studie mit Berücksichtigung der postoperativen (häodynamischen) Parameter. Auch eine multizentrische Studie mit größerer Studienkohorte würde den bisherigen Forschungsstand sinnvoll ergänzen.

4.3. Eignung des Body-Mass-Index als Messgröße der Adipositas

Es gibt verschiedene apparative Methoden, um den Anteil von Körperfett bei einem Patienten zu bestimmen: z.B. Doppelröntgenabsorptiometrie (DXA), Körperwassermessung oder mittels bioelektrischer Impedanzen. Keine dieser Methoden eignet sich

jedoch für Verlaufskontrollen. Zudem sind die Methoden nicht immer verfügbar und oft sehr teuer. [15]

Ähnlich verhält es sich mit der Bestimmung des abdominalen Körperfetts. Es können als apparative Methoden das MRT oder das CT eingesetzt werden. Auch diese Methoden sind nicht immer verfügbar, teuer und nicht besonders praktikabel für den klinischen Alltag. [15]

Daher hat sich, auch aufgrund der Empfehlung der WHO, für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen der BMI etabliert, der einfach, schnell und günstig zu bestimmen ist: Er ist der Quotient aus dem Gewicht in Kilogramm und der Größe zum Quadrat in Meter. Daher kann er auch im Unterschied zum Hüftumfang einfach vom Patienten selbst bestimmt werden und eignet sich gut als Verlaufsparemeter. [15, 19, 50]

Die Adipositas, die anhand des BMI definiert wird, teilt sich nach WHO-Klassifikation in folgende Gruppen [19] :

< 18,5 kg/m ²	Untergewicht
18,5 - 24,9 kg/m ²	Normalgewicht
25,0 - 29,9 kg/m ²	Übergewicht im Stadium der Präadipositas
30,0 - 34,9 kg/m ²	Übergewicht im Stadium der Adipositas Grad I
35,0 - 39,9 kg/m ²	Übergewicht im Stadium der Adipositas Grad II
> 40 kg/m ²	Extreme Adipositas (Adipositas Grad III, Adipositas permagna)

Die Einteilung des BMI ermöglicht eine gute Objektivier- und Vergleichbarkeit. Allerdings ist der BMI nicht das genaueste Maß für die Adipositas, da die Fettverteilung im Körper nicht berücksichtigt wird. [15, 50] Der BMI ist nur ein Indikator für die totale Fettmenge, eine relative Größe. [106] Besondere Gegebenheiten des Körperbaus, beispielsweise ein hoher muskulärer Anteil, werden durch die starre Einteilung des BMI nicht berücksichtigt und können zu einer Fehl-Klassifizierung führen. Zusätzlich wird diskutiert, ob die Klassen-Grenzen noch Aktualität besitzen. Shah et al. schlagen einen Cut-off-Wert von 24kg/m² für Präadipositas bei Frauen vor, um die Diagnose und Prävention von Adipositas-assozierten Komorbiditäten zu verbessern.

Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass Patienten von Lungentransplantationen über den BMI falsch als nicht-adipös deklariert wurden, im Vergleich zur Klassifizierung

mittels DXA. Daher eignet sich der BMI weniger zur Bestimmung der Adipositas bei Kandidaten einer Lungentransplantation. [91]

Zudem gibt es für den BMI keine geschlechtsspezifischen Cut-Off-Werte, wie beim Taillenumfang, der allerdings auch nur in einem Bereich von 25-35kg/m² valide ist. [15]

Eine Alternativmethode zur Abschätzung des Körperfetts ist die Bestimmung von Leptin, ein von Fettgewebe produziertes Hormon, dessen Konzentration als stärkeres Korrelat des prozentualen Fettanteils als der BMI gilt. [18, 91] Leptin kann zur genaueren Präzision des BMI genutzt werden (beispielsweise bei Frauen im fortgeschrittenen Alter, da hier der BMI laut Studie zu einem Anstieg von falschen Einteilungen geführt hat), wenn beispielsweise eine DXA nicht verfügbar ist. [87]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der BMI die gängige Messgröße zur Bestimmung von Adipositas ist. Der BMI ist einfach und schnell zu ermitteln und kann als Verlaufskontrolle, beispielsweise für Therapiekontrollen, verwendet werden. Als Indikator für die totale Fettmenge, wird die Fettverteilung zwar nicht berücksichtigt, dennoch gilt er als guter Prädiktor des Mortalitäts- und Komorbiditätsrisikos. Es sollte nach Möglichkeiten gesucht werden, die starre BMI-Einteilung zu „flexibilisieren“. Ein erster Schritt könnte zum Beispiel in der geschlechterspezifischen Klassifikation der Kategorien liegen.

4.4. Einschränkung der wissenschaftlichen Aussagekraft der Studie

Es gibt mehrere Limitationen dieser Arbeit. Zum einen existiert ein inhärenter Selektionsfehler, nämlich bei der Entscheidung, welche Patienten an das CTEPH-Experten-zentrum verwiesen werden und welcher Patient letztendlich operiert wird. Es ist außerdem davon auszugehen, dass besonders „kranke“ Patienten mit gewissen Komorbiditäten für die Operation abgelehnt werden. Zudem kann es sein, dass durch die Lokalisation der Thromben die Patienten als inoperabel eingestuft werden.

Zum anderen besteht eine weitere Einschränkung durch das Studiendesign als monozentrische, retrospektive Studie. Es können nur Daten ausgewertet werden, die erhoben und auch dokumentiert wurden. Das untersuchte Patientenkollektiv ist zudem relativ klein und inhomogen im Vergleich zu multizentrischen Studien. Demographische

Gegebenheiten wie Umweltfaktoren oder ethnische Einflüsse können in unserer monozentrischen Studie nicht miteinbezogen werden.

Weitere Limitationen bestehen in der Tatsache, dass die Daten statisch, zu einem einzigen Zeitpunkt, erhoben wurden. Die dynamische Veränderung von Parametern z.B. des Gewichts konnte daher nicht berücksichtigt werden.

Es konnten nur die postoperativen Komplikationen erfasst werden, die während des Krankenhausaufenthalts aufgetreten sind. Dies dürfte zwar i.d.R. die Mehrzahl an Komplikationen betreffen, trotzdem kann die Anzahl an postoperativen Komplikationen unterschätzt worden sein. Studien haben gezeigt, dass Patienten häufig wegen postoperativer Komplikationen erneut eingewiesen werden. [5, 22]

Einige der Outcomes haben eine eingeschränkte statistische Aussagekraft aufgrund einer zu geringen Fallzahl. Des Weiteren wurde eine subjektive Auswahl an möglichen Confoundern getroffen, die statistisch untersucht wurden. Hierdurch besteht das Risiko, dass nicht gemessene Störfaktoren die Ergebnisse beeinflusst hätten.

In dieser Studie wurde der BMI als Messgröße der Adipositas verwendet. Der BMI ist jedoch- wie bereits vorab diskutiert- nicht das optimale Bestimmungsmaß der Adipositas, aber eine aus praktikablen Gründen etablierte Methode.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die untersuchten Daten durch die große Erfahrung eines Expertenzentrums für CTEPH beeinflusst werden. Die Ergebnisse lassen sich daher nicht generalisieren, insbesondere nicht für nicht-spezialisierte Zentren. Weitere, vorzugsweise multizentrische Studien könnten helfen, CTEPH-Patienten mit erhöhtem Risiko gut und sicher betreuen zu können.

4.5. Fazit der Diskussion

Anhand unserer Studie lässt sich kein erhöhtes Mortalitäts- und Komplikationsrisiko von adipösen CTEPH-Patienten nach PEA an einem Expertenzentrum nachweisen.

Isoliert betrachtet, stellt der BMI keine Kontraindikation für die Operation dar. Beim derzeitigen Trend, die Hospitalisierung so kurz wie möglich zu halten und schnelle Entlassungen anzustreben, ist es bei CTEPH-Patienten allerdings anzuraten, eine

längere und intensive Überwachung zu ermöglichen, um später auftretenden Komplikationen vorzubeugen.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen helfen, Risikofaktoren der PEA besser einzuschätzen, um die CTEPH bestmöglich behandeln zu können.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine Sonderform der Pulmonalen Hypertonie (PH), die auf thromboembolischen Ereignissen im Lungengefäßsystem basiert und damit zu einer Veränderung des dort herrschenden Gefäßwiderstandes führt. Daraus resultiert eine Progredienz der PH mit Rechtsherzbelastung, ggf. verbunden mit Rechtsherzversagen, mit einem möglichen tödlichen Verlauf. Die Pathogenese der CTEPH ist jedoch noch nicht vollständig verstanden und daher Gegenstand zahlreicher Studien.

Therapeutischer Goldstandard bei technisch- operablen Patienten ist die Pulmonale Endarteriektomie (PEA), die als potenziell kurativ gilt. Die Einstufung, ob Patienten „technisch-operabel“ sind, ist abhängig von der Lokalisation der obstruktiven Läsionen. Zudem ist die Bewertung von möglichen Risikofaktoren dieser OP entscheidend, um postoperative Komplikationen zu vermeiden und das Mortalitätsrisiko so gering wie möglich zu halten.

Aufgrund der Tatsache, dass Übergewicht als stetig wachsendes Gesundheitsproblem erkannt wurde, welches zudem die Anfälligkeit für Krankheiten aber auch die relativen Kontraindikationen von OPs erhöht, wurde in dieser Studie der Einfluss von Adipositas auf die Indikationsstellung der PEA von CTEPH-Patienten untersucht.

Nach Schätzungen der International Obesity Taskforce sind 1,1 Milliarden Menschen und 10% der Kinder weltweit übergewichtig. Es wurde daher der Frage nachgegangen, welchen Einfluss Adipositas auf postoperative Komplikationen der PEA und die Mortalitätsrate hat und inwiefern sich der BMI als Messgröße der Adipositas eignet.

Methode: Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Arbeit. Untersucht wurden die Daten von allen 318 CTEPH-Patienten, die sich in einem Zeitraum von 2 Jahren (01/2014 - 05/2016) einer PEA in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim

unterzogen haben. In diesem Zusammenhang wurden unter anderem funktionelle- und hämodynamische Daten, Laborparameter und postoperative Komplikationen erhoben. Es lagen keine Ausschlusskriterien aufgrund von Komorbiditäten vor.

Ergebnisse: Es konnte kein erhöhtes Risiko von übergewichtigen und adipösen Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen festgestellt werden, postoperativ Komplikationen zu entwickeln. Ebenso bestand kein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Lediglich war die OP-Dauer bei Patienten mit einem BMI $<24\text{kg/m}^2$ signifikant kürzer.

Schlussfolgerung: Anhand dieser Studie zeigt sich kein erhöhtes Komplikations- und Mortalitätsrisiko von adipösen CTEPH-Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen nach PEA in einem Expertenzentrum. Somit stellt der BMI, isoliert betrachtet, keine Kontraindikation in Bezug auf die Indikationsstellung der PEA dar.

6. Conclusion

CTEPH is a special form of PH, resulting from a pulmonary thromboembolism, leading to a pulmonary vascular disease with an increase of the vascular resistance and a worsening of the right heart function with possible right heart failure and fatal outcome.

However, the pathogenesis of the CTEPH is yet not fully comprehended and subject to many ongoing studies.

1st choice therapy for CTEPH is a PEA, which is potentially curative. Whether an operation can be performed depends on the localisation of the lesion. The rating of the risk factors for the operation should also be examined prior to the operation aiming, to minimize postoperative complications and the mortality rate.

Obesity is a continuously increasing health problem affecting the relative contraindications for operations. Worldwide, over 1.1 billion adults and over 10% of the children are estimated to be obese by the International Obesity Taskforce. As for the prevalence of this disease, we aimed to investigate the impact of obesity on the indication for a PEA as well as on postoperative complications and the mortality rate. In respect to this topic, we also examined whether the BMI is a suitable indicator to evaluate obesity.

Method: This is a monocentral, retrospective study, investigating a data base of 318 CTEPH-patients, who had a PEA performed in the Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim from January 2014 till June 2016. We collected functional and hemodynamically parameters, as well as postoperative complications. No patient was excluded from the study because of comorbidity.

Results: There is no increased risk to develop postoperative complications for obese patients compared to normal weight patients. Further, no increase of the mortality rate was observed. The only (minor) notable difference between obese and normal weighted patients was in respect to the duration of the operation as it was longer for patients with a low BMI (24kg/m^2).

Conclusion: There is neither an increased risk for postoperative complications nor a higher mortality for obese patients undergoing PEA at an expert centre. Thus, BMI can not be considered as a contraindication for a PEA.

7. Literatur

References

- [1] Anggoro B. Hartopo, Lucia Kris Dinarti, Abdul S. Wahab. 2017. The Challenge in Diagnosis and Current Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Medica Indonesiana*.
- [2] Antonelli-Incalzi, R. and Pedone, C. 2007. Respiratory Effects of β -Adrenergic Receptor Blockers. *CMC* 14, 10, 1121–1128.
- [3] Archibald, C. J., Auger, W. R., Fedullo, P. F., Channick, R. N., Kerr, K. M., Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P., Watt, C. N., and Moser, K. M. 1999. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 160, 2, 523–528.
- [4] Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., Hannan, L., MaInnis, R. J., Moore, S. C., Tobias, G. S., Anton-Culver, H., Freeman, L. B., Beeson, W. L., Clipp, S. L., English, D. R., Folsom, A. R., Freedman, D. M., Giles, G., Hakansson, N., Henderson, K. D., Hoffman-Bolton, J., Hoppin, J. A., Koenig, K. L., Lee, I.-M., Linet, M. S., Park, Y., Pocobelli, G., Schatzkin, A., Sesso, H. D., Weiderpass, E., Willcox, B. J., Wolk, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., Willett, W. C., and Thun, M. J. 2010. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *The New England journal of medicine* 363, 23, 2211–2219.
- [5] Birkmeyer, N. J., Charlesworth, D. C., Hernandez, F., Leavitt, B. J., Marrin, C. A., Morton, J. R., Olmstead, E. M., and O'Connor, G. T. 1998. Obesity and risk of adverse outcomes associated with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 97, 17, 1689–1694.
- [6] Blommaert, D., Gonzalez, M., Mucumbitsi, J., Gurné, O., Evrard, P., Buche, M., Louagie, Y., Eucher, P., Jamart, J., Installé, E., and Roy, L. de. 2000. Effective prevention of atrial fibrillation by continuous atrial overdrive pacing after coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 35, 6, 1411–1415.
- [7] Boehm, O., Pfeiffer, M. K. A., Baumgarten, G., and Hoeft, A. 2015. Perioperatives Risiko und Letalität nach großen chirurgischen Eingriffen. *Der Anaesthetist* 64, 11, 814–827.
- [8] Bohm, E. R., Dunbar, M. J., Frood, J. J., Johnson, T. M., and Morris, K. A. 2012. Rehospitalizations, early revisions, infections, and hospital resource use in the first year after hip and knee arthroplasties. *The Journal of arthroplasty* 27, 2, 232–237.e1.
- [9] Bonderman, D., Jakowitsch, J., Redwan, B., Bergmeister, H., Renner, M.-K., Panzenböck, H., Adlbrecht, C., Georgopoulos, A., Klepetko, W., Kneussl, M., and Lang, I. M. 2008. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 28, 4, 678–684.
- [10] Bonderman, D., Skoro-Sajer, N., Jakowitsch, J., Adlbrecht, C., Dunkler, D., Taghavi, S., Klepetko, W., Kneussl, M., and Lang, I. M. 2007. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 115, 16, 2153–2158.
- [11] Bonderman, D., Wilkens, H., Wakounig, S., Schäfers, H.-J., Jansa, P., Lindner, J., Simkova, I., Martischinig, A. M., Dudczak, J., Sadushi, R., Skoro-Sajer, N., Klepetko, W., and Lang, I. M. 2009. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 33, 2, 325–331.
- [12] Chandrashekar, S., Keller, C. A., Kremers, W. K., Peters, S. G., Hathcock, M. A., and Kennedy, C. C. 2015. Weight loss prior to lung transplantation is associated with improved survival. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 34, 5, 651–657.
- [13] Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., and MacKenzie, C. R. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. Development and validation. *Journal of chronic diseases* 40, 5, 373–383.

- [14] Christian Opitz, Stephan Rosenkranz, Hossein Ardeschir Ghofrani, Ekkehard Grünig, Hans Klose, Horst Olschewski, Marius Hoepfer. ESC-Leitlinie 2015: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Dtsch med Wochenschr*.
- [15] 1998. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *The American journal of clinical nutrition* 68, 4, 899–917.
- [16] Condliffe, R., Kiely, D. G., Gibbs, J. S. R., Corris, P. A., Peacock, A. J., Jenkins, D. P., Goldsmith, K., Coghlan, J. G., and Pepke-Zaba, J. 2009. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 33, 2, 332–338.
- [17] Condliffe, R., Kiely, D. G., Gibbs, J. S. R., Corris, P. A., Peacock, A. J., Jenkins, D. P., Hodgkins, D., Goldsmith, K., Hughes, R. J., Sheares, K., Tsui, S. S. L., Armstrong, I. J., Torpy, C., Crackett, R., Carlin, C. M., Das, C., Coghlan, J. G., and Pepke-Zaba, J. 2008. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 177, 10, 1122–1127.
- [18] Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Marco, C. C., McKee, L. J., and Bauer, T. L. 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine* 334, 5, 292–295.
- [19] Consultation on Obesity and WHO Consultation on Obesity. 2000. *Obesity. Preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation ; [Consultation on Obesity, 1997 Geneva, Switzerland]*. Report of a WHO Consultation on Obesity 894. World Health Organization, Geneva.
- [20] D'Armini, A. M. 2015. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 24, 136, 253–262.
- [21] Davenport, D. L., Xenos, E. S., Hosokawa, P., Radford, J., Henderson, W. G., and Endean, E. D. 2009. The influence of body mass index obesity status on vascular surgery 30-day morbidity and mortality. *Journal of vascular surgery* 49, 1, 140-7, 147.e1; discussion 147.
- [22] Dindo, D., Muller, M. K., Weber, M., and Clavien, P.-A. 2003. Obesity in general elective surgery. *The Lancet* 361, 9374, 2032–2035.
- [23] Echahidi, N., Mohty, D., Pibarot, P., Després, J.-P., O'Hara, G., Champagne, J., Philippon, F., Daleau, P., Voisine, P., and Mathieu, P. 2007. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 116, 11 Suppl, I213-9.
- [24] Echahidi, N., Pibarot, P., Després, J.-P., Daigle, J.-M., Mohty, D., Voisine, P., Baillet, R., and Mathieu, P. 2007. Metabolic syndrome increases operative mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 50, 9, 843–851.
- [25] Eslami, M., Mirkhani, H. S., Sanatkar, M., Bayat, H., Sattarzadeh, R., and Mirhoseini, M. 2005. Role of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Indian pacing and electrophysiology journal* 5, 1, 5–11.
- [26] Feinstein, J. A., Goldhaber, S. Z., Lock, J. E., Ferndandes, S. M., and Landzberg, M. J. 2001. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 103, 1, 10–13.
- [27] Fernandes, T. M., Auger, W. R., Fedullo, P. F., Kim, N. H., Poch, D. S., Madani, M. M., Pretorius, V. G., Jamieson, S. W., and Kerr, K. M. 2014. Baseline body mass index does not significantly affect outcomes after pulmonary thromboendarterectomy. *The Annals of thoracic surgery* 98, 5, 1776–1781.
- [28] Fernandes, T. M., Poch, D. S., and Auger, W. R. 2016. Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: The Role of Medical Therapy and Balloon Pulmonary Angioplasty. *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 12, 4, 205–212.
- [29] Fontaine, K. R. 2003. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA* 289, 2, 187.

- [30] Galiè, N., Hoepfer, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J.-L., Barbera, J. A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J. S., Gomez-Sanchez, M. A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., and Simonneau, G. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 30, 20, 2493–2537.
- [31] Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., and Hoepfer, M. 2016. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)* 69, 2, 177.
- [32] Galiè, N. and Kim, N. H. S. 2006. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society* 3, 7, 571–576.
- [33] Gall, H., Hoepfer, M. M., Richter, M. J., Cacheris, W., Hinzmann, B., and Mayer, E. 2017. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26, 143.
- [34] Gil, A., María Aguilera, C., Gil-Campos, M., and Cañete, R. 2007. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *The British journal of nutrition* 98 Suppl 1, S121-6.
- [35] Giles, K. A., Wyers, M. C., Pomposelli, F. B., Hamdan, A. D., Ching, Y. A., and Schermerhorn, M. L. 2010. The impact of body mass index on perioperative outcomes of open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair from the National Surgical Quality Improvement Program, 2005-2007. *Journal of vascular surgery* 52, 6, 1471–1477.
- [36] Glance, L. G., Wissler, R., Mukamel, D. B., Li, Y., Diachun, C. A. B., Salloum, R., Fleming, F. J., and Dick, A. W. 2010. Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 113, 4, 859–872.
- [37] Gopalan, D., Delcroix, M., and Held, M. 2017. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26, 143.
- [38] Grosse, A., Grosse, C., and Lang, I. M. 2017. Distinguishing Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension From Other Causes of Pulmonary Hypertension Using CT. *AJR. American journal of roentgenology*, 1–11.
- [39] Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., and Anis, A. H. 2009. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight. A systematic review and meta-analysis. *BMC public health* 9, 88.
- [40] Haslam, D. W. and James, W. P. T. 2005. Obesity. *The Lancet* 366, 9492, 1197–1209.
- [41] Inami, T., Kataoka, M., Shimura, N., Ishiguro, H., Yanagisawa, R., Taguchi, H., Fukuda, K., Yoshino, H., and Satoh, T. 2013. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC. Cardiovascular interventions* 6, 7, 725–736.
- [42] Jamieson, S. 2011. Bypass, circulatory arrest, and pulmonary endarterectomy. *The Lancet* 378, 9800, 1359–1360.
- [43] Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P., Sakakibara, N., Manecke, G. R., Thistlethwaite, P. A., Kerr, K. M., Channick, R. N., Fedullo, P. F., and Auger, W. R. 2003. Pulmonary endarterectomy. Experience and lessons learned in 1,500 cases. *The Annals of thoracic surgery* 76, 5, 1457–1464.

- [44] Jia, H. and Lubetkin, E. I. 2010. Obesity-related quality-adjusted life years lost in the U.S. from 1993 to 2008. *American journal of preventive medicine* 39, 3, 220–227.
- [45] Kanat, F., Golcuk, A., Teke, T., and Golcuk, M. 2007. Risk factors for postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *ANZ journal of surgery* 77, 3, 135–141.
- [46] Kerr, K. M., Auger, W. R., Marsh, J. J., Comito, R. M., Fedullo, R. L., Smits, G. J., Kapelanski, D. P., Fedullo, P. F., Channick, R. N., Jamieson, S. W., and Moser, K. M. 2000. The use of cylexin (CY-1503) in prevention of reperfusion lung injury in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 162, 1, 14–20.
- [47] Kharat, A., Hachulla, A.-L., Noble, S., and Lador, F. 2017. Modern diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis research*.
- [48] Kim, N. H., Delcroix, M., Jenkins, D. P., Channick, R., Darteville, P., Jansa, P., Lang, I., Madani, M. M., Ogino, H., Pengo, V., and Mayer, E. 2013. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 25 Suppl, D92-9.
- [49] Korkmaz, A., Ozlu, T., Ozsu, S., Kazaz, Z., and Bulbul, Y. 2012. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 18, 3, 281–288.
- [50] Lainscak, M., Haehling, S. von, Doehner, W., and Anker, S. D. 2012. The obesity paradox in chronic disease. Facts and numbers. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 3, 1, 1–4.
- [51] Lang, I., Meyer, B. C., Ogo, T., Matsubara, H., Kurzyna, M., Ghofrani, H.-A., Mayer, E., and Brenot, P. 2017. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26, 143.
- [52] Lang, I. M. 2004. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *The New England journal of medicine* 350, 22, 2236–2238.
- [53] Lang, I. M. and Madani, M. 2014. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 130, 6, 508–518.
- [54] Lavie, C. J., Alpert, M. A., Arena, R., Mehra, M. R., Milani, R. V., and Ventura, H. O. 2013. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC. Heart failure* 1, 2, 93–102.
- [55] Lederer, D. J., Kawut, S. M., Wickersham, N., Winterbottom, C., Bhorade, S., Palmer, S. M., Lee, J., Diamond, J. M., Wille, K. M., Weinacker, A., Lama, V. N., Crespo, M., Orens, J. B., Sonett, J. R., Arcasoy, S. M., Ware, L. B., and Christie, J. D. 2011. Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation. The Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 184, 9, 1055–1061.
- [56] Levin, P. D. and Weissman, C. 2009. Obesity, metabolic syndrome, and the surgical patient. *The Medical clinics of North America* 93, 5, 1049–1063.
- [57] Lewczuk, J., Piszko, P., Jagas, J., Porada, A., Sobkowicz, B., Wrabec, K., and Wójciak, S. 2001. Prognostic Factors in Medically Treated Patients With Chronic Pulmonary Embolism. *Chest* 119, 3, 818–823.
- [58] Lilienfeld, D. E., Vlahov, D., Tenney, J. H., and McLaughlin, J. S. 1988. Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *American journal of infection control* 16, 1, 3–6.
- [59] Madani, M. M., Auger, W. R., Pretorius, V., Sakakibara, N., Kerr, K. M., Kim, N. H., Fedullo, P. F., and Jamieson, S. W. 2012. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *The Annals of thoracic surgery* 94, 1, 97-103; discussion 103.

- [60] Madani, M. M. and Jamieson, S. W. 2006. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 18, 3, 243–249.
- [61] Manecke, G. R., Kotzur, A., Atkins, G., Fedullo, P. F., Auger, W. R., Kapelanski, D. P., and Jamieson, S. W. 2004. Massive pulmonary hemorrhage after pulmonary thromboendarterectomy. *Anesthesia and analgesia* 99, 3, 672-5, table of contents.
- [62] Manecke, G. R., Parimucha, M., Stratmann, G., Wilson, W. C., Roth, D. M., Auger, W. R., Kerr, K. M., Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P., and Mitchell, M. M. 2004. Deep hypothermic circulatory arrest and the femoral-to-radial arterial pressure gradient. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 18, 2, 175–179.
- [63] Marik, P. E. and Fromm, R. 2009. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. A systematic review. *Journal of critical care* 24, 3, 458–463.
- [64] Marquez-Lara, A., Nandyala, S. V., Sankaranarayanan, S., Noureldin, M., and Singh, K. 2014. Body mass index as a predictor of complications and mortality after lumbar spine surgery. *Spine* 39, 10, 798–804.
- [65] Medrek, S. and Safdar, Z. 2016. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 12, 4, 195–198.
- [66] Memon, H. A., Lin, C. H., and Guha, A. 2016. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pearls and Pitfalls of Diagnosis. *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 12, 4, 199–204.
- [67] Memtsoudis, S. G., Pumberger, M., Ma, Y., Chiu, Y.-L., Fritsch, G., Gerner, P., Poultides, L., and Della Valle, A. G. 2012. Epidemiology and risk factors for perioperative mortality after total hip and knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 30, 11, 1811–1821.
- [68] Monk, T. G., Saini, V., Weldon, B. C., and Sigl, J. C. 2005. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 100, 1, 4–10.
- [69] Montani, D., Günther, S., Dorfmueller, P., Perros, F., Girerd, B., Garcia, G., Jaïs, X., Savale, L., Artaud-Macari, E., Price, L. C., Humbert, M., Simonneau, G., and Sitbon, O. 2013. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet journal of rare diseases* 8, 97.
- [70] Mukamal, K. J., Ghimire, S., Pandey, R., O'Meara, E. S., and Gautam, S. 2010. Antihypertensive medications and risk of community-acquired pneumonia. *Journal of hypertension* 28, 2, 401–405.
- [71] Mullen, J. T., Moorman, D. W., and Davenport, D. L. 2009. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Annals of surgery* 250, 1, 166–172.
- [72] Nanni, G., Panocchia, N., Tacchino, R., Foco, M., Piccioni, E., and Castagneto, M. 2000. Increased incidence of infection in verapamil-treated kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings* 32, 3, 551–553.
- [73] Neto, V. A., Costa, R., Da Silva, K. R., Martins, A. L. M., Escobar, L. F., Moreira, L. F. P., Costa, R. V., Santos, L. B., and Melo, R. F. A. 2007. Temporary atrial pacing in the prevention of postoperative atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 30 Suppl 1, S79-83.
- [74] Orens, J. B., Estenne, M., Arcasoy, S., Conte, J. V., Corris, P., Egan, J. J., Egan, T., Keshavjee, S., Knoop, C., Kotloff, R., Martinez, F. J., Nathan, S., Palmer, S., Patterson, A., Singer, L., Snell, G., Studer, S., Vachiery, J. L., and Glanville, A. R. 2006. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 25, 7, 745–755.

- [75] Owens, W. D., Felts, J. A., and Spitznagel, E. L. 1978. ASA physical status classifications. A study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 49, 4, 239–243.
- [76] Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., Lang, I., Mayer, E., Jansa, P., Ambroz, D., Treacy, C., D'Armini, A. M., Morsolini, M., Snijder, R., Bresser, P., Torbicki, A., Kristensen, B., Lewczuk, J., Simkova, I., Barberà, J. A., Perrot, M. de, Hoepfer, M. M., Gaine, S., Speich, R., Gomez-Sanchez, M. A., Kovacs, G., Hamid, A. M., Jaïs, X., and Simonneau, G. 2011. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 124, 18, 1973–1981.
- [77] Pepke-Zaba, J., Ghofrani, H.-A., and Hoepfer, M. M. 2017. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26, 143.
- [78] Perrot, M. de. 2016. Operability assessment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Don't miss the chance of a second opinion! *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 152, 3, 656–657.
- [79] Perrot, M. de, Liu, M., Waddell, T. K., and Keshavjee, S. 2003. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 167, 4, 490–511.
- [80] Peters, U., Dixon, A. E., and Forno, E. 2018. Obesity and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 141, 4, 1169–1179.
- [81] Phung, D. T., Wang, Z., Rutherford, S., Huang, C., and Chu, C. 2013. Body mass index and risk of pneumonia. A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 14, 10, 839–857.
- [82] Pritchett, A. M., Jacobsen, S. J., Mahoney, D. W., Rodeheffer, R. J., Bailey, K. R., and Redfield, M. M. 2003. Left atrial volume as an index of left atrial size. A population-based study. *Journal of the American College of Cardiology* 41, 6, 1036–1043.
- [83] Rafailidis, P. I., Matthaïou, D. K., Varbobitis, I., and Falagas, M. E. 2008. Use of ACE inhibitors and risk of community-acquired pneumonia. A review. *European Journal of Clinical Pharmacology* 64, 6, 565–573.
- [84] Rottlaender, D., Motloch, L. J., Schmidt, D., Reda, S., Larbig, R., Wolny, M., Dumitrescu, D., Rosenkranz, S., Erdmann, E., and Hoppe, U. C. 2012. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PLoS one* 7, 3, e33902.
- [85] Salameh, A., Greimann, W., Vollroth, M., Dhein, S., Bahramsoltani, M., and Dahnert, I. 2017. Lung protection in cardio-pulmonary bypass. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 68, 1, 99–116.
- [86] Shah, D. K., Vitonis, A. F., and Missmer, S. A. 2015. Association of body mass index and morbidity after abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomy. *Obstetrics and gynecology* 125, 3, 589–598.
- [87] Shah, N. R. and Braverman, E. R. 2012. Measuring adiposity in patients. The utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS one* 7, 4, e33308.
- [88] Sharieff, S. 2013. Pulmonary Arterial Hypertension. An Overview. In *Pulmonary Hypertension*, J. Elwing, Ed. InTech. DOI=10.5772/56055.
- [89] Shenoy, V., Anton, J. M., Collard, C. D., and Youngblood, S. C. 2014. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 120, 5, 1255–1261.
- [90] Simonneau, G., Torbicki, A., Dorfmueller, P., and Kim, N. 2017. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26, 143.
- [91] Singer, J. P., Peterson, E. R., Snyder, M. E., Katz, P. P., Golden, J. A., D'Ovidio, F., Bacchetta, M., Sonett, J. R., Kukreja, J., Shah, L., Robbins, H., van Horn, K., Shah, R. J., Diamond, J. M., Wickersham, N., Sun, L., Hays, S., Arcasoy, S. M., Palmer, S. M., Ware, L. B., Christie, J. D., and Lederer, D. J. 2014. Body composition and mortality after adult lung transplantation in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine* 190, 9, 1012–1021.

- [92] Skoro-Sajer, N., Marta, G., Gerges, C., Hlavin, G., Nierlich, P., Taghavi, S., Sadushi-Kolici, R., Klepetko, W., and Lang, I. M. 2014. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 69, 2, 116–122.
- [93] Smetana, G. W. 1999. Preoperative pulmonary evaluation. *The New England journal of medicine* 340, 12, 937–944.
- [94] Smetana, G. W., Lawrence, V. A., and Cornell, J. E. 2006. Preoperative Pulmonary Risk Stratification for Noncardiothoracic Surgery. Systematic Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 144, 8, 581.
- [95] Stamou, S. C., Nussbaum, M., Stiegel, R. M., Reames, M. K., Skipper, E. R., Robicsek, F., and Lobdell, K. W. 2011. Effect of body mass index on outcomes after cardiac surgery. Is there an obesity paradox? *The Annals of thoracic surgery* 91, 1, 42–47.
- [96] Tahiri, M., Sikder, T., Maimon, G., Teasdale, D., Hamadani, F., Sourial, N., Feldman, L. S., Guralnick, J., Fraser, S. A., Demyttenaere, S., and Bergman, S. 2016. The impact of postoperative complications on the recovery of elderly surgical patients. *Surgical endoscopy* 30, 5, 1762–1770.
- [97] Takei, M., Kataoka, M., Kawakami, T., Yamada, Y., Yamada, M., and Fukuda, K. 2016. Underdeveloped bronchial arteries as a risk factor for complications in balloon pulmonary angioplasty. *International journal of cardiology* 203, 1016–1017.
- [98] Tanabe, N., Sugiura, T., Jujo, T., Sakao, S., Kasahara, Y., Kato, H., Masuda, M., and Tatsumi, K. 2012. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 141, 4, 929–934.
- [99] Thistlethwaite, P. A., Kemp, A., Du, L., Madani, M. M., and Jamieson, S. W. 2006. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 131, 2, 307–313.
- [100] Thistlethwaite, P. A., Mo, M., Madani, M. M., Deutsch, R., Blanchard, D., Kapelanski, D. P., and Jamieson, S. W. 2002. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 124, 6, 1203–1211.
- [101] Tsang, T. S.M., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Bailey, K. R., and Seward, J. B. 2002. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology* 90, 12, 1284–1289.
- [102] Wang, T. J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R. B., Wolf, P. A., Vasan, R. S., and Benjamin, E. J. 2004. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 292, 20, 2471–2477.
- [103] Wieteska, M., Biederman, A., Kurzyna, M., Dyk, W., Burakowski, J., Wawrzyńska, L., Szturmowicz, M., Fijałkowska, A., Szatkowski, P., and Torbicki, A. 2016. Outcome of Medically Versus Surgically Treated Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 22, 1, 92–99.
- [104] Wilkens, H., Konstantinides, S., Lang, I., Bunck, A. C., Gerges, M., Gerhardt, F., Grgic, A., Grohé, C., Guth, S., Held, M., Hinrichs, J., Hoeper, M. M., Klepetko, W., Kramm, T., Krüger, U., Lankeit, M., Meyer, B. C., Olsson, K. M., Schäfers, H.-J., Schmidt, M., Seyfarth, H. J., Ulrich, S., Wiedenroth, C. B., and Mayer, E. 2016. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141, S 01, S62–S69.
- [105] Yanquez, F. J., Clements, J. M., Grauf, D., and Merchant, A. M. 2013. Synergistic effect of age and body mass index on mortality and morbidity in general surgery. *The Journal of surgical research* 184, 1, 89–100.
- [106] Zacharias, A., Schwann, T. A., Riordan, C. J., Durham, S. J., Shah, A. S., and Habib, R. H. 2005. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 112, 21, 3247–3255.

- [107]Zafir, B., Adir, Y., Shehadeh, W., Shteinberg, M., Salman, N., and Amir, O. 2013. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox". *Respiratory medicine* 107, 1, 139–146.
- [108]Zhou, Y.-T., Grayburn, P., Karim, A., Shimabukuro, M., Higa, M., Baetens, D., Orci, L., and Unger, R. H. 2000. Lipotoxic heart disease in obese rats. Implications for human obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 4, 1784–1789.
- [109]Zhu, G., Pu, X., Guo, H., Huang, X., Chen, D., and Gan, H. 2016. Clinical features of pulmonary artery sarcoma: A report of three cases. *Experimental and therapeutic medicine* 12, 2, 1201–1205.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-Minuten-Gehtest
aHT	arterielle Hypertonie
Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTED	Chronisch thromboembolische Lungenerkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DHCA	Deep Hypothermic Circulation Arrest
DM	Diabetes Mellitus (DM1= Typ 1; DM2= Typ 2)
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DXA	Doppelröntgenabsorptiometrie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (Einsekundenkapazität)
FEV1/VC	Relative Einsekundenkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
HI	Herzindex
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HR-CT	High resolution-Computertomographie
HZV	Herzzeitvolumen
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
Krea	Kreatinin
LA	Linker Vorhof
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mittlerer pulmonal arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonal arterieller Verschlussdruck
pCO ₂ _max	Kohlendioxidpartialdruck bei Maximalauslastung
pCO ₂ _Ruhe	Kohlendioxidpartialdruck in Ruhe
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie

pH_max	pH-Wert bei Maximalauslastung
pH_Ruhe	pH-Wert in Ruhe
pO ₂ _max	Sauerstoffpartialdruck bei Maximalauslastung
pO ₂ _Ruhe	Sauerstoffpartialdruck in Ruhe
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RHK	Rechtsherzkatheter
RRs	systolischer Blutdruck
RRd	diastolischer Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel
sPAP	Systolischer pulmonal arterieller Druck
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TLC	Totale Lungenkapazität
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
VC	Vitalkapazität
VHF	Vorhofflimmern
VO ₂ _max	Relative maximale Sauerstoffaufnahme
V/P-Spect	Ventilations-Perfusions-Szintigraphie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WU	Wood Unit

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anthropometrische Daten und Blutdruckwerte des Studienkollektivs.....	26
Tabelle 2: Daten zur Operation und zum anschließenden stationären Aufenthalt	26
Tabelle 3: Präoperative Hämodynamik	27
Tabelle 4: Präoperative klinische Chemie.....	27
Tabelle 5: Präoperative Lungenfunktion.....	28
Tabelle 6: Präoperative Spiroergometrie.....	28
Tabelle 7: Postoperative Komplikationen	30
Tabelle 8: Postoperative Krankheitsbilder.....	31
Tabelle 9: Univariate und multivariate Analyse der nicht-invasiven Beatmung	32
Tabelle 10: Univariate und multivariate Analyse des Outcome „verstorben“	33
Tabelle 11: Univariate und multivariate Analyse der ECMO	34
Tabelle 12: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens einer Wundheilungsstörung.....	35
Tabelle 13: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens von Vorhofflimmern	36
Tabelle 14: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens einer Pneumonie.....	37
Tabelle 15: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens eines Durchgangssyndroms	38
Tabelle 16: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens einer Perikardtamponade.....	39
Tabelle 17: Univariate und multivariate Analyse des Auftretens eines Reperfusionsödems	40
Tabelle 18 Univariate und multivariate Analyse des Auftretens einer Tracheotomie.....	41
Tabelle 19: Univariate und multivariate Analyse „innerhalb von 30 Tagen verstorben“.....	42
Tabelle 20 Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in eigens gewählte BMI-Quartile	47
Tabelle 21 Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in BMI-Quartile nach WHO	48
Tabelle 22 Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in KOF-Quartile	49
Tabelle 23 Einteilung der Daten des Patientenkollektivs in Gewicht-Quartile	50
Tabelle 24 Häufigkeitsverteilung der Tracheotomie bei Einteilung in Quartile	51
Tabelle 25 Häufigkeitsverteilung der nicht-invasiven Beatmung bei Einteilung in Quartile.....	52
Tabelle 26 Häufigkeitsverteilung des Ereignisses „Verstorben“ bei Einteilung in Quartile	53
Tabelle 27 Häufigkeitsverteilung des Vorhofflimmerns bei Einteilung in Quartile.....	54
Tabelle 28 Häufigkeitsverteilung der Wundheilungsstörungen bei Einteilung in Quartile.....	55
Tabelle 29 Häufigkeitsverteilung des Ereignisses einer Pneumonie bei Einteilung in Quartile.....	56
Tabelle 30 Häufigkeitsverteilung „Durchgangssyndrom“ bei Einteilung in Quartile	57
Tabelle 31 Häufigkeitsverteilung der Perikardtamponade bei Einteilung in Quartile	58
Tabelle 32 Häufigkeitsverteilung des Reperfusionsödems bei Einteilung in Quartile.....	59
Tabelle 33 Häufigkeitsverteilung „innerhalb 30 Tagen verstorben“ bei Einteilung in Quartile.	60
Tabelle 34 Häufigkeitsverteilung des Einsatzes einer ECMO bei Einteilung in Quartile.....	61

8.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose-Algorithmus der CTEPH	7
Abbildung 2: Therapie-Algorithmus der CTEPH.....	11
Abbildung 3: Jamieson Classification	14
Abbildung 4: Beispielhafte Exemplare der Jamieson-Typologie.....	14
Abbildung 5: Prinzip der Ballonangioplastie.....	18

8.4. 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

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zu besonderem Dank bin ich Prof. Dr. W. Seeger und Prof. Dr. A. Ghofrani verpflichtet, die mir die Durchführung der Arbeit ermöglicht haben.

Mein Dank gilt zudem PD Dr. Dr. Henning Gall, der mich all die Jahre zunächst im Rechtsherzkatheter der Uni Gießen und dann bei dieser Arbeit intensiv betreut hat. Ich bedanke mich für die vielen hilfreichen Anregungen, seine Geduld und die konstruktive Kritik.

Mein Dank gilt auch Dr. Manuel Richter, der mich insbesondere in Bad Nauheim begleitet hat. Danke an das Team der Thoraxchirurgie für die administrative Unterstützung meiner Recherche. Außerdem möchte ich mich bei Dr. Guth für die Unterstützung in Bad Nauheim bedanken.

Zudem möchte ich meinen Freunden danken. Am längsten kennen wir uns jetzt, Julia. Wir haben schon so viel erlebt und gemeinsam durchgemacht. Auch während des Studiums in Gießen warst du immer Teil meines Lebens. Danke, dass du immer für mich da warst, für dein offenes Ohr in allen Lebenslagen und insbesondere für deine Motivation zur Erstellung der Doktorarbeit. Dass ein Studium in Gießen mir- neben dem eigentlichen Studium- noch so viel mehr „geschenkt hat“ ist ein wahres Wunder. Durch Zufall nach Gießen gekommen, haben sich hier Freundschaften entwickelt, die verdammt kostbar sind und für die ich sehr, sehr dankbar bin. Ich danke dir, Lena, für diese wundervollen, gemeinsamen Jahre in Gießen und für all das, was noch kommen mag. Mach es dir als lebenslange Mitbewohnerin an deinem Platz in meinem Herzen gemütlich. Ebenfalls danke ich dir, Francesca, dass du Teil meines Lebens geworden bist. Du bist eine wahre Frohnatur, liebe Leo, und auch dir danke ich für das gemeinsame Studium und freue mich auf all die gemeinsame Zeit, die auf uns wartet. Außerdem bedanke ich mich herzlich bei dir, Nicole, für deine souveräne und mentale Unterstützung im gesamten Studium und insbesondere bei der Erstellung der Arbeit. Du hast es uns vor gemacht!

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Schwester Lara, mein Ein und Alles. Danke, dass du immer für mich da bist! Du hast mein lebenslanges Versprechen, das Selbige für dich zu sein.

Die ganzen Höhen und Tiefen im Studium und bei der Erstellung der Doktorarbeit haben wir, Martin, wohl am intensivsten zusammen erlebt und gemeistert. Ich danke dir aufrichtig von ganzem Herzen.

Abschließend möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern bedanken. Ihr habt mir dieses Studium ermöglicht und mich immer, sowohl mental, finanziell als auch mit eurer Zeit während meines Studiums unterstützt. Ich bin sehr stolz, dass wir das alles gemeinsam gepackt haben!