# Einfluss des Patientenalters auf postoperative Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und mittelfristiges Überleben nach pulmonaler Endarteriektomie bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

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

vorgelegt von
Herrn Kanischka Ariobi
aus Kabul/Afghanistan

Gießen 2020

Aus dem Campus Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim
der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereichs Medizin

Abteilung Thoraxchirurgie
Direktor: Dr. med. S. Guth

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hossein-Ardeschir Ghofrani

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Gernold Wozniak

Tag der Disputation: 14.12.2020

# Inhaltsverzeichnis


1 Einleitung ..... 1
1.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ..... 2
1.2 Pathomechanismen der CTEPH ..... 2
1.3 Epidemiologie der CTEPH ..... 3
1.4 Diagnostik der CTEPH ..... 4
1.4.1 Klinische Symptome ..... 4
1.4.2 Transthorakale Echokardiographie (TTE) ..... 5
1.4.3 Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie ..... 6
1.4.4 Röntgen-Thorax- & Computertomographie ..... 7
1.4.5 Rechtsherzkatheter (RHK) ..... 8
1.4.6 Pulmonalis-Angiographie ..... 9
1.4.7 Spiroergometrie ..... 10
1.4.8 Lungenfunktion & Blutgasanalyse ..... 10
1.4.9 6-Minuten-Gehtest ..... 10
1.5 Beurteilung der Lebensqualität ..... 11
1.6 Therapie der CTEPH ..... 11
1.6.1 Die pulmonale Endarteriektomie (PEA) ..... 12
1.6.2 Medikamentöse Therapie mit PAH-spezifischen Medikamenten ..... 16
1.6.3 Die pulmonale Ballonangioplastie (BPA) ..... 17
1.6.4 Supportive Maßnahmen ..... 18
1.7 Prognose der CTEPH ..... 19
2 Fragestellung ..... 21
3 Material und Methoden ..... 22
3.1 Material ..... 22
3.1.1 Zeitraum der Studien-Analyse ..... 22
3.1.2 Patientenkollektiv ..... 22
3.1.3 Erhobene Parameter ..... 23
3.1.4 Datenbankstruktur ..... 24
3.2 Methoden ..... 24

3.2.1 Zeitlicher Ablauf ... 24
3.2.2 Design der Studie ... 24
3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien ... 25
3.2.4 Einverständniserklärung ... 25
3.2.5 Ethik-Kommission ... 25
3.2.6 Statistik ... 25
4 Ergebnisse ... 27
4.1 Altersverteilung ... 27
4.2 Akute und rezidivierende thromboembolische Ereignisse ... 28
4.3 Begleiterkrankungen ... 28
4.4 Body-Mass-Index (BMI) – Aufteilung der Gruppen ... 29
4.5 WHO-Funktionsklasse ... 29
4.6 CAMPHOR-Fragebogenauswertung ... 31
4.7 6-Minuten-Gehstrecke ... 33
4.8 Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) ... 34
4.9 Pulmonale Hämodynamik ... 35
4.9.1 Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) ... 36
4.9.2 Cardiac Index (CI) ... 37
4.9.3 Herz-Zeit-Volumen (HZV) ... 38
4.9.4 Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) ... 38
4.10 Echokardiographische Parameter ... 39
4.11 Intraoperative Daten ... 41
4.11.1 Zusatz-Operationen ... 41
4.12 Intubationszeit ... 41
4.13 Postoperative Komplikationen ... 42
4.13.1 Schwergradige Komplikationen ... 43
4.14 Perioperative Letalität und mittelfristiges Überleben ... 43
4.15 Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt ... 45
5 Diskussion ... 47
5.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer CTEPH ... 47
5.2 Einfluss des Patientenalters auf die PEA ... 48
5.3 Geschlechterverteilung für eine PEA ... 49

5.4 Einfluss des Body Mass Index auf Risiko und Outcome für PEA ..... 49
5.5 Entwicklung der hämodynamischen Parameter ..... 50
5.6 Letalität ..... 51
5.7 Körperliche Belastbarkeit ..... 52
5.7.1 Korrelation zwischen WHO-Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehstrecke und CAMPHOR- Fragebogen ..... 53
5.7.2 Korrelation zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und hämodynamischen Parametern. 53
5.7.3 Korrelation invasiver Parameter vs. Echokardiographie ..... 53
5.8 Postoperativer Verlauf ..... 54
5.8.1 Korrelation zwischen Beatmungsdauer und Reperfusionsödem ..... 54
5.8.2 Postoperative Komplikationen ..... 55
5.8.3 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ..... 56
5.8.4 Persistierende pulmonale Hypertonie ..... 56
5.9 Vergleichbarkeit mit anderen Studien ..... 57
5.10 Limitationen ..... 58
5.11 Schlussfolgerung ..... 58
6 Zusammenfassung ..... 60
7 Summary ..... 61
8 Literaturverzeichnis ..... 62
Abbildungsverzeichnis ..... 73
Tabellenverzeichnis ..... 74
Abkürzungsverzeichnis ..... 75
Anhang I CAMPHOR Fragebogen zur Lebensqualität bei Lungenhochdruck ..... 77
Anhang II Einverständniserklärung ..... 85
Anhang III Patientenaufklärung ..... 86
Erklärung zur Dissertation ..... 88
Danksagung ..... 89
Lebenslauf ..... 90

# 1 Einleitung

Nach einer überstandenen akuten Lungenembolie kommt es normalerweise zu einer vollständigen Auflösung des thrombotischen Materials in den Lungenarterien. Bei einem kleinen Teil der Patienten gelingt diese Lyse nicht und bei 0,5-3,8% entwickelt sich das Krankheitsbild einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) [25], [90]. Die persistierenden Lungenarterienobstruktionen führen zu einer pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzbelastung. Durch den persistierend hohen Druck, der auf den noch offenen Lungenarterien lastet, kommt es zudem zu Veränderungen in diesen kompensatorisch hyperperfundierten Stromgebieten. Man bezeichnet dies als sekundäre Vaskulopathie. Diese führt zu einer weiteren Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) [89], [119].

Seit über 30 Jahren ist bei gegebener Operabilität die pulmonale Endarteriektomie (PEA) die Therapie der Wahl, da sie häufig eine kurative Behandlung bei mittlerweile sehr niedrigem Risiko darstellt [72], [113], [112].

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss des Patientenalters auf die postoperative Morbidität, Mortalität, Lebensqualität sowie mittelfristiges Überleben nach pulmonaler Endarteriektomie bei Patienten mit CTEPH zu untersuchen. Bislang existiert nur eine Studie, die den Einfluss eines höheren Lebensalters (<70 Jahre vs. > 70 Jahre) auf das periprozedurale Risiko einer PEA beschreibt [7].

## 1.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die CTEPH wird definiert als präkapilläre pulmonale Hypertonie (PH) in Anwesenheit von chronischen, organisierten Thromben in den Pulmonalarterien, die trotz einer mindestens dreimonatig bestehenden Antikoagulation fortbestehen [29], [59], [60]. In der fünfarmigen Nizza-Klassifikation von 2018 bildet die CTEPH den Hauptvertreter der Klasse 4 der pulmonalen Hypertonie [107], [109], [29], [31].

Bei dem 6. Welt-Symposium für pulmonale Hypertonie ($6^{th}$ WSPH, Nizza, 2018) wurde die mPAP-Grenze für die Diagnose einer PH auf 20 mmHg gesenkt [108]. Erstmals berücksichtigte die Definition neben dem pulmonalen Druck auch den pulmonale Gefäßwiderstand (PVR): Eine „präkapilläre PH“ wird durch eine Erhöhung des mPAP $\geq$ 20 mmHg und des PVR $\geq$ 3 Wood-Einheiten bei gleichzeitig normalem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP $\leq$ 15 mmHg) definiert [108]. Letztlich wurde dieser Vorschlag einer neuen Definition der PH noch nicht in aktuellen Leitlinien abgebildet. Es ist vorgesehen, dass die entsprechenden ERS/ESC-Leitlinien im Jahr 2020 veröffentlicht werden. Derzeit sind daher noch immer die ERS/ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2015 zur Diagnose und Therapie der PH gültig [29], [31]. Aus diesem Grund wurden die dieser Dissertationsarbeit zugrundeliegenden Patienten entsprechend der ESC-Leitlinie von 2015 eingeteilt (mPAP $\geq$ 25 mmHg, PAOP $\leq$ 15 mmHg). Diagnostik und Therapie richten sich dabei auch nach der für Deutschland gültigen Empfehlung der Kölner Konsensus Konferenz von 2016 [122].

## 1.2 Pathomechanismen der CTEPH

Die CTEPH ist durch eine inadäquate Auflösung von Thrombusmaterial mit Ausbildung von Stenosen und Verschlüssen des pulmonalen Gefäßsystems, ausgehend von einzelnen oder rezidivierenden pulmonalen Thromboembolien, gekennzeichnet, siehe Abbildung 1-1 und ist damit in der Regel mit einer vorausgegangenen venösen Thromboembolie assoziiert [91]. Unbehandelt führen die chronischen Verschlüsse des Gefäßsystems, ggf. erschwert durch eine sekundäre Mikrovaskulopathie, zu einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck und pulmonalvaskulären Widerstand mit progressivem Rechtsherzversagen [119], [89].

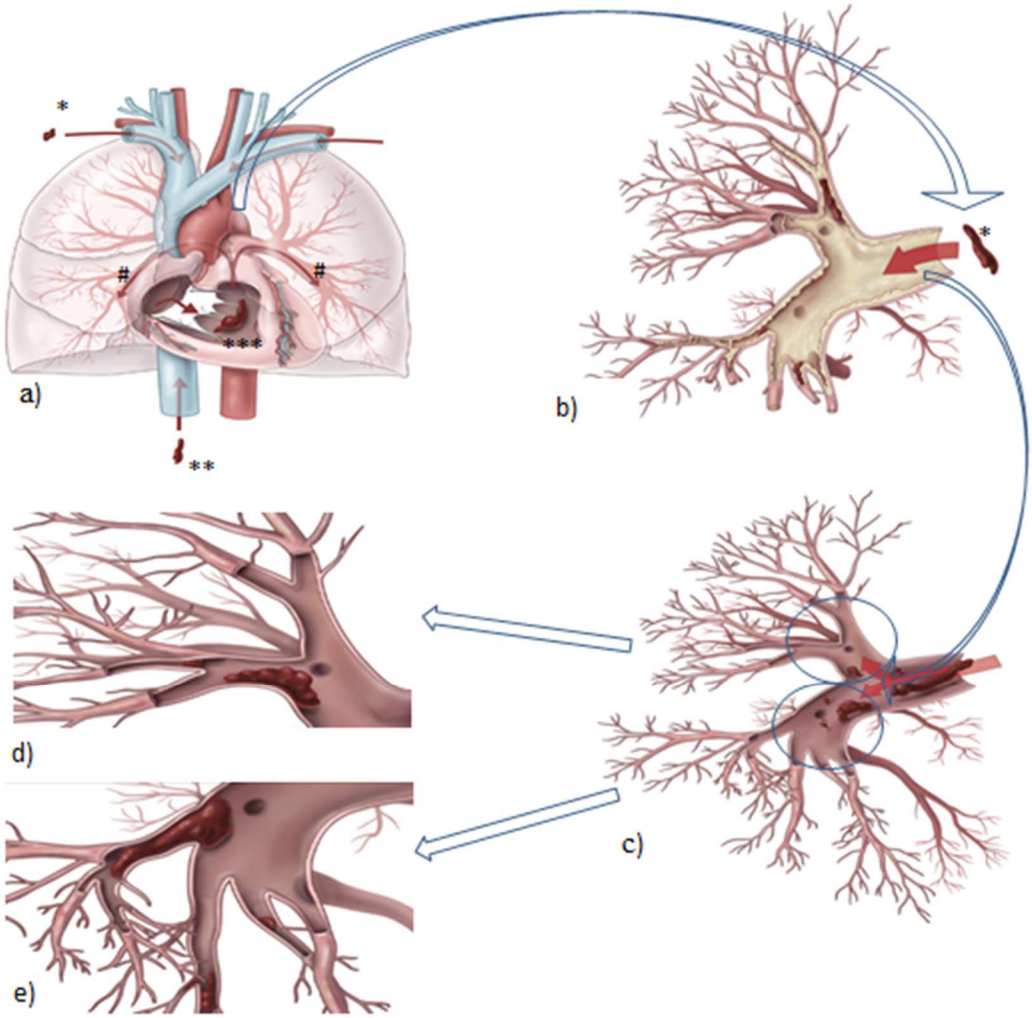


*Abbildung 1-1: Pathomechnismus der Lungenembolie [46]*

*a) Thrombusmaterial in Vena cava superior* /- inferior**, im rechten Ventrikel*** und Verlauf in Pulmonalarterien #*
*b) Einschwemmen eines Embolus in die Lungenarterie **
*c) Oftmals bevorzugt A. pulmonalis dextra betroffen*
*d) Verschluss der Oberlappenarterie*
*e) Verschluss der Unterlappenarterie*

## 1.3 Epidemiologie der CTEPH

Entgegen früherer Ansichten geht man heute davon aus, dass etwa 4 % der Patienten, die eine akute Lungenembolie überleben, im weiteren Verlauf eine CTEPH entwickeln [90], [64], [66] [95], [55]. Die Inzidenz einer CTEPH wird mit 4 pro 1 Million Erwachsener angegeben [44]. Im Jahre 2016 wurden in Deutschland insgesamt 392 Patienten mit CTEPH neu diagnostiziert. Bei 68,6 Millionen Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2016 ist die errechnete CTEPH-Inzidenz 5,7 pro 1 Million Einwohner und damit höher als angenommen [60].

## 1.4 Diagnostik der CTEPH

### 1.4.1 Klinische Symptome

Die Diagnostik der CTEPH stützt sich auf eine Stufendiagnostik, beginnend mit der körperlichen Untersuchung. Klinische Symptome sind, wie bei anderen Formen von PH, unspezifisch und werden häufig ignoriert bzw. falsch gedeutet. Das klinische Leitsymptom eines Lungenhochdrucks ist Belastungsdyspnoe. Des Weiteren werden unproduktiver Husten, Thoraxschmerzen, Tachykardie, vereinzelt Hämoptysen oder Heiserkeit sowie rezidivierende Synkopen unter körperlicher Aktivität beschrieben [66], [65] [89], [53], [54]. Differentialdiagnostisch kommen häufigere pulmonale und kardiale Erkrankungen wie Asthma bronchiale, COPD oder koronare Herzkrankheit in Betracht [55]. Bei der körperlichen Untersuchung können die Halsvenen imponieren. Eine Lippenzyanose kann auch bei noch normaler Sauerstoffsättigung auftreten. Die Lunge weist in aller Regel einen normalen Auskultationsbefund auf. Bei lang bestehender pulmonaler Hypertonie kann ein Decrescendodiastolikum (Graham Steel-Geräusch) über der Pulmonalklappe auskultierbar sein, welches morphologisch einer Pulmonalisinsuffizienz bei Dilatation des Truncus pulmonalis entspricht [41]. Das Abdomen ist zumeist unauffällig, im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann Ascites auftreten. Die Knöchel und Unterschenkel weisen bei Rechtsherzinsuffizienz ödematöse Wasseransammlungen auf.

Die Veränderungen im EKG sind oft unspezifisch, es können jedoch Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie erkannt werden: negative T-Wellen in den Ableitungen II, III, aVF, rechts präcordial, P pulmonale, die Verschiebung der Herzachse nach rechts sowie das Auftreten eines SI-QIII-Typs bzw. eines Rechtsschenkelblocks [41], [66].

Der Verdacht auf Vorliegen einer CTEPH ergibt sich zumeist durch Hinweise in der Anamnese, wie z. B. eine persistierende Belastungsdyspnoe nach stattgehabter Lungenembolie. Zunächst wird eine Echokardiographie empfohlen. Finden sich hierbei Hinweise auf eine Rechtsherzbelastung, folgt die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie zum Nachweis von Perfusionsausfällen bei erhaltener Ventilation im Sinne eines Mismatch-Befundes. Daraufhin sollte der Patient an ein PH-/CTEPH-Zentrum mit entsprechender Expertise überwiesen werden. Dort werden weitere diagnostische Maßnahmen, wie bildgebende Untersuchungen (Computertomographie, Pulmonalis-Angiographie) sowie ein Rechtsherzkatheter durchgeführt und der Patient wird in einer

multidisziplinären Konferenz vorgestellt, um das Behandlungskonzept festzulegen [121], [122], [53].

Bei jedem Patienten, der 3 Monate nach einer Lungenembolie noch symptomatisch ist, sollte eine CTEPH ausgeschlossen werden. Der Diagnosealgorithmus nach Wilkens et al. 2018 ist in Abbildung 1-2 abgebildet.

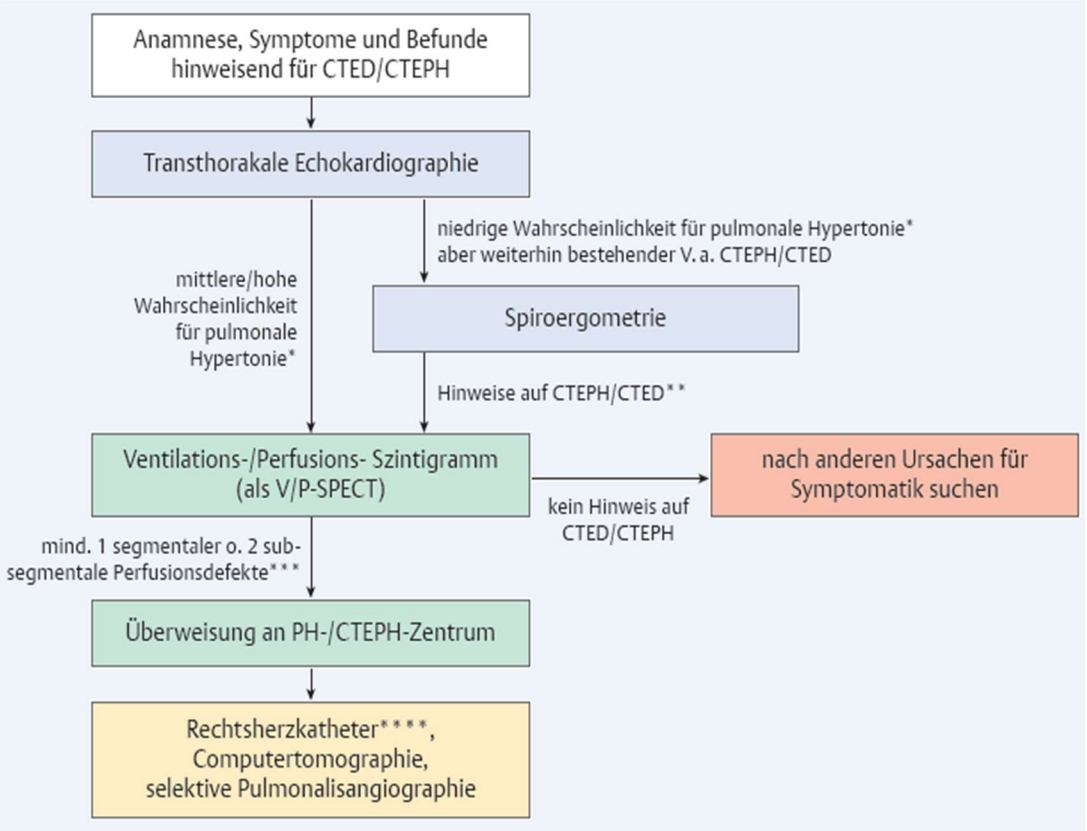


*Abbildung 1-2: Diagnostischer Algorithmus der CTEPH [122]*

** siehe Tabelle 7A und 7B der Pocketleitlinie „Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung.*

*** Hinweise auf eine CTEPH/CTED in der Spiroergometrie beinhalten eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und den Nachweis einer pulmonalen Perfusionsstörung (eingeschränkte PETCO2, erhöhter P(a-ET) CO2, EQ O2, EQ CO2, VE/ VCO2-Slope oder P(A-a) O2).*

**** oder Nachweis von pulmonalarteriellen Thromben / Obstruktionen mittels anderer bildgebender Verfahren wie der CT, MRT oder konventionelle Pulmonalarterienangiographie*

***** ggf. Koronarangiographie*

### 1.4.2 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Zu einer ersten Abschätzung des pulmonalarteriellen (PAP) sowie des rechtsventrikulären Drucks (RVSD) kann eine transthorakale Echokardiographie von allen nichtinvasiven Methoden zur Beurteilung einer PH mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität durchgeführt werden. Die PH verursacht sekundäre Veränderungen am

rechten Herzen, eine Rechtsherzhypertrophie und später eine Dilatation des rechten Ventrikels, verbunden mit einer Erweiterung des Klappenringes und konsekutiver Trikuspidalklappeninsuffizienz. Weitere Parameter sind die rechtsventrikuläre Ejektionszeit, das rechtsventrikuläre Volumen und die Vergrößerung des rechten Vorhofes sowie die Verschlechterung der rechtsventrikulären Pumpfunktion, welche z. B. mit Hilfe der TAPSE (tricuspidal annular plane systolic excursion) ermittelt werden kann. Weitere mögliche Folgen, wie ein verkleinerter linker Ventrikel und insbesondere ein Perikarderguss sind mit einer schlechten Prognose assoziiert [84], [30].
Die ESC-/-ERS-Leitlinien unterscheiden nicht zwischen funktioneller und bildgebender Diagnostik und empfehlen bei Hinweisen auf eine CTEPH eine Echokardiographie [29], [30]. Im Rahmen der Kölner Konsensus Konferenz 2016 wurde zum Screening einer PH auch die dopplersonographische Messung empfohlen [122].

### 1.4.3 Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie

Die Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie erweist sich mit einer Sensitivität von 90 – 100 % und einer Spezifität von 94 – 100% als wichtigste Diagnostik zur Unterscheidung zwischen CTEPH und anderen Formen von PH [24].
Finden sich Areale, die zwar gut belüftet, aber schlecht durchblutet sind (sogenannter *mismatch*), so ist der Befund verdächtig auf CTEPH. Aussagen über den Schweregrad der Gefäßobstruktion lässt die Szintigraphie jedoch nicht zu. Meistens zeigen sich bilaterale segmentale oder sogar lobäre Defekte, siehe Abbildung 1-3. Bei normaler Szintigraphie ist das Vorliegen einer CTEPH sehr unwahrscheinlich.

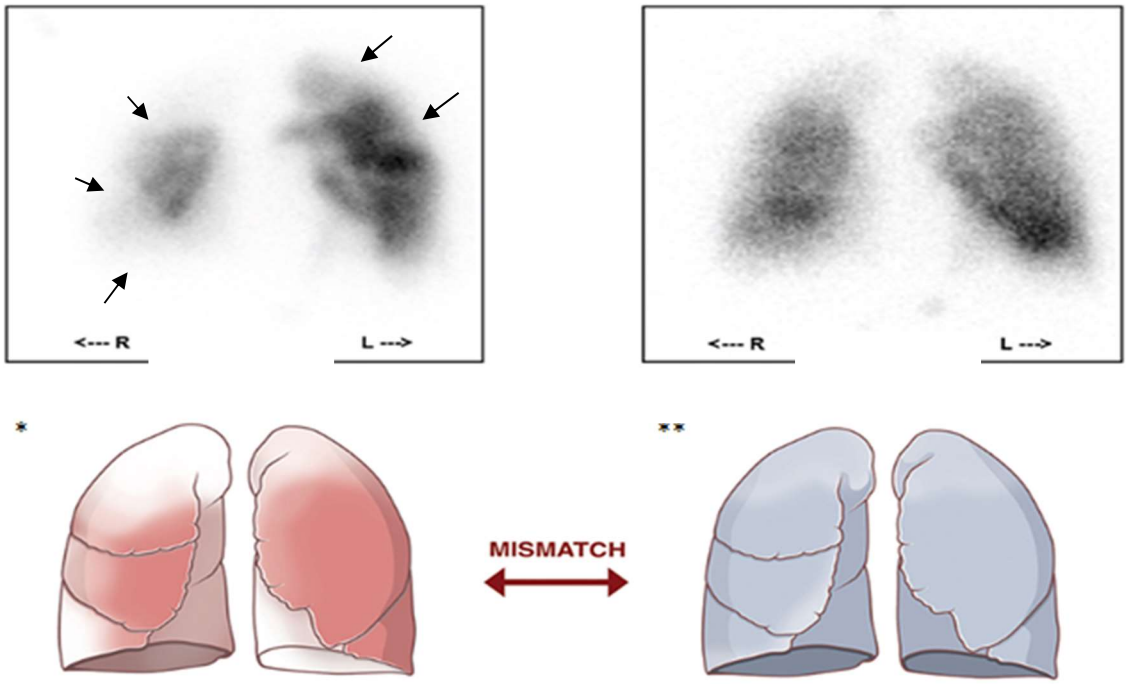


*Abbildung 1-3: Ventilations-Perfusionsverhältnis [46].*
*Ventilations-Perfusions-Szintigraphie der Lunge eines Patienten mit CTEPH. (R / L– rechter / linker Lungenflügel)*

** In der Perfusionsaufnahme sind beiderseits segmentale Perfusionsdefekte erkennbar (Pfeile).*
*** In der Ventilationsaufnahme besteht eine homogene Belüftung der Lungenflügel.*

### 1.4.4 Röntgen-Thorax- & Computertomographie

Die Röntgen-Thoraxaufnahme ist zur Diagnosesicherung einer CTEPH zwar nicht sensitiv bzw. spezifisch, sie gibt jedoch differenzialdiagnostische Hinweise. Sie kann zum Nachweis einer eventuell vorhandenen Dilatation der zentralen Pulmonalarterien, verbunden mit einer Rarifizierung der peripheren Gefäße, auch als „amputierter Hilus“ bezeichnet, herangezogen werden. Mit dieser Methode lässt sich eine Differentialdiagnostik zwischen Rechts- und Linksherzbelastung durchführen [42].
Zusätzlich kommt die Computertomographie (CT) zum Einsatz, wobei vor allem bei der CTEPH charakteristische Veränderungen in der CT auf abgelaufene Embolien hinweisen [83]. Zu den vaskulären Veränderungen gehören beispielsweise das Fehlen von Kontrastmittel in den distalen Gefäßabschnitten bei totaler Obstruktion oder die Bildung von „Strickleiterthromben“, Netzen, Stenosen, Teilobstruktionen sowie selten auch Kalzifizierungen als Hinweis auf abgelaufene Embolien [43].
Zu den CTEPH-spezifischen Veränderungen gehören Narben sowie auch eine Mosaikperfusion. Die Narben entstehen durch Infarkte aufgrund des Verschlusses von Pulmonalgefäßen. Die Mosaikperfusion besteht aus Bereichen unterschiedlicher Dichte,

entsprechend hypo- und hyperperfundierten Regionen [22], [106]. An den Bronchien zeigen sich verschiedene Phänomene, wie die Dilatation der Luftwege in den Segment- und Subsegement-Bereichen [13], siehe Abbildung 1-4.

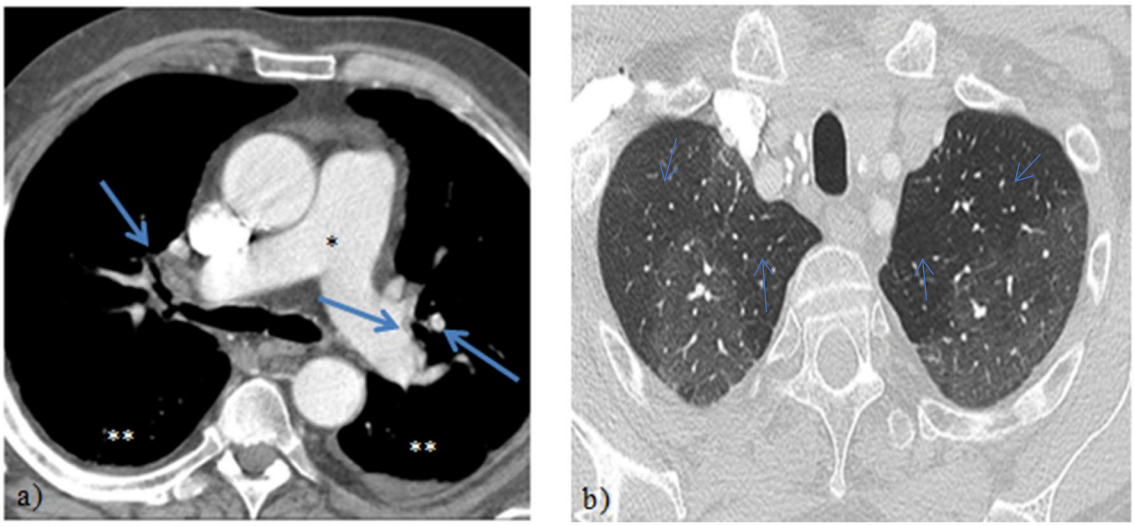


*Abbildung 1-4: Computertomographie des Thorax bei CTEPH-Patient [Quelle: Radiologie Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim]*

*a) Thrombotisches Material in der rechten und linken Pulmonalarterie mit * Dilatation der Pulmonalarterie sowie** verengte, rarifizierte periphere Gefäße, Gefäßirregularitäten (Pfeil).*
*b) Bei alten Embolien Mosaikperfusion durch unterschiedliche Durchblutung von Lungenarealen (von hypo- und hyperperfundierten Arealen), wobei die dichteren Areale dem besser perfundierten Parenchym entsprechen (Pfeile).*

### 1.4.5 Rechtsherzkatheter (RHK)

Der RHK stellt eine der wesentlichen Untersuchungen in der Diagnostik der PH dar. Er gibt Aufschluss über die hämodynamischen Auswirkungen der Erkrankung und wird zur Therapieplanung und -kontrolle herangezogen [100], [101]. Der RHK ist erforderlich, um die Diagnose einer PH zu bestätigen, ihre Ursache weiter abzuklären und den Schweregrad einzuschätzen. Die Untersuchung sollte in Zentren durchgeführt werden, die umfangreiche Expertise in der Diagnostik und Therapie von PH besitzen. In erfahrenen Zentren ist die Komplikationsrate dieser Untersuchung sehr gering [43]. Folgende Parameter müssen bei einem RHK bestimmt werden: rechtsatrialer Druck, pulmonalarterieller Druck, pulmonalarterieller Verschlussdruck, Herzzeitvolumen (Thermodilution oder Fick-Prinzip mit gemessener $O_2$-Aufnahme, eine tabellarische $O_2$-Aufnahme ist nicht hinreichend zuverlässig) sowie gemischt-venöse Sauerstoff-sättigung. Mittlerweile werden auch Belastungs-RHK durchgeführt [59].

### 1.4.6 Pulmonalis-Angiographie

Beim Vorliegen eines Mismatch-Befundes in der Lungenszintigraphie im Sinne einer CTEPH ist in der Regel zur weiteren Absicherung der Diagnose und zur Beurteilung der Operabilität eine qualitativ hochwertige Pulmonalis-Angiographie erforderlich. Diese sollte seitengetrennt in mindestens 2 Ebenen durchgeführt werden. Die Pulmonalis-Angiographie ist weiterhin der Goldstandard in der Diagnostik der CTEPH [53], [121], [122]. Ein Pigtail-Katheter wird in das venöse Gefäßsystem eingebracht. Der Katheter wird in die rechte und linke Pulmonalarterie vorgeschoben und dann wird Kontrastmittel injiziert. Neben der Erfassung der genauen Gefäßmorphologie ermöglicht die direkte Pulmonalis-Angiographie auch die Beurteilung der Kapillarphase bis nach subpleural. Die typischen vaskulären Läsionen der CTEPH sind „Webs“, ringförmige Stenosen, Taschen („Pouches“) und komplette Gefäßverschlüsse, siehe Abbildung 1-5.

Diese Methode ist im Rahmen der Diagnostik einer CTEPH gemeinsam mit der computertomographischen Pulmonalis-Angiographie und der Rechtsherzkatheteruntersuchung von besonderer Bedeutung, da hierbei eine exakte Lokalisation der pulmonalarteriellen Läsionen möglich ist, wovon letztlich die Therapieentscheidung abhängt. Diese wird daher für die Planung einer anstehenden PEA von verschiedenen Autoren empfohlen [84] und in allen größeren PEA-Zentren gefordert.

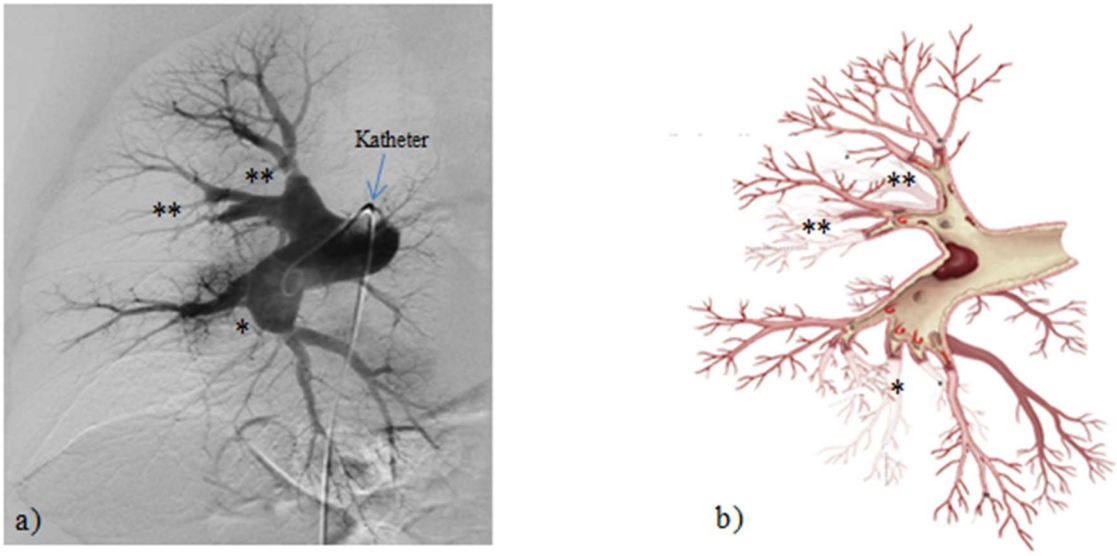


*Abbildung 1-5: Pulmonalis-Angiographie [46]*
*a) Pulmonalis-Angiographie der rechten Pulmonalarterie mit Katheter: * Verschluss der Unterlappenarterie sowie ** Stenosierung im Oberlappen und Mittellappen*
*b) bildhafte Darstellung*

### 1.4.7 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie liefert Hinweise auf PH sowie spezielle Hinweise auf eine CTEPH. Bei der PH sind die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2$ max) und die maximale Leistung deutlich verringert. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass sich die spiroergometrische Auswertung bei PH von der bei chronischer Herzinsuffizienz unterscheidet: bei PH fanden sich höhere $CO_2$-Atemäquivalente sowie ein erniedrigter $O_2$-Puls als bei Herzinsuffizienz [21]. Im Falle einer CTEPH sind ein deutlicher Anstieg von Ventilation zu $CO_2$-Abgabe ($VE/VCO_2$-slope) und eine Differenz zwischen $PaCO_2$ und dem endtidalen $CO_2$-Druck ($PETCO_2$) nachgewiesen worden, wobei der $PaCO_2$ meist normal oder leicht erniedrigt war [47], [80].

### 1.4.8 Lungenfunktion & Blutgasanalyse

Die Lungenfunktion kann sich bei CTEPH-Patienten als unauffällig erweisen, jedoch finden sich meist eine leichte kombinierte Ventilationsstörung sowie eine eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO). Die Vitalkapazität ist in der Regel auf ca. 80% der Norm reduziert. Die expiratorische Flussvolumenkurve ist meistens eingeschränkt und der Atemwegswiderstand kann leicht erhöht sein [76].

Die arterielle Blutgasanalyse zeigt meist eine leichte bis moderate Hypoxämie. Das arterielle $pCO_2$ ist hingegen bei CTEPH- Patienten oft erniedrigt [43] und deutet auf eine Hyperventilation bei vergrößerter Totraumventilation hin.

### 1.4.9 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein fest etablierter Parameter zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Patienten mit PH. Er korreliert mit der klinischen Erkrankungsschwere und kann damit auch als Verlaufsparameter nach PEA bei CTEPH-Patienten gewertet werden [40], [98].

Diese Untersuchung ermittelt die Gehstrecke, die der Patient innerhalb von 6 Minuten auf ebener Strecke zurücklegt. Das Tempo wird vom Patienten selbst vorgegeben. Während des Tests sind Tempowechsel und Pausen erlaubt. Die Gehstrecke wird in Metern angegeben. Ergänzend werden folgende Vitalparameter durch ein pulsoxymetrisches Messverfahren erhoben:

- Atemfrequenz
- Pulsfrequenz
- Sauerstoffsättigung ($SO_2$)

Weiterhin wird vor und nach dem Gehtest die subjektiv empfundene Atemnot des Patienten mittels der sogenannten Borg-Skala ermittelt. Die Borg-Skala ist ein Bewertungsverfahren zur Evaluation des Schweregrads der Dyspnoe [11], [62].

## 1.5 Beurteilung der Lebensqualität

Der CAMPHOR-Fragebogen (CAMPHOR = Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) ist ein speziell für die pulmonale Hypertonie entwickelter Fragebogen. Er dient der Untersuchung und Verlaufsbeurteilung des Gesundheitsstatus der Patienten sowie zur Erfassung der Auswirkungen der Erkrankung auf die Patienten [75]. Er wurde im Jahr 2006 in Großbritannien durch Galen Research in englischer Sprache verfasst und validiert. Er wurde sukzessive für den Gebrauch in den Vereinigten Staaten [35], in Kanada [15], in Australien und Neuseeland [33] sowie in Schweden [105] angepasst. Der CAMPHOR-Fragebogen konnte 2010 im deutschsprachigen Raum, in Deutschland, Österreich und der Schweiz, in die deutsche Sprache überführt und seine Gültigkeit für diese Länder konnte bestätigt werden [14].
Der Fragebogen setzt sich aus den folgenden drei Fragenkomplexen zusammen: Symptomatik, körperliche Aktivität sowie Lebensqualität. Aufgrund lizenzrechtlicher Bestimmungen, können nur die unvollständige Fragesatzanfänge aufgeführt werden, siehe Anhang I.
Bei jeder einzelnen Frage des Fragebogens handelt es sich inhaltlich um eine Äußerung, die von Patienten im Rahmen der Fragebogenkonzipierung getätigt wurde. Diese wurden gegebenenfalls in eine für einen Fragebogen geeignete Form umformuliert [75].

## 1.6 Therapie der CTEPH

Die Therapie der Wahl bei CTEPH ist die PEA, insofern die Obstruktionen chirurgisch erreichbar sind. Dabei ist etwa ein Drittel der Patienten inoperabel, üblicherweise aufgrund zu peripher gelegener Veränderungen. Patienten mit inoperabler CTEPH werden gezielt medikamentös mit Riociguat behandelt. Zusätzlich kann eine pulmonale Ballonangioplastie (BPA) erfolgen [91], [53].
Der Therapie-Algorithmus der CTEPH nach Kim et al. ist in Abbildung 1-6 dargestellt.

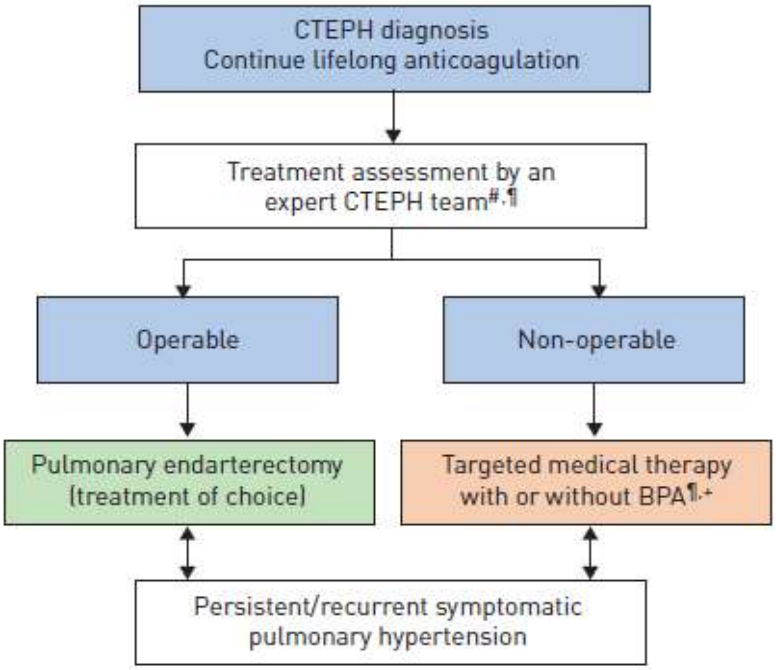


*Abbildung 1-6: Therapie-Algorithmus der CTEPH Nizza 2018, Kim ERJ 2019 [53]*

*CTEPH= chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie*

*BPA= pulmonale Ballonangioplastie*

### 1.6.1 Die pulmonale Endarteriektomie (PEA)

Bereits seit mehr als 30 Jahren ist bei gegebener Operabilität die pulmonale Endarteriektomie (PEA) die Therapie der Wahl. Hierbei handelt es sich um ein potentiell kurativ es Verfahren mit mittlerweile niedrigem Risiko, bei dem häufig eine Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik erreicht werden kann [4], [17], [72], [112].

Die Standard-OP-Methode der PEA basiert auf einer Technik aus San Diego (USA) und wird im hypothermen Kreislaufstillstand (DHCA) unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine) durchgeführt [50]. Ziel der Operation ist die vollständige Entfernung des bindegewebig organisierten thrombotischen Materials inklusive der Intima aus den betroffenen Pulmonalarterien. Dabei werden stets beide Lungenarterien zentral eröffnet, da beim Vorliegen einer CTEPH in der Regel beide Seiten betroffen sind [71], [70], [73], [74] [85], [113].

Die präoperativen Vorbereitungen des Patienten durch den Anästhesisten entsprechen etwa denen von offenen Herzoperationen. Neben dem Anschluss an das Monitoring und der Einleitung der Narkose erfolgt die Anlage verschiedener Katheter: ein Swan-Ganz-Katheter in der Arteria pulmonalis dient der pulmonalen Hämodynamik, zwei arterielle Katheter in Arteria femoralis und Arteria radialis dienen der kontinuierlichen Blutdruckmessung. Zur sicheren Messung der Körpertemperatur kommen tempera-

turmessende PA-Katheter, Blasenkatheter, Hautsonden (axillär) sowie eine nasopharyngeale Temperatursonde zum Einsatz. Mittels Elektroenzephalographie wird die Hirnaktivität erfasst. Eine Überwachung der zerebralen Oxygenierung erfolgt durch die Nah-Infrarot-Spektroskopie, die den Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung während des Kreislaufstillstandes überwacht. Eine (eingebrachte) transösophageale Echokardiographiesonde dient der Beurteilung des Herzens während des operativen Eingriffes.

Die mediane Längssternotomie ist der Zugang der Wahl und bietet einerseits einen bilateralen Zugriff auf die Pulmonalarterien und erlaubt andererseits die Einrichtung des kardiopulmonalen Bypasses [71], [70], [72]. Zunächst erfolgt die Eröffnung des Perikards. Nach Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes mittels Heparin (400 IE/kg Körpergewicht) werden die Aorta und die beiden Venae cavae kanüliert, um anschließend mit der extrakorporalen Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine) zu beginnen. Dabei wird der Patient durch Kühlen des Blutes mittels Wärmeaustauscher abgekühlt. Mit Hilfe von Vent-Kathetern, die im Truncus pulmonalis und dem linken Vorhof positioniert werden, wird möglichst viel Blutvolumen abdrainiert. Dieser Vorgang nimmt üblicherweise 60 Minuten in Anspruch.

In der Regel wird mit der Endarteriektomie auf der rechten Seite begonnen. Hierfür wird die obere Hohlvene maximal mobilisiert. Nach Abklemmen der Aorta und Gabe einer kardioplegen Lösung erfolgt der Zugang zur rechten Pulmonalarterie über das Auseinanderdrängen der oberen Hohlvene und der Aorta ascendens mittels eines Spreizers. Die Pulmonalarterie wird zentral, hinter der Aorta beginnend, bis kurz vor den Abgang der Mittellappenarterie extraperikardial eröffnet. Nun kann mit der Präparation des Endarteriektomiezylinders zwischen der Tunica intima und der Tunica media begonnen werden. Gelingt es dem Operateur, einen Zylinder zu entwickeln, muss dieser soweit wie möglich in die Peripherie, wenn möglich bis auf Subsubsegmentniveau, verfolgt werden. Dies gelingt immer nur unter Einsatz eines Kreislaufstillstands, um ein blutfreies Operationsfeld zu erreichen. Dies findet bei einer Körpertemperatur von unter 21°C (üblicherweise 18°C) statt. In maximal 20 Minuten wird nun aus jeder betroffenen Segmentarterie ein Endarteriektomiezylinder entwickelt und herausgeschält, siehe Abbildung 1-7. Dies gelingt am einfachsten durch den Einsatz einer Spezial-Pinzette und eines Dissektionssaugers, siehe Abbildung 1-8, mit dessen Hilfe etwaiges Restblut entfernt und gleichzeitig mit der stumpfen Spitze ein zumeist fragiler Zylinder präpariert werden kann. Nach erfolgreichem Abschluss der Endarteriektomie auf der rechten Seite beginnt eine vorübergehende Reperfusionsphase des Patienten. Die

Inzision wird üblicherweise mit einer fortlaufenden 6-0 Prolene-Naht wieder verschlossen. Anschließend wird die Endarteriektomie auf der Gegenseite nach dem gleichen Prinzip durchgeführt, siehe Abbildung 1-9.

Nach Abschluss der beidseitigen Endarteriektomie erfolgt das Öffnen der Aorten-Klemme und das Aufwärmen des Patienten auf 36°C. Die Aufwärmperiode nimmt zwischen 90 und 120 Minuten in Anspruch.

Die Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation erfolgt unter ständiger Kontrolle von Hämodynamik und Ventilation. Zur Vorbeugung eines potenziellen Reperfusions-ödems in den endarteriektomierten Arealen wird ein positiver endexspiratorischer Druck von 10 cm $H_2O$ angestrebt [38], [71].

*Abbildung 1-7:* Endarteriektomiezylinder 2015 [Quelle: Thoraxchirurgie Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim]

*a) Endarteriektomiezylinder eines CTEPH-Patienten mit Operationspräparat: frischer Thrombus (rot) und das typische weiße und fibrotische Gewebe bds.*

b) *Endarteriektomiezylinder eines CTEPH-Patienten mit peripherem Verschlussmuster*

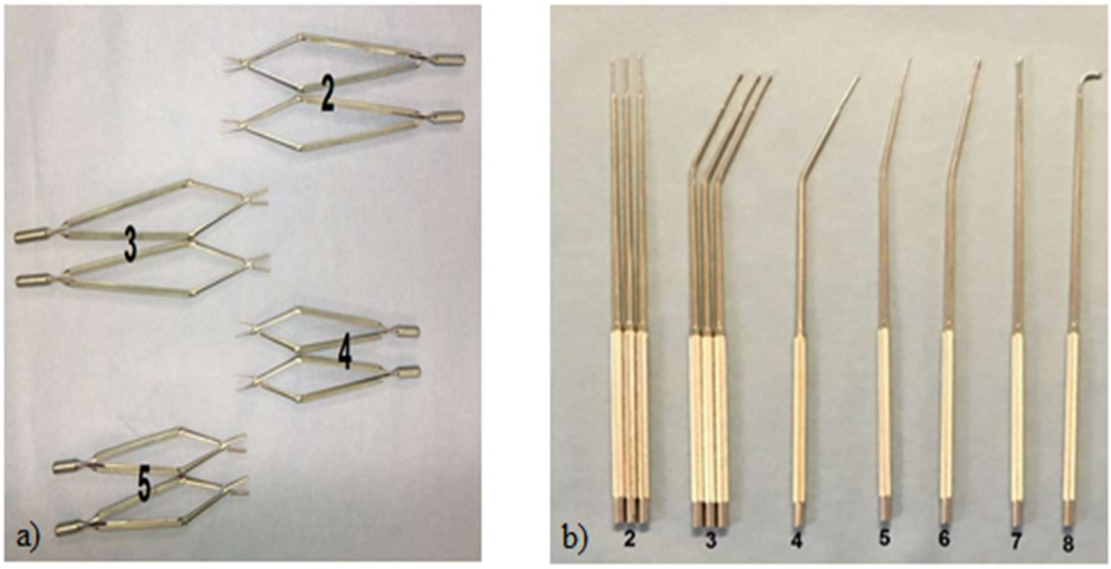


*Abbildung 1-8: Dissektionssauger und PEA-Pinzetten*

*a) Wexler-Set Master in unterschiedlicher Länge und Feinheiten 2-5*

*b) Dissektionssauger in unterschiedlichen Größen und Winkeln 2-8*

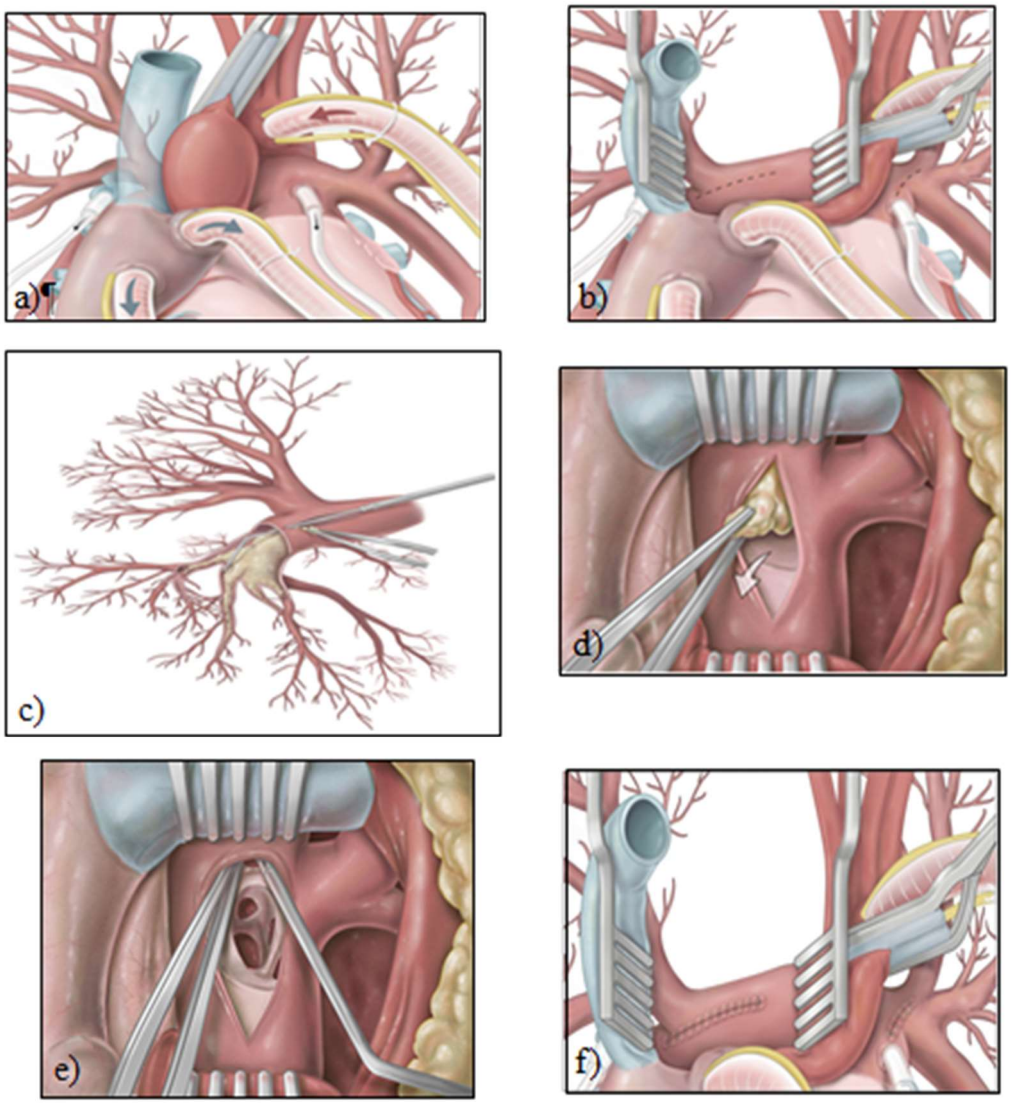


*Abbildung 1-9: Medizinische Illustration zur PEA zur Behandlung der CTEPH [46]*

*a) Operationssitus; Kanülierung der Aorta ascendens (roter Pfeil), darüber Vena cava superior, darunter Truncus pulmonalis, links nach unten laufende, im Vorhof kreuzende, venöse Kanülen, Anschluss Herz-Lungen-Maschine (blauer Pfeil). Abklemmen der Aorta ascendens vor der Kanülierung.*
*b) Auseinanderdrängen der oberen Hohlvene und der Aorta ascendens mittels eines Spreizers, um einen Zugang zur rechten Pulmonalarterie zu schaffen.*
*c) Inzision in der rechten Pulmonalarterie*
*d) Pulmonale Endarteriektomie – eröffnete rechte Pulmonalarterie (Pfeil)*
*e) Eröffnete und frei einsehbare Pulmonalarterie mit einem Dissektionssauger und Pinzette.*
*f) Verschloss der Arteriotomie mit einer fortlaufenden 6-0 Prolene-Naht.*

### 1.6.2 Medikamentöse Therapie mit PAH-spezifischen Medikamenten

Seit 2013 steht mit Riociguat eine zugelassene, gezielte medikamentöse Therapie für die Behandlung der inoperablen bzw. persistierenden/rezidivierenden PH nach erfolgter PEA zur Verfügung. Riociguat erhöht die Sensitivität der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC) für NO sowie stimuliert die sGC auch unabhängig von NO. Somit übt das Medikament über einen erhöhten cGMP-Spiegel seine therapeutischen Effekte aus [34].

Sowohl in den europäischen Leitlinien der PH als auch in der Kölner Konsensus Konferenz 2016 sowie im 6. Welt-Symposium für PH (6th WSPH, Nizza, 2018) ist formuliert, dass bei inoperablen Patienten mit CTEPH eine spezifische Medikation indiziert ist [29], [53], [119] [122]. Den erfolgreichen Einsatz gezielter pulmonal vasodilatativer Medikamente im Rahmen inoperabler CTEPH belegen zahlreiche kleinere Studien [92].

### 1.6.3 Die pulmonale Ballonangioplastie (BPA)

Bei ausschließlich subsegmentalen Gefäßobstruktionen der Pulmonalarterien, die operativ nicht erreichbar sind, steht bei geeigneten Patienten mit der BPA ein neues interventionelles Verfahren zur Verfügung. In Japan konnte die BPA verfeinert werden [78], [111]. Durch Aufdehnung eines Ballons wird das endoluminale Material verdrängt und damit die Perfusion verbessert, siehe Abbildung 1-10. In Abhängigkeit von der pulmonalen Hämodynamik werden die Interventionen intermittierend durchgeführt, um das Risiko von Komplikationen zu minimieren. In den letzten Jahren konnte die BPA weltweit in zahlreichen Zentren etabliert werden, allerdings fehlen bislang kontrollierte Studien und valide Langzeitdaten [87], [120], [61], [2]. Damit besteht weiterhin eine zurückhaltende Empfehlung zur BPA bei inoperabler CTEPH in den aktuellen Leitlinien [29]. Erste Ergebnisse an kleinen Patientengruppen zeigten eine signifikant verbesserte WHO-Funktionsklasse, eine verbesserte 6-Minuten-Gehstrecke zudem weniger Komplikationen, wie z. B. Hämoptysen nach Gefäßverletzung oder ein pulmonales Ödem aufgrund der postinterventionellen Reperfusion [82], [52]. Außerdem konnte die Rechtsherzfunktion signifikant verbessert werden und Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz wurden gelindert [28], [78], [56]. Es ist davon auszugehen, dass weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv neue Kenntnisse erbringen, ob dieses Verfahren geeignet ist, bei distalen Läsionen eingesetzt zu werden [23], [106], [88], [54], [111].

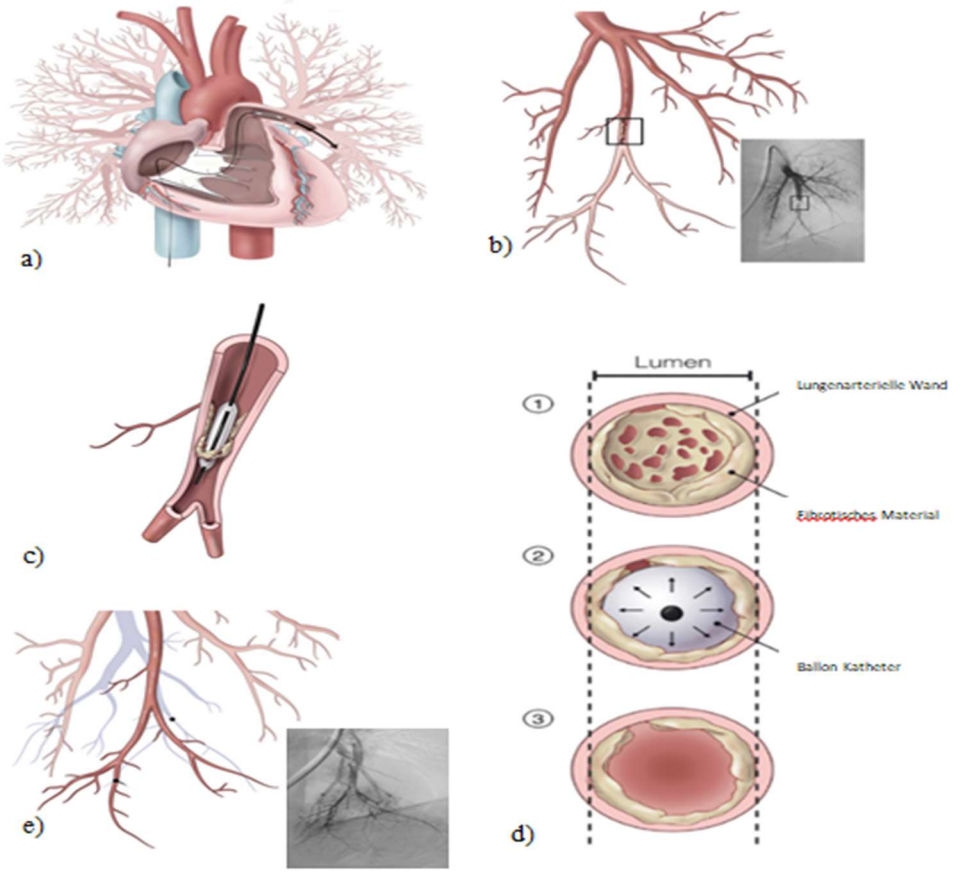


*Abbildung 1-10: Pulmonale Ballonangioplastie (BPA), medizinische Illustration zur Behandlung der inoperablen CTEPH [46].*

- *a) Vorschieben eines Führungskatheters mit Führungsdraht über der Vena cava inferior, weiter in den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel in der linken Pulmonalarterie.*
- *b) Führungsdraht wird in die stenotischen Subsegmentarterien platziert.*
- *c) Aufdehnung des Ballons.*
- *d) Dilatation intraluminaler Stenosen und Verschlüsse, die durch postembolisch persistierendes Narbengewebe in subsegmentalen Pulmonalarterieästen entstanden sind (1). Die verengten Gefäße werden mittels Ballon-Kathetern aufgedehnt (2) und dabei werden die narbigen Fasern verdrängt (3).*
- *e) Effekt der pulmonalen Ballonangioplastie mit Verbesserung der Parenchymperfusion.*

### 1.6.4 Supportive Maßnahmen

Die supportive medikamentöse Therapie der CTEPH besteht aus Antikoagulanzien und Diuretika sowie ggf. einer Sauerstofflangzeittherapie bei Hypoxämie [29].

1.) Diuretika sollten nach klinischem Bild (periphere Ödeme, Pleura-/ Perikarderguss und Aszitis) und der Symptomatik sowie zur Vermeidung einer Flüssigkeitsrestriktion eingesetzt werden.

2.) Bei chronischer Hypoxämie ($pO_2$ < 60 mmHg) wird eine Langzeittherapie mit Sauerstoff empfohlen, um die klinische Symptomatik und Belastbarkeit des Patienten zu verbessern.
3.) Bei Patienten mit CTEPH wird eine lebenslange orale Antikoagulation empfohlen [30]. Für therapeutisch antikoagulierte Patienten konnte eine Verbesserung der Überlebensrate gezeigt werden [86], jedoch verhindert eine alleinige Antikoagulation die Progression der CTEPH-Erkrankung nicht [45]. In der Vergangenheit wurden zur Therapie der akuten venösen Thromboembolie mehrere sogenannte Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien zugelassen. Für diese Wirkstoffklassen (z. B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) liegen inzwischen Daten für eine verlängerte orale Antikoagulation vor [1], [12], [103], [6]. Die neuen oralen Antikoagulantien haben vor allem den Vorteil, ein geringeres Blutungsrisiko im Vergleich zu den herkömmlichen Therapien mit Vitamin-K-Antagonisten aufzuweisen [96], [6], [12], [16].

## 1.7 Prognose der CTEPH

Die CTEPH ist eine ernste Komplikation der akuten Lungenembolie, deren Prognose vom funktionellen Zustand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig ist [73]; [116]. Eine frühzeitige Diagnosestellung der CTEPH sollte unbedingt erfolgen. Die Studie zur Prognose der CTEPH von Riedel et al. 1982 stammt aus den 80-er Jahren. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt in dieser Arbeit bei 30 % bei mPAP > 30 mmHg und nur bei 10 % bei mPAP. > 50 mmHg [99].
Mit zunehmender Expertise in den letzten 30 Jahren im Rahmen der chirurgischen Therapie der CTEPH gelang auch die Verbesserung der Ergebnisse im Hinblick auf Letalität und Hämodynamik. Im März 2016 publizierte Delcroix Langzeitergebnisse von Patienten mit CTEPH. In einem europäischen CTEPH-Register schloss man 679 CTEPH-Patienten ein: Die 3-J.-Überlebensrate der 404 operierten Patienten betrug 89 % und war damit signifikant höher als die der 275 nicht operierten Patienten (70 %, p < 0,0001), [22]. Im Rahmen des Sheffield ASPIRE-Registers zwischen 2001 und 2014 wurden prospektiv Daten bei CTEPH-Patienten erhoben. Von 550 CTEPH-Patienten wurde bei 49 % eine PEA durchgeführt. Bei 32 % wurde auf Patientenwunsch trotz operablem Befund keine Operation durchgeführt und 19 % waren funktionell inoperabel. Das 5-Jahres-Überleben der PEA-operierten Patienten war mit 83 %

signifikant besser sowohl als bei den Patienten, die sich auf eigenen Wunsch keiner Operation unterzogen (53 %), als auch im Gegensatz zu den Patienten, die aufgrund der Komorbiditäten inoperabel waren (59 %) ($p < 0,001$) [97].

Von 2008 bis 2013 wurden 331 Endarteriektomien im Policlinico San Matteo (Pavia, Italy) durchgeführt und entsprechende Daten erhoben. Entsprechend dem intraoperativen Befund erfolgte die Einteilung in proximalen und distalen Typ. Die Gesamtmortalität im Krankenhaus betrug 6,9 %. Die Unterschiede in den beiden Gruppen waren nicht signifikant. Das postoperative Überleben war sehr gut mit einer Verbesserung der Hämodynamik sowie der echokardiographischen und funktionellen Parameter [18].

In einer weiteren randomisierten Studie zum Vergleich zwischen antegrader Hirnperfusion und hypothermem Kreislaufstillstand wurden 74 PEA-Patienten eingeschlossen. Hier konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der neurokognitiven Funktion 3 und 12 Monate nach PEA in beiden Gruppen aufgezeigt werden [118]. Auch in einer retrospektiven Analyse von 308 Patienten nach PEA konnte die Lebensqualität nahezu das Niveau der Normalbevölkerung erreichen [4] Die WHO-Funktionsklasse konnte bei den 404 operierten Patienten im europäischen CTEPH-Register nach einem Jahr ebenfalls signifikant verbessert werden [73].

In erfahrenen CTEPH-Zentren bewegt sich die perioperative Letalität heute bei 2 %. In weniger erfahrenen Zentren liegt sie bei über 10 % [100], [73], [74]. Im Hinblick auf die sehr guten Langzeitergebnisse wird die PEA als Goldstandard der Behandlung der CTEPH bei operablen Patienten empfohlen. Die PEA sollte jedoch ausschließlich spezialisierten Zentren und erfahrenen Operateuren vorbehalten sein.

# 2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, in Abhängigkeit vom Alter der CTEPH-Patienten das Langzeit-Outcome, die Komplikationen, die 30-Tage-Mortalität sowie das mittelfristige Überleben nach einer PEA zu untersuchen. Alle Patienten wurden in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, die ein nationales und internationales Referenz-zentrum für die Behandlung der CTEPH ist, operiert.

Folgende Fragen sollen, jeweils bezogen auf das Patientenalter, beantwortet werden:

1. Inwieweit beeinflusst das Patientenalter die postoperative Morbidität, Mortalität?
2. Wie weit verbessert sich die körperliche Belastbarkeit nach der Operation?
3. Wie entwickeln sich die hämodynamischen Parameter (mPAP, HZV, PVR) ein Jahr nach der PEA?
4. Inwieweit kann zur Ermittlung der gesundheitsspezifischen Symptome Aktivität und Lebensqualität die Auswertung des CAMPHOR-Fragebogens herangezogen werden?
5. Gibt es apparativ erhobene präoperative Parameter (RHK-Befund/TTE-Parameter), die mit den postoperativen Komplikationen korrelieren?

# 3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, teils retrospektive und teils prospektive Datenanalyse, die in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abteilung für Thoraxchirurgie, durchgeführt wurde.

## 3.1 Material

Im Rahmen der Studie wurden personenbezogene Daten erhoben. Die relevanten Daten (s. u.) wurden in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff in einer passwortgeschützten Datenbank gespeichert.

### 3.1.1 Zeitraum der Studien-Analyse

Für diese Studie wurden sowohl pro- als auch retrospektiv ab 01/2014 bis 12/2016 allgemeine Patientendaten, Ergebnisse der funktionellen und bildgebenden Untersuchungen, der pulmonalen Hämodynamik vor und nach der PEA sowie Komplikationen und Mortalität gesammelt und analysiert. Vom 01.01.2014 bis 03.03.2016 erfolgte retrospektive Daten Auswertung, siehe 3.2.5. Ab 03.03.2016 bis 31.12.2016 wurde prospektive Datensammlung durchgeführt. Da die Patienten deutschlandweit wohnhaft sind und die Nachsorgeuntersuchungen nur teilweise in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim stattfanden, wurden alle Patientinnen und Patienten bzw. Zuweiser oder Hausärzte für das Follow-up bis 12/2018 kontaktiert.

### 3.1.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden von 01/2014 bis 12/2016 insgesamt 386 Patienten eingeschlossen, die sich in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim (Klinik für Thoraxchirurgie) aufgrund einer CTEPH einer PEA unterzogen. Daten von einem Teil dieser Patienten wurden bereits im Rahmen einer anderen Studie publiziert [67], [38].
Die Veröffentlichung der in dieser Studie erarbeiteten Daten befindet sich zurzeit noch in Erstellung und wird zeitnah publiziert werden.

### 3.1.3 Erhobene Parameter

Die deskriptive Analyse der Daten von 386 Patienten umfasst die Darstellung folgender Parameter:

*Tabelle 3-1: Erhobene Parameter*

| ***präoperative Parameter*** | ***intraoperative Parameter*** | ***postoperative Parameter*** |
|---|---|---|
| ➢ *Name; ID Nummer, Alter*<br>➢ *Geschlecht. Körpergröße, Körpergewicht;*<br>➢ *Body Mass Index*<br>➢ *ED der CTEPH*<br>➢ *WHO – Funktionsklasse*<br>➢ *LTOT*<br>➢ *Ereignis einer akuten Lungenembolie*<br>➢ *Camphor-Fragebogen*<br>➢ *Nebenerkrankungen (TVT, Thrombophilie, Antiphospholipid-Syndrom, COPD, KHK, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Tumorleiden, Zustand nach Schrittmacher-/Port-Implantation u. a.)*<br>➢ *6-Minuten-Gehstrecke*<br>➢ *pulmonale Hämodynamik (mittlerer pulmonal-arterieller Druck, Cardiac Index, Herz-Zeit-Volumen, pulmonaler Widerstand)*<br>➢ *Echokardiographie (rechtsventrikulärer systolischer Druck, rechtsatriale Fläche u. a.)*<br>➢ *Lungenfunktionstest* | ➢ *Operationsdauer*<br>➢ *Dauer der Herz-Lungen-Maschine bzw. Extrakorporale Zirkulation-Einsatz*<br>➢ *Aortenklemmzeit*<br>➢ *Kreislaufstillstandszeit*<br>➢ *Zusatzoperation (Koronararterielle-Bypass-Operationen, Mitralklappenersatz/-rekonstruktion, Aortenklappenersatz, persistierendes Foramen ovaler Verschluss, Explantation von Herzschrittmacher oder Port-System u. a.)*<br>➢ *Komplikationen (endobronchiale Blutung mit Einsatz Extrakorporale Membranoxygenierung-ECMO)* | ➢ *Inkubationszeit*<br>➢ *Komplikationen (Herzrhythmus störungen, Perikard-Tamponade, Pneumonie, Extrakorporale Membranoxygenierung, Tracheotomie u. a.)*<br>➢ *Direkt postoperative pulmonale Hämodynamik*<br>➢ *Oxygenierung (arterielle oder kapillare Blutgasanalyse)*<br>➢ *Intensivstationsaufenthalt*<br>➢ *Krankenhausaufenthalt*<br>➢ *Perioperative Letalität*<br>➢ *Follow up in 1 Jahr*<br>➢ *NYHA-Funktionsklasse*<br>➢ *Sauerstoff-Langzeittherapie*<br>➢ *Überlebensdauer*<br>➢ *Camphor-Fragebogen*<br>➢ *6-Minuten-Gehstrecke*<br>➢ *pulmonale Hämodynamik (mittlerer pulmonal-arterieller Druck, Cardiac Index, Herz-Zeit-Volumen, pulmonaler Widerstand)*<br>➢ *Echokardiographie (rechtsventrikulärer systolischer Druck, rechtsatriale Fläche u.* |

### 3.1.4 Datenbankstruktur

Prä-, intra- und direkt postoperative Daten wurden anhand der Krankenakten ausgewertet. Für die Erhebung der Follow-up-Daten (Zielzeitraum: ein bis zwei Jahre nach der stattgefundenen Operation) wurden die Patienten erneut kontaktiert.

Vor der Operation wurde zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose CTEPH entweder in der Kerckhoff-Klinik oder bereits von der zuweisenden Klinik die entsprechende Diagnostik durchgeführt. Alle Patienten wurden vor der Operation in einer interdisziplinären Konferenz, bestehend aus PEA-Chirurgen, Pneumologen, interventionellen Kardiologen und Radiologen, Anästhesisten sowie Intensivmedizinern, vorgestellt und bzgl. ihrer Operabilität evaluiert.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Zeitlicher Ablauf

Zur präoperativen Abklärung wurden die Patienten stationär aufgenommen. Eine Vorstellung der Studie, die Patienteninformation und die Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte beim ärztlichen Aufnahmegespräch.

Intra- und postoperative Verlaufsparameter wurden erhoben. Zur Verlaufskontrolle wurden die Patienten von der Kerckhoff-Klinik routinemäßig 12 Monate postoperativ einbestellt bzw. die Nachuntersuchung erfolgte heimatnah durch das zuweisende Zentrum.

### 3.2.2 Design der Studie

Das Projekt wurde als retrospektive/prospektive Kohortenstudie mit explorativer Fragestellung geplant. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte manuell. Die Ergebnisse wurden in ein spezielles Datenprogramm „Kerckhoff Thorax-Zentrum“ (KTZ) der thoraxchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik eingegeben und nach Abschluss der Datenerhebung in Excel-Tabellen exportiert.

Die Patienten wurden in folgende drei Gruppen entsprechend ihres Alters eingeteilt:

Gruppe 1: $\leq 50$ Jahre

Gruppe 2: $> 50 \leq 70$ Jahre

Gruppe 3: $> 70$ Jahre

### 3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die am Kerckhoff-Klinik Abteilung Thoraxchirurgie einer PEA aufgrund einer CTEPH unterzogen wurden und das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienbeteiligung bestand.
Ausschlusskriterien stellten das Fehlen ausreichender Deutschkenntnisse, ein Alter unter achtzehn Jahren, die Ablehnung der Teilnahme an der Studie durch den Patienten, fehlende telefonische Erreichbarkeit und eine fehlende Möglichkeit zur Aufklärung über das Studienverfahren dar.

### 3.2.4 Einverständniserklärung

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine CTEPH diagnostiziert wurde und bei denen eine PEA durchgeführt worden war. Alle Patienten wurden vor Beginn der Studie vom Studienarzt ausführlich über den Ablauf und die Ziele der Studie sowie die Risiken der Untersuchungen informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis (siehe dazu die Formulare im Anhang II & III).

### 3.2.5 Ethik-Kommission

Die vorliegende Studie wurde der Ethik-Kommission Gießen am 18.02.2016 vorgelegt und am 03.03.2016 genehmigt. Dabei handelte es sich um eine Erweiterung des bereits bestehenden Ethikvotums vom 14.01.2014; Sitzung am 26.09.2013 „Messung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit von CTEPH-Patienten der WHO-Funktionsklasse II vor und 1-Jahr nach pulmonaler Endarteriektomie“ (AZ 218/ 13).

### 3.2.6 Statistik

Alle numerischen Angaben im Text und in den Tabellen entsprechen dem Mittelwert oder Median und die dazugehörige Standardabweichung oder Interquartil-Abstand. In den Abbildungen sind die Mittelwerte mit dem entsprechenden Standardfehler dargestellt. Nach der Prüfung der Normalverteilung mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test wurden für die Vergleiche der metrischen Merkmale t-Tests oder ANOVA-Test eingesetzt. Statistische Berechnungen wurden innerhalb der einzelnen Gruppen (Intra-Gruppe) und zwischen verschiedenen Gruppen (Inter-Gruppe) durchgeführt. Ein adäquater nonparametrischer Test wurde mit Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test entsprechend durchgeführt.

Die Korrelationen zwischen metrischen Messwerten wurden mit dem Spearman r Korrelationskoeffizienten geprüft. Die erhaltenen Informationen zum Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation wurden miteinander verglichen. Dabei wurden Korrelationsanalysen mit Bestimmung des Korrelations-Koeffizienten und des R-Quadrat durchgeführt. Dazu erfolgt eine lineare Regression bei Erfüllung der entsprechenden Voraussetzungen der Daten.

Der Zusammenhang zwischen Alter und Lebensqualität, echokardiographischen sowie hämodynamischen Parametern wurde untersucht. Dazu wurden Korrelationsanalysen mit Bestimmung des Korrelations-Koeffizienten und des R-Quadrat durchgeführt. Dazu wurde eine lineare oder eine logistische Regression durchgeführt. Mit Hilfe einer schrittweisen linearen Regressionsanalyse wurde der prädiktive Wert der Änderungen z.B. der 6-Minuten-Gehtests und der Parameter der mPAP als Vorhersagefaktor für die Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität analysiert.

Der Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation auf die Prognose wurde ebenfalls untersucht. Die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung sowie die Zeit bis zum Tod wurden erfasst und als Kaplan-Meier-Kurve sowie als Überlebens-Tafel dargestellt. Unterschiede der Gruppen wurden mit dem log rank-Test untersucht. Um das prädiktive Potential zu untersuchen, wurden uni- und multivariate Cox-Regressionen durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit GraphPad, Version 6 (GP-Software, San Diego, USA). Mit dem Statistikmodul dieses Programms wurden die Signifikanzen der dargestellten Unterschiede nochmals überprüft. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0.05$ festgesetzt. Die statistische Aufarbeitung erfolgte durch den Dipl.-Ing. Lemar Ariobi.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Altersverteilung

Von 01/2014 bis 12/2016 wurde bei insgesamt 386 Patienten eine PEA bei CTEPH durchgeführt. Das Durchschnittsalter der gesamten Patientenkohorte zum Zeitpunkt der PEA lag bei 60,6 ± 15,8 Jahre (n = 386). Die Patienten wurden in folgende drei Gruppen entsprechend ihres Alters eingeteilt:

Gruppe 1: ≤ 50 Jahre, das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der PEA lag bei 38,0 ± 9,4 Jahren (n = 95).

Gruppe 2: > 50 ≤ 70 Jahre; das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der PEA war 61,5 ± 6,0 Jahre (n = 163).

Gruppe 3: > 70 Jahre; das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der PEA lag bei 76,3 ± 3,4 Jahren (n = 128).

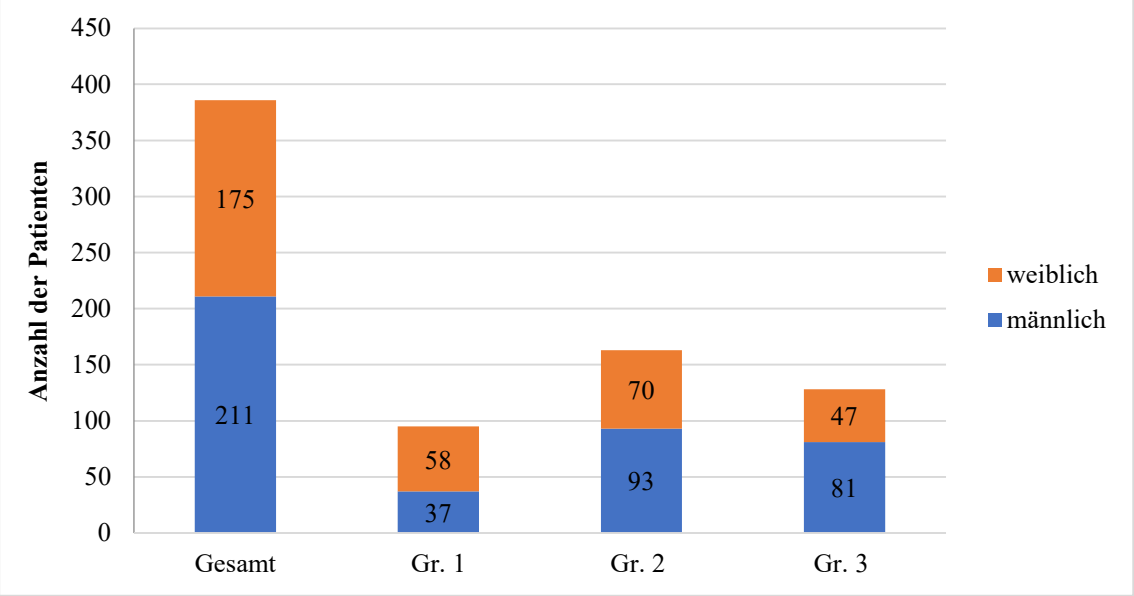


*Abbildung 4-1: Alters- und Geschlechtsverteilung, Gr.1,2,3=Gruppe 1,2,3*

In der gesamten CTEPH-Patientenkohorte von 386 Patienten machten Männer einen Anteil von 54,7 % (n = 211) und Frauen einen Anteil von 45,3 % (n = 175) aus. Es wurde bei der Diagnosestellung eine signifikant geschlechtsabhängige Altersverteilung ($p < 0{,}0001$) festgestellt, siehe Abbildung *4-1*. Der jüngste Patient war bei der Operation 18 Jahre und der älteste Patient war 88 Jahre alt, somit wurden alle Patienten in diese Studie eingeschlossen.

## 4.2 Akute und rezidivierende thromboembolische Ereignisse

Bei 46 % der Patienten (n = 44) in Gruppe 1, bei 38 % der Patienten (n = 62) in Gruppe 2 und bei 51 % der Patienten (n = 65) in Gruppe 3 wurden in der Vorgeschichte akute Lungenembolien festgestellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppenkohorten.

Anamnestisch gaben 57 % der Patienten (n = 54) in Gruppe 1, 74 % Patienten (n = 120) in Gruppe 2 und 73 % Patienten (n = 93) in Gruppe 3 eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) an. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 (p = 0,0149) sowie 1 und 3 (p = 0,0347).

## 4.3 Begleiterkrankungen

In Abbildung *4-2* sind die Komorbiditäten der Gruppen aufgeführt. Mehr als die Hälfte der Patienten in Gruppe 1 weisen eine Thrombophilie, gefolgt von einem Antiphospholipid-Syndrom (APS-Syndrom), auf. Koronare Herzerkrankung (KHK), Arrhythmien, chronische Niereninsuffizienz sowie Tumorleiden kommen gehäuft in der Gruppe 3 vor. Diabetes mellitus (DM), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Nikotinabusus wurden am häufigsten in der Gruppe 2 diagnostiziert.

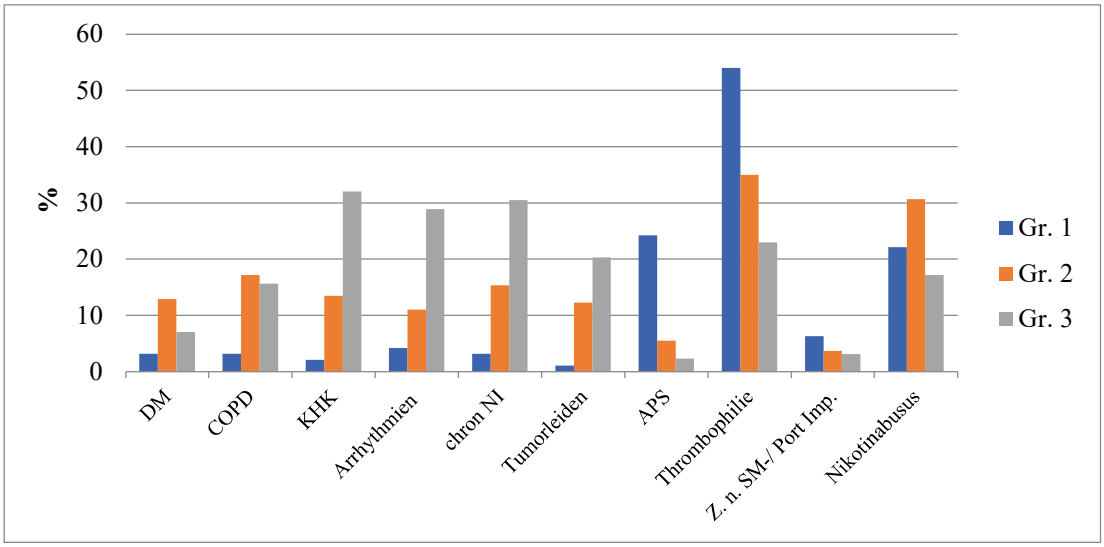


*Abbildung 4-2: Nebenerkrankungen (eigene Darstellung)*
*DM - Diabetes mellitus; COPD - chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK - Koronare Herzerkrankung; chron NI - chronische Niereninsuffizienz; APS - Antiphospholipid-Syndrom; Z. n. SM - Zustand nach Schrittmacher-/Port-Implantation; Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3*

## 4.4 Body-Mass-Index (BMI) – Aufteilung der Gruppen

Der Body-Mass-Index ist der Quotient aus Körpergewicht und Quadrat der Körpergröße. In Abbildung *4-3* ist die BMI-Verteilung der einzelnen Gruppen dargestellt. Der Anteil der Untergewichtigen (BMI < 18,5 kg/m$^2$) lag in allen Gruppen bei 1-2 %. Patienten mit Normalgewicht (BMI 18,5-25 kg/m$^2$) waren mit 30-45 % vertreten. Über 50 % der Patienten waren in den einzelnen Gruppen übergewichtig.

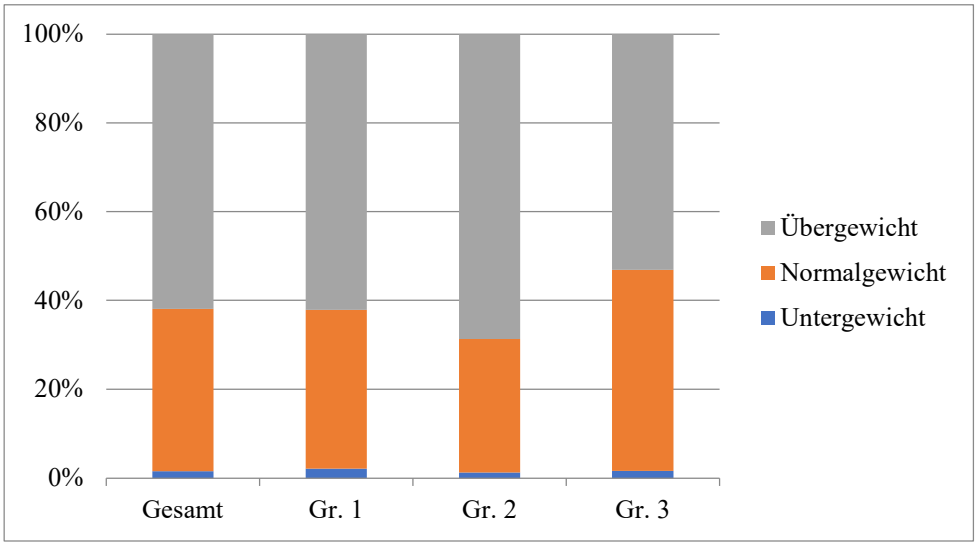


*Abbildung 4-3: BMI-Verteilung, Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3*

Die übergewichtigen Patienten wurden separat in den einzelnen Gruppenkohorten betrachtet. Bei 47 % der Patienten in der Gruppe 1 gegenüber 59 % der Patienten in der Gruppe 2 und 69 % der Patienten in der Gruppe 3 wurde eine Präadipositas (BMI 25-29,9 kg/m$^2$) festgestellt. Bei 53 % der Patienten in Gruppe, 1 entsprechend 41 % der Patienten in Gruppe 2 und 31 % der Patienten in der Gruppe 3 zeigten eine Adipositas mit einem BMI ≥ 30 kg/m$^2$.

## 4.5 WHO-Funktionsklasse

Die Stadien der PAH wurden nach der World Health Organisation (WHO) in funktionelle Klassen I-IV eingeteilt [29], [30]. Diese WHO Einteilung erfolgt synonym wie die der NYHA (New York Heart Association). Am häufigsten wird sie zur Einteilung in verschiedene Stadien entsprechend der Leistungsfähigkeit des Patienten verwendet. Patienten mit WHO-Klasse I sind zum Zeitpunkt der Erkrankung noch nicht symptomatisch. Bei WHO-Klasse II werden vom Patienten unter Belastung bestehende leichte Dyspnoe, Müdigkeit oder thorakale Schmerzen angegeben. Ähnlich ist die

Symptomatik der WHO-Klasse III, bei der die Beschwerden früher und stärker auftreten. In Ruhe bestehen bei den Patienten der WHO-Klassen III keine Beschwerden. Dies ist auch die Unterscheidung zur WHO-Klasse IV, bei der die oben genannten Beschwerden auch ohne körperliche Belastung auftreten und bei leichter körperlicher Aktivität verstärkt sind [29], [30].

Alle Patienten wurden präoperativ und im Follow-up in WHO-FC klassifiziert. In der Tabelle 4-1 wird zunächst die Anzahl der Patienten aufgeführt, bei denen die entsprechenden Daten vorlagen. Im Follow-up standen nicht alle Daten zur Verfügung oder einige Patienten sind verstorben.

*Tabelle 4-1: Anzahl der Patienten (n) nach WHO-FC*

| | **n in Präoperativ** | **n in Follow-up** |
|---|---|---|
| **Gesamt** | 386 | 365 |
| **Gruppe 1** | 95 | 90 |
| **Gruppe 2** | 163 | 155 |
| **Gruppe 3** | 128 | 120 |

In den gesamten Patientenkollektiven zeigte sich eine deutliche Verbesserung des WHO-FC vom präoperativen zum postoperativen Follow-up. In keiner der Gruppenkohorten präoperativ wurde das WHO-FC I angegeben. Es wurden präoperativ 27 % der Patienten in Gruppe 1, entsprechend 23 % der Patienten in Gruppe 2 und 9 % der Patienten in Gruppe 3 dem WHO-FC II zugeordnet. 64 % der Patienten in Gruppe 1, entsprechend 67 % der Patienten in Gruppe 2 und 76 % der Patienten in der Gruppe 3 waren WHO-FC III, 8 % der Patienten in Gruppe 1, entsprechend 10 % der Patienten in Gruppe 2 und 16 % der Patienten in der Gruppe 3 der gehörten WHO-FC IV an.

Im Follow-up wurden 74 % der Patienten (n = 67) in Gruppe 1, entsprechend 70 % der Patienten (n =109) in Gruppe 2 und 49 % der Patienten (n = 59) in Gruppe 3 dem WHO-FC I zugeordnet. 21 % der Patienten (n = 19) in Gruppe 1, entsprechend 27 % der Patienten (n =42) in Gruppe 2 und 43 % der Patienten (n = 52) in Gruppe 3 konnten dem WHO-FC II zugeordnet werden. 4 % der Patienten (n = 4) in Gruppe 1, entsprechend 3 % der Patienten (n = 4) in Gruppe 2 und 7 % der Patienten (n = 9) in Gruppe 3 wurden dem WHO-FC III zugeordnet.

Im gesamten Follow-up-Zeitraum postoperativ war kein Patient der WHO-FC IV zuzuordnen, im Gegensatz zu präoperativ, siehe Abbildung *4-4*. Hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung bei den WHO-FC ($p < 0{,}0001$). Es zeigten sich keine

signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 (p > 0,9999) jedoch signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 (p = 0,0062) sowie Gruppe 2 und 3 (p = 0,0064) im Follow-up.

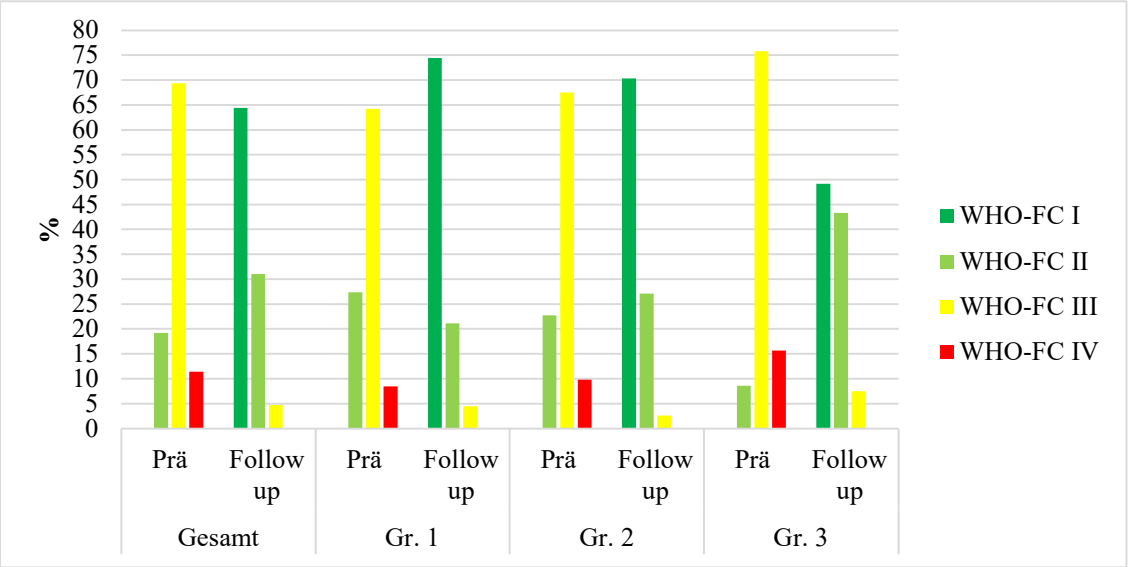


*Abbildung 4-4: WHO-FC = World Health Organisation-Funktionsklasse I-IV (eigene Darstellung); Prä= Präoperativ, Gr.1,2,3= Gruppe 1,2,3*

## 4.6 CAMPHOR-Fragebogenauswertung

Im Rahmen dieser Studie wurden allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern jeweils zwei Exemplare des CAMPHOR-Fragebogens auf postalischem oder persönlichem Wege ausgehändigt. Ein Exemplar des Fragebogens wurde dabei direkt vor der PEA-Operation ausgefüllt, siehe Tabelle 4-2, das zweite Exemplar ein bis zwei Jahre nach erfolgter PEA-Operation, siehe Tabelle 4-3.

Aus allen drei Fragenkomplexen ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 - 80 Punkten. Eine niedrige Gesamtpunktzahl spricht für eine geringe Beeinträchtigung durch die Erkrankung und somit der Lebensqualität bzw. für einen insgesamt besseren Zustand der Patientin bzw. des Patienten.

*Tabelle 4-2: CAMPHOR-Fragebogenauswertung Prä-OP*

| | **Prä-OP** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Symptom** | **Aktivität** | **Lebensqualität** | **Gesamt-Score** |
| **Gesamt (n = 348)** | 10 (IQR: 6-15) | 9 (IQR: 6-15) | 5 (IQR: 2-10) | 24 (IQR: 15-38) |
| **Gr. 1 (n = 79)** | 10 (IQR: 6-17) | 10 (IQR: 5-15) | 6 (IQR: 3-11) | 27 (IQR: 16-42) |
| **Gr. 2 (n = 150)** | 9 (IQR: 6-13) | 8 (IQR: 5-13) | 4 (IQR: 1-9) | 22 (IQR: 14-34) |
| **Gr. 3 (n = 119)** | 10 (IQR: 7-15) | 11 (IQR: 7-17) | 5 (IQR: 2-11) | 28 (IQR: 17-40) |

Präoperativ wurde von 83 % der Patienten (n = 79) in Gruppe 1, von 92 % der Patienten (n = 150) in Gruppe 2 und von 93 % der Patienten (n = 119) in Gruppe 3 der CAMPHOR-Fragebogen ausgefüllt. In dem Follow-up machten 82 % der Patienten (n = 78) in Gruppe 1, dagegen 65 % der Patienten (n = 106) in Gruppe 2 sowie 81 % der Patienten (n = 104) in Gruppe 3 Angaben bezüglich des CAMPHOR-Fragenbogens.

Tabelle 4-3 zeigt eine deutliche Verbesserung in den Symptomen und Aktivitäten sowie in der Lebensqualität im gesamten Patientenkollektiv. Es zeichneten sich leichte Unterschiede zwischen den Gruppenkohorten 2 und 3 im Follow-up bei den Symptomen ($p = 0{,}0453$). In der Aktivität zeigten sich deutlich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppenkohorten 1 und 3 ($p = 0{,}0085$) sowie hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppenkohorten 2 und 3 ($p < 0{,}0001$). In der Lebensqualität bestehen ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppenkohorten 1 und 2 ($p = 0{,}0234$) sowie zwischen den Gruppenkohorten 2 und 3 ($p = 0{,}0138$). In der Gesamtpunktzahl zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppenkohorten 2 und 3 ($p = 0{,}0002$).

*Tabelle 4-3: CAMPHOR-Fragebogenauswertung Follow-up*

| | Follow up | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Symptom** | **Aktivität** | **Lebensqualität** | **Gesamt-Score** |
| **Gesamt (n = 288)** | 3 (IQR: 0-6) | 4 (IQR: 1-8) | 1 (IQR: 1-3) | 8 (IQR: 3-18) |
| **Gr. 1 (n = 78)** | 3 (IQR: 0-8) | 4 (IQR: 0-6) | 1 (IQR: 1-6) | 9 (IQR: 2-21) |
| **Gr. 2 (n = 106)** | 2 (IQR: 0-6) | 3 (IQR: 0-7) | 1 (IQR: 1-2) | 6 (IQR: 1-15) |
| **Gr. 3 (n = 104)** | 3 (IQR: 1-7) | 6 (IQR: 2-11) | 2 (IQR: 1-4) | 11 (IQR: 5-21) |

## 4.7 6-Minuten-Gehstrecke

Die Durchführung des 6-Minuten-Gehtests erfolgte nach standardisierten Bedingungen sowohl in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim als auch in den entsprechenden nachbehandelnden Kliniken und Praxen. Wie bereits in Abbildung 4-5 deutlich wird, steigt die mittlere Gehstrecke im gesamten Patientenkollektiv von 341 ± 113 m (n = 340) auf 507 ±116 m (n = 219). Dies entspricht einer Steigerung von ca. 166 m (48 %, $p < 0{,}0001$) oder fast 50 %.

Die mittlere Gehstrecke in Gruppe 1 steigt von präoperativ 369 ± 112 m (n = 78) auf 542 ± 106 m (n = 59). Dies entspricht einer Steigerung von 174 m (47 %, $p < 0{,}0001$). In der Gruppe 2 zeigte sich eine Zunahme der mittleren Gehstrecke von präoperativ 355 ± 111 m (n = 146) auf 509 ± 110 m (n = 100). Dies entspricht einer Steigerung von 155 m (43 %, $p < 0{,}0001$). In der Gruppe 3 zeigte sich eine Zunahme der mittleren Gehstrecke von präoperativ 307 ± 109 m (n = 116) auf 471 ± 125 m (n = 60) im Follow-up. Dies entspricht einer Steigerung von 163 m (53 %, $p < 0{,}0001$). Diese ist prozentual am größten. Des Weiteren zeigten sich signifikante Unterschiede im Follow-up zwischen den Gruppenkohorten 1 und 3 ($p = 0{,}0037$).

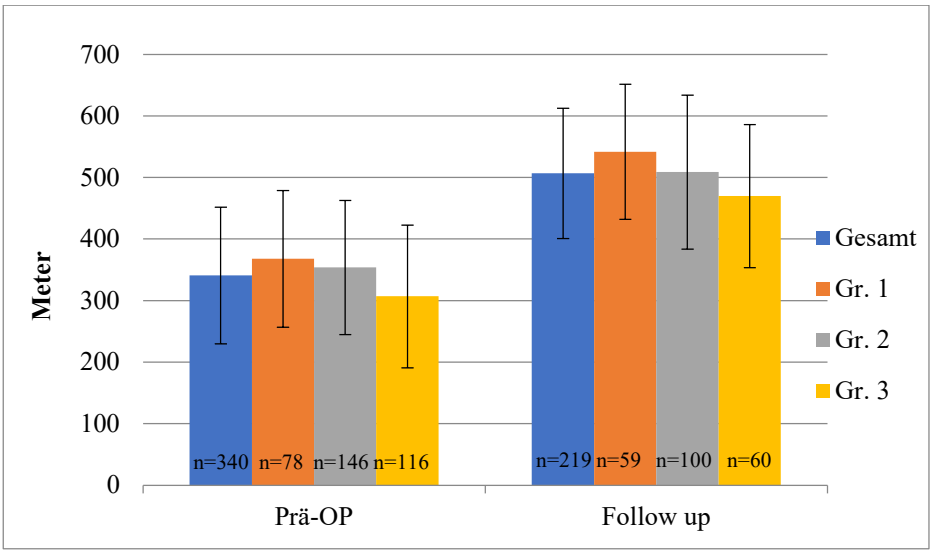


*Abbildung 4-5: 6-Minuten-Gehtest, Prä-Op = präoperativ, Gr.1,2,3=Gruppe 1,2,2*

## 4.8 Langzeitsauerstofftherapie (LTOT)

Alle Patienten wurden präoperativ sowie im Follow-up bezüglich einer LTOT befragt. Hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Sauerstoffbedarfs im gesamten Patientenkollektiv, siehe Abbildung *4-6*. Präoperativ wurde bei 21 % der Patienten (n = 20) in Gruppe 1, bei 38 % der Patienten (n = 44) in Gruppe 2 und bei 44 % der Patienten (n = 56) in Gruppe 3 der Bedarf einer LTOT festgestellt.

Im Follow-up benötigten noch 4 % der Patienten (n = 3) in Gruppe 1 eine LTOT. In Gruppe 2 gaben 9 % der Patienten (n = 13) LTOT an. 10 % der Patienten (n = 11) in Gruppe 3 benötigten noch eine LTOT. Es besteht signifikante Unterschiede vom Prä-OP zur Follow-up zwischen den jeweiligen Gruppenkohorten ($p<0,0001$).

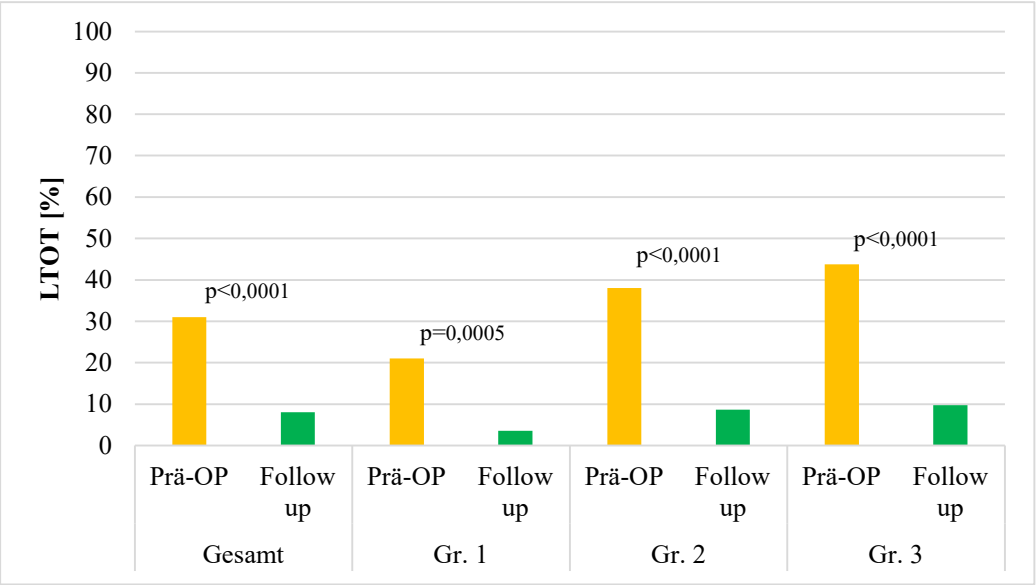


*Abbildung 4-6: Sauerstoff-Langzeittherapie (eigene Darstellung), Prä-OP= Präoperativ; Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3*

Zur Beurteilung der Oxygenierungsfunktion der Lunge wurde der Horovitz-Index als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der Konzentration von Sauerstoff in der eingeatmeten Luft (inspiratorische Sauerstoffkonzentration $FiO_2$) eingesetzt. Der Horovitz-Index wurde zu Beginn und zum Ende der PEA sowie ca. sechs Stunden postoperativ und vor der Extubation berechnet.

Der durchschnittliche, zu Beginn der PEA ermittelte Horovitz-Index lag in Gruppe 1 bei 322 ± 134 (n = 95). In der Gruppe 2 lag der Hororitz-Index bei 312 ± 112 (n = 163). In der Gruppe 3 wurde präoperativ ein Horovitz-Index von 298 ± 110 (n = 128) festgestellt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Des Weiteren wurden zum Operationsende sowie 6 h postoperativ keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

## 4.9 Pulmonale Hämodynamik

Während der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden der pulmonalkapilläre Wedge-Druck (PCWP), der rechtsatriale Druck, der pulmonalarterielle Druck, das Herzzeitvolumen bzw. der Cardiac Index und der errechnete pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) präoperativ, direkt postoperativ und ein Jahr postoperativ ermittelt.

### 4.9.1 Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)

In Abbildung *4-7* wird der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) dargestellt. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung des mPAP im gesamten Patientenkollektiv. Der durchschnittliche präoperative mPAP im Gesamtkollektiv lag bei 41,8 ± 11,1 mmHg (n = 382). Der durchschnittliche präoperative mPAP in Gruppe 1 war 42,2 ± 12,8 mmHg (n = 93). In der Gruppe 2 lag der präoperative mPAP bei 41,3 ± 11,3 mmHg (n = 162). In der Gruppe 3 wurde präoperativ ein mPAP von 42,2 ± 9,6 mmHg (n = 127) ermittelt.
Die pulmonalarteriellen Druckverhältnisse verbesserten sich durch die PEA. Direkt postoperativ sank der mPAP in allen Gruppen. Von 28,3 ± 6,5 mmHg (n = 95) um 13,9 mmHg (33 %, p < 0,0001) in Gruppe 1. In Gruppe 2 wurde der mPAP reduziert auf 28,8 ± 6,8 mmHg (n = 149) um 12,4 mmHg (30 %, p < 0,0001). In Gruppe 3 wurde er auf 32,3 ± 7,9 mmHg (n = 127) um 9,9 mmHg (23 %, p < 0,0001) gesenkt.
Im weiteren postoperativen Verlauf zeichnete sich ein weiterer Rückgang (in der Abbildung 4-7 nicht dargestellt) ab. Dieser lief in Gruppe 1 auf 23,8 ± 6,2 mmHg (n = 93) um 18,4 mmHg (44 %) hinaus, in Gruppe 2 auf 25,1 ± 6,9 mmHg (n = 162), Rückgang um 16,1 mmHg (39 %), in Gruppe 3 sank der postoperative mPAP auf 26,7 ± 6,5 mmHg (n = 127) um 15,5 mmHg (37 %).

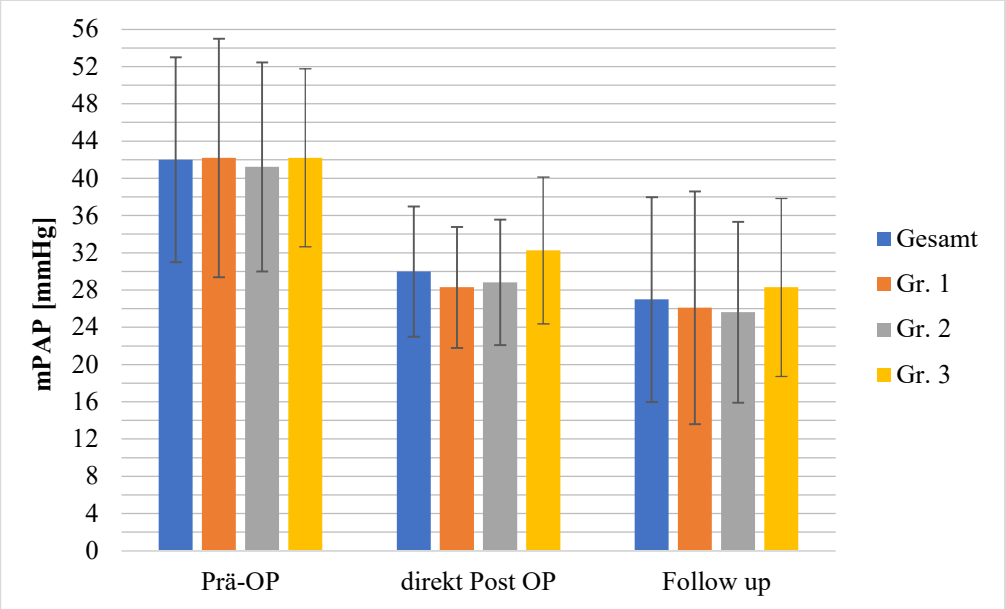


*Abbildung 4-7: Mittlerer pulmonalarterieller Druck in einzelnen Phasen Prä-Op = präoperativ, Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2 3*

Im Follow-up sank der mPAP in Gruppe 1auf 26,1 ± 12,6 mmHg (n = 53), entsprechend einem Rückgang um 16,1 mmHg (38 %, p < 0,0001). In Gruppe 2 ergab sich im

Follow-up ein mPAP von 25,6 ± 9,8 mmHg (n = 86), Reduktion um 15,6 mmHg (38 %, p < 0,0001). In Gruppe 3 wurde ein mPAP von 28,3 ± 9,6 mmHg (n = 54), Rückgang um 13,9 mmHg (33 %, p < 0,0001) gemessen.
In allen drei Gruppenkohorten zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich des präoperativen mPAP und des postoperativen mPAP (p < 0,0001) sowie im Vergleich präoperativer mPAP zum Follow-up (p < 0,0001).
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 (p > 0,9999) sowie zwischen Gruppe 1 und 3 (p = 0,0687) als auch zwischen Gruppe 2 und 3 (p = 0,1111) im Follow-up.

### 4.9.2 Cardiac Index (CI)

Der Verlauf der Werte für den CI des gesamten Patientenkollektivs und der Gruppenkohorten ist in Abbildung *4-8* dargestellt. Der präoperativ erhobene CI betrug 2,5 ± 0,9 l/min/$m^2$ (n = 84) bei Patienten aus der Gruppe 1. In der Gruppe 2 lag der CI präoperativ bei 2,5 ± 0,6 l/min/$m^2$ (n = 127). Bei den Patienten aus Gruppe 3 wurde ein CI von 2,3 ± 0,6 l/min/$m^2$ (n = 105) festgestellt. Der direkt postoperative CI lag bei 1,9 ± 0,6 l/min/$m^2$ (n = 94) in Gruppe 1, dies entspricht einer Verschlechterung von 0,6 l/min/$m^2$ (24 %). Der CI-Wert in Gruppe 2 zeigte mit 1,9 ± 0,6 l/min/$m^2$ (n = 145); ebenfalls eine Verschlechterung von 0,6 l/min/$m^2$ (24 %). In Gruppe 3 wurde ein CI von 1,7 ± 0,5 l/min/$m^2$ (n = 126) gemessen; dies entspricht einer Verschlechterung von 0,6 l/min/$m^2$ (26 %). Im weiteren postoperativen Verlauf zeigte sich hingegen eine geringfügige Verbesserung. Im Follow-up zeigte sich eine deutliche Verbesserung des CI im Vergleich zum präoperativen Wert. In Gruppe 1 wurde ein CI von 3,0 ± 1,0 l/min/$m^2$ (n = 48) gemessen; dies entspricht einer mittleren Verbesserung von 0,4 l/min/$m^2$ (16 %). In Gruppe 2 wurde ein CI von 2,6 ± 0,5 l/min/$m^2$ (n = 70) gemessen; dies entspricht einer mittleren Verbesserung von 0,1 l/min/$m^2$ (4 %). In Gruppe 3 wurde ein CI von 2,5 ± 0,4 l/min/$m^2$ (n = 48) gemessen; dies entspricht einer mittleren Verschlechterung von 0,2 l/min/$m^2$ (9%).
In der Gesamtkohorte zeigte sich signifikante Unterschied von präoperativ zum Follow-up (p=0,001) sowie in der Gruppe 1 von präoperativ zum Follow up (p =0052). Es bestand keinen signifikanten Unterschied von präoperativ zum Follow up in der Gruppe 2 (p = 0,1396) und in der Gruppe 3 (p = 0,4838).

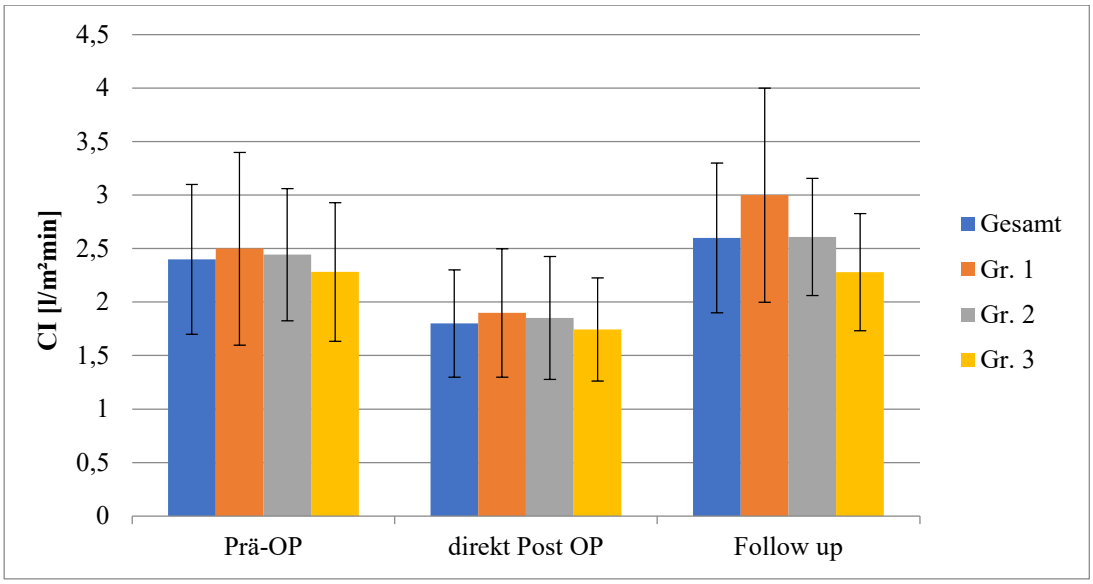


*Abbildung 4-8: Cardiac –Index, Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3*

### 4.9.3 Herz-Zeit-Volumen (HZV)

Tabelle *4-4* zeigt die entsprechende Werte des HZV. In der Gesamtkohorte zeigte sich signifikante Unterschied von präoperativ zum Follow-up (p=0,0003) sowie in der Gruppe 1 von präoperativ zum Follow up (p =0061). Es bestand keinen signifikanten Unterschied von präoperativ zum Follow up in der Gruppe 2 (p = 0,609) und in der Gruppe 3 (p = 0,9723).

*Tabelle 4-4: Herz-Zeit-Volumen*

| | **HZV [l/min]** | | |
|---|---|---|---|
| | **Prä-OP** | **direkt Post-OP** | **Follow-up** |
| **Gesamt** | 4,6 ± 1,4 (n = 376) | 3,6 ± 1,2 (n = 335) | 5 ± 1,4 (n = 193) |
| **Gr. 1** | 4,7 ± 1,4 (n = 92) | 3,8 ± 1,3 (n = 88) | 5,5 ± 1,8 (n = 54) |
| **Gr. 2** | 4,8 ± 1,4 (n = 159) | 3,6 ± 1,2 (n = 126) | 5,1 ± 1,2 (n = 86) |
| **Gr. 3** | 4,3 ± 1,3 (n = 125) | 3,3 ± 0,9 (n = 121) | 4,4 ± 0,9 (n = 53) |

### 4.9.4 Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

Das Verhältnis des PVR im gesamten Patientenkollektiv zu den Gruppenkohorten wird in Tabelle 4-5 dargestellt. Präoperativ betrug der PVR 629 ± 356 dyn·s·cm$^{-5}$ (n = 89) in Gruppe 1. In Gruppe 2 wurde ein präoperativer PVR von 604 ± 330 dyn·s·cm$^{-5}$ (n =

154) festgestellt. In Gruppe 3 lag der präoperative PVR bei 662 ± 332 dyn·s·cm$^{-5}$ (n = 123). In allen drei Gruppenkohorten zeigten sich hochsignifikante Unterschiede im Vergleich des präoperativen PVR mit dem postoperativen PVR (p < 0,0001) sowie im Vergleich des präoperativen PVR mit dem Follow-up (p < 0,0001).

*Tabelle 4-5: Pulmonaler Widerstand in den einzelnen Phasen*

| | **PVR [dyn*sec*cm$^5$]** | | |
|---|---|---|---|
| | **Prä-OP** | **direkt Post-OP** | **Follow-up** |
| **Gesamt** | 630 ± 356 (n = 366) | 498 ± 263 (n = 377) | 275 ± 183 (n = 190) |
| **Gr. 1** | 629 ± 356 (n = 89) | 416 ± 216 (n = 92) | 253 ± 182 (n = 52) |
| **Gr. 2** | 604 ± 330 (n = 154) | 462 ±228 (n = 159) | 257 ± 151 (n = 85) |
| **Gr. 3** | 662 ± 332 (n = 123) | 603 ± 299 (n = 126) | 323 ± 216 (n = 53) |

## 4.10 Echokardiographische Parameter

Die Herzfunktion der Patienten wurde präoperativ und im Follow-up transthorakal echokardiographisch untersucht. Ein besonderes Augenmerk galt dabei dem RVSD sowie der rechten Vorhoffläche (RA).

Es zeigte sich eine deutliche Abnahme des RVSD von präoperativ 66 ± 27 mmHg (n = 74) gegenüber 37 ± 15 mmHg (n = 40) beim Follow-up in Gruppe 1. Dies entspricht einer Verbesserung von 29 mmHg (44 %; p < 0,0001). In Gruppe 2 zeigte sich eine Drucksenkung von präoperativ 66 ± 22 mmHg (n = 133) gegenüber 36 ± 16 mmHg (n = 68) beim Follow-up. Dies entspricht einer Drucksenkung von 30 mmHg (45 %; p < 0,0001). In Gruppe 3 zeigte sich eine Senkung des RVSD von präoperativ 74 ± 23 mmHg (n = 108) auf 39 ± 14 mmHg (n = 39) beim Follow-up. Dies entspricht einer Verbesserung von 35 mmHg (47 %; p < 0,0001), siehe Abbildung *4-9*.

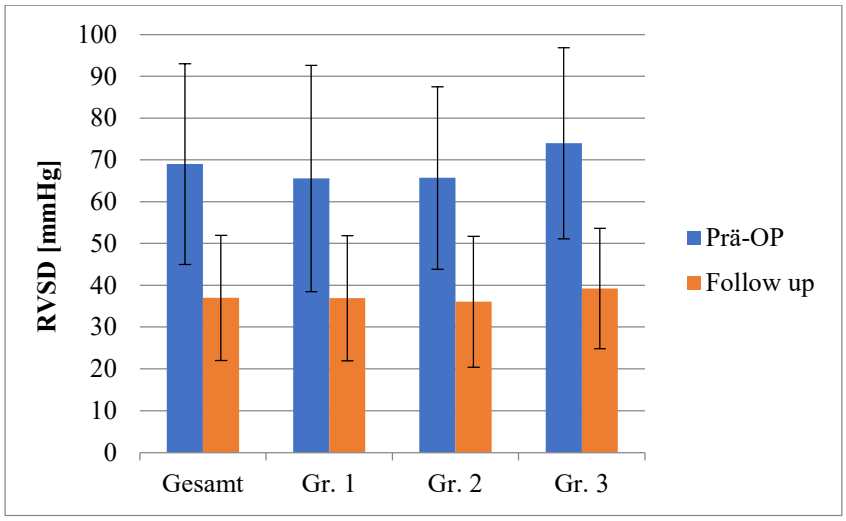


*Abbildung 4-9: Abnahme des rechtsventrikulären systolischen Drucks (RVSD) präoperativ und Follow up*

In Abbildung 4-10 wird eine deutliche Abnahme der RA-Fläche von präoperativ 22 ± 10 $cm^2$ (n = 93) gegenüber 19 ± 7 $cm^2$ (n = 55) beim Follow-up in Gruppe 1 gezeigt; dies entspricht einer Verbesserung von 3 $cm^2$ (14 %). In Gruppe 2 zeigte sich eine Verkleinerung der Fläche von präoperativ 24 ± 10 $cm^2$ (n = 155) auf 20 ± 6 $cm^2$ (n = 89) im Follow-up; dies entspricht einer Verkleinerung von 4 $cm^2$ (17 %). In Gruppe 3 zeigte sich eine Abnahme der RA-Fläche von präoperativ 27 ± 10 $cm^2$ (n = 123) auf 21 ± 7 mmHg (n = 55) beim Follow-up; dies entspricht einer Flächenverkleinerung um 6 $cm^2$ (22 %).

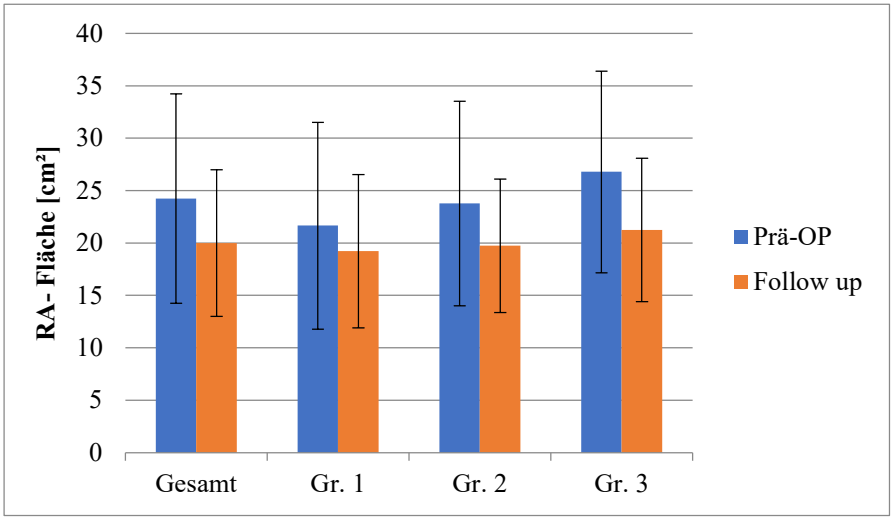


*Abbildung 4-10: Verkleinerung der rechten Vorhoffläche (RA) präoperativ zum Follow-up*

## 4.11 Intraoperative Daten

Die intraoperativen Ergebnisse sind in Tabelle 4-6 aufgelistet. Werte wie Operationsdauer (OP-Dauer), Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) bzw. Herz-Lungen-Maschine (HLM), die Aortenklemmzeit sowie die Kreislaufstillstandszeit sind in den einzelnen Gruppenkohorten nahezu identisch.

*Tabelle 4-6: Intraoperative Parameter*

| | **OP-Dauer [min]** | **EKZ / HLM [min]** | **Aorten-klemmzeit [min]** | **Kreislaufstill-standszeit [min]** |
|---|---|---|---|---|
| **Gesamt** | 411 ± 63 | 273 ± 47 | 97 ± 23 | 32 ± 8 |
| **Gr. 1** | 407 ± 69 | 272 ± 45 | 96 ± 24 | 32 ± 8 |
| **Gr. 2** | 407 ± 57 | 272 ± 44 | 98 ± 23 | 32 ± 8 |
| **Gr. 3** | 420 ± 64 | 276 ± 50 | 97 ± 23 | 31 ± 8 |

### 4.11.1 Zusatz-Operationen

Zu den Zusatz-Operationen gehörten Koronararterielle-Bypass-Operationen (CABG), Mitralklappenersatz/-rekonstruktion (MKE/MKR), Aortenklappenersatz (AKE), persistierendes Foramen ovale (PFO)-Verschluss, Vorhofseptumdefekt (ASD)-Verschluss, Explantation von Herzschrittmacher oder Port-System, Atriotomie und Thrombusentfernung sowie BPA. In Gruppe 1 wurde bei 5 % eine Zusatz-Operation durchgeführt. In Gruppe 2 und 3 erfolgten bei 11 bzw. 12 % Zusatz-Operationen.

## 4.12 Intubationszeit

In Tabelle 4-7 ist die statistische Auswertung der Intubationszeit dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Intubationszeit zwischen Gruppe 1 und 2 ($p = 0{,}6900$) jedoch signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 ($p < 0{,}0001$) sowie Gruppe 2 und 3 ($p < 0{,}0001$).

*Tabelle 4-7 Intubationszeit in [h]*

| | Gesamt (n = 386) | Gr. 1 (n = 95) | Gr. 2 (n = 163) | Gr. 3 (n = 128) |
|---|---|---|---|---|
| **Minimum** | 17 | 17 | 17 | 17 |
| **25% Percentile** | 22 | 21 | 22 | 24 |
| **Median** | 25 | 23 | 24 | 27 |
| **75% Percentile** | 30 | 26 | 28 | 37 |
| **Maximum** | 576 | 178 | 424 | 576 |

## 4.13 Postoperative Komplikationen

PEA-typische Komplikationen sind in Tabelle *4-8* aufgeführt. Eine Herzrhythmusstörung entwickelten 57 % der Patienten der Gruppe 3. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 (p = 0,0001) sowie Gruppe 1 und 2 (p = 0,005) festgestellt. Eine Perikarderguss sind gleichmäßig in den Gruppen verteilt, kommen jedoch mit 7 % am wenigsten in Gruppe 2 vor. Infektionen wie Pneumonien sowie Wundheilungsstörungen wurden in etwa gleicher Verteilung in den einzelnen Gruppenkohorten festgestellt, jedoch mit 16 % führend in der Gruppe 3. Delir wurde bei 33 % der Patienten in Gruppe 3 festgestellt. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3 (p = 0,002) sowie den Gruppen 2 und 3 (p = 0,0007).

*Tabelle 4-8: Postoperative Komplikationen*

| | Gesamt ( n = 386) | Gr. 1 (n = 95) | Gr. 2 (n = 163) | Gr. 3 (n = 128) |
|---|---|---|---|---|
| **Herzrhythmusstörungen** | 148 (38 %) | 14 (15 %) | 61 (37 %) | 73 (57 %) |
| **Perikarderguss** | 38 (10 %) | 11 (12 %) | 11 (7 %) | 16 (13 %) |
| **Pneumothorax** | 18 (5 %) | 4 (4 %) | 9 (6 %) | 5 (4 %) |
| **Pneumonie** | 44 (11 %) | 9 (9 %) | 14 (9 %) | 21 (16 %) |
| **Wundheilungsstörung** | 13 (3 %) | 3 (3 %) | 4 (2 %) | 6 (5 %) |
| **Delir** | 56 (15 %) | 2 (2 %) | 12 (7 %) | 42 (33 %) |

### 4.13.1 Schwergradige Komplikationen

In diesem Unterkapitel werden schwergradige Komplikationen im gesamten Patientenkollektiv im Verhältnis zu den Gruppenkohorten untersucht, siehe Tabelle 4-9. Zu den meisten ECMO-Einsätzen kam es mit 8 % in Gruppe 2. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Akutes Nierenversagen mit CVVH-Einsatz wurde am häufigsten mit 11 % der Patienten in Gruppe 3 durchgeführt. Hier bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei 9 % der Patienten in Gruppe 3 kam es im postoperativen Verlauf zu einer respiratorischen Insuffizienz mit Langzeitbeatmung und Tracheotomie. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 ($p = 0{,}8489$) sowie Gruppen 2 und 3 ($p = 0{,}2253$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 ($p = 0{,}0473$). Apoplex wurden in etwa mit gleicher Verteilung in den einzelnen Gruppenkohorten festgestellt.

*Tabelle 4-9: Schwergradige Komplikationen*

| | **Gesamt (n = 386)** | **Gr. 1 (n = 95)** | **Gr. 2 (n = 163)** | **Gr. 3 (n = 128)** |
|---|---|---|---|---|
| **Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)** | 17 (4 %) | 1 (1 %) | 13 (8 %) | 3 (2 %) |
| **kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)** | 20 (5 %) | 2 (2 %) | 4 (2 %) | 14 (11 %) |
| **Tracheotomie** | 21 (5 %) | 1 (1 %) | 9 (6 %) | 11 (9 %) |
| **Apoplexie** | 7 (2 %) | 1 (1 %) | 4 (2 %) | 2 (2 %) |

## 4.14 Perioperative Letalität und mittelfristiges Überleben

Im perioperativen Verlauf verstarben 7 Patienten (2 %) des gesamten Patientenkollektivs. In Gruppe 1 verstarb keiner der Patienten im perioperativen Verlauf. In Gruppe 2 verstarben 4 Patienten (2 %) und in Gruppe 3 verstarben 3 Patienten (2 %), siehe Abbildung *4-11*.

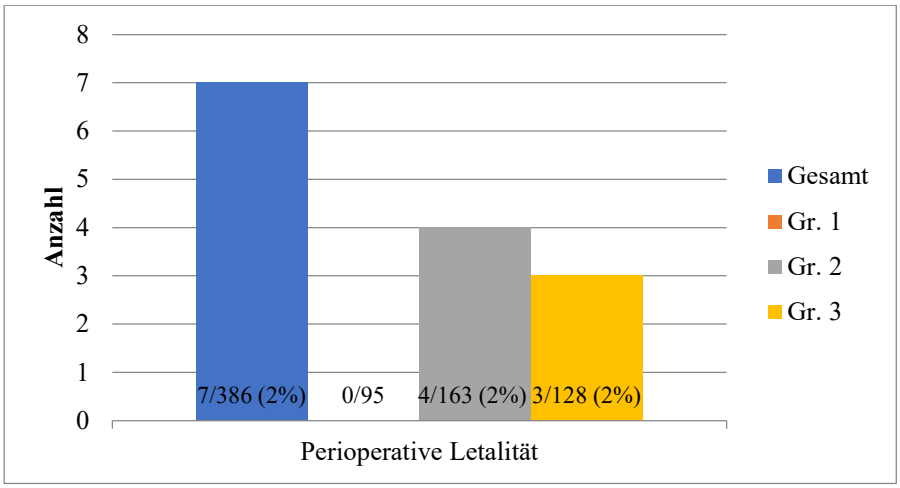


*Abbildung 4-11: Perioperative Letalität, Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3*

Nachfolgend wurden 379 Patienten im Follow-up untersucht, entsprechend ergeben sich 98% des gesamten Patientenkollektivs. Bei 8 Patienten (2 %) konnten keine Follow-up-Daten erhoben werden. Somit wurden von 371 Patienten die Überlebensdaten berechnet. 17 Patienten (4,6 %) sind in der Beobachtungszeit verstorben. Von diesen verstarb 1 Patient (0,3 %) in Gruppe 1, in Gruppe 2 verstarben 2 Patienten (0,5 %). 14 Patienten sind in Gruppe 3 verstorben, das entspricht 3,8 %. Somit lag die Überlebensrate der gesamten Studienpopulation innerhalb des Beobachtungintervalls bei 95 %.

Die Unterschiede bezüglich des Mortalitätsrisikos zwischen den verschiedenen Gruppenkohorten waren signifikant im Log-rank Test (p = 0,0001). Die Mortalität ist in der Kaplan-Meier-Kurve, Abbildung *4-12*, dargestellt.

Die Verteilung der Todesursachen innerhalb der Studienpopulation wurde ebenfalls untersucht. Bei 24 der verstorbenen Patienten konnte die Todesursache ermittelt werden. Die häufigste Todesursache war Rechtsherzdekompensation, gefolgt von respiratorischer Insuffizienz oder endobronchialen Blutungen, globalem Herzversagen und Multiorganversagen. Eine weitere Ursache war eine maligne Erkrankung.

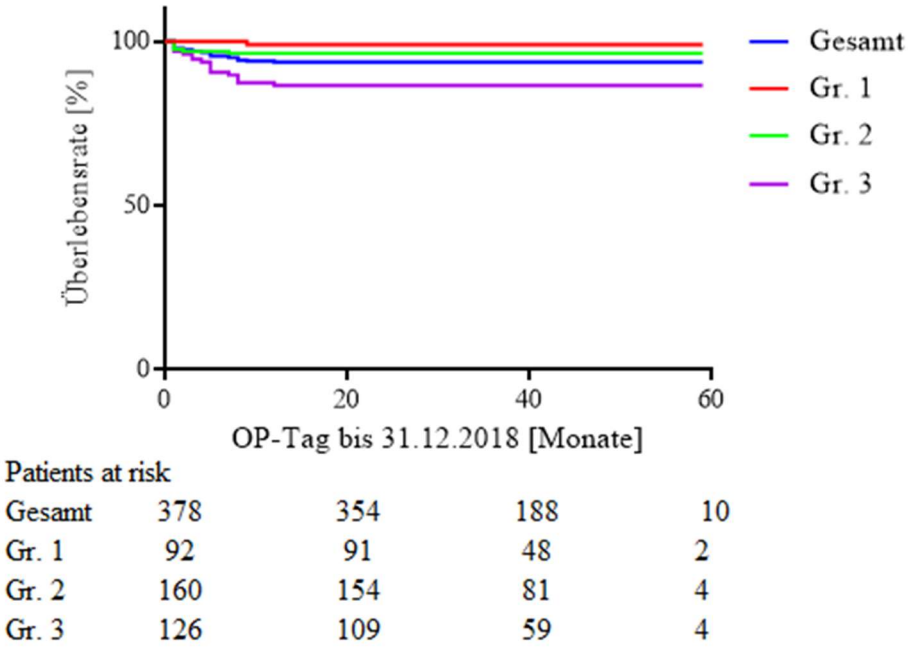


*Abbildung 4-12: Kaplan-Meyer-Kurve*

## 4.15 Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt

In Tabelle 4-10 wird die statistische Auswertung der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen dargestellt.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 ($p = 0{,}2755$) festgestellt werden, jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 ($p < 0{,}0001$) und zwischen Gruppen 2 und 3 ($p = 0{,}0003$).

*Tabelle 4-10 Intensivstationsaufenthalt in [Tag]*

| | **Gesamt (n = 386)** | **Gr.1 (n = 95)** | **Gr.2 (n = 163)** | **Gr.3 (n = 128)** |
|---|---|---|---|---|
| **Minimum** | 1 | 1 | 1 | 1 |
| **25% Percentile** | 2 | 2 | 2 | 2 |
| **Median** | 2 | 2 | 2 | 3 |
| **75% Percentile** | 3 | 2 | 3 | 4 |
| **Maximum** | 37 | 15 | 26 | 37 |

Der Krankenhausaufenthalt (präoperativer Aufnahmetag bis Entlassungstag) wurde ebenfalls ausgewertet und ist in Tabelle 4-11 dargestellt. Es konnte

Krankenhausaufenthaltet keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 (p = 0,1022) festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Gruppen 1 und 3 (p< 0,0001) sowie zwischen den Gruppen 2 und 3 (p< 0,0002).

*Tabelle 4-11 Krankenhausaufenthalt [Tag]*

| | **Gesamt (n = 386)** | **Gr.1 (n = 95)** | **Gr.2 (n = 163)** | **Gr.3 (n = 128)** |
|---|---|---|---|---|
| **Minimum** | 5 | 10 | 10 | 5 |
| **25% Percentile** | 12 | 12 | 12 | 14 |
| **Median** | 14 | 13 | 14 | 15,5 |
| **75% Percentile** | 17 | 15 | 17 | 19 |
| **Maximum** | 77 | 31 | 42 | 77 |

# 5 Diskussion

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie ist ein Krankheitsbild, das häufig nicht erkannt wird und unbehandelt eine schlechte Prognose aufweist. In der vorliegenden Arbeit wurden in einem großen Patientenkollektiv (n = 386) die Parameter analysiert. In dieser Studie wird der Frage nachgegangen, ob die Resultate und Risiken bei dieser Patientenpopulation vergleichbar mit denen jüngerer Patienten sind. Wie die vorliegende Studie zeigt, weichen die WHO-Funktionsklassen bei Patienten über 70 Jahre nur wenig nach oben ab. Die Überlebensrate nach 1, 2 und 4 Jahren zeigt bei allen Altersgruppen der Patienten vergleichbar gute Ergebnisse.
Mit zunehmender Erfahrung bzgl. der chirurgischen Therapie der CTEPH konnten die Frühergebnisse der PEA im Hinblick auf Letalität und Hämodynamik in spezialisierten Zentren in den letzten 30 Jahren sehr deutlich verbessert werden. Umso wichtiger sind nunmehr die langfristigen und den individuellen Erwartungen der Patienten entsprechende Therapieeffekte. Dazu zählen Langzeitüberleben, bleibende Verbesserung von Lebensqualität und körperlicher Belastbarkeit, Erhalt der neurokognitiven Funktion trotz hypothermen Kreislaufstillstands und die fehlende Notwendigkeit von PH-spezifischer Medikation und Sauerstofftherapie.

## 5.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer CTEPH

Pengo et al. (2004) zeigten prospektiv den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Risiko, nach einem thromboembolischen Ereignis eine CTEPH zu entwickeln. Analysiert wurden Alter, Geschlecht, die initiale Behandlung, der Schweregrad der Lungenembolie und gleichzeitige TVT [29]. Bei Guerin et al. wiesen Patienten, die im Verlauf eine CTEPH entwickelten, zum Zeitpunkt der akuten Lungenembolie ein höheres Alter, häufiger vorhergehende venöse thromboembolische Ereignisse und einen höheren pulmonalarteriellen Druck echokardiographisch auf [37], [90]. Ursächlich für akute thromboembolische Erkrankungen sind unter anderem angeborene und erworbene Störungen [104]. Entgegen der akuten Lungenembolie hat die CTEPH ein verändertes Risikoprofil. Auger et al. [5] zeigen eine hohe Inzidenz von Lupusantikoagulanz (10,6 % der CTEPH-Patienten) mit begleitender Heparin-induzierter Thrombopenie (56,5 % der Patienten mit Lupusantikoagulanz). Wolf et al. (2000) fanden bei 10-20 % der

Patienten mit CTEPH ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. [123] Im Gegensatz zur akuten Lungenembolie wurde keine Häufung von Antithrombin, Protein C- und S-Mangel oder einer APC-Resistenz festgestellt. So finden sich in der Literatur echokardiographische Parameter als mögliche Vorhersageparameter für die Entstehung einer CTEPH. Bonderman et al. [9], [10] konnten zeigen, dass sowohl infizierte Schrittmacher, eine Splenektomie, rezidivierende venöse Thromboembolien, Antiphospholipid-Antikörper sowie Schilddrüsen-Operationen und maligne Komorbidität mit einer CTEPH-Erkrankung assoziiert waren.

In unserem Kollektiv weist Gruppe 1 eine relative hohe Quote von Thrombophilie > 50 % auf, gefolgt von einem Antiphospholipid-Syndrom bei 24 % der Patienten. Bei 46 % der Patienten in Gruppe 1, bei 38 % der Patienten in Gruppe 2 und 51 % der Patienten in Gruppe 3 wurden in der Vorgeschichte akute Lungenembolien festgestellt. Anamnestisch gaben 57 % der Patienten in Gruppe 1, 74 % Patienten in Gruppe 2 und 73 % Patienten in Gruppe 3 eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) an.

Die Thrombophilie-Diagnostik, insbesondere das Screening für Antiphospholipid-Antikörper, ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik der CTEPH, da es das Therapieregime beeinflusst [102]. Der hieraus errechnete „CTEPH-Prädiktions-Score“ könnte in Zukunft als Screening für Risikopatienten verwendet werden [55].

## 5.2 Einfluss des Patientenalters auf die PEA

Hauptziel der PEA ist die Desobliteration der Pulmonalisstrombahn mit dem Ziel, den pulmonalen Widerstand und damit den pulmonalen Druck – wenn möglich – auf normale Werte zu reduzieren.

In einem europäischen CTEPH-Register wurden 679 inzidente CTEPH-Patienten aufgenommen: Die 3-J.-Überlebensrate der 404 operierten Patienten betrug 89 % und war damit signifikant höher als die der 275 nicht operierten Patienten (70 %, $p < 0{,}0001$) [107], [108], [109]. Ähnliche Langzeitüberlebensraten wurden bereits von der San Diego-Gruppe publiziert [4]. In einer weiteren, in der Abteilung für Lungengefäßerkrankung des Royal Hallamshire Hospital (Sheffield, UK) zwischen 2001 und 2014 durchgeführten Studie, wurden bei CTEPH-Patienten prospektiv im Rahmen des Sheffield ASPIRE-Registers Daten erhoben. Von 550 CTEPH-Patienten (mittleres ± SD-Alter 63 ± 15 Jahre, Follow-up 4 ± 3 Jahre) wurden 49 % einer PEA unterzogen, bei 32 % erfolgte auf Patientenwunsch trotz operablem Befund keine

Operation und 19 % waren funktionell inoperabel. Das 5-Jahres-Überleben der PEA-operierten Patienten war mit 83 % signifikant besser, sowohl bei den Patienten, die sich auf eigenen Wunsch keiner Operation unterzogen (53 %) als auch im Gegensatz zu den Patienten, die aufgrund der Komorbiditäten inoperabel waren (59 %) ($p < 0,001$) [97].
Im Hinblick auf die sehr günstigen Langzeitergebnisse wird die PEA als Standardverfahren für alle operablen Patienten empfohlen. Die Basisdaten dieser Arbeit sind bezogen auf das Alter sehr gut mit anderen Studien vergleichbar [7], [70]. Das mittlere Alter von 64,7 Jahren entsprach in etwa der Altersgruppe in den genannten Arbeiten [90], [37]. Die präoperativen Ausgangswerte unserer Daten wurden verglichen mit denen von anderen Zentren. Allerdings gibt es nur wenige Literaturdaten über die Ergebnisse der PEA bei älteren Menschen. Eine PEA-Operation bei Patienten ≥ 70 Jahren ist sicher und birgt ein vergleichbares Risiko für eine frühe Mortalität wie bei jüngeren Patienten [7].
In der vorliegenden Arbeit wird eine Kohorte von 386 Patienten erfasst. Diese große Patientenzahl ermöglicht eine Unterteilung in verschiedene Altersstufen. Mit der Studie konnte die erste Frage beantwortet werden, die PEA stellt auch bei älteren Patienten, trotz der etwas höheren perioperativen Mortalität, eine sichere und erfolgreiche Therapie der CTEPH dar.

## 5.3 Geschlechterverteilung für eine PEA

CTEPH kommt in jedem Lebensalter sowohl beim männlichem als auch beim weiblichen Geschlecht vor. Die Geschlechterverteilung mit einer geringen Mehrheit von 55% Männern zeigte sich ausgewogener als bei *Pengo et al.* [90] mit 57,8 % Frauen, bei *Guerin et al.* [37] mit 59,0 % Frauen oder bei *Kim et al.* [54] mit über 78 % Frauen.
Bei dieser Studie betrug in der gesamten CTEPH-Patientenkohorte von 386 Patienten der Männeranteil 54,7 % und der Frauenanteil 45,3 %.

## 5.4 Einfluss des Body Mass Index auf Risiko und Outcome für PEA

Bei allgemein- und kardiochirurgischen Eingriffen weisen adipöse Patienten ein erhöhtes Komplikationsrisiko auf. In Bezug auf die PEA wurde keine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit höherem BMI beschrieben [115]. Unsere Datenanalysen von den intra- und postoperativen Komplikationen wurden über einen Zeitraum bis zum

Entlassungstag nach der OP erfasst. Die Patienten wurden in BMI-Gruppen eingeteilt (siehe 4.2). Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss des BMI auf postoperative Komplikationen beurteilt. Die univariate logistische Regressions-analyse zeigte keine signifikanten Assoziationen der BMI-Gruppen in Bezug auf das Auftreten von Tod ($p = 0.223$ über alle Gruppen), Reperfusionsödem ($p = 0.613$ über alle Gruppen), Pneumonien ($p = 0.963$ über alle Gruppen), Wundheilungsstörungen ($p = 0.199$ über alle Gruppen) und Vorhofflimmern ($p = 0.144$ über alle Gruppen).
Diese Ergebnisse unterstützen die bekannten Daten, dass ein erhöhter BMI keine Kontraindikation für die chirurgische Behandlung der CTEPH darstellt.

## 5.5 Entwicklung der hämodynamischen Parameter

Ein erhöhter PVR, ein erhöhter pulmonalarterieller Druck (PAP) sowie ein reduziertes Herzzeitvolumen gehen mit einer schlechten Prognose einher [19]. Einen deutlichen Einfluss haben der prä- und der direkt postoperative PVR. Jamieson et al. fanden eine Letalität von 1,3 % bei Patienten mit einem präoperativen PVR über 1000 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$. In der gleichen Arbeit wurde gezeigt, dass die Sterblichkeit bei postoperativ auf unter 500 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ gesenktem PVR bei 0,9 % lag. Lag der postoperative PVR über 500 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$, lag die Sterblichkeit bei 30,6 % [47]. Nach Dartevelle et al. besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Patienten mit präoperativen PVR-Werten > 1200 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ und gleichzeitigem Vorliegen von distalen Gefäßobstruktionen. In dieser Konstellation stieg die Letalitätsrate um das Fünffache gegenüber den präoperativen PVR-Werten < 900 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ (20 % vs. 4%) [20]. Kunihara beschrieb eine Letalität von 5,9 % bei postoperativem PVR unter 400 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ vs. 32,1 % bei post-OP PVR über 400 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ [63]. Als weiteren Risikofaktor für eine unzureichende hämodynamische Verbesserung durch die Operation beschrieben sowohl Tscholl et al. [116] als auch Kunihara et al. [63] das weibliche Geschlecht.
Die Auswertungen unserer mPAP-Daten (41,8 ± 11,1 mmHg; n = 382) sowie der PVR-Werte (6230 ± 356 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$; n = 366) entsprachen in etwa denen anderer Zentren, Kunihara et al. 2011 (mPAP: 47 ± 11 mmHg) [63], Madani et al. 2012 (mPAP: 46 ± 11 mmHg) [70], Piovella et al. 2006 (mPAP: 48 ± 12 mmHg) [94] und Thomson et al. (49 ± 12 mmHg) [114].
Mit dieser Studie konnte die postoperative Entwicklung sowie der Langzeitverlauf der hämodynamischen Parameter (mPAP, HZV, PVR) nach einer PEA verdeutlicht werden.

In Abbildung *4-7* wird der mPAP gezeigt. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung des mPAP im gesamten Patientenkollektiv. Bei unseren Patienten kam es zu einer signifikanten Reduzierung des mPAP von präoperativ auf direkt postoperativ ($p < 0,0001$). Postoperativ war der mPAP bei unserem Patientenkollektiv auf annähernd normale Werte reduziert. Im weiteren Verlauf sowie im Follow-up zeigten sich ein weiterer Abfall des mPAP und damit eine dauerhafte Senkung auf annähernde Normalwerte. Das Verhältnis des PVR in dem gesamten Patientenkollektiv zu den Gruppenkohorten wird in Tabelle 4-5 dargestellt. In allen drei Gruppenkohorten zeigten sich hochsignifikante Unterschiede im Vergleich des präoperativen PVR zum postoperativen PVR ($p < 0,0001$) sowie im Vergleich des präoperativen PVR zum Follow-up ($p < 0,0001$).

## 5.6 Letalität

Für eine optimale Versorgung und die Generierung exzellenter Ergebnisse wird angenommen, dass ein PEA-Zentrum pro 50 Mio. Einwohner benötigt wird, wobei etwa 50-100 PEA-Eingriffe pro Jahr erfolgen sollten [51]. Die Entscheidung über die Therapie von Patienten mit CTEPH sollte in einem Expertenzentrum auf der Basis einer interdisziplinären Diskussion mit einem erfahrenen PEA-Chirurgen getroffen werden. Ein PEA-Chirurg benötigt Erfahrung im Management von Patienten mit PH, technisch-operative Expertise und Expertise in der präoperativen Evaluation sowie in der postoperativen Betreuung auf der Intensivstation. Die Kerckhoff-Klinik behandelt pro Jahr etwa 250-300 CTEPH Patienten und führt dabei etwa 150 PEA durch.

Die Letalitätszahlen schwanken je nach Erfahrung und Zentrum zwischen 2,7 und 25 % [27], [47]. Die zentrale Form der CTEPH hat aufgrund der chirurgischen Interventionsmöglichkeit mittels PEA von allen Formen von PH die beste Prognose. Gan et al. untersuchten 2009 in ihrer Studie operierte vs. konservativ therapierte Patienten. Für den proximalen Typ der CTEPH liegen die Überlebensraten nach 10 und 15 Jahren von operierten vs. konservativ behandelten Patienten bei 94,6 ± 2,38 % und 90,96 ± 4,24 % vs. 81,4 ± 7,14 % und 56,43 ± 14,7 % [32].

Im perioperativen Verlauf verstarben in unserer Klinik 7 Patienten (2%) des gesamten Patientenkollektivs (siehe 4.14). 17 Patienten (4,6 %) sind in der Beobachtungszeit verstorben: 1 Patient (0,3 %) in Gruppe 1; 2 Patienten (0,5 %) in Gruppe 2; 14 Patienten (3,8 %) in Gruppe 3. Somit lag die Überlebensrate der gesamten Studienpopulation

innerhalb des Beobachtungintervalls bei 95 %. Die Mortalität ist in der Kaplan-Meier-Kurve, Abbildung *4-12*, dargestellt.
In erfahrenen CTEPH-Zentren bewegt sich die perioperative Mortalität heute bei 2 %, in weniger erfahrenen Zentren liegt sie bei über 10 % [100], [73], [74].
Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse bleibt die PEA der Goldstandard in der Behandlung der CTEPH, auch für ältere Patienten. Der Eingriff sollte ausschließlich spezialisierten Zentren und erfahrenen Operateuren vorbehalten sein.

## 5.7 Körperliche Belastbarkeit

Neben einer Verbesserung der Prognose ist die langfristige Verbesserung der Lebensqualität ein Hauptziel der PEA. Eine randomisierte Studie zum Vergleich zwischen antegrader Hirnperfusion und hypothermem Kreislaufstillstand bei 74 PEA-Patienten zeigte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der neurokognitiven Funktionen 3 und 12 Monate nach einer PEA in beiden Gruppen [118]. In einer retrospektiven Analyse von 308 Patienten nach einer PEA wurde nahezu eine Lebensqualität auf dem Niveau der Normalbevölkerung erreicht [4]. Die WHO-Funktionsklasse als Parameter der körperlichen Belastbarkeit verbesserte sich bei den 404 operierten Patienten im europäischen CTEPH-Register nach einem Jahr ebenfalls signifikant [72], [73].
Durch eine Steigerung der Gasaustauschfähigkeit der Lunge sowie einer Verbesserung der Hämodynamik macht sich klinisch entsprechend einer deutlichen Steigerung der Belastbarkeit bemerkbar. Die Belastbarkeit der Patienten lässt sich über die WHO-Funktionsklasse, die 6-Minuten-Gehstrecke und den CAMPHOR-Fragebogen objektivieren. Im klinischen Alltag ist die Einteilung der Leistungsfähigkeit von kardiopulmonalen Patienten in WHO-Funktionsklassen geläufig. Diese Einteilung ist jedoch nicht objektiv, da die Einteilung von subjektiven Angaben des Patienten und von der individuellen Einschätzung des Untersuchers abhängt.
In diesem Abschnitt sollte daher überprüft werden, inwiefern Zusammenhänge zwischen den WHO-Funktionsklassen und anderen funktionellen Parametern bestehen. Zudem sollten auch invasive mit nicht-invasiven Methoden verglichen werden.

### 5.7.1 Korrelation zwischen WHO-Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehstrecke und CAMPHOR- Fragebogen

Van der Plas et al. [117], Perrot et al. [93] und Song et al. [36] haben eine postoperative Zunahme der Gehstrecke um 19 – 45 % beschrieben. Durch Senkung des PVR kommt es noch bis zu drei Jahre nach einer PEA zu Steigerungen der 6-Minuten-Gehstrecke [17].

In der vorliegenden Arbeit konnten wir die Ergebnisse der o. g. Studien bestätigen. Es konnten unterschiedliche 6-Minuten-Gehstrecken in den verschiedenen WHO-FC festgestellt werden. Die zurückgelegte Distanz nahm mit niedrigerer WHO-FC zu. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 ($p = 0{,}0062$) und den Gruppen 2 und 3 ($p = 0{,}0064$). Die Scores des CAMPHOR-Fragebogens korrelierten mit den objektiven Meßergebnissen und wiesen eine deutliche Verbesserung in den Teilkategorien Symptome, Aktivität sowie Lebensqualität im gesamten Patientenkollektiv auf (siehe 4.6).

### 5.7.2 Korrelation zwischen 6-Minuten-Gehstrecke und hämodynamischen Parametern

Miyamoto et al. stellten bei ihrem Kollektiv neben der Korrelation der Gehstrecke mit dem Herzzeitvolumen auch einen Zusammenhang mit dem pulmonalvaskulären Widerstand dar [77].

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der 6-Minuten-Gehstrecke und den hämodynamischen Parametern aufgearbeitet und es zeigte sich, dass nur das Herzzeitvolumen schwach mit der 6-Minuten-Gehstrecke korrelierte ($r= 0{,}132$, 95 % confidence interval -0,0206-0,2778). Die anderen erhobenen Parameter, einschließlich der pulmonalarteriellen Drucke und des PVR wiesen keine Zusammenhänge mit der 6-Minuten-Gehstrecke auf.

### 5.7.3 Korrelation invasiver Parameter vs. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist ein standardisiertes noninvasives Verfahren zur Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes und ist in der klinischen Routine das Verfahren der ersten Wahl. Arcasoy et al. [3] veröffentlichten 2003 eine Studie mit Patienten mit PH infolge fortgeschrittener Lungenerkrankungen. Der systolische pulmonalarterielle Druck in der Echokardiographie bzw. im Rechtsherzkatheter korrelierten dabei signifikant miteinander. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Fischer et al. [26], in

der bei 48 % der Fälle bei unterschiedlichen Formen der PH eine Über- bzw. Unterschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks mittels transthorakaler Echokardiographie nachgewiesen wurde.
Diese Diskrepanz der verschiedenen Methoden bestätigte sich auch in dieser Studie (r = 0,518, 95 % confidence interval 0,3776-0,6343).

## 5.8 Postoperativer Verlauf

Untersucht wurden die präoperativen oder intraoperativen Parameter, die das Auftreten von postoperativen Komplikationen wahrscheinlicher machen. Außerdem wurde überprüft, ob Prädiktoren für eine verlängerte Beatmungszeit, ein Reperfusionsödem, einer persistierenden pulmonalen Hypertonie, der Höhe des PVR sowie der Notwendigkeit der Einnahme von PH-Medikamenten vorliegen.

### 5.8.1 Korrelation zwischen Beatmungsdauer und Reperfusionsödem

In der Studie von Kunihara et al. aus dem Jahr 2011 sind ein hohes präoperatives, forciertes endexspiratorisches Volumen (FEV1) und ein hoher Herzindex (CI) ein positiver Prädiktor für eine Beatmungsdauer < 48 h [63]. Das Reperfusionsödem, als eine der gefürchteten Komplikationen, wird bei Gu Song et al. 2010 [36] und Li Y-d et al. 2013 [69] mit 23 % beschrieben. Bei Morsolini et al. 2012 [79] liegt das Reperfusionsödem bei 8,9 %.
Diese Daten sind diskrepant zu unseren Ergebnissen. Auch andere prä- und post-operative Parameter sind in unserem Patientenkollektiv keine Prädiktoren bzgl. einer verlängerten Beatmungszeit (r = 0,067, 95 % confidence interval -0,1136-0,242). Das Reperfusionsödem ist mit 7 % im Vergleich zu anderen Studien mit geringerer Häufigkeit aufgetreten. Zur Prophylaxe dieser Komplikation wurden standardmäßig verschiedene Vorsichtsmaßnahmen getroffen. So wurden die Patienten postoperativ für mindestens 12 Stunden mit erhöhtem PEEP nachbeatmet, was bei der Interpretation der Beatmungszeiten bedacht werden muss. Die Mediane Intubationszeit beim gesamten Patientenkollektiv lag bei 25 h (siehe 4.12). Zudem erfolgte stets eine intensivierte Negativbilanzierung der operierten Patienten in den ersten Tagen nach der PEA.

### 5.8.2 Postoperative Komplikationen

Komplikationen im Rahmen einer PEA werden in den spezialisierten PEA-Zentren mit unterschiedlicher Häufigkeit angegeben. Stein et al. veröffentlichten 2011 neurologische Komplikationen (18,4 %) bei den Zeiten tiefen hypothermen Kreislaufstillstands über 60 Minuten gegenüber 1,9 % bei < 20 Minuten [110]. Ein Delirium wurde in unserem Kollektiv bei 33 % der Patienten in der Gruppe 3 festgestellt (siehe 4.13). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Gruppen 1 und 3 (p = 0,002), und den Gruppen 2 und 3 (p = 0,0007). In anderen Studien mit PEA-Patienten finden sich hierzu keine Angaben. Wir konnten keine Faktoren ausfindig machen, die als Prädiktor hinweisgebend für das Auftreten dieser Komplikation sein könnten, insbesondere auch nicht die Länge der Stillstandszeiten. In der Tabelle 4-7 Intubationszeit in [h]

werden deutliche Unterschiede veranschaulicht. Wie bereits beschrieben wurde, lag die Mediane Intubationszeit beim gesamten Patientenkollektiv bei 25 h (n = 386). Die Intubationszeit in Gruppe 3 betrug Median 27 h (n = 128). Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Intubationszeit zwischen den Gruppenkohorten 1 und 3 (p < 0,0001) und den Gruppenkohorten 2 und 3 (p < 0,0001).

Die Infektionsrate im Rahmen von Wundheilungsstörungen mit konsekutiver Sternum-Dehiszenz werden bei Morsolinie et al. 2012 [79] mit 22,8 % am häufigsten beschrieben. Dagegen liegt die niedrigste Infektionsrate bei Thomson et al. 2008 [114] bei 0,7 %. Infektionen wie Pneumonien sowie Wundheilungsstörungen wurden in etwa gleicher Verteilung in den einzelnen Gruppenkohorten festgestellt, siehe Tabelle 4-1 Postoperative Komplikationen jedoch zeigte sich mit 16 % (21 Patienten) Pneumonie und 5 % (6 Patienten) Wundheilungsstörungen führend in der Gruppe 3.

Eine Perikardtamponade mit nachfolgender Re-Operation wird bei Mayer et al. 2011 [73] mit 8,3 % (n=404) angegeben. Nachblutungen bzw. reoperationsbedürftige Perikardtamponaden sind in unserer Studie gleichmäßig verteilt, sind jedoch mit 7 % am seltensten in der Gruppe 2 (siehe 4.13).

In der Tabelle 4-10 wird der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen dargestellt. Der Mediane Intensivstationsaufenthalt lag nach der PEA im gesamten Patientenkollektiv bei 2 Tagen (n = 386). In Gruppe 3 wurde ein Intensivstationsaufenthalt von 3 Tagen (n = 128) ermittelt.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 festgestellt werden (p = 0,2755), jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den

Gruppen 1 und 3 ($p < 0,0001$) sowie ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3 ($p = 0,0003$).

Der Krankenhausaufenthalt (präoperativer Aufnahmetag bis Entlassungstag) wurde in der Tabelle 4-11 dargestellt. Im gesamten Patientenkollektiv lag der Mediane Krankenhausaufenthalt bei 14 Tagen ($n = 386$). In Gruppe 3 lag er bei 16 Tagen ($n = 128$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 ($p = 0,1022$) festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Gruppen 1 und 3 ($p < 0,0001$) sowie zwischen den Gruppen 2 und 3 ($p = 0,0002$).

### 5.8.3 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) dient als Unterstützungselement bei massivem Reperfusionsödem und residueller PH [112]. Während ein schweres Reperfusionsödem mit einer veno-venösen ECMO überbrückt werden kann, kommt bei hämodynamischer Instabilität (v. a. bei schwerer residueller PH) sowie u. a. bei intraoperativer, endobronchialer Blutungskomplikation eine veno-arterielle ECMO zur Anwendung [8], [81], [38]. Für ein PEA-Zentrum stellt somit die ECMO-Therapie ein obligates Werkzeug im Hinblick auf die Beherrschung von lebensbedrohlichen Komplikationen dar [51], [38].

Bei unserem Patientenkollektiv wurde in 17 Fällen eine ECMO-Therapie indiziert. Die meisten ECMO-Einsätze wurden in Gruppe 2 mit 8 % durchgeführt. In diesem Kollektiv fanden sich keine Parameter, die mit dem Auftreten von Komplikationen in Zusammenhang gebracht werden können.

### 5.8.4 Persistierende pulmonale Hypertonie

In einer Studie von Shimura et al. [106] wurden Patienten behandelt, die eine rezidivierende oder persistierende PH nach PEA zeigten. Dies trifft auf circa 25 Prozent der Patienten nach dem Eingriff zu und liegt zum einen an einer inkompletten Endarteriektomie von betroffenen distalen Gefäßen, welche durch den Eingriff nicht erreicht werden können, sowie am Ausmaß der parallel vorhandenen Mikrovaskulopathie (Remodeling), deren postoperative Rückbildung noch nicht genau verstanden ist [82]. Die Gründe für eine fortbestehende PH nach erfolgreicher PEA sind jedoch letztlich unklar. Bei zunehmender chirurgischer Expertise wird die sekundäre Mikrovaskulopathie zum bestimmenden Faktor und hier hat die zusätzliche gezielte Therapie mit Riociguat ihre in Studien nachgewiesene Berechtigung. [23], [106].

Bis 2013 wurde lediglich eine prospektive, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie veröffentlicht, bei der Patienten mit inoperabler CTEPH über 16 Wochen mit dem dualen Endothelinantagonisten Bosentan behandelt wurden [46]. Ein signifikanter PVR-Abfall in der Bosentan-Gruppe konnte aufgezeigt werden, jedoch keine Änderungen in der 6-Minuten-Gehstrecke oder in der WHO-Funktionsklasse, welche die primären Endpunkte der Studie waren.

In der CHEST-1-Studie erhielten 261 Patienten mit inoperabler CTEPH bzw. mit persistierender oder residueller PH nach einer PEA entweder Riociguat oder ein Placebo über einen Zeitraum von 16 Wochen [34]. Über einen Zeitraum von acht Wochen wurde Riociguat auf eine Dosis von bis zu dreimal täglich 2,5 mg aufdosiert. Nach der Titrationsphase wurden die Patienten über weitere acht Wochen mit der zuletzt erreichten Dosis eingestellt, gefolgt von einer ´open-label-extension´-Phase (CHEST-2). Die CHEST-1-Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einer Verbesserung des 6-Minuten Gehtests um 46 Meter im Vergleich zur Placebogruppe. PVR, NTpro-BNP sowie die WHO-Funktionsklasse zeigten ebenfalls eine signifikante Besserung.

In unserem Patientenkollektiv wurden 81 Patienten (24 %) postoperativ mit Riociguat behandelt und 87 Patienten (40 %) hatten postoperativ einen mPAP über ≥ 25 mmHg und somit eine persistierende PH. Dabei ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe des präoperativen PVR sowie des mPAP und einer persistierenden PH nach PEA.

## 5.9 Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Die Daten unseres Patientenkollektivs sind gut mit anderen Studien vergleichbar. Die Kollektivgröße von Januar 2014 bis Dezember 2016 mit 386 Patienten ist vergleichbar mit den Publikationen von Bermann et al. 2012 aus Cambridge mit einer retrospektiven Analyse von Januar 2006 bis März 2011 mit 411 Patienten [7] und der von Madani et al. 2012 aus San Diego mit 1.500 retrospektiv analysierten Patienten zwischen März 1999 und Dezember 2010 [70].

Das Alter dieser Studie ist vergleichbar mit anderen Studien [7], [70]. Das mittlere Alter von 64,7 Jahren entsprach in etwa der Altersgruppe in den genannten Arbeiten [90], [37].

## 5.10 Limitationen

Diese Studie weist Limitationen auf, die für die Interpretation der Ergebnisse relevant sein können. So wurden nur Daten aus einem monozentrischen, aber nationalen und internationalen Referenzzentrum gesammelt und ausgewertet. Dieses wissenschaftliche Projekt entwickelte sich im Verlauf weiter und so wurden einige Aspekte wie beispielsweise die Daten zur CTEPH spezifische Medikation Riociguat erst im Verlauf bzw. retrospektiv erhoben. Eine erneute Auswertung der Patientendaten, die von Anfang an erhoben wurden, könnte hierzu noch belastbarere Ergebnisse liefern.

Es liegen keine einheitlichen Richtlinien für die Kontrolluntersuchungen nach einer durchgeführten PEA vor. Die Datenauswertung der außerhalb der Kerckhoff-Klinik nachbetreuten Patienten war dadurch erschwert, dass jede Klinik individuell nach eigenen Abläufen arbeitet.

Das Spektrum der Kontrolluntersuchungen erstreckt sich über klinische Parameter wie WHO-Funktionsklasse, CAMPHOR-Fragebogen und 6-MWD, postoperative LTOT, die Echokardiographie bzw. invasive Diagnostik wie den Rechtsherzkatheter.

Patienten, deren klinische Symptome (Dyspnoe) sich durch die PEA deutlich gebessert hatten bzw. eine Normalisierung ihrer Lebensqualität erfahren haben, zeigten eine verminderte Bereitschaft, an den Follow-up-Untersuchungen teilzunehmen. Dies stellt wahrscheinlich einen Bias für eher schlechtere als bessere Nachsorgeuntersuchungsergebnisse da.

Bereits 1999 zeigten Archibald et al. [4], dass die Bewertung der Patienten anhand ihrer Angaben und die darauf aufbauende Einteilung in die WHO-Funktionsklassen subjektiv und nicht eindeutig objektivierbar ist. So lassen sich auch persönliche Verdrängungsmechanismen der Patienten, jahreszeitliche Stimmungsschwankungen und damit einhergehende unterschiedliche Befindlichkeiten nicht ausschließen.

Die von unserem Zentrum empfohlene invasive Folgeuntersuchung mittels Rechtsherzkatheter ein Jahr nach der PEA wurde von einem Großteil der Patienten abgelehnt bzw. von den zuweisenden Kliniken nicht durchgeführt.

## 5.11 Schlussfolgerung

Die primär angestrebte Therapieoperation für CTEPH-Patienten stellt die PEA dar. Die Indikation zur Operation hängt von der Lokalisation der pulmonalarteriellen Läsionen ab sowie von Komorbiditäten, dem Patientenwunsch und der Expertise des Operateurs.

CTEPH-Patienten sollten an spezielle Zentren überwiesen werden, die ausreichend Erfahrung und Expertenwissen vereinen. Die Technik besteht in der Ausschälung der Lungenarterien zur Entfernung des obstruierenden Materials, wobei die Mortalität im Rahmen dieser Operation je nach Erfahrung und Zentrum zwischen 2,7 und 25 % schwankt (Freed, Cambridge, United Kingdom [27], Jamieson, San Diego, California [47]. Das fortgeschrittene Alter sollte bei der Beurteilung der Eignung für PEA berücksichtigt werden, stellt per se jedoch keine Kontraindikation für eine Operation dar [7], [37], [70], [90].

Unsere Studie zeigte keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Alter vor der PEA und dem Auftreten von Komplikationen bis 30 Tage postoperativ. Diese Ergebnisse unterstützen die bereits publizierten Daten, dass ein höheres Alter keine Kontraindikation für die chirurgische Behandlung der CTEPH darstellt. Unsere Daten bestätigen ein ausgezeichnetes Langzeitüberleben und die Aufrechterhaltung eines guten Funktionsstatus nach PEA.

# 6 Zusammenfassung

Die Goldstandard-Therapie von Patienten mit CTEPH ist die PEA. Hinsichtlich der PEA wurde keine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter beschrieben, jedoch stehen weitere aktuelle Daten aus Deutschland derzeit noch aus. Das Ziel dieser Arbeit war die Erfassung klinischer, hämodynamischer und postoperativer Komplikationen, der 30-Tage Mortalität, des 1-Jahres-Überlebens mit Follow-up bei Patienten mit CTEPH in Abhängigkeit des Alters bei der Operation zu untersuchen sowie mögliche Prädiktoren für das Outcome zu finden. Es wurden die Daten von 386 zwischen 01/2014 und 12/2016 operierten Patienten analysiert. Die Patienten wurden entsprechend ihres Alters in drei Gruppen aufgeteilt (Gruppe 1: ≤ 50 Jahre, Gruppe 2: > 50 ≤ 70 Jahre, Gruppe 3: > 70 Jahre). Mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen wurde der Einfluss des Alters auf postoperative Komplikationen beurteilt.

Alle Patienten wurden präoperativ und im Follow-up in WHO-Funktionsklassen klassifiziert. Im gesamten Follow-up-Zeitraum ist kein Patient der unterschiedlichen Kohorten der WHO-Funktionsklasse IV zuzuordnen. Hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung in der täglichen Belastbarkeit und Lebensqualität. Im Rahmen dieser Studie wurden die CAMPHOR-Fragebögen präoperativ sowie im Follow-up beantwortet und ausgewertet. Hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung in den Unterkategorien Symptome, Aktivität sowie in der Lebensqualität. Die pulmonalarteriellen Druckverhältnisse verbesserten sich durch die pulmonale Endarteriektomie (PEA) signifikant in allen drei Gruppenkohorten. In der Gruppe 3 entwickelten die Patienten am häufigsten ein Durchgangssyndrom und Herzrhythmusstörungen, dies war signifikant erhöht im Vergleich zu den anderen Gruppen. In die Mortalitätsstatistiken wurden alle drei Gruppenkohorten einbezogen. Somit lag die Überlebensrate der Studienpopulation innerhalb des gesamten Beobachtungsintervalls bei über 95 %.

Die vorliegende Studie zeigte keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten von Komplikationen bis 30 Tage postoperativ. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass ein erhöhtes Alter keine Kontraindikation für die chirurgische Behandlung der CTEPH darstellt.

# 7 Summary

The gold standard treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is pulmonary endarterectomy (PEA). With regard to PEA, no increased mortality has been described in patients of advanced age. However, current data from Germany are still pending. The main goal was to investigate the assessment of clinical, hemodynamic and postoperative complications, 30-day mortality, 1-year survival with follow-up in patients with age-matched CTEPH at surgery (PEA) and to find possible predictors of outcome. Retro-/ prospectively data from 386 patients undergoing PEA between 01/2014 and 12/2016 were analyzed. Patients were divided into three groups according to age (group 1: ≤ 50 years, group 2: > 50 ≤ 70 years, group 3: > 70 years). Logistic regression analyzes were used to assess the influence of age on postoperative complications.

All patients were classified preoperatively and in follow-up at WHO-functional class levels. During the entire follow-up period, none of the patients remained in WHO-functional class IV after surgery. Within the framework of this study, the CAMPHOR questionnaire was used and evaluated preoperatively as well as at follow-up. Significant improvements in symptoms, activity as well as in quality of life were shown. Pulmonary hemodynamics improved significantly after PEA in all three groups. In group 3 most often developed a passing syndrome and cardiac arrhythmia, being significant in comparison with the other groups. Mortality statistics included all three group cohorts. Thus, the survival rate of the study population was over 95% throughout the entire observation interval.

Our retro-/ prospective study did not show a direct relationship between age and the occurrence of complications up to 30 days postoperatively in terms of age. These results support the known data that increased age is not a contraindication to the surgical treatment of CTEPH.

# 8 Literaturverzeichnis


1. Agnelli G, Buller H R, Cohen A et al. “Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism” N Engl J Med. 2013; 368(8): p. 699-708.

2. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S et al. “Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications“ Eur Heart J. 2017; 38(42) :p. 3152-3159.

3. Arcasoy S M, Christie J D, Ferrari V A et al. “Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease“ Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(5): p 735-740.

4. Archibald C J, Auger W R, Fedullo P F et al. “Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy” Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(2): p 523-528.

5. Auger W R, Permpicul P, Moser K M et al “Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic hypertension: a preliminary report“ Am J Med 1995: p. 392-396.

6. Bauersachs R, Scott D Berkowitz, Brenner B et al. “Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism“ N Engl J Med 2010; 363(26): p. 2499-510.

7. Berman M, Hardman G, Sharples L et al. “Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged > 70“ Eur J Cardiothorac Surg. 2012; 41(6): p 54-60.

8. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A et al. “Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy“ Ann Thorac Surg 2008; 86(4): p.1261-1267.

9. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J et al. “Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Circulation 2007; 115(16): p. 2153-2158.

10. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S et al. “Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Eur Respir J 2009; 33(2): p. 325-331.

11. Borg G A “Psychophysical bases of perceived exertion“ Med Sci Sports Exerc.1982; 14(5): p. 377-381.

12. Buller H R, Prins H M, Lensin A W et al. “Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism“ N Engl J Med. 2012; 366(14): p. 1287-1297.

13. Castañer E, Gallardo X, Ballesteros E et al. “CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism“ Radiographics 2009; 29 (1): p. 31–50.

14. Cima K, Twiss J, Speich R et al. “The German adaptation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR)“ Health Qual Life Outcomes 2012; vol. 10, 110,

15. Coffin D, Duval K, Martel S et al. “Adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) into French Canadian and English-Canadian“ Can Respir J 2008; p. 77–83.

16. Cohen A T, Hamilton M, Mitchell S A et al. “Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis.“ PLoS One 2015;10 (12): p. e0144856.

17. Corsico A G, D’Armini A M, Cerveri I et al. “Long-term Outcome after Pulmonary Endarterectomy“ Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(4): 419–424.

18. D’Armini A M, Morsolini M, Mttiucci G et al. “Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148(3): p. 1005–1011.

19. D’Alonzo G E, Barst R J, Ayres S M et al. “Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry“ Ann Intern Med 1991; 115(5): p. 343-349.

20. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S et al. “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Eur Respir J 2004; 23(4): p 637–648.

21. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiery J L, Naeije R “Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure“ Eur Respir J, 2004; 23(5): p. 747-751.

22. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zeba J et al. “Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry“ Circulation 2016; 133(9): p. 859-71.

23. Dimopoulos K, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Wort S J “Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Challenges and Future Directions“ Int J Cardiol 2015;187 p. 401–403.

24. Fedullo P F, Kerr K M, Auger W R, Jamieson S W, Kapelanski D P “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Semin Respir Crit Care Med 2000; 21(6): p. 563-574.

25. Fedullo P F, Rubin L J, Kerr K M, Auger W R, Channick R N “The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link” Eur Respir. J 2000; 15(3): p. 435-437.

26. Fisher M R, Forfia P R, Chamera E et al. “Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension“ Am J Respir Crit Care Med 2009; 179(7): p. 615-621.

27. Freed D H, Thomson B M, Berman M et al. “Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension“ J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141(2): p. 383–387.

28. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A et al. “Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty“ Eur Respir J 2014; 43 (5): p. 1394–1402.

29. Galiè N, Humbert M, Vaciery J-Let al. “2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed By: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)” Eur Heart J 2016; 37 (1): p. 67–119.

30. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. “Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“ Eur Respir J 2009; 34(6):p. 1219-63.

31. Galiè N, Mc Laughlin V V, Rubin L J, Simonneau G “An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension,“ Eur Respir J 2019; DOI: 10.1183/13993003.02148-2018

32. Gan H L, Zhang J Q, Bo P, Zhou Q W, Wang S X “The actuarial survival analysis of the surgical and nonsurgical therapy regimen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ J Thromb Thrombolysis 2010; 29(1): p. 25-31.

33. Ganderton L, Jenkins S, McKenna S P, Gain K et al. “Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for the Australian and New Zealand population“ Respirology 2011;16(8): p. 1235–1240.

34. Ghofrani H A, D’Armini A M, Grimminger F et al. ”Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ N Engl J Med 2013; 369(4):p. 319-29.

35. Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads D M, McKenna S P “United States Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR)“ J. Heart Lung Transplant 2008; 27(1): p. 124–130.

36. Gu S, Liu Y, Su P X, Zhai Z G, Yang Y H, Wang C “Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: preliminary exploration in China“ Chin Med J (Engl) 2010; 123(8): p. 979-83.

37. Guerin L, Couturaud F, Parent F et al. “Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism“ Thromb Haemost 2014; 112(3): p. 598-605.

38. Guth S, Wiedenroth CB, Wollenschläger M et al. “Short-term venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for massive endobronchial hemorrhage after pulmonary endarterectomy“ J Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 155(2): p. 643-649.

39. Guth S, Kramm T, Wiedenroth CB et al. „Pulmonale Endarteriektomie bei chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie“ Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie 2014; 28(3): p. 178–184.

40. Guyatt G H, Sullivan M J, Thompson P J et al. “The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure“ Can Med Assoc J 1985; 132(8): p. 919-923.

41. Herold G., Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung., Köln: Herold, 2018.

42. Hill N S, Cawley M J, Heggen-Peay C L “New Therapeutic Paradigms and Guidelines in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension“ J Manag Care Spec Pharm 2016; 22 (3 Suppl A) s3-s21.

43. Hoeper M M, Ghofrani H A, Gorenflo M, Grünig E, Schranz D, Rosenkranz S „Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009“ Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2010; 64 (7): S. 401–414.

44. Hoeper M M, Humbert M, Souza R et al. “A global view of pulmonary hypertension“ Lancet Respir Med 2016; 4(4): p. 306–322.

45. Hoeper M M, Barbera J A, Channick R N et al. “Diagnosis, assessment, treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension“ J Am Coll Cardiol 2009; 54(1 Suppl): S. 85-96.

46. Hötten M „CTEPH Diagnosis and Treatment“ Thesis Master Scientific Illustation, June 2016.

47. Iwase T, Nagaya N, Ando M et al. “Acute and chronic effects of surgical thrombendarterectomy on exercise capacity and ventilator efficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Heart 2001; 86(2): p. 188-192.

48. Jais X, D'Armini A M, Jansa P et al. "Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial" J Am Coll Cardiol 2008; 52(25): p. 2127-2134.

49. Jamieson S W, Kapelanski D P "Pulmonary endarterectomy" Curr Probl Surg 2000; 37(3): p. 165-252.

50. Jamieson S W, Kapelanski D P, Sakakibara N et al. "Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases" Ann Thorac Surg 2003; 76(5): p. 1457–1464.

51. Jenkins D P, Madani M, Mayer E et al. "Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension" Eur Respir J 2013; 41(3): p. 735-742.

52. Kataoka M, Takumi I, Kentaro H et al. "Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension" Circ Cardiovasc Interv 2012; 5 (6): S 756–762.

53. Kim N H, Delcroix M, Jais X, Madani M. M. und et. al. „Chronic thromboembolic pulmonary hypertension".Eur Respir J 2019; 53: 1801915; DOI: 10.1183/13993003.01915-2018.

54. Kim N H, Delcroix M, Jenkins P D et al. "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension" J Am Coll Cardiol 2013; 62(25 Suppl): p. D92-99.

55. Klok F A, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M et al. "Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism" J Thromb Haemost 2016; 14(1): p. 121-128.

56. Koike H, Eijun S, Ichiro S, Masataka U, Tomoo N, Kouji M "Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) before and after balloon pulmonary angioplasty (BPA): Preliminary results" Eur J Radiol 2016; 85 (9): S 1607–1612.

57. Konstantinides S V, Torbicki A, Agnelli G et al. "2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism" Eur Heart J 2014; 35(43): p. 3033-3069.

58. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C et al. "2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration With the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)" Eur Respir J 2019; 14 35(43): p. 3033-3069.

59. Kovacs G, Herve P, Barbera J A et al. “An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise“.Eur Respir J 2017; 50(5): 1700578. DOI: 10.1183/13993003.00578-2017

60. Kramm T, Wilkens H, Fuge J et al. “Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany“ Clin Res Cardiol 2018; 104(7): p. 548-553.

61. Kriechbaum S D, Wiedenroth CB, Wolter J S et al. “N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for monitoring after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ J Heart Lung Transplant 2018; 37(5): p. 639-646.

62. Kroidl R F „Kursbuch Spiroergometrie. Technik und Befundung verständlich gemacht, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.

63. Kunihara T, Gerdts J, Groesdonk H et al. “Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients“ Eur J Cardiothorac Surg 2011; 40(1): p. 154–161.

64. Lang I M “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all“ N Engl J Med 2004; 350(22): p. 2236-2238.

65. Lang I M, Pesavento R, Bonderman D, Yuan J X-J „Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding“ Eur Respir J 2013; 41(2): 462-468.

66. Lang I M, Madani M “Update on chronic thromboemboli pulmonary hypertension“ Circulation 2014;, 130(6): p. 508–518.

67. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L et al. “Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ J Heart Lung Transplant. 2017; 37(2): S. 250-258.

68. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K “Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension?“ J Electrocardiol 2004; 37(3): p. 219-25.

69. Li Y-d, Zhai Z-g, Wu Y-f et al. “Improvement of right ventricular dysfunction after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Utility of echocardiography to demonstrate restoration of the right vent ventricle during 2-year follow-up“ Thromb Res 2013; 131(5): e196-e201.

70. Madani M M, Auger W R, Pretorius V et al. “Pulmonary Endarterectomy: Recent Changes in a Single Institution’s Experience of More Than 2,700 Patients“ The Ann Thorac Surg 2012; 94(1): p. 97–103.

71. Madani M M, Jamieson S W “Technical Advances of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension“ Semin Thorac Cardiovasc Surg 2006; 18(3): p. 243–249.

72. Mayer E “Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Eur Respir Rev 2010; 19(115): p. 64-67.

73. Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. “Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry“ J. Thorac. Cardiovasc. Surg 2011; 141(3): p. 702–710.

74. Mayer E “Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Swiss Med. Wkly 2006; 136(31-32): p. 491–497.

75. McKenna S P, Doughty N, Meads D M, Doward L C, Pepke-Zaba J “The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension“ Qual Life Res 2006; 15 (1): p. 103–115.

76. Meyer F J, Ewert R, Hoeper M M et al. “Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension“ Thorax 2002; 57(6): p. 473-476.

77. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh et al. “Clinical Correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing“ Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2 Pt 1): p. 487-492.

78. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. “Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Circ Cardiovasc Interv 2012; 5 (6): S. 748–755.

79. Morsolini M, Nicolardi S, Milanesi E et al. “Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience“ J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 144(1): p. 100–107.

80. Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T et al. “Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension“ Heart 2002; 87(4): p. 340-345.

81. Ogino H, Ando M, Matsuda H et al. “Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Ann Thorac Surg 2006; 82(2): p. 630-636.

82. Ogo T, Fukuda T, Tsuji A et al. “Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmo-nary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography“ Eur J Radiol 2017; 89: p. 270 276.

83. Okada M, Nakashima Y, Kunihiro Y et al. “Volu-metric evaluation of dual-energy perfusion CT for the assessment of intrapulmonary clot burden“ Clin Radiol 2013; 68 (12) e669-e675. DOI: 10.1016/j.crad.2013.07.018.

84. Olschewski H, Hoeper M M, Borst M M, et al. “Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie“ Pneumologie 2006; 60 (12): S. 749–771.

85. Olsson K M, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoeper M M, Cebotari S, “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Dtsch. Arztebl. Int 2014; 111(50): p. 856–862.

86. Olsson K M, Delcroix M, Ghofrani H A et al. “Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA)“ Circulation 2014; 129(1): p. 57-65.

87. Olsson K M, Wiedenroth C B, Kamp J C “Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience“ Eur Respir J. 2017; 49(6), DOI: 10.1183/13993003.02409-2016.

88. Papamatheakis D G, Nick H. Kim N H „Advances in the Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension“ Curr Hypertens Rep 2015; 17 (9): S. 582.

89. Peacock A, Simonneau G, Rubin L “Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Proc Am Thorac Soc 2006; 3(7): p. 608-614.

90. Pengo V, Lensing A W, Prins M H et al. “Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism“ N Engl J Med 2004; 350(22): p. 2257-2264.

91. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry“ Circulation 2011; 124(18): p. 1973–1981.

92. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim N H, Naeije R, Simonneau G “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy“ Eur Respir J 2013; 41(4): p. 985-990.

93. Perrot M de, McRae K, Shargall Y et al. “Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: The Toronto Experience“ Can J Cardiol 2011; 27(6): p. 692–697.

94. Piovella F, D’Armini A, Barone M et al. “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Semin Thromb Hemost 2006; 32(8): p. 848–855.

95. Poli D, Grifoni E, Antonucci E et al. “Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism“ J Thromb Thrombolysis 2010; 30 (3): p. 294–299.

96. Prandoni P “Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: impact and implications of the EINSTEIN PE study“ Eur J Haematol 2012; 89(4): p. 281-287.

97. Quadery S R, Swift A J, Billings C G et al. “The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Eur Respir J 2018; 52 (3). DOI: 10.1183/13993003.00589-2018

98. Reesink H J, van der Plas M N, Verhey N E, van Steenwijk R P, Kloek J J, Bresser P, “Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ J. Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133(2): p. 510–516.

99. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I “Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data“ Chest 1982; 81(2): p. 151-158

100. Rosenkranz S ”Cor pulmonale und pulmonale Hypertonie“ Herz, 2014; 39(1): p. 58–65.

101. Rosenkranz S, Preston I R “Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension“ Eur Respir Rev 2015; 24(138): p. 642–652.

102. Rote-Hand-Brief zu Apixaban (Eliquis), Dabigatranetexilat (Pradaxa), Edoxaban (Lixiana/Roteas) und Rivaroxaban (Xarelto): Die Anwendung wird bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse nicht empfohlen

103. Schulman S, Kearon C, Kakkar A K et al. “Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism“ N Engl J Med 2013; 368(8): p. 709-718.

104. Seligsohn U, Lubetsky A “Genetic susceptibility to venous thrombosis“ N Engl J Med 2001; 344(16): p. 1222-1231.

105. Selimovic N, Rundqvist B, Kjork E, Viriden J, Twiss J, Mckenna S P, “Adaptation and validation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review for Sweden“ Scand J Public Health 2012; 40(8): p. 777–783.

106. Shimura N, Kataoka M, Inami T et al. “Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy“ Int J Cardiol 2015; 183: S. 138–142.

107. Simonneau G, Robbins I M, Beghetti M et al “Updated clinical classification of pulmonary hypertension“ J Am Coll Cardiol 2009; 54(1 Suppl): S 43-54.

108. Simonneau G, Montani D, Celermajer D S et al. “Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension“ Eur Respir J 2019; 53(1). . DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.

109. Simonneau G, Gatzoulis M A, Adatia I et al. “Updated clinical classification of pulmonary hypertension,“ J Am Coll Cardiol 2013; 62 (25 Suppl.): D34-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029

110. Stein E, Ramakrishna H, Augoustides J G T et al. “Recent Advances in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension“ J Cardiothorac Vasc Anesth 2011; 25(4): p. 744–748.

111. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K et al. “Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension“ Circ J 2012; 76(2): p. 485-488.

112. Thistlethwaite P A, Madani M, Jamieson S W “Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery“ Semin Thorac Cardiovasc Surg 2006; 18(3): p. 257-264.

113. Thistlethwaite P A, Kaneko K, Madani M M, Jamieson S W “Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery“ Ann Thorac Cardiovasc Surg 2008; 14(5): p. 274-282.

114. Thomson B, Tsui S, Dunning J et al. “Pulmonary endarterectomy is possible and effective without the use of complete circulatory arrest the UK experience in over 150 patients“ Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33(2): p. 157–163.

115. Timothy M F, Auger W R, Fedullo P F et al. “Baseline Body Mass Index Does Not Significantly Affect Outcomes After Pulmonary Thromboendarterectomy“ Ann Thorac Surg 2014; 98(5): p. 1776–1781

116. Tscholl D, Langer F, Wendler O, Wilkens H, Georg T, Schäfers H J “Pulmonary thromboendarterectomy-Risk factors for early survival and hemodynamic improvement“ Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19( 6): p. 771–776.

117. Van der Plas M N, Surie S, Reesink H J et al. “Longitudinal Follow-Up of Six-Minute Walk Distance After Pulmonary Endarterectomy“Ann Thorac Surg 2011; 91(4): p. 1094–1099.

118. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G et al. “Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial“ Lancet 2011; 378(9800): p. 1379-1387.

119. Wagenvoort CA “Pathology of pulmonary thromboembolism“ Chest 1995; 107(1Suppl): p. 10-17. .

120. Wiedenroth C B, Ghofrani H A, Adameit M S D et al. “Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulpulmonary hypertension“ Pulm Circ 2018; 8(3):2045894018783996. DOI: 10.1177/2045894018783996.

121. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference“ Int J Cardiol 2011; 154 (Suppl 1): S. 54-60.

122. Wilkens H, Konstantinides S, Lang I M et al. “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018,“ Int J Cardiol 2018; 272: S. 69- 78.

123. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F et al. “Thrombotic risk faktors in pulmonary hypertension“ Eur Respir J 2000; 15(2): p. 395-399.

# Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1-1: Pathomechnismus der Lungenembolie [46] ..... 3*
*Abbildung 1-2: Diagnostischer Algorithmus der CTEPH [122] ..... 5*
*Abbildung 1-3: Ventilations-Perfusionsverhältnis [46]..... 7*
*Abbildung 1-4: Computertomographie des Thorax bei CTEPH-Patient [Quelle: Radiologie Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim] ..... 8*
*Abbildung 1-5: Pulmonalis-Angiographie [46] ..... 9*
*Abbildung 1-6: Therapie-Algorithmus der CTEPH Nizza 2018, Kim ERJ 2019 [53].... 12*
*Abbildung 1-7: Endarteriektomiezylinder 2015 [Quelle: Thoraxchirurgie Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim]..... 15*
*Abbildung 1-8: Dissektionssauger und PEA-Pinzetten..... 15*
*Abbildung 1-9: Medizinische Illustration zur PEA zur Behandlung der CTEPH [46] .. 16*
*Abbildung 1-10: Pulmonale Ballonangioplastie (BPA), medizinische Illustration zur Behandlung der inoperablen CTEPH [46]. ..... 18*
*Abbildung 4-1: Alters- und Geschlechtsverteilung, Gr.1,2,3=Gruppe 1,2,3..... 27*
*Abbildung 4-2: Nebenerkrankungen (eigene Darstellung);Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3 .... 28*
*Abbildung 4-3: BMI-Verteilung, Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3..... 29*
*Abbildung 4-4: WHO-FC = World Health Organisation-Funktionsklasse I-IV (eigene Darstellung); Prä= Präoperativ, Gr.1,2,3= Gruppe 1,2,3..... 31*
*Abbildung 4-5: 6-Minuten-Gehtest, Prä-Op = präoperativ, Gr.1,2,3=Gruppe 1,2,2 .... 34*
*Abbildung 4-6: Sauerstoff-Langzeittherapie (eigene Darstellung), Prä-OP= Präoperativ; Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3..... 35*
*Abbildung 4-7: Mittlerer pulmonalarterieller Druck in einzelnen Phasen Prä-Op = präoperativ, Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2 3..... 36*
*Abbildung 4-8: Cardiac –Index, Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3 ..... 38*
*Abbildung 4-9: Abnahme des rechtsventrikulären systolischen Drucks (RVSD) präoperativ und Follow up..... 40*
*Abbildung 4-10: Verkleinerung der rechten Vorhoffläche (RA) präoperativ zum Follow-up..... 40*
*Abbildung 4-12: Perioperative Letalität, Gr.1,2,3 = Gruppe 1,2,3..... 44*
*Abbildung 4-13: Kaplan-Meyer-Kurve ..... 45*

# Tabellenverzeichnis

*Tabelle 3-1: Erhobene Parameter* ..... *23*
*Tabelle 4-1: Anzahl der Patienten (n) nach WHO-FC* ..... *30*
*Tabelle 4-2: CAMPHOR-Fragebogenauswertung Prä-OP* ..... *32*
*Tabelle 4-3: CAMPHOR-Fragebogenauswertung Follow-up* ..... *33*
*Tabelle 4-4: Herz-Zeit-Volumen* ..... *38*
*Tabelle 4-5: Pulmonaler Widerstand in den einzelnen Phasen* ..... *39*
*Tabelle 4-6: Intraoperative Parameter* ..... *41*
*Tabelle 4-7 Intubationszeit in [h]* ..... *42*
*Tabelle 4-8: Postoperative Komplikationen* ..... *42*
*Tabelle 4-9: Schwergradige Komplikationen* ..... *43*
*Tabelle 4-10 Intensivstationsaufenthalt in [Tag]* ..... *45*
*Tabelle 4-11 Krankenhausaufenthalt [Tag]* ..... *46*

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| BGA | Blutgasanalyse |
| BPA | Ballonangioplastie (balloon pulmonary angioplasty) |
| CAMPHOR | Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review |
| CI | confidence interval oder Herzindex |
| CTEPH | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie |
| DHCA | tiefer hypothermer Kreislaufstillstand (deep hypothermic circulatory arrest) |
| ED | Erstdiagnose |
| ERS | European Respiratory Society |
| ESC | European Society of Cardiology |
| FEV1 | forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde |
| $FiO_2$ | inspiratorische Sauerstofffraktion |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| i. d. R. | in der Regel |
| LTOT | long-term oxygen therapy (Sauerstoff-Langzeittherapie) |
| mPAP | mean pulmonary artery pressure |
| NYHA | New York Heart Association |
| PAH | pulmonalarterielle Hypertonie |
| $paO_2$ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PAP | pulmonalarterieller Druck (pulmonary artery pressure) |
| PEA | pulmonale Endarteriektomie |
| PH | pulmonale Hypertonie |
| post-OP | postoperativ |
| prä-OP | präoperativ |
| PVR | pulmonal-vaskulärer Widerstand |
| RA-Druck | rechtsatrialer Druck |
| RHK | Rechtsherzkatheter |
| RV | rechtsventrikulär oder rechter Ventrikel |
| RVSD | rechts ventricular systolischer Druck |
| s. | siehe |

| | |
|---|---|
| u. a. | unter anderem |
| VC | Vitalkapazität |
| vs. | versus |
| WHO-FC | Funktionsklasse der World Health Organization |
| Z. n. | Zustand nach |
| 6-MWD | 6-Minute Walk Distance |

# Anhang I CAMPHOR Fragebogen zur Lebensqualität bei Lungenhochdruck

**Datum:** ……....

# CAMPHOR

**Cambridge Fragebogen zur Lebensqualität bei Lungenhochdruck**

## Bitte sorgfältig durchlesen

Die folgenden Seiten enthalten Äusserungen von Patientinnen und Patienten mit Lungenhochdruck.

Bitte lesen Sie jede Äusserung sorgfältig durch:

Bitte kreuzen Sie ‘Ja’ an mit ☒,
wenn die Äusserung auf Sie zutrifft,
oder ‚Nein’ mit ☒, wenn die Äusserung nicht auf Sie zutrifft.

Bitte wählen Sie die Antwort, die
**zur Zeit**
am besten auf Sie zutrifft.

© Galen Research & Papworth Hospital, 2004

## Symptome

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch, und entscheiden Sie, ob die jeweilige Äusserung ***zur Zeit*** auf Sie zutrifft.

1. Ich habe … Ja ❒ Nein ❒

2. Ich muss … Ja ❒ Nein ❒

3. Ich fühle … Ja ❒ Nein ❒

4. Ich werde … Ja ❒ Nein ❒

5. Ich bin … Ja ❒ Nein ❒

6. Ich fühle … Ja ❒ Nein ❒

7. Ich fühle … Ja ❒ Nein ❒

8. Ich möchte … Ja ❒ Nein ❒

9. Mir geht … Ja ❒ Nein ❒

10. Alles ist … Ja ❒ Nein ❒

11. Wenn ich aufstehe, … Ja ❒ Nein ❒

12. Wenn ich spreche, … Ja ❒ Nein ❒

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch, und entscheiden Sie, ob die jeweilige Äusserung ***zur Zeit*** auf Sie zutrifft.

13. Wenn ich gehe, … Ja ❒ Nein ❒

14. Wenn ich mich bücke, … Ja ❒ Nein ❒

15. Schon wenn ich nur … Ja ❒ Nein ❒

16. Beim Begehen … Ja ❒ Nein ❒

17. Sogar wenn ich … Ja ❒ Nein ❒

18. Beim Treppensteigen … Ja ❒ Nein ❒

19. Ich habe … Ja ❒ Nein ❒

20. Ich bin … Ja ❒ Nein ❒

21. Ich fühle … Ja ❒ Nein ❒

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch, und entscheiden Sie, ob die jeweilige Äusserung ***zur Zeit*** auf Sie zutrifft.

22. Ich weiss nicht mehr, … Ja ❒ Nein ❒

23. Ich fühle … Ja ❒ Nein ❒

24. Mein Zustand … Ja ❒ Nein ❒

25. Ich habe oft … Ja ❒ Nein ❒

# Aktivitäten

Bitte kreuzen Sie das Kästchen unter der jeweiligen Aussage mit ☒ an, die Ihre Fähigkeiten ***zur Zeit*** am besten beschreibt. Bitte beantworten Sie alle 15 Aussagen.

**Bitte beschreiben Sie Ihre Fähigkeiten, die Sie ohne Gebrauch von Hilfsmitteln und ohne Unterstützung durch andere Personen verrichten können, abgesehen von der Verwendung von Sauerstoff, falls Sie diesen benötigen.**

| **Bitte nur ein Kästchen ankreuzen** | Kann ich selbstständig **ohne** Mühe machen | Kann ich selbstständig **mit** Mühe machen | Kann ich **nicht** selbstständig machen |
|---|---|---|---|
| 1. Fussnägel … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 2. Mich ganz … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 3. Mich … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 4. Mich in der … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 5. Kurze, … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 6. Längere, … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 7. Eine leichte … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 8. Ein Stockwerk ... | ❒ | ❒ | ❒ |
| 9. Mich bücken, … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 10. Für kurze … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 11. Für längere … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 12. Schwere … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 13. Schwere … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 14. Leichte … | ❒ | ❒ | ❒ |
| 15. Schwere … | ❒ | ❒ | ❒ |

# Lebensqualität

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch, und kreuzen sie die Antwort mit ☒ an, die ***zur Zeit*** am besten auf Sie zutrifft.

| | | |
|---|---|---|
| 1. Ich muss … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |
| 2. Ich kann nicht … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |
| 3. Ich habe … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |
| 4. Ich habe keine … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |
| 5. Spazieren gehen … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |
| 6. Mein Zustand … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |
| 7. Ich fühle … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |
| 8. Ich kann … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |
| 9. Wenn ich alleine bin, … | Richtig | ❒ |
| | Falsch | ❒ |

10. Ich habe das Gefühl, … Richtig ❒ Falsch ❒

11. Ich habe das Gefühl, … Richtig ❒ Falsch ❒

12. Ich fühle mich … Richtig ❒ Falsch ❒

Bitte denken Sie daran, jeweils ***nur eine*** Antwort anzukreuzen

13. Manchmal ist … Richtig ❒ Falsch ❒

14. Ich habe das Gefühl, … Richtig ❒ Falsch ❒

15. Reisen ist … Richtig ❒ Falsch ❒

16. Ich möchte nicht, … Richtig ❒ Falsch ❒

17. Ich habe das Gefühl, … Richtig ❒ Falsch ❒

18. Ich befürchte, … Richtig ❒ Falsch ❒

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch und entscheiden Sie, welche Antwort ***zur Zeit*** am besten auf Sie zutrifft.

19. Ich fühle mich … Richtig ❒ Falsch ❒

20. Wegen meines … Richtig ❒ Falsch ❒

21. Ich mag es nicht, … Richtig ❒ Falsch ❒

22. Ich will mit … Richtig ❒ Falsch ❒

23. Ich habe das Gefühl, … Richtig ❒ Falsch ❒

24. Ich vermeide es, … Richtig ❒ Falsch ❒

25. Ich kann mit meiner … Richtig ❒ Falsch ❒

**Bitte überprüfen Sie nochmals, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.**

# Anhang II Einverständniserklärung

**Einfluss des Patientenalters auf die postoperative Morbidität, Mortalität, Lebensqualität sowie auf das Ein-Jahres-Überleben nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA) oder pulmonaler Ballonangioplastie (BPA) bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH)**

Name: Vorname:

Geburtsdatum:

Ich bin damit einverstanden, dass meine allgemeinen Patientendaten sowie klinisch relevante Befunde in einer kennwortgeschützten Datenbank in pseudonymisierter Form gespeichert und zum Zwecke einer wissenschaftlichen Aufarbeitung verwendet werden. Hierzu gehören auch die von mir ausgefüllten Fragebögen zur Bestimmung der Lebensqualität (EQ5D, Camphor). Mit der Veröffentlichung der gewonnenen Erkenntnisse in medizinischen Fachzeitschriften bin ich einverstanden.

Ich bin schriftlich und mündlich aufgeklärt worden, dass die Teilnahme an dieser Studie für meine Therapie sowie meine gesamte Behandlung nicht von Nachteil ist.

Ein zusätzlicher Versicherungsschutz liegt nicht vor, es gilt die allgemeine Patientenversicherung im Rahmen der Krankenhausbehandlung.

Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteile oder Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zurückzunehmen.

Ich bin einverstanden, dass die gesammelten Daten für 15 Jahre archiviert werden.

Ich bin darüber informiert worden, dass die erhaltenen Daten den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unterliegen. Ich stimme ihrer Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, dass jeder Bezug zu meiner Person unkenntlich gemacht ist.

In bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten aufgezeichneten von einem zur Verschwiegenheit verpflichteten Mitarbeiter oder Beauftragten der fördernden Einrichtung eingesehen bzw. abgefragt und in anonymisierter Form an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben, wissenschaftlich ausgewertet und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert werden. Mir ist außerdem bekannt, dass in seltenen Ausnahmefällen und nur unter Wahrung meiner Persönlichkeitsrechte eine Weitergabe nicht anonymisierter Daten erforderlich sein kann.

Ich konnte Fragen stellen. Sie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Aufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten.

Bad Nauheim, den

Unterschrift Patient Unterschrift

Studienleiter/Prüfarzt

# Anhang III Patientenaufklärung

**„Einfluss des Patientenalters auf die postoperative Morbidität, Mortalität, Lebensqualität sowie auf das Ein-Jahres-Überleben nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA) oder pulmonaler Ballonangioplastie (BPA) bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH)“**

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) zeichnet sich durch chronisch vernarbte Engstellen und Verschlüsse der Lungenschlagadern aus. Die Folgen sind vorrangig eine Rechtsherzbelastung und Lungenhochdruck, je nach Stadium verbunden mit Luftnot bereits in Ruhe oder bei körperlicher Belastung. Demnach führt die Erkrankung, je nach Schweregrad, zu unterschiedlich starken Einschränkungen in der Lebensqualität. Zur Einschätzung der Lebensqualität wird ein international anerkannter Fragebogen, der Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) Fragebogen, verwendet. Es handelt sich hierbei um ein speziell für pulmonale Hypertonie Patienten entwickelten Fragebogen, der eine krankheitsspezifische Abschätzung zum einen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Symptome und Aktivitäten) und zum anderen der Lebensqualität von Patienten erlaubt. Zur Erfassung dieser Parameter werden vom Patienten insgesamt 65 Fragen bearbeitet, anhand derer ein Gesamtscore ermittelt wird. Die Höhe dieses Scores gibt Aufschluss über den Zustand des Patienten.

Das Ziel ist es mit Hilfe des Fragebogens die subjektive Lebensqualität vor und nach einer PEA (Entfernung der Narbenbildung) bzw. BPA (Aufdehnungsbehandlung von Lugengefäßen) zu erfassen und somit den Therapieerfolg zu dokumentieren.

Des Weiteren werden objektive Parameter, die mittels Echokardiographie, Rechtsherzkatheter, Spiroergometrie und Lungenfunktion im Laufe der ambulanten und stationären Behandlung vor und nach der Behandlung erhoben wurden, zur Beurteilung des objektiven Therapieerfolgs miteinander verglichen und in Beziehung zur Lebensqualität gesetzt umso möglicherweise zusätzlich eine Vorhersage des objektiven Therapieerfolgs zu finden.

Die wissenschaftliche Verwendung dieser Daten hat für Sie als Patient keinerlei Nachteile in Hinblick auf Ihre medizinische Versorgung und ist für Sie mit keinem zusätzlichen Risiko verbunden. Die Bearbeitung der gewonnenen Daten ist unabhängig von der eigentlichen Diagnostik und Therapie und beeinflusst deren Ablauf in keiner Weise.

Die Daten werden pseudonymisiert und für 15 Jahre aufbewahrt. Eine namentliche Rückverfolgung ist nur über den Leiter der Datenbank bzw. den Leiter der Forschungsgruppe möglich.

Alle patientenbezogenen, persönlichen Daten werden im Sinne des Datenschutzes vertraulich behandelt und unterliegen der Schweigepflicht aller beteiligten Ärzte und Wissenschaftler. Im Falle einer Veröffentlichung in medizinischen Fachzeitschriften wird die Anonymität ebenfalls gewahrt werden. Eine Zustimmung der lokalen Ethikkommission liegt vor.


Prof. Dr. med. E. Mayer

Direktor für Thoraxchirurgie

Kerckhoff-Klinik

Bad Nauheim

Dr. med. C. B. Wiedenroth

Facharzt für Thoraxchirurgie

Kerckhoff-Klinik

Bad Nauheim

# 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

# Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hossein-Ardeschir Ghofrani danke ich für die wissenschaftliche Leitung, die Vergabe des endgültigen Themas und die fortwährende Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

Daneben möchte ich zum einen Herrn Prof. Dr. Eckhard Mayer und zum anderen Herrn Dr. Christoph B. Wiedenroth sowie Herrn Dr. Stefan Guth hervorheben, die mit ihrem fundierten Fachwissen, konstruktiver Kritik und vielen Ideen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Auch meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Dr. habil. Dirk Bandorski, gilt mein besonderer Dank. Er stand bei Fragen jederzeit mit seiner fachlichen Kompetenz zur Verfügung.

Weiterhin gilt mein Dank meinem Bruder Dipl.-Ing. Lemar Ariobi für seine Unterstützung sowie die interessanten und faszinierenden Einblicke in die Bereiche der medizinischen Statistik.

Zum anderen danke ich meiner Ehefrau, Momtaza Ariobi, die mir immer den Rücken freigehalten, sich um unsere Kinder gekümmert und damit mir die Zeit gegeben hat, diese Arbeit fertig zu stellen.

Zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern Ghamar und Nour Ariobi sowie weiteren Familienmitgliedern, die mich maßgeblich moralisch in der Realisierung meiner Promotion unterstütz haben und dabei nie aufgehört haben, an mein Vorhaben zu glauben.

Ebenso möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

# Lebenslauf