

**Pulmonale Endarteriektomie bei
Chronisch Thrombembolischer Pulmonaler Hypertonie**

–

Zwei Jahre Ergebnisse

–

Gibt es Prädiktoren für das Outcome?

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

vorgelegt von
Anna Lisa Moschner

aus Hamburg

Gießen 2016

Klinik für Herz, Kinderherz und Gefäßchirurgie

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Andreas Böning

der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Goerlach

2. Gutachter: Prof. Dr. Ghofrani

Tag der Disputation: 09. Juni 2017

Für meine Eltern

Inhalt

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.2	Chronisch Thrombembolische Pulmonale Hypertonie	2
1.3	Therapie der CTEPH.....	4
1.3.1	Die medikamentöse Therapie:.....	5
1.3.2	Die operative Therapie	6
2	FRAGESTELLUNG.....	15
3	MATERIAL UND METHODEN.....	16
3.1	Material	16
3.1.1	Patienten.....	16
3.1.2	Operatives Vorgehen	18
3.1.3	Postoperatives Vorgehen	19
3.1.4	Nachsorge-Untersuchung	20
3.1.5	Erhobene Parameter:.....	20
3.2	Methoden	24
3.2.1	Design der Studie.....	24
3.2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	24
3.2.3	Einverständniserklärung.....	24
3.2.4	Ethikkommission	25
3.2.5	Vorzeitiges Studienausscheiden	25
3.3	Statistik	25
4	ERGEBNISSE	26
4.1	Intraoperative Daten.....	26
4.2	Postoperative Daten.....	26
4.2.1	Letalität	27

4.2.2	Komplikationen.....	27
4.2.3	Pulmonale Druck- und Widerstandswerte.....	28
4.2.4	Cardiac Index.....	30
4.2.5	Körperliche Belastbarkeit	30
4.2.6	Echokardiographische Parameter	32
4.2.7	Lungenfunktionstestung	37
4.2.8	Blutgasanalyse.....	39
4.2.9	Medikamenteneinnahme	42
4.3	Prädiktoren.....	42
5	DISKUSSION	48
5.1	Diskussion der Einzelergebnisse.....	48
5.1.1	Letalität	48
5.1.2	Perioperative Komplikationen.....	50
5.1.3	PAP und PVR	51
5.1.4	Cardiac Index, pO ₂ , pCO ₂ und O ₂ -Sättigung.....	54
5.1.5	Körperliche Belastbarkeit	56
5.1.6	Apparative Parameter	58
5.2	Prädiktoren für das postoperative Ergebnis.....	62
5.2.1	Auftreten von Komplikationen.....	62
5.2.2	Beatmungsdauer.....	63
5.2.3	Persistierender pulmonalarterieller Hypertonus	63
5.2.4	NYHA Veränderung	64
5.2.5	PVR	64
5.2.6	PH-Medikation.....	65
5.2.7	6-Minuten-Gehstrecke.....	65
5.2.8	TAPSE und Tei-Index.....	65
5.3	Vergleichbarkeit mit anderen Studien.....	66
5.4	Limitationen.....	67
5.5	Schlussfolgerung.....	68

6	ZUSAMMENFASSUNG	70
6.1	Ziele	70
6.2	Methoden	70
6.3	Ergebnisse	70
6.4	Zusammenfassung	70
7	SUMMARY	71
7.1	Aims	71
7.2	Methods	71
7.3	Results	71
7.4	Conclusion	71
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	72
9	ABBILDUNGS-, TABELLENVERZEICHNIS	74
9.1	Anhang 1: Abbildungsverzeichnis	74
9.2	Anhang 2: Tabellenverzeichnis	76
10	LITERATURVERZEICHNIS	77
11	ANHANG	81
12	ERKLÄRUNG	85
13	DANKSAGUNG	86

1 EINLEITUNG

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine Sammelbezeichnung für Erkrankungen, die durch eine chronische Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPAP) über 25 mmHg in Ruhe definiert ist [17]. Mit der Dana Point Klassifikation von 2008 wurde die Erkrankung ausgehend von ihrer Ätiologie neu geordnet. Es wird unterschieden zwischen arterieller und venookklusiver Genese sowie durch verschiedene Komorbiditäten (Linksherz-, Lungenerkrankung, Hypoxie, chronisch thromboembolische Prozesse, maligne oder Systemerkrankung) bedingte pulmonale Hypertonie [13].

In Deutschland sind derzeit ca. 3000 Menschen erkrankt [8]. Weltweit wird die Prävalenz auf 15 – 26 Fälle / Million geschätzt [34].

Die Krankheit ist in den Anfangsstadien nur schwer diagnostizierbar, da nur etwa 20% der Patienten die volle Symptomatik zeigen. Diese beinhaltet folgende Symptome: rasche Ermüdbarkeit und abnehmende Leistungsfähigkeit, Belastungsdyspnoe, Schwindel, direkte Zyanose, Brustschmerzen, Synkopen, Hämoptysen, im dekompensierten Stadium auch Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. Durch die klinische Ähnlichkeit mit anderen häufigeren pulmonalen und kardialen Diagnosen wie Asthma bronchiale, COPD oder koronarer Herzkrankheit wird die Erkrankung initial oft fehldiagnostiziert [27].

Diagnostisch und prognostisch relevant sind vor allem hämodynamische Parameter. Hierzu zählen z.B. der Cardiac Index (CI), der rechtsatriale Druck, echokardiographische Parameter wie TAPSE (Tricuspid Anulus Plane Systolic Excursion) oder Tei-Index, aber auch die körperliche Belastbarkeit, gemessen mit der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) und der Einteilung nach NYHA-Klasse (New York Heart Association). Manche Kliniken erheben auch die BNP- und NT-proBNP-Werte [44].

Zur Therapie der PH werden einzeln oder in bestimmter Kombination Kalziumkanalblocker, Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Hemmer eingesetzt sowie unterstützend orale Antikoagulantien,

Diuretika und Sauerstoff verabreicht. Zur nicht-medikamentösen Therapie stehen die Vorhofseptostomie sowie die Lungentransplantation zur Verfügung [13].

1.2 Chronisch Thrombembolische Pulmonale Hypertonie

Eine häufige Ursache für pulmonalen Hochdruck ist die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) [13]. Man geht davon aus, dass es bei 0,1 – 3,8% der überlebenden Patienten mit stattgehabter Lungenembolie zu CTEPH kommt [59]. Hierbei handelt es sich um ein schweres Krankheitsbild mit starker Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit [24], die in der Mehrzahl der Fälle ohne operative Therapie innerhalb von zwei bis drei Jahren tödlich endet [20]. Im Gegensatz zu allen anderen Formen der pulmonalen Hypertonie ist die CTEPH durch Operation kurativ therapierbar [22].

Für die Entstehung dieser Erkrankung gibt es zwei Erklärungen: 1. Die CTEPH als Folge einzelner oder rezidivierender Lungenembolien. 2. Die CTEPH als Folge einer Arteriopathie oder Endotheldysfunktion, die zur Bildung einer in situ Thrombose führt. Dies würde erklären, warum bei bis zu 63% der CTEPH-Patienten klinisch keine Lungenembolie evaluierbar ist [18], [29].

Wie entsteht also die CTEPH? Grundsätzlich kann man sagen, dass der Druck in der Arteria pulmonalis durch den Lungengefäßwiderstand (PVR), das Herzzeitvolumen (HZV) und den Druck im linken Vorhof bestimmt wird. Kommt es zu Änderungen eines dieser Parameter, kann es zu einem pulmonalen Hochdruck kommen. Unabhängig vom Primärereignis folgt der Okklusion eines Pulmonalgefäßes ein Anstieg des Lungengefäßwiderstands. Physiologisch folgt eine Lyse des Gerinnsels. Bleibt diese aus oder findet nur unvollständig statt, kommt es zu einem Umbau des Thrombus an der Gefäßinnenwand durch Fibrosebildung und Endothelzellwucherung; es resultiert eine Verringerung des Gefäßdurchmessers bis hin zu einem kompletten Verschluss. Proximal der Okklusion kommt es zum Anstieg des pulmonalen Druckes. Bei einer Okklusion von >40% der Pulmonalgefäße kommt es zur Entstehung der CTEPH [59]. Auffällig ist, dass es auch in nicht-okkludierten Bereichen zu einem Anstieg des Pulmonaldrucks kommen kann; dies spricht wiederum für die Arteriopathie als Ursache der CTEPH [13]. Die Erkrankung liegt in über 98% beidseitig vor [61].

Während andere Formen pulmonalen Hochdrucks hauptsächlich durch Thrombosen und ihre Komplikationen in kleineren Gefäßen entstehen, sind bei der CTEPH eher größere Gefäße betroffen [19].

Eine Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf erfordert eine erhöhte Kraftanstrengung des rechten Herzens. Es folgt eine Rechtsherzhypertrophie und –dilatation mit anschließendem rechtsventrikulärem Versagen [51].

Bei der CTEPH konnte eine Häufung mit verschiedenen Komorbiditäten festgestellt werden: Antiphospholipidsyndrom (20%), Erhöhung der Faktor VIII-Konzentration (41% vs 5% in Kontrollgruppe; 41% vs 22% in PH-Patienten), ventrikulo-atrialer Shunt (VA-Shunt), Schrittmacher(infektion), Splenektomie, chronisch inflammatorische Erkrankungen (Osteomyelitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung), (rezidivierende) Lungenembolie, idiopathische Lungenembolie, jüngeres Alter, größerer Perfusionsdefekt [19], myeloproliferative Erkrankungen [13], Malignom, Schilddrüsenhormonersatztherapie [45].

Klassifikation

Die Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität in Kalifornien hat 2002 ihre intraoperative Einteilung der CTEPH veröffentlicht, die sich seitdem etabliert hat. Die Autoren unterscheiden vier Subtypen anhand Lokalisation und Beschaffenheit der Gefäßveränderung. Typ 1: frischer / akuter Thrombus in Hauptlobus der Pulmonalarterien, Typ 2: Intimaverdickung und Fibrose mit oder ohne organisierten Thrombus proximal der Segmentarterien, Typ 3: Fibrose und Intimaverdickung mit oder ohne organisierten Thrombus in distalen Segmentarterien, Typ 4: mikroskopisch erkennbare Vaskulopathie der distalen Arteriolen ohne sichtbare thromboembolische Erkrankung (siehe Abb. 1). Diese Klassifikation korreliert mit der chirurgischen Erreichbarkeit ebenso wie mit dem peri- und postoperativen Überleben [61].

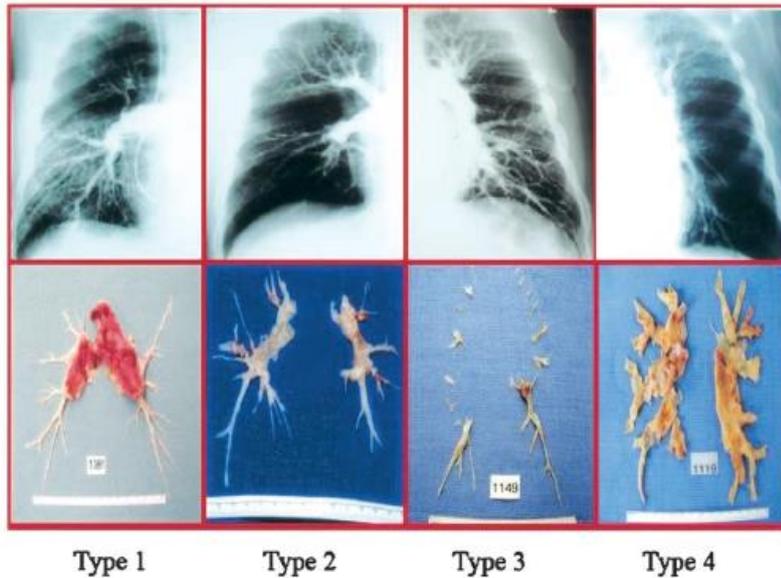


Figure 1. Pulmonary angiograms and corresponding specimens removed at the time of pulmonary endarterectomy: type 1 disease, fresh thrombus in main-lobar arteries (note abrupt cutoff of branches and lack of filling to the periphery on angiography); type 2 disease, organized thrombus and intimal thickening proximal to segmental arteries (note poststenotic dilatation of the lower lobar vessel and lack of filling to the periphery on angiography); type 3 disease, intimal thickening-fibrosis in distal segmental arteries, with surgical plane raised at each segmental level; type 4 disease, distal arteriolar vasculopathy with removal of normal intimal layer and no intraluminal disease.

Abbildung 1: Übersicht Klassifikation nach Jamieson, Typ 1 bis 4, Darstellung Röntgenthorax und korrespondierendes Operationspräparat [61]

1.3 Therapie der CTEPH

Die Überlebensraten der CTEPH-Patienten ohne therapeutische Intervention sind sehr gering und abhängig vom mPAP. Bei Werten über 30mmHg beträgt die 5-Jahresüberlebensrate unter 40%, bei Werten über 50mmHg nur noch 10% [54]. Todesursache ist in der Mehrzahl der Fälle rechtsventrikuläres Versagen [51].

Derzeit gibt es in der aktuellen Forschung mehrere verschiedene Ansätze zur Therapie der chronisch pulmonalen Hypertonie: Diese bestehen aus medikamentösen und nichtmedikamentösen (chirurgischen) Ansätzen, die sich wiederum in die Lungentransplantation, die pulmonale Thrombendarteriektomie (PEA) und die Ballonangioplastie (BPA) untergliedern.

Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, gilt die PEA als unumstrittene Therapie der Wahl [23, 56], da dadurch die Erkrankung potentiell kurativ therapierbar ist [22].

Im Folgenden soll kurz auf die verschiedenen Behandlungsmethoden eingegangen werden.

1.3.1 Die medikamentöse Therapie:

Grundsätzlich müssen CTEPH-Patienten lebenslang mit Marcumar antikoaguliert werden, um Thrombusneubildungen und somit einen Progress der Erkrankung zu verhindern.

Außerdem existieren verschiedene medikamentöse Therapieansätze für Patienten, die sich gegen eine Operation entscheiden oder aber für diejenigen, bei denen aufgrund von Komorbiditäten oder der Thrombuslokalisation eine PEA für nicht durchführbar erachtet wird. Des Weiteren können die Medikamente zur OP-Vorbereitung, sog. „bridging“, oder zur Nachsorge bei persistierender PH eingesetzt werden [67].

Für die Behandlung nicht-operabler CTEPH Patienten oder in Fällen eines persistierenden / rezidivierenden PHs wird die Therapie mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), empfohlen (ESC/ERS Guidelines 2015, 1B Empfehlung) [13]. Riociguat wirkt über einen dualen Wirkmechanismus: Zum einen ist es ein direkter, Stickstoffmonoxid(NO)-unabhängiger Stimulator der sGC, zum anderen erhöht es die Sensitivität der sGC auf NO; die daraus resultierende Erhöhung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) hat vasodilatative, antiproliferative und antifibrotische Effekte [14]. Riociguat ist als einziges Medikament für die Therapie der CTEPH zugelassen [13].

Es existieren drei weitere Substanzklassen, die zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks der PAH zugelassen sind. In Fällen von persistierendem / rezidivierendem PH nach PEA oder als Bridging bis zur PEA werden diese auch bei der CTEPH verwendet werden [13].

- 1 Prostanoiden: Prostazyklin-Analoga gehören zu den Thrombozytenaggregationshemmern und wirken antiproliferativ. Die Hauptvertreter sind Epoprostenol, Iloprost und Treprostinil. Die Applikation führt zu Symptommilderung, Steigerung der Belastbarkeit und Besserung der Hämodynamik. Nachteilig sind beispielsweise die Notwendigkeit der Verwendung zentraler Venenkatheter (ZVK) (Epoprostenol) oder gravierende hepatische Nebenwirkungen [13],[34].

- 2 Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten: Physiologisch bewirkt Endothelin eine Vasokonstriktion, Fibrosierung, Remodelling und Gefäßzellproliferation. Durch antagonistische Bindung an Endothelin-A/ oder –B-Rezeptoren wird der Effekt von Endothelin gehemmt und führt sogar zu gegenteiliger Wirkung. Bosentan gilt als wichtigstes Präparat. Die Therapie führt zu Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke sowie einer Senkung des mPAPs und HZV. Nachteilig ist das Auftreten von Leberfunktionsstörungen und Anämie. Häufig werden Prostanoiden als Ko-Medikation benötigt [34].
- 3 PDE-5-Hemmer: Physiologisch führt die Ausschüttung von Stickstoffmonoxid über die Aktivierung des second messenger cGMP zur Vasodilatation. Die Phosphodiesterase V baut anfallende cGMP ab. Durch die Hemmung der PDE-5 kommt es zu einem Anstieg des vasodilatatorisch wirkenden cGMPs. Der klinische Erfolg kann nicht sicher nachgewiesen werden und ist in der Literatur - von einer Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke und Senkung des PVR bis hin zu fehlenden signifikanten Besserungen gegenüber Placebos - umstritten [59].

1.3.2 Die operative Therapie

Erste Versuche, Gerinnsel operativ aus der Pulmonalarterie zu entfernen, führte Trendelenburg bereits 1908 durch [39]. In den folgenden Jahren gab es weitere Versuche pulmonale Emboli chirurgisch zu entfernen. Diese reichten von Lobektomien am offenen Thorax über Pneumektomien und verschiedene Formen von Embolektomien und Arteriektomien [40]. Die erste erfolgreiche PEA fand im Jahr 1961 statt und wurde von Moser et al. durchgeführt. Noch drei Jahre nach dem Eingriff war der Patient beschwerdefrei. Es folgten drei weitere PEAs in den Jahren 1962 – 64, wenn auch diesmal komplikationsbehafteter. Einige grundlegende Überlegungen wurden schon damals postuliert, wie etwa die Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Zeitpunkt des Eingriffs, die Operabilität abhängig von der Lokalisation sowie der hämodynamische und respiratorische Benefit einer Thrombendarteriektomie [41]. Fünfzig Jahre später hat sich das Verfahren als Therapie der Wahl etabliert. Inzwischen wurden weltweit über 5000 PEAs durchgeführt (Stand 2009) [23]. Die Mortalitätszahlen schwanken je nach Erfahrung und Zentrum zwischen 2,7 – 25% (Freed, Cambridge, United Kingdom [33], Jamieson, San Diego, California [10]). Sie ist zudem abhängig vom prä- und postoperativen PVR (1,3% bei präoperativem PVR <1000 dyn·s⁻¹·cm⁻⁵ vs. 10,1% bei Werten >1000 dyn·s⁻¹·cm⁻⁵ [10], 5,9% bei

postoperativem PVR $<400 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$ vs. 32,1% bei post-OP PVR $>400 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$ [42]).

1. Pulmonale Thrombendarterektomie (PEA) (siehe auch 1.3.1, 3.1.2)

Die PEA ist die Behandlungsmethode der Wahl, da sie kurativ sein kann. Sie wird an spezialisierten Zentren durchgeführt. Die Pulmonalarterie wird längs eröffnet und das Thrombusmaterial entfernt. Dieses Vorgehen findet beidseitig statt. Der Erfolg der Therapie hängt von Lokalisation und Ausmaß der Erkrankung ab. Die Patienten haben eine deutlich verlängerte Überlebenszeit bei verbesserter Lebensqualität [9],[22].

2. Lungentransplantation (LTX):

Diese Methode eignet sich für Patienten, in denen die PEA nicht durchführbar ist. Mögliche Gründe hierfür sind die mangelhafte chirurgische Erreichbarkeit oder eine zu große Ausdehnung betroffener Areale. Außerdem kann eine LTX in Betracht kommen, wenn trotz PEA oder medikamentöser Therapie nicht die notwendige hämodynamische Besserung erreicht wurde. Erhebliche Komplikationen durch immunsuppressive Maßnahmen sowie das schlechte Verhältnis zwischen Organempfängern und -spendern sind zu beachten. Die 5-Jahres-Überlebensraten (JÜR) ist neueren Studien zufolge auf 52-75% gestiegen [13], [48]. Seit Etablierung der PEA sind die Zahlen der aufgrund CTEPH durchgeführten Lungentransplantation deutlich zurückgegangen [48].

3. Ballonangioplastie:

In ein betroffenes Pulmonalgefäß wird ein Katheter mit einem distal befestigten Ballon eingeführt. Durch langsame und mehrfache Aufdehnung des Ballons wird die Dilatation des Gefäßes erreicht [39]. Indikation für die Ballonangioplastie (BPA) sind vorliegende CTEPH bei Kontraindikationen für die PEA sowie (sehr) distale Lokalisation der Erkrankung (auf Subsegment-Ebene) [31]. Nach durchgeführter Intervention profitieren die Patienten von einer Besserung der NYHA-Klasse, der 6-MWD sowie des mPAPs [59]. Das Reperfusionsoedem als Komplikation ist nahezu unvermeidbar. Insgesamt sind mit dieser Methode sehr gute Ergebnisse erreichbar, die dennoch nicht an die Erfolge der PEA heranreichen [39]. Diese Therapieform ist jedoch noch nicht ausreichend genug erprobt; zur genaueren Evaluation werden weitere Studien folgen. Aktuell sollte die BPA in technisch-inoperablen Patienten (d.h. sehr distalen Lokalisationen) oder Patienten mit unverhältnismäßig hohem OP-Risiko erwogen werden (Empfehlung IIbC) [13].

1.3.2.1 Operationsverfahren

Bei der PEA handelt es sich um eine technisch anspruchsvolle Operation, welche in tiefer Hypothermie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt wird. Nach medianer Sternotomie wird die Pulmonalisarterie eröffnet und thromboembolisch verändertes Gefäßmaterial entfernt. Bei diesem intravasalen Eingriff gilt große Sorgfalt insbesondere in Hinblick auf die Gefahr einer Gefäßperforation. Da es sich um eine bilaterale Erkrankung handelt, wird diese Prozedur stets beidseitig durchgeführt [61],[22],[15],[36].

Ziel der PEA ist eine nachhaltige Senkung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks zur Verbesserung der Hämodynamik und somit Klinik des Patienten. Drei Ziele gilt es zu erreichen: 1. das Auftreten oder Fortschreiten rechtsventrikulärer Verschlechterung zu verhindern, 2. das Missverhältnis zwischen gut ventilertem und schlecht perfundierten Bereichen wiederherzustellen und 3. die fortschreitende retrograde Thrombosierung sowie die Entwicklung einer sekundären Vaskulopathie einzudämmen [60]. Wenn möglich, soll durch die Entfernung thromboembolischen und umgebauten Materials an der Gefäßwand eine Rückführung der Gefäße in ihren physiologischen Zustand versucht – und somit Kuration - erreicht werden [22]. Ein Beispiel eines Resektates ist in Abb. 2 aufgeführt.



Abbildung 2: Intimapräparat der rechten Pulmonalarterie, Segment- und Subsegmentarterien sichtbar

Der Erfolg der Operation hängt von einer sorgfältigen Auswahl geeigneter Patienten sowie – maßgeblich - von der Erfahrung des Operateurs ab. Studien belegen, dass mit steigender Anzahl durchgeführter Eingriffe die Mortalität signifikant abnimmt. So beschreibt Jamieson et al. die Mortalitätsrate der ersten zweihundert, zwischen 1970 und 1990 durchgeführten Operationen mit 17%, gegenüber einer Mortalitätsrate von 4,4% in den fünfhundert zwischen 1998-2002 durchgeführten PEAs, Tendenz sinkend

[22], [60]. Aus diesem Grund existieren spezielle Zentren für den PH und die PEA. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass neben bestimmten Anforderungen an die personelle und institutionelle Ausstattung mindestens zwanzig PEAs pro Jahr durchgeführt werden und die Mortalität unter 10% liegt [13].

Von der Operation profitieren vor allem Patienten der Jamieson Klassifikation I und II, da deren pathologische Veränderungen chirurgisch gut erreichbar sind und somit gut entfernt werden können. Die höchste Komplikationsrate liegt bei Patienten mit Typ IV-Veränderungen vor: In dieser Gruppe kann die Normalisierung von PAP und PVR nicht erreicht werden, die 1 Monat-post OP-Mortalitätsrate liegt bei 14,3% und es treten die meisten Komplikationen auf [61]. Da die Jamieson Klassifikation sich auf intraoperative Befunde bezieht, gilt es für die Zukunft neue präoperative Klassifikationsprinzipien herauszufinden, um schon frühzeitig gefährdete Patienten (Typ IV) von der Operation ausschließen zu können [26], [57].

1.3.2.2 Diagnostik und Patientenvorbereitung

Die eigentlich größte Herausforderung der CTEPH ist die zügige und richtige Diagnosefindung [41]. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik besteht die Hauptschwierigkeit darin, den pulmonalen Hochdruck als Differentialdiagnose überhaupt in Erwägung zu ziehen.

Typische Symptome sind Abnahme der Belastbarkeit, zunehmende (Ruhe-)Dyspnoe, Synkopen oder Thoraxschmerz. Zu den Risikofaktoren zählen stattgehabte Lungenembolie, familiäre Disposition, Koagulopathien (Antiphospholipidsyndrom, Erhöhung von Faktor VIII), systemischer Lupus erythematoses, kardiale Vitien wie VA-Shunt oder kongenitale Herzfehler, Splenektomie, Zustand nach Schrittmacher-Implantation, chronisch entzündliche Erkrankungen und Malignome [19],[13],[23].

Bei der Diagnostik kann zwischen Screening- und definitiven Untersuchungen unterschieden werden. V.a. Patienten nach stattgefundener Lungenembolie sollten 3, 6, 12 und 24 Monate nach dem Primäreignis nachverfolgt werden. Aber auch bei Verdacht auf pulmonalen Hochdruck anderer Ätiologie eignen sich die folgenden Untersuchungen (typische Befunde eines PHs werden mit aufgeführt.)

- Transthorakale Echokardiographie: einfach durchführbare, non-invasive Methode zur orientierenden Diagnostik. Sie kann zudem zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen wie intrakardialer Shunts und Linksherzerkrankungen genutzt werden. Für einen PH sprechen: geschätzter sPAP >35mmHG oder mPAP >25mmHg, maximale Geschwindigkeit über Trikuspidalinsuffizienz >2,8m/s, Tei-Index >0,36, AcT (acceleration time) <120 oder AcT/RVET <0,4 sowie sekundäre Veränderungen wie rechtsventrikuläre Hypertrophie, Dilatation und Hypokinese, rechtsatriale Vergrößerung, systolische septale Abflachung [28],[51],[12].
- EKG: Hinweisgebend, aber nicht beweisend auf einen CTEPH sind Rechtsschenkelblock in V1 (rSR' oder RSr'), R:S >1 in V1 mit R>0,5mV, QRS-Achse >90° [27], Zeichen der Rechtsherzhypertrophie wie Rechtslagetyp, Vorhofflattern [13], diskordante ST-Veränderungen und T-Negativierungen in anterioren und inferioren Ableitungen [68].
- Pulmonalis-Angiographie: Diese Methode gilt als Goldstandard für die Diagnostik der CTEPH, ist allerdings stark untersucherabhängig. . Es zeigen sich Intimaveränderungen, Obstruktionen und Stenosen, die in der Regel gut mit dem Ausmaß der Erkrankung sowie der Operabilität korrelieren [66], [24]. Ein Beispiel eines pathologischen Befundes in Abb. 3 aufgeführt.

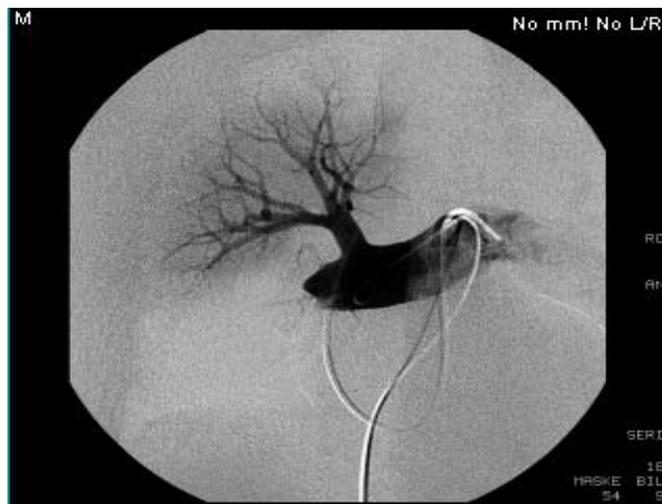


Abbildung 3: Pulmonalisangiographie der rechten Seite, kompletter Verschluss der inferioren und medialen Segmentarterie verursacht durch eine Lungenembolie

- Pulmonalis-Computertomographie. Die Pulmonalis-CT hat sich in der Diagnostik etabliert, auch wenn die Sensitivität nicht an die der Pulmonalis-Angiographie heranreicht. Typische CT-morphologische Zeichen sind Dilatation der Pulmonalarterien und rechten Herzkammern, mediastinale

Kollateralgefäße, Intimaverdickungen und mosaikförmige Perfusionen [68],[13],[23].

- Rechtsherzkatheter (RHK): Der RHK wird genutzt zur Bestimmung der Hämodynamik und Abschätzung der Schwere der Erkrankung und somit der kardialen Dysfunktion. Ebenso können kardiale Vitien detektiert werden. Entscheidende Parameter sind: PAP (systolisch, diastolisch, mean), rechtsatrialer Druck (RA-Druck), Lungenkapillardruck (P_{PCW}), HZV, p_aO_2 , pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR), Herzindex (CI) [13], [68].
- Pulmonalisszintigraphie: Sehr sensitives Instrumentarium zur Differentialdiagnostik der PH. Typisch für die CTEPH ist ein normaler Ventilationsbefund bei multiplen kleineren keilförmigen Perfusionsdefiziten (98,7%). Ein Normalbefund bei der Perfusions-/Ventilationsszintigraphie spricht gegen das Vorliegen einer CTEPH. Ebenso deutet ein globales Perfusionsdefizit einer Lunge eher auf andere Lungenerkrankungen hin [23],[68].]. Diese Untersuchung gilt als Screening-Methode der Wahl zur Detektion von CTEPH-Patienten
- Labordiagnostik: Eine Veränderung der Blutgaswerte ist erst spät feststellbar. Erniedrigte p_aO_2 in Ruhe sprechen für ein weiter fortgeschrittenes Stadium. Das Brain Natriuretic Peptide (BNP) kann als orientierender Wert erhoben werden [68],[53]. Trotz Korrelation der CTEPH mit erhöhten Werten von Antiphospholipid-Antikörpern (AK), Antikardiolipin-AK, Thrombophilie und Faktor VIII ist die routinemäßige Bestimmung nicht indiziert [23].
- Lungenfunktion: Die Testung ist im Falle der CTEPH in der Regel unauffällig, gehört aber zur Basisdiagnostik um andere (Ko-)Erkrankungen auszuschließen. Leichte Restriktionen (aufgrund parenchymaler Vernarbungen nach Infarkt), milde Reduktionen der CO-Diffusionskapazität können ebenfalls bestehen. Normale Werte in der Lungenfunktion schließen eine CTEPH nicht aus [68][1][1].
- NYHA-Klasse: Die Erhebung der NYHA-Klasse ist stark untersucherabhängig, kann aber als guter Prädiktor für die weitere Überlebenszeit genutzt werden: Während NYHA IV-Patienten ohne Therapie nur ein durchschnittliches Überleben von sechs Monaten aufweisen, beträgt dieses bei Klasse I und II Patienten sechs Jahre [13].
- 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD): Die 6-MWD kann als Prognoseparameter für post-operatives Outcome genutzt werden [11], [37].

- Röntgen-Thorax: typische Veränderungen sind Verbreiterung der Pulmonalisgefäße und der rechten Herzkammern.

In der Literatur ist keine einheitliche Definition der CTEPH zu finden. Die ESC/ERS Guidelines von 2015 fordern:

- mindestens dreimonatige Antikoagulation mit Marcumar (zur Differenzierung von einer akuten Lungenembolie)
- mPAP >25mmHg für länger als sechs Monate, gemessen mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung, $P_{PCW} < 15\text{mmHg}$, PVR >3 Wood units
- Perfusionsdefizite in der Pulmonalisangiographie

In den Leitlinien von 2009 wurde zusätzlich der Nachweis von chronischem oder organisiertem Thrombus-/Embolusmaterial in den Pulmonalgefäßen (Haupt-, Lobus-, Segment-, Subsegmentgefäß) gefordert. Dies wird aktuell jedoch nicht mehr erwähnt.

Andere Autoren erwähnen zudem folgende Kriterien:

- Symptomatischer PH
- normaler Wedge-Druck
[57],[27],[66]

1.3.2.3 Patientenauswahl und OP-Indikation

Auch wenn die PEA die Therapie der Wahl darstellt, eignen sich nicht alle Patienten für dieses Verfahren. Verschiedene Kriterien müssen erfüllt sein:

- Der Patient stimmt einer operativen Therapie zu.
- Der Patient ist symptomatisch und hat einen erhöhten PVR > 250 dyn·s·cm⁻⁵
[56]
- Die Lokalisation und das Ausmaß der pathologischen Veränderung sind chirurgisch zugänglich. Proximale Befunde sind chirurgisch besser erreichbar, bei distalerer Lokalisation ist die Operation erschwert bis unmöglich, zudem steigt die Komplikationswahrscheinlichkeit.
- Es liegen keine Komorbiditäten vor, die eine Operation unmöglich machen. Als absolute Kontraindikation einer PEA gelten schwere chronische Lungenerkrankungen, da auftretende refraktäre Hypoxien den Benefit der OP unangemessen gefährden können. Rechtsherzerkrankungen, renale oder hepatische Insuffizienz, Malignität und hohes Lebensalter müssen in die

Risikoevaluation einbezogen werden, gelten aber nicht als absolute Kontraindikationen [26], [13].

Ein Patient sollte nicht für inoperabel erklärt werden, solange nicht eine Zweitmeinung eines Spezialisten an einem PEA-Zentrum eingeholt wurde [66],[13],[23]. Bis zu 10-50% der eingewiesenen CTEPH-Patienten können aufgrund zu distaler Lage oder gravierenden Nebenerkrankungen nicht durch PEA behandelt werden [26].

Die Operation sollte so früh wie möglich angestrebt werden, um die (weitere) Entwicklung einer Arteriopathie sowohl in obstruierten als auch in nicht-obstruierten Gefäßabschnitten zu verhindern [41].

In manchen Fällen kann zur Verbesserung der Hämodynamik präoperativ eine medikamentöse Therapie initiiert werden [13],[26], zu deren Effizienz aber bisher keine Studie vorliegt.

1.3.2.4 Potentielle Komplikationen

Neben allgemeinen Komplikationen wie Blutungen und Infektionen (v.a Ventilator-assoziierte Pneumonien) ist an spezifischen Komplikationen der PEA v.a. mit dem Auftreten neurologischer Ausfälle (11,2%), Reperusionsödeme (9,6%), Perikardtamponaden (8,3%) und persistierender PH (16,7%) zu rechnen [57].

1.3.2.5 Langzeitverlauf

Postoperativ sind deutliche Besserungen der NYHA-Klassifikation und Lebensqualität sowie Minderung der kardiopulmonalen Symptomatik und des supplementären Sauerstoffbedarfs zu bemerken [2]. Diese Resultate können sich noch bis zu sechs Monate nach der Operation weiter verbessern [25].

In Bezug auf die Nachsorge der Patienten nach der PEA ist es wichtig, regelmäßig Kontrolluntersuchungen durchzuführen, um das Neuaufreten von Embolien oder PH frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls intervenieren zu können. Die Patienten

werden hierfür in sechsmonatigen Abständen einbestellt. Die Follow-up-Diagnostik besteht sowohl aus klinischen als auch aus apparativen Untersuchungen: die 6-MWD und die Erhebung der NYHA-Klasse sowie die Echokardiographie, die Lungenfunktionstestung (insbesondere zur Verlaufskontrolle koexistierender Lungenerkrankungen), die Blutgasuntersuchung sowie (bei pathologischen Werten) die Rechtsherzkatheteruntersuchung [13].

Eine lebenslange orale Antikoagulation wird auch nach PEA empfohlen; es liegen keine Daten bezüglich der Verwendung der neuen oralen Antikoagulanzen vor [29].

2 FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, das Langzeit-Outcome der zwischen 2007 und 2010 in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie am Uniklinikum Gießen Marburg, Standort Gießen, aufgrund von chronisch thrombembolisch pulmonalem Hypertonus durchgeführten pulmonalen Thrombendarteriektomien zu untersuchen und mit anderen internationalen Ergebnissen zu vergleichen.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Wie entwickelt sich der PAP in den Jahren nach der PEA und wie lange dauert es bis zum Erreichen einer Normalisierung des PAP?
- Wird durch die Operation eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit erreicht?
- Gibt es apparativ erhobene präoperative Parameter (TAPSE /Tei / PAP), die mit der postoperativen Belastbarkeit korrelieren (Prädiktoren)?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Material

3.1.1 Patienten

Die Studie wurde prospektiv durchgeführt und umfasst insgesamt 39 Patienten, bei denen zwischen September 2007 und Februar 2010 im Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) (Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie) aufgrund einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) eine pulmonale Thrombendarteriektomie (PEA) durchgeführt wurde. Prä-, intra- und direkt postoperative Daten wurden anhand der Krankenakten ausgewertet, für die Erhebung der Follow-up-Daten (Zielzeitraum zwei Jahre nach stattgefundener Operation) bestellten wir die Patienten erneut in das UKGM ein oder kontaktierten die nachbehandelnden Fachärzte.

Vor der Operation wurde zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose CTEPH entweder im UKGM oder bereits von der zuweisenden Klinik die differenzierende Diagnostik durchgeführt. Hierzu zählt die Untersuchung der Lungen mittels der Pulmonalisangiographie, Pulmonaliscomputertomographie (Pulmonalis-CT), die Lungenfunktionsprüfung, der Rechtsherzkatheter, ggf. die Koronarangiographie, die transthorakale Echokardiographie, die 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD), die arterielle Blutgasanalyse (art. BGA) sowie die Erhebung der NYHA-Klassifikation. Andere Ursachen für pulmonalen Hochdruck wurden ausgeschlossen. Alle Patienten wurden vor der Operation in einem interdisziplinären Ausschuss bestehend aus erfahrenen Chirurgen, Pneumologen, Anästhesisten und Intensivmedizinern detailliert vorgestellt und auf ihre Operabilität hin beurteilt.

Alle Patienten wurden präoperativ zur Senkung des pulmonalarteriellen Druckes medikamentös behandelt. Die Operation wurde frühestens sechs Monate nach der letzten Lungenembolie durchgeführt. Jeder Patient wurde präoperativ mindestens sechs Monate adäquat mit Phenprocoumon antikoaguliert.

25 der 39 operierten Patienten sind männlich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der PEA betrug 58 Jahre (Median). Eine Koagulopathie war bei siebzehn Patienten bekannt. Präoperativ ordneten wir 54% der Patienten der NYHA-Klassifikation III zu, 38% NYHA-Klasse IV. Zwei Patienten benötigten präoperativ eine kontinuierliche Sauerstofftherapie. Der durchschnittliche präoperative mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) betrug 36,5 mmHG, bezogen auf den systemischen Blutdruck entspricht dies einem Wert von 53,4% des systolischen Blutdruckwertes.

Bei einem Studienteilnehmer war bereits im Vorfeld in einer anderen Klinik eine pulmonale Thrombendarterektomie durchgeführt worden.

Präoperativ nahmen alle Patienten spezifische Medikation gegen pulmonalen Hypertonus (Phosphodiesterase-Hemmer, Endothelinrezeptorantagonisten, Prostazyklinanaloga) ein.

Die präoperativen Daten der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt.

<i>Geschlecht (% männlich)</i>	64
<i>Alter (Jahre)</i>	58 (23-84)
<i>Koagulopathie (n)</i>	17
<i>NYHA Klasse</i>	
<i>I in %</i>	0
<i>II in %</i>	8
<i>III in %</i>	54
<i>IV in %</i>	38
<i>Obligate präoperativer O2-Therapie (n)</i>	2
<i>mPAP (mmHg)</i>	36,5±14
<i>mPAP / RR_{mean} (%)</i>	53,4
<i>PVR (dyn·s·cm⁻⁵)</i>	529±378
<i>6-MWD (m)</i>	365,4±142,6
<i>Cardiac Index (l·min⁻¹·m⁻²)</i>	2,21±0,87
<i>PEA am UKGM ist Re-PEA (n)</i>	1
<i>Einnahme spezifischer Medikation gegen PH (PDE-Hemmer, Endothelinrezeptorantagonist, Prostazyklinanaloga) (n)</i>	39

Tabelle 1: Übersicht Patientendaten präoperativ, (Mittelwerte, ggf. mit Standardabweichung), n=39

Aus der Literatur sind folgende Risikofaktoren bekannt, die in angegebener Häufigkeit in unserem Patientenkollektiv nachweisbar waren:

- Ventrikuloatrialer Shunt: 2 (5,1%)
- Koagulopathie: 17 (43,6%)
 - Antiphospholipidsyndrom 4 (10,3%)
 - Faktor V Leiden 5 (12,8%)
 - Homozysteinämie 4 (10,3%)
 - Antithrombin-3-Mangel 2 (5,1%)
 - Protein C-, S-Mangel 2 (5,1%)
 - Plasminogenmangel 2 (5,1%)
 - Prothrombinmangel 1 (2,6%)

Außerdem zeigte sich eine Häufung der CTEPH mit einer Niereninsuffizienz, die sonst nicht in der Literatur beschrieben wurde.

- Niereninsuffizienz: 8 (20,5%)

Sonstige Risikofaktoren wie chronisch-entzündliche Erkrankungen, Z.n. Splenektomie, myeloproliferative Erkrankungen oder Malignome, Schrittmacher und Schilddrüsenhormonersatztherapie waren nicht vertreten.

3.1.2 Operatives Vorgehen

Die Operation wurde standardisiert und bei allen 39 Eingriffen vom selben Operationsteam durchgeführt. „Der Patient wird median sternotomiert, über die Kanülierung der Aorta ascendens und beider Hohlvenen an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen und auf eine Körperkerntemperatur von 18 - 20° C abgekühlt. Dies ist aufgrund des pulmonalen Kollateralfusses notwendig, um eine ausreichende Sicht in die periphere Lungenstrombahn zu ermöglichen. Die obere Hohlvene wird mobilisiert und die rechte Pulmonalarterie freigelegt. Nach Erreichen der Zieltemperatur wird die Aorta ascendens abgeklemmt und kristalloide kardioplegische Lösung in die Aortenwurzel infundiert. Hiernach wird zunächst die rechte Pulmonalarterie längs eröffnet. Nach Unterbrechung der HLM wird die Enderarteriektomie der rechten Pulmonalisstrombahn im Kreislaufstillstand durchgeführt, indem zunächst im Bereich der Pulmonalishinterwand die exakte Gefäßschicht der Media dargestellt wird. Diese

wird dann mit speziellen Saugerdissektoren nach Peripher bis in die Segment- und Subsegmentarterien verfolgt und so die komplette Endarteriektomie durchgeführt. Während des Verschlusses der Gefäßinzision wird der Patient über fünfzehn Minuten reperfundiert, um dann in gleicher Weise die Endarteriektomie der linken Lungenstrombahn im Kreislaufstillstand durchzuführen. Während der gesamten Kreislaufstillstandsphase wird der Kopf des Patienten mit Eis gekühlt. Nach dem Verschluss der linksseitigen Gefäßinzision erfolgt das Wiederaufwärmen.“ [55].

Perikard- und Thoraxdrainagen sowie zwei linksatriale (LA-) Katheter zur Messung des linksatrialen Druckes und zur Applikation von Noradrenalin wurden routinemäßig gelegt.

3.1.3 Postoperatives Vorgehen

Um ein Reperfusionsödem zu vermeiden, wurden verschiedene Maßnahmen durchgeführt:

1. Im postoperativen Verlauf wurde sorgfältig darauf geachtet, eine Tubusdiskonnektion zu vermeiden.
2. Die (positive end-expiratory pressure)– Beatmung (ca. 10 mmHG) wurde im intensivstationären Verlauf nach der PEA weiter durchgeführt.
3. Eine forcierte Diuretikatherapie wurde durchgeführt.
4. Ziel war es, den Cardiac Index durch Applikation von Arterenol® auf Werten unter 2,0 l/min/m² zu halten.

Das postoperative Management basierte auf lungenschonender Beatmung, intensiver Kreislaufüberwachung, bestehend aus invasivem Blutdruck-Monitoring, der Messung von PAP, ZVD (zentralvenöser Druck), arteriellen Blutgasanalysen und venöser Sauerstoffsättigung, sowie der behutsamen Therapie durch Volumen, Diuretika und Vasopressoren. Zur Orientierung wurde der Cardiac Index verwendet. Über einen linksatrialen Katheter wurde Arterenol® appliziert, wobei ein CI von > 2,0 l/min/min² nicht überschritten werden sollte. Die Antikoagulation mit Heparin wurde frühzeitig initiiert. Eine Extubation am ersten postoperativen Tag wurde angestrebt. Die Perikarddrainagen wurden am zweiten, die Thoraxdrainagen am fünften postoperativen Tag entfernt.

Bereits auf der Intensivstation wurde – wenn möglich – mit der Mobilisation begonnen und bei bestehender hämodynamischer Stabilität die Verlegung auf Normalstation

durchgeführt. Im Anschluss wurden die Patienten in Rehabilitationskliniken weiterbehandelt.

3.1.4 Nachsorge-Untersuchung

Im Anschluss an die Operation bestellten wir die Patienten halbjährlich zur Kontrolle in die Sprechstunde der Pulmonalen Hypertonie Ambulanz der internistischen Abteilung des UKGMs ein. War die direkte Anbindung an unsere Ambulanz (aus Distanzgründen u.a.) nicht möglich, wurden die Patienten wohnortnah fachärztlich betreut und nachuntersucht. Die zwei Jahre postoperativ erhobenen Daten sammelten und nutzten wir zur Auswertung in unserer Studie.

3.1.5 Erhobene Parameter:

3.1.5.1 Präoperativ erhobene Parameter:

In Zusammenarbeit mit der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie wurden für die präoperative Diagnostik folgende Parameter untersucht:

Epidemiologische Parameter:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)

Diagnostische Parameter:

- Pulmonalisangiographie
- Pulmonaliscomputertomographie (Pulmonalis-CT)
- Lungenfunktionsparameter:
 - inspiratorische Vitalkapazität (VC in Liter)
 - forciertes endexpiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV₁ in Liter)
 - forciertes endexpiratorisches Volumen in einer Sekunde bezogen auf die Vitalkapazität (FEV₁%VC_{max} in %)
 - totaler Atemwegswiderstand (R_{tot} in kPAs/Liter)
- durch Rechtsherzkatheter bestimmte Parameter:
 - pulmonalarterieller Druck (PAP in mmHg)
 - pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP in mmHg)
 - PiCCO-Katheter: Cardiac Index (in Liter/Minute)
- durch transthorakale Echokardiographie bestimmte Parameter:

- rechtsventrikulärer Durchmesser (RV Dia, je nach Millimeter Kategorie 0-3 zugeordnet)
- Grad der Pulmonalinsuffizienz (PI, Kategorie 0-3)
- Grad der Trikuspidalinsuffizienz (TI, Kategorie 0-4)
- Tei-Index
- Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE in Millimeter)
- systemischer Blutdruck (RR in mmHg)
- die 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD in Meter)
- durch die arterielle Blutgasanalyse (art. BGA) erhobene Parameter
 - Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2 in mmHg)
 - Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2 in mmHg)
 - pH-Wert
 - periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2 in %)
- NYHA-Klassifikation (I-IV): Einteilung des Herzinsuffizienzgrades nach Leistungsfähigkeit des Patienten
- Komorbiditäten, die ggf. mit einer CTEPH assoziiert sein könnten, vor allem
 - Koagulopathie
 - Niereninsuffizienz
 - kardiale Vitien, ggf. präoperativ Durchführung einer Koronarangiographie zur Bestimmung kardialer Komorbiditäten
 - chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
 - maligner Erkrankung
 - Osteomyelitis
 - Z.n. Splenektomie

3.1.5.2 Intraoperativ erhobene Parameter:

- Beatmungsdauer (in Stunden)
- Schnitt-Naht-Zeit (in Minuten)
- Körpertiefsttemperatur (in °Celsius)
- Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (in Minuten)
- Abklemmzeit (in Minuten)
- Dauer des zirkulatorischen Arrests = Ischämiezeit: rechts, links, gesamt (in Minuten)
- Wert der minimalen Sauerstoffsättigung (in %)
- Systemischer invasiver Blutdruck (in mmHg)

- PAP (in mmHg)
- PAP/RR (in %)
- Wedge-Druck (in mmHg)

3.1.5.3 Postoperativ erhobene Parameter:

- PAP (mmHg)
- systemischer Blutdruck (in mmHg)
- durch transthorakale Echokardiographie erhobene Parameter:
 - rechtsventrikulärer Durchmesser (RV Dia, je nach Millimeter Kategorie 0-3 zugeordnet)
 - Grad der Pulmonalinsuffizienz (PI, Kategorie 0-3)
 - Grad der Trikuspidalinsuffizienz (TI, Kategorie 0-4)
 - Tei-Index
 - Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE in Millimeter)
- NYHA-Klassifikation (I-IV): Einteilung des Herzinsuffizienzgrades nach Leistungsfähigkeit des Patienten
- Dokumentation spezifischer Komplikationen wie
 - Reperfusionsödem
 - Nierenversagen
 - Rechtsherzversagen
 - Perikarderguss
- Dokumentation einer Bypass-Operation
- Dokumentation sonstiger unspezifischer Komplikationen wie
 - Nachblutung
 - Re-Intubationsnotwendigkeit
 - Durchgangssyndrom
 - Infektion
 - Herzrhythmusstörungen
- Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (in Tagen)
- stationäre Gesamtaufenthaltsdauer (in Tagen)

Außerdem wurde angestrebt, die komplette präoperative Diagnostik – mit Ausnahme der Pulmonalisangiographie und des Pulmonalis-CT - auch postoperativ durchzuführen.

3.1.5.4 2-Jahres-Follow-up:

- Status tod / lebendig
- Follow-up-Dauer (in Monaten)
- Notwendigkeit erneuter medikamentöser Therapie und / oder Sauerstoffbedarf
- durch Lungenfunktionsprüfung erhobene Parameter:
 - inspiratorische Vitalkapazität (VC in Liter)
 - forciertes endexpiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV₁ in Liter)
 - forciertes endexpiratorisches Volumen in einer Sekunde bezogen auf die Vitalkapazität (FEV₁%VC_{max} in %)
 - totaler Atemwegswiderstand (R_{tot} in kPAs/Liter)
- durch transthorakale Echokardiographie erhobene Parameter:
 - rechtsventrikulärer Durchmesser (RV Dia, je nach Millimeter Kategorie 0-3 zugeordnet)
 - Grad der Pulmonalinsuffizienz (PI, Kategorie 0-3)
 - Grad der Trikuspidalinsuffizienz (TI, Kategorie 0-4)
 - Tei-Index
 - Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE in Millimeter)
 - systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)
- ggf. durch Rechtsherzkatheteruntersuchung erhobene Parameter:
 - mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)
- systemischer Blutdruck (RR in mmHg)
- die 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD in m)
- die arterielle Blutgasanalyse (art. BGA):
 - Sauerstoffpartialdruck (p_aO₂ in mmHg)
 - Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO₂ in mmHg)
 - pH-Wert
 - periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂ in %)
- NYHA-Klassifikation (I-IV): Einteilung des Herzinsuffizienzgrades nach Leistungsfähigkeit des Patienten
- Auftreten von Komplikationen wie
 - Re-Embolie
 - Notwendigkeit einer Re-PEA

Echokardiographisch erhobene systolische PAP - Werte wurden mit der Formel (F4) $mPAP = 0,61 \times sPAP + 2$ mmHg des Single Pressure – Modells nach Chemla et al. in mittlere PAP – Werte umgerechnet [4].

3.2 Methoden

3.2.1 Design der Studie

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten aller in Gießen operierten PEA-Patienten.

3.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die am UKGM einer PEA aufgrund einer CTEPH unterzogen wurden und das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienbeteiligung bestand.

Ausschlusskriterien:

Eine Ablehnung von Seiten des Patienten führte zu einem Studienausschluss. Gemäß dem *Intention-to-treat*-Prinzip wurden auch die beiden Patienten, bei denen sich die Diagnose CTEPH intraoperativ als falsch herausstellte, in der Studie belassen.

3.2.3 Einverständniserklärung

Alle Probanden 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 Einverständnis (s. Anhang 1).

3.2.4 Ethikkommission

Die Studienplanung wurde ausführlich beschrieben und mit dem Antrag Nummer 72/11 vom 25.02.2011 der Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt und am 22.03.2011 genehmigt.

3.2.5 Vorzeitiges Studienausscheiden

Fünf Patienten konnten an der Follow-up-Untersuchung nicht teilnehmen. Dies entspricht einer Vollständigkeit des Follow-up von 87,2%. Es ist kein Patient aufgrund der CTEPH oder der Operation verstorben. Zwei der Studienteilnehmer verstarben an malignen Tumorerkrankungen (beide Pulmonalissarkom). Drei der Patienten stammten aus dem Ausland und nahmen die Nachuntersuchungen aufgrund zu großer Distanz zwischen Wohnort und UKGM nicht wahr.

3.3 Statistik

Die Analyse der Daten erfolgte in R 2.15.1 (1). Der Einfluss von Prädiktoren auf metrische Zielgrößen wurde mit Allgemeinen Linearen Modellen untersucht. Für die Analyse dichotomer und ordinaler Zielgrößen wurden (kumulative) logistische Modelle verwendet. Die Residuen wurden auf Konformität mit den Modellvoraussetzungen geprüft, ggf. wurden Variablen vor der Analyse transformiert. Schätzwerte für die Modellparameter bzw. die Zielgröße sind, sofern anwendbar, mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Angegebene p-Werte beziehen sich auf Nullhypothesentests. Nullhypothesen sind jeweils die Nullwerte der Modellparameter. Die p-Werte sind nicht für multiples Testen korrigiert.

Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei Zahlenwerten im Text um Mittelwerte mit Angabe der Standardabweichung.

Die statistische Bearbeitung wurde von Herrn Dr. Jochen Wilhelm durchgeführt. Verwendet wurde die Statistiksoftware R (www.r-project.org), Version 2.16 [50].

4 ERGEBNISSE

4.1 Intraoperative Daten

Die intraoperativen Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

<i>Schnitt-Naht-Zeit (min)</i>	368±51
<i>Herz-Lungen-Maschine (min)</i>	277±46
<i>Klemmzeit (min)</i>	92±20
<i>Gesamte Kreislaufstillstandszeit (min)</i>	31±8
<i>Beatmungszeit (Stunden)</i>	47,4±46
<i>Niedrigste Körperkerntemperatur (°C)</i>	18,7±1,3
<i>Niedrigste Sauerstoffsättigung (%)</i>	53,8±10

Tabelle 2: Intraoperative Daten (Mittelwerte mit Standardabweichung), n=39

In einem Fall wurde im Anschluss an die PEA während der Aufwärmphase eine Bypass-Operation durchgeführt.

4.2 Postoperative Daten

Die Patienten wurden zum Ende der Operation, zum Ende des stationären Aufenthaltes (in der Regel zwischen dem 5. – 15. postoperativen Tag) sowie zum Follow-up erneut untersucht. Die mittlere Zeit bis zur Follow-up Untersuchung betrug 34,5±11 Monate.

Die Charakteristika der Patienten bei der postoperativen Untersuchung sind in Tabelle 3 aufgeführt:

<i>Beatmungszeit (Stunden)</i>	47,4±46
<i>Verweildauer Intensivstation (Tage)</i>	7,9±7
<i>Gesamtverweildauer (Tage)</i>	17±8
<i>PVR End-OP (dyn·s·cm⁻⁵)</i>	387±210
<i>mPAP End-OP (mmHg)</i>	27,7±9

Tabelle 3: Postoperative Daten (Mittelwerte mit Standardabweichung), n=39
PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand, mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck

Der Erfolg des Eingriffs spiegelt sich in verschiedenen hämodynamischen Parametern wider, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

4.2.1 Letalität

Keiner der Patienten starb im perioperativen Verlauf. Somit liegt die Mortalitätsrate bei 0%.

4.2.2 Komplikationen

PEA-typische Komplikationen sind bei 19 Patienten (48,7%) aufgetreten. Dazu gehören: Elf Durchgangssyndrome (28,2%), vier Infektionen (alle Pneumonien) (10,3%), drei Reperfusionsoedeme (7,7%). Drei Nachblutungen (7,7%) machten Re-Operationen notwendig. Einmalig kam es rechtsventrikulärem Versagen (2,6%) sowie zu einem akuten Nierenversagen (2,6%). Eine Reanimation (2,6%) musste aufgrund von bradykarden Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden. In keinem Fall ist es zu einem Schlaganfall gekommen (0%) (s. Abb. 4).

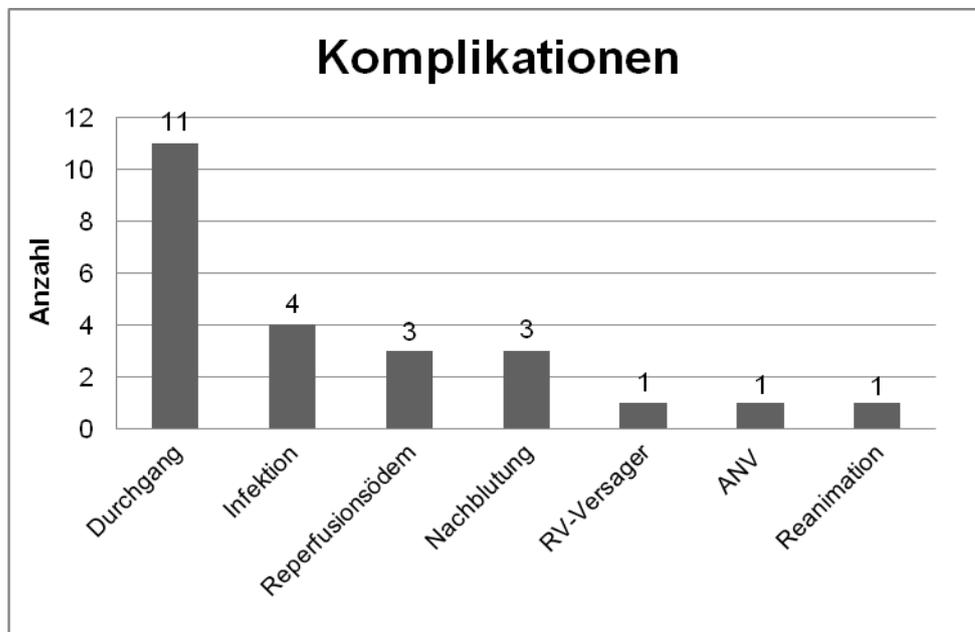


Abbildung 4: Peri-/ postoperative Komplikationen, 19 Patienten betroffen (48,7%)
RV = rechtsventrikulär, ANV = akutes Nierenversagen

Persistierender pulmonaler Hypertonus, definiert als mPAP \geq 26 mmHG, trat in achtzehn Fällen (46,2%) auf.

4.2.3 Pulmonale Druck- und Widerstandswerte

- PAP-Verhältnisse

Eine invasive Messung der PAP-Werte mittels Rechtsherzkatheter wurde angestrebt (in 27% der Fälle erfolgt). Bei den Patienten, bei denen keine invasive Messung möglich war, wurden echokardiographisch bestimmte Werte verwendet. Die pulmonalarteriellen Druckverhältnisse besserten sich durch die PEA kontinuierlich. Direkt postoperativ sank der mPAP von präoperativ $36,5 \pm 14$ mmHg (Median: 36 mmHg; n=31) um 8,8 mmHg (24,1%) auf $27,7 \pm 8,6$ mmHg (Median: 26 mmHg; n=33), bei Entlassung auf $26,0 \pm 10$ mmHg (Median: 25,5 mmHg; n=36) (95% CI: 5,96, $p < 0,001$) und im Follow-up auf $25,1 \pm 10$ mmHg (Median: 22,0 mmHg; n=18) (s. Abb. 5).

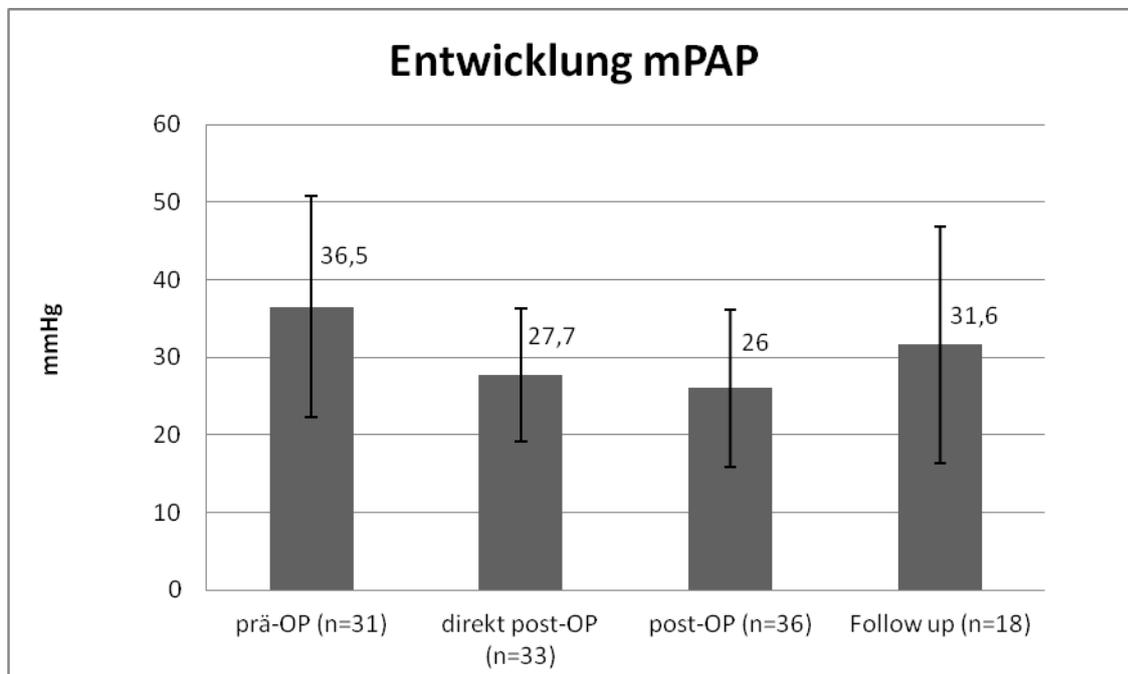


Abbildung 5: Entwicklung mPAP prä-OP, direkt post-OP, post-OP und im Follow-up in mmHg (Mittelwerte mit Standardabweichung).

Der pulmonalarterielle Druck sollte in Verbindung mit dem systemischen Blutdruck betrachtet werden. Die mittleren systemischen Blutdruckwerte stiegen im postoperativen Verlauf von präoperativ $71,7 \pm 16$ mmHg (n=30) bis auf $87,3 \pm 1$ mmHg (n=12) an. Gleichzeitig sanken die mittleren PAP-Drücke (siehe oben). Präoperativ betrug der mPAP 53% des mittleren systemischen Blutdrucks. Dieser Anteil sank im Verlauf auf 43% direkt postoperativ, 30% bei Entlassung (95% CI: 8,6; $p < 0,001$) und 29% im Follow-up (s. Abb. 6).

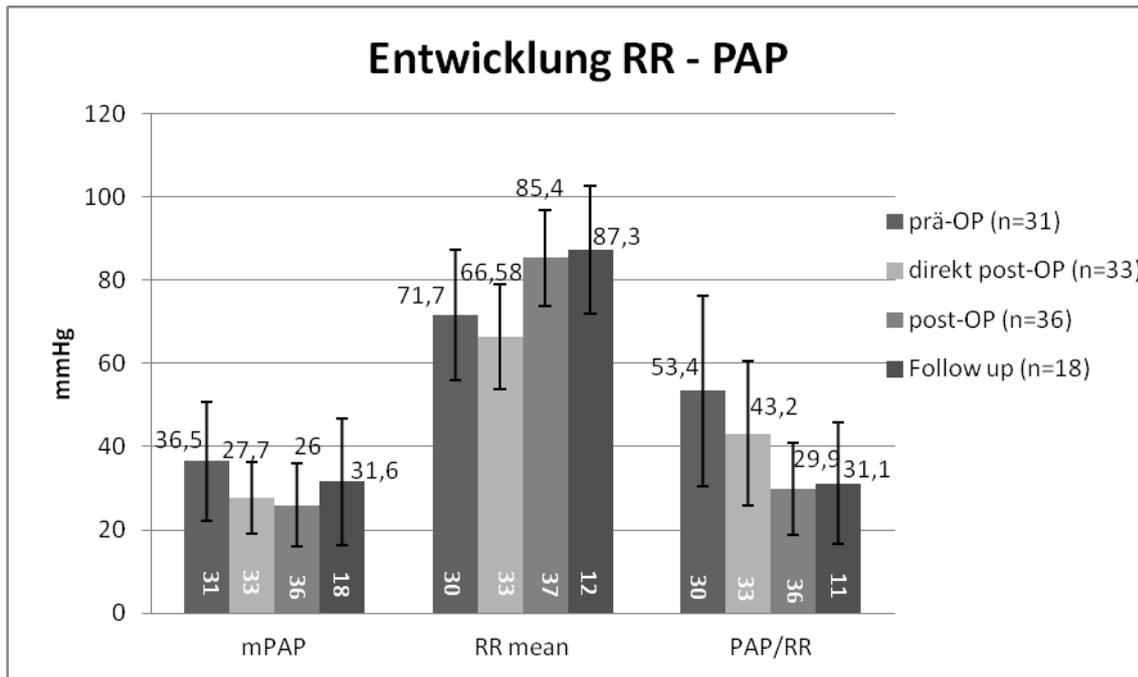


Abbildung 6: Entwicklung von mittlerem PA-Druck, arterieller Mitteldruck, Verhältnis PAP / RR prä-OP, direkt post-OP, post-OP und im Follow-up in mmHg (Mittelwerte mit Standardabweichung). Bei den auf Balken angegebenen Zahlen in weiß handelt es sich um die jeweilige Anzahl der erhobenen Messwerte

- PVR

Präoperativ betrug der PVR $529 \pm 378,9 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (Median: 342; n=9). Zum Operationsende wurde der PVR mit $387 \pm 209,6 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (Median: 336; n=23) gemessen; dies entspricht einer mittleren Senkung des pulmonalen Widerstands von $141,6 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (26,8%) (95% CI: 213; p=0,19) (s. Abb. 7).

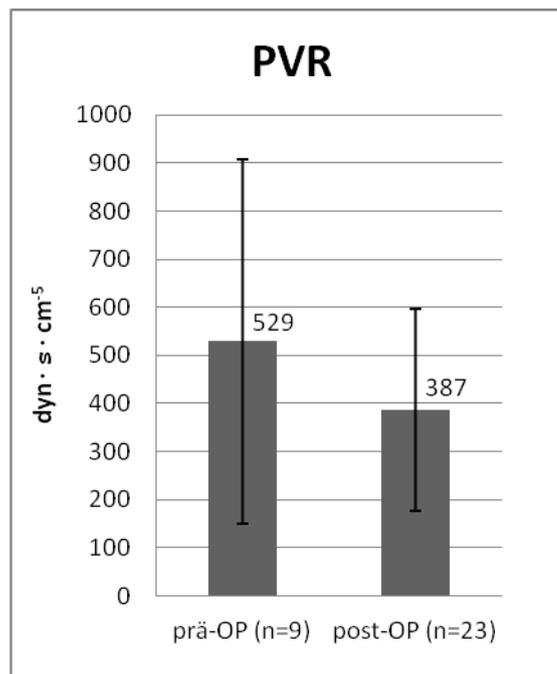


Abbildung 7: Entwicklung des PVR prä- vs. postoperativ in $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (Mittelwerte mit Standardabweichung) PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand.

4.2.4 **Cardiac Index**

Das Verhältnis von Herzminutenvolumen zur Körperoberfläche wird verwendet zur Beurteilung des Kreislaufzustandes. Zu einer Erniedrigung des Cardiac Index (Normalbereich: 2,5 bis 4 l/min/m²) kommt es u.a. bei Herzinsuffizienz. Der präoperativ erhobene CI von 2,21±0,87 l/min/m² (Median: 1,9; n=19) betrug bei unseren Patienten direkt postoperativ 2,26±0,43 l/min/m² (Median: 2,2; n=23); dies entspricht einer (geringfügigen) mittleren Verbesserung von 0,05±0,42 l/min/m² (2,3%) (95% CI: 0,42, p = 0,81) (s. Abb. 8). Eine Messung im Follow up ist nicht erfolgt.

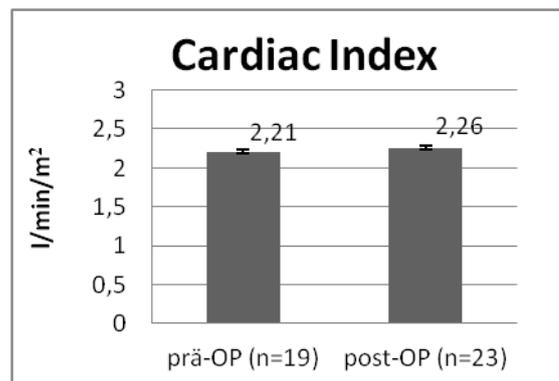


Abbildung 8: Entwicklung Cardiac Index prä- / post-OP (Mittelwerte mit Standardabweichung)

4.2.5 **Körperliche Belastbarkeit**

- NYHA

Alle Patienten wurden präoperativ, bei Entlassung und nach zwei Jahren NYHA-klassifiziert. Hier zeigte sich eine deutliche Besserung in der täglichen Belastbarkeit.

Während vor der PEA 92,3% der Patienten (n=39) im NYHA-Stadium III oder IV waren, waren nach dem Eingriff alle Patienten (100%; n=39) NYHA I oder II (Abb. 9). Zwei Jahre post-PEA waren noch 86,8% der Patienten (n=34) in NYHA Klasse I oder II. 13,2 % hatten eine Verschlechterung um eine NYHA-Klasse erfahren. Im gesamten Follow-up-Zeitraum nach der Operation war keiner der Patienten der NYHA Klasse IV zuzuordnen, gegenüber 38,5% präoperativ.

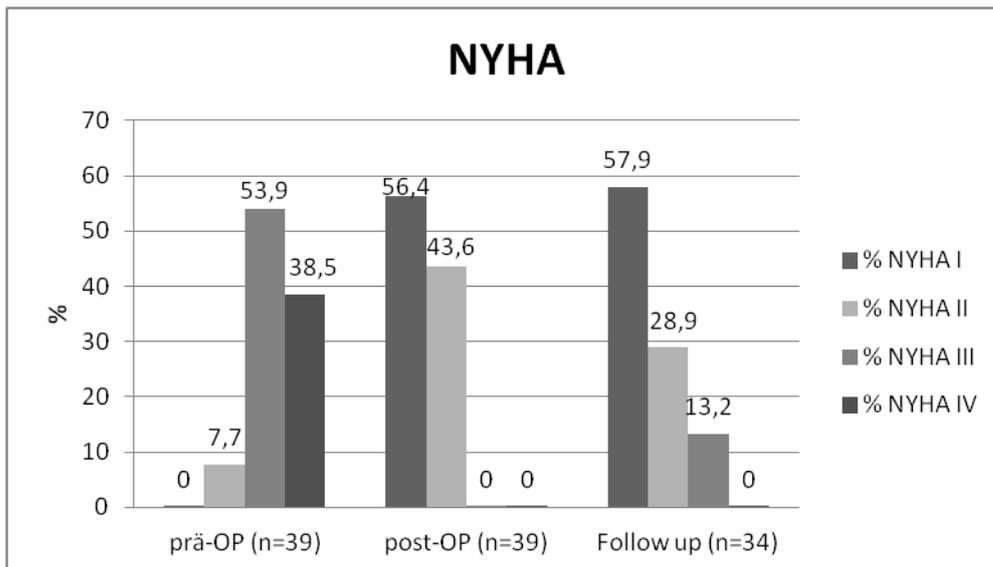


Abbildung 9: Entwicklung der NYHA-Klassifikation I – IV (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.

- 6- Minuten-Gehstrecke

Die 6-MWD wurde präoperativ und im Follow-up bestimmt. Es zeigt sich eine deutliche Zunahme der mittleren Gehstrecke von präoperativ $365,4 \pm 142,6$ m (Median: 381; n=20) gegenüber $460,3 \pm 121,9$ m (Median: 457; n=25) postoperativ. Dies entspricht einer Steigerung von 94,9 m (26,0%) (95% CI: 79,6; p=0,02) (s. Abb. 10).

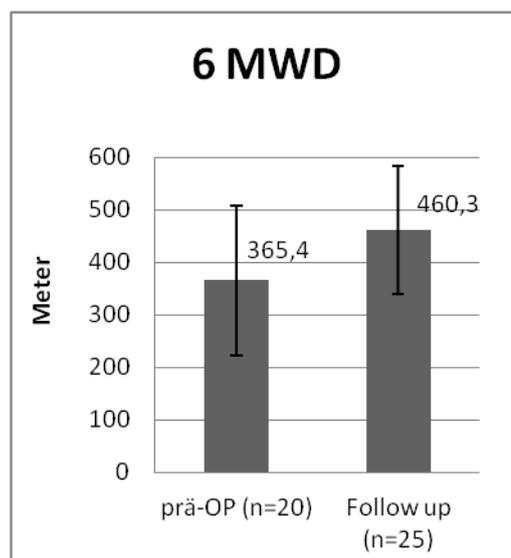


Abbildung 10: Gehstrecke präoperativ vs. Follow-up in Meter (Mittelwerte mit Standardabweichung).

4.2.6 Echokardiographische Parameter

Die Pulmonale Hypertonie verursacht durch die Erhöhung des Widerstands in der Lungenstrombahn sekundäre Veränderungen des rechten Herzens. Die Druckerhöhung führt zu Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels, diese Erweiterung des Klappenringes wiederum zu Pulmonal- und Trikuspidalinsuffizienz.

Die Herzfunktion der Patienten wurde präoperativ, postoperativ und im Follow-up transthorakal echokardiographisch untersucht. Besonderes Augenmerk galt dem rechtsventrikulären Durchmesser, der Klappenfunktion (Trikuspidal-, Pulmonalklappe), sowie der TAPSE und dem Tei-Index.

- RV Diameter

Der rechtsventrikuläre Diameter wurde standardisiert gemessen. Der Untersucher hat den Durchmesser entweder als Zahlenwert in Millimeter angegeben oder die Kategorie direkt bestimmt. Angegebene Zahlenwerte haben wir wie folgt kategorisiert:

RV Dia in mm	Kategorie	
<30	0	Referenz
30-39	1	Leicht erweitert
40-49	2	Moderat erweitert
>50	3	Stark erweitert

Tabelle 4: Einteilung der RV Dilatation je nach Größe in Millimeter zu Kategorie 0 – 3

Präoperativ entsprachen 78,1% der Patienten (n=32) der Kategorie 2 oder 3 („moderat“ oder „stark erweitert“), gegenüber 21,9% Patienten mit physiologischer oder nur leicht erweitertem RV Diameter (Kategorie (Kat) 1 / Kat 0). Postoperativ reduzierte sich die Dilatation des rechten Ventrikels: Bei 42,4% der Patienten (n=33) hatte sich der RV Diameter ganz normalisiert oder war nur noch leicht dilatiert. Im Follow-up verbesserte sich die Rechtsherzfunktion nochmals: Nur noch 3,1% der Patienten (n=30) waren der Kategorie 3 zuzuordnen gegenüber 50% Patienten mit physiologischem oder nahezu physiologischem rechtsventrikulären Durchmesser (s. Abb. 11).

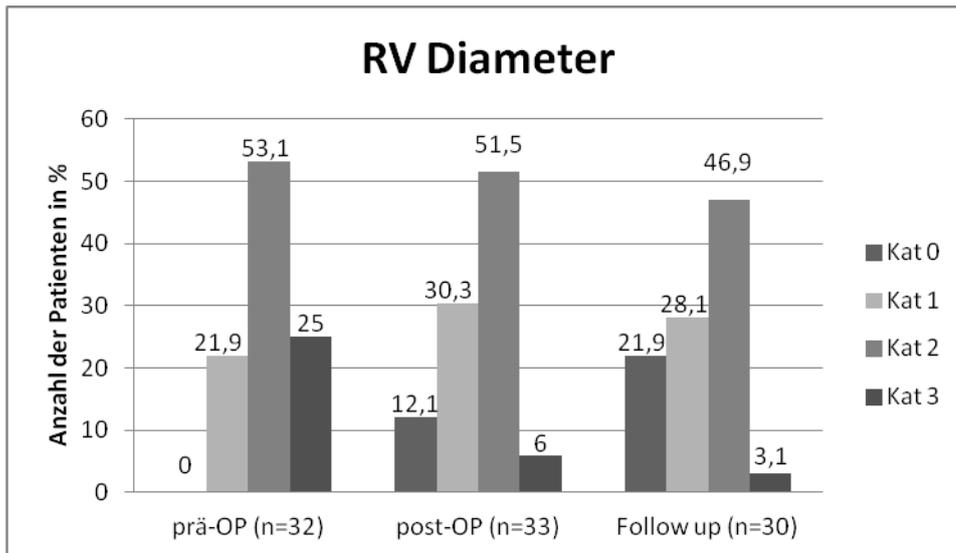


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Entwicklung der RV Diameter nach Kategorie 0 – 3 (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.

Präoperativ entsprach die mittlere Kategorie der Durchmesser $2,03 \pm 0,7$ (n=32). Der durchschnittliche postoperative Durchmesser lag bei Kategorie $1,52 \pm 0,8$ (n=33) (95% CI: 0,37; p=0,007). Der rechtsventrikuläre Durchmesser nahm postoperativ als Zeichen einer nachlassenden Rechtsherzbelastung kontinuierlich ab. Im Follow-up war die mittlere Diameterkategorie $1,31 \pm 0,9$ (n=30) (siehe Abb. 12).

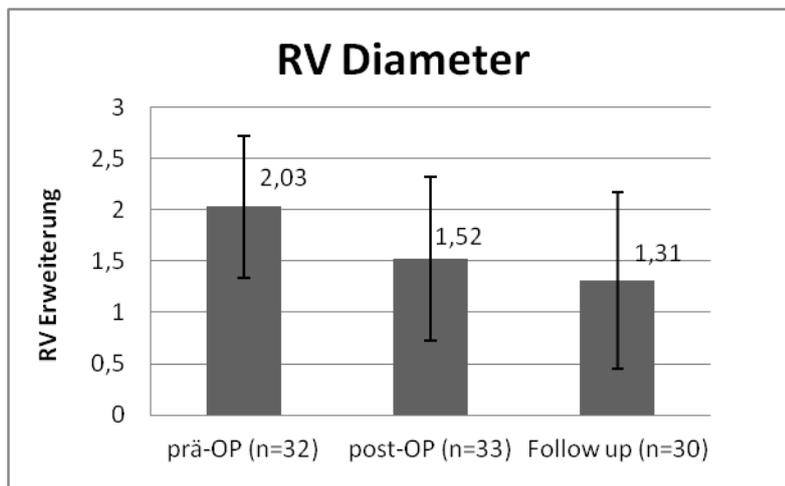


Abbildung 12: Entwicklung RV Diameter, Mittelwerte der Kategorien (mit Standardabweichung), prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.

- Pulmonalklappenfunktion:

Die Pulmonalklappenfunktion wurde standardisiert bestimmt. Das Ausmaß der Pulmonalinsuffizienz wurde wie folgt kategorisiert:

Kategorie	
0	Keine oder minimale Insuffizienz
1	Geringgradig
2	Mittelgradig
3	Hochgradig

Tabelle 5: Einteilung Pulmonalinsuffizienz in Kategorie 0 – 3

Präoperativ wiesen 33% der Patienten (n=24) eine mittelgradige und 4% eine geringgradige Pulmonalinsuffizienz auf. Durch den Eingriff besserte sich die Klappenfunktion. Kein Patient litt unter einer höhergradigen Klappendysfunktion. 27% (n=30) wiesen noch eine geringgradige Insuffizienz auf. Im Follow-up besserte sich die Klappenfunktion erneut. Hier war bei 85% der Patienten (n=30) eine physiologische Klappenfunktion nachweisbar (vergleiche: präoperativ 63%) (s. Abb. 13).

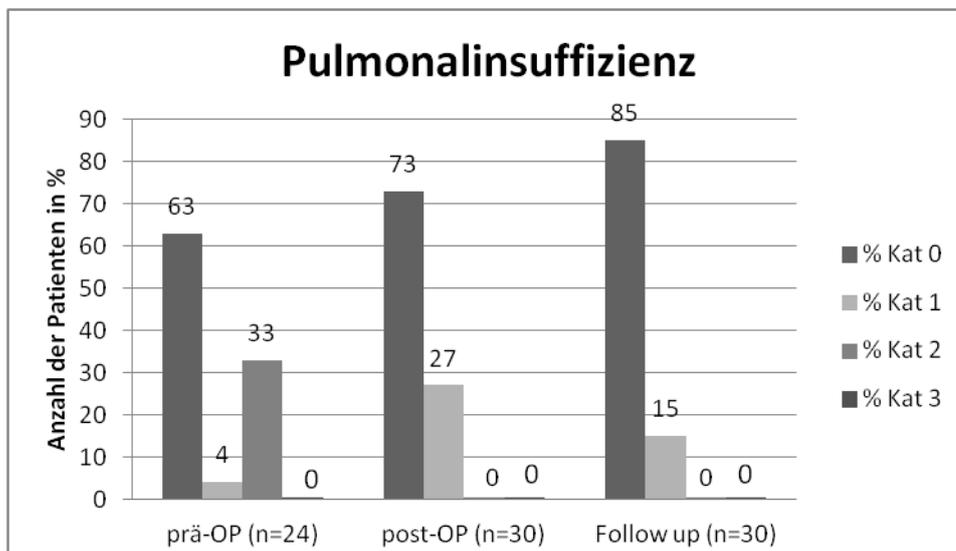


Abbildung 13: Entwicklung Pulmonalklappenfunktion nach Kategorie 0 – 3 (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.

- Trikuspidalklappenfunktion:

Auch die Trikuspidalfunktion wurde standardisiert kontrolliert und bestimmt. Das Ausmaß der Trikuspidalinsuffizienz wurde wie folgt klassifiziert:

Kategorie	
0	Keine oder minimale Insuffizienz
1	Klein
2	Mittelgradig
3	Hochgradig
4	Schwerstgradig

Tabelle 6: Einteilung Trikuspidalinsuffizienz in Kategorie 0 – 4

Präoperativ wiesen knapp 60% der Patienten (n=30) eine mindestens mittelgradige Trikuspidalklappenschädigung auf gegenüber 40% mit physiologischer oder geringgradig geschädigter Klappenfunktion. Postoperativ besserte sich die Schlussfähigkeit der Klappen bedeutend: Eine mittelgradige Klappeninsuffizienz war in 23% der Fälle (n=31) nachweisbar, eine höhergradige Schädigung in keinem. Hingegen war bei 77% maximal eine geringgradige Insuffizienz nachweisbar. Im Follow-up entwickelte sich bei 14% der Patienten (n=34) erneut eine mittelgradige Insuffizienz (s. Abb. 14).

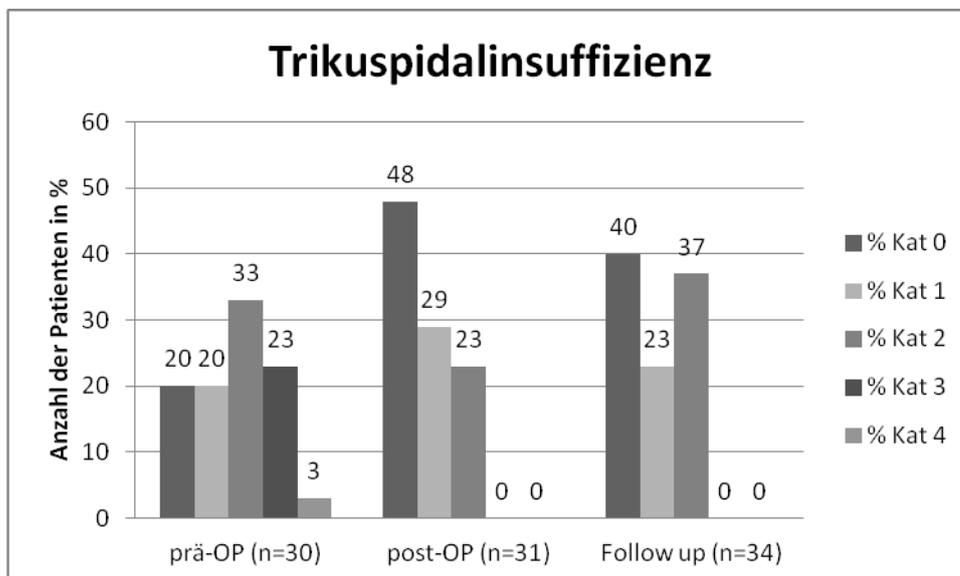


Abbildung 14: Entwicklung Trikuspidalinsuffizienz nach Kategorie 0 – 4 (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up

Nach der PEA kam es in vielen Fällen zu einer Normalisierung der Trikuspidalklappenfunktion, die größtenteils auch im Follow-up noch erhalten war.

- Tricuspid annular plane systolic excursion:

Die TAPSE wird für die Beurteilung der Rechtsherzfunktion genutzt und korreliert mit der (rechtsventrikulären) Ejektionsfraktion. Physiologisch sollte die TAPSE > 20 mm sein.

Präoperativ betrug die mittlere TAPSE $19,16 \pm 5,7$ mm (n=25). Postoperativ sank die mittlere TAPSE auf $14,3 \pm 3,9$ mm (n=27). Im Follow-up stieg der Wert erneut auf $16,61 \pm 4,5$ mm (n=29) (s. Abb. 15).

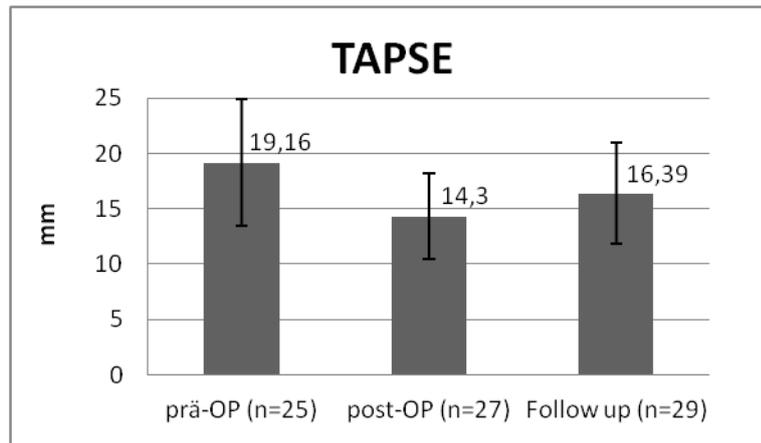


Abbildung 15: Entwicklung TAPSE (Mittelwerte mit Standardabweichung in mm) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up

- Tei-Index:

Der Tei-Index ist ein Maß für die globale Myokardfunktion und ist definiert als das Verhältnis zwischen der totalen isovolumetrischen Zeit und der Ejektionszeit. Physiologisch liegt der Tei-Index bei Werten unterhalb von 0,4; Werte oberhalb von 0,77 sprechen für eine höhergradige Schädigung. Allgemein deuten erhöhte Werte auf kardiale Dilatation und Dysfunktion hin.

Präoperativ betrug der mittlere Tei-Index $0,59 \pm 0,33$ (n=22). Durch die Operation wurde der Tei-Index deutlich gesenkt und lag im Mittel bei $0,33 \pm 0,19$ (n=25). Im Follow-up blieb der mittlere Wert nahezu konstant mit $0,34 \pm 0,19$ (n=25) (s. Abb. 16).

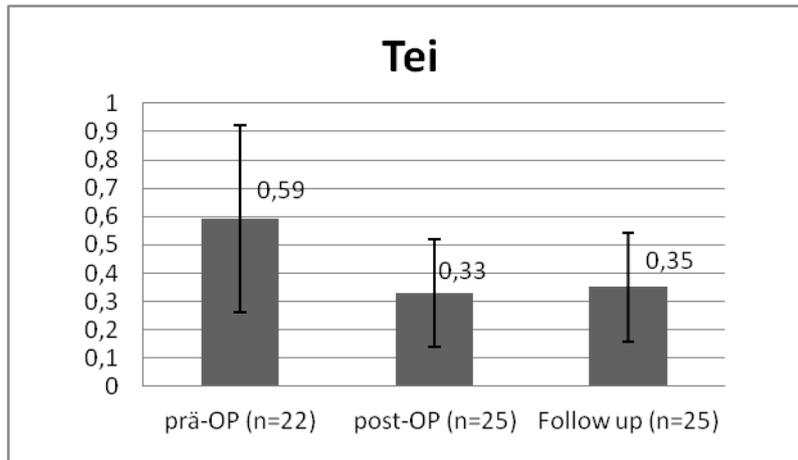


Abbildung 16: Entwicklung Tei-Index (Mittelwerte mit Standardabweichung) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up

Diese Ergebnisse stimmen mit der Besserung der myokardialen Pumpfunktion durch die PEA überein.

4.2.7 Lungenfunktionstestung

Die Lungenfunktionstestung wurde präoperativ und im Follow-up durchgeführt. Von Interesse war die Entwicklung des Atemwegwiderstandes (R_{tot}) und des Tiffeneau-Indexes ($FEV_1\%VC_{max}$).

- Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2):

Der p_aO_2 wurde zu Beginn und zum Ende der PEA bei einem inspiratorischen Sauerstoffgehalt von 100 % bestimmt. Zu Operationsbeginn lag der mittlere Wert bei $311,5 \pm 146$ mmHg (Median: 332,3; n=26). Zum Operationsende stieg der mittlere p_aO_2 auf $485,2 \pm 90$ mmHg (Median: 503; n=23). Dies entspricht einer mittleren Zunahme von 173,7 mmHg (55,8%) (95% CI: 56,9; $p < 0,001$) (s. Abb. 17).

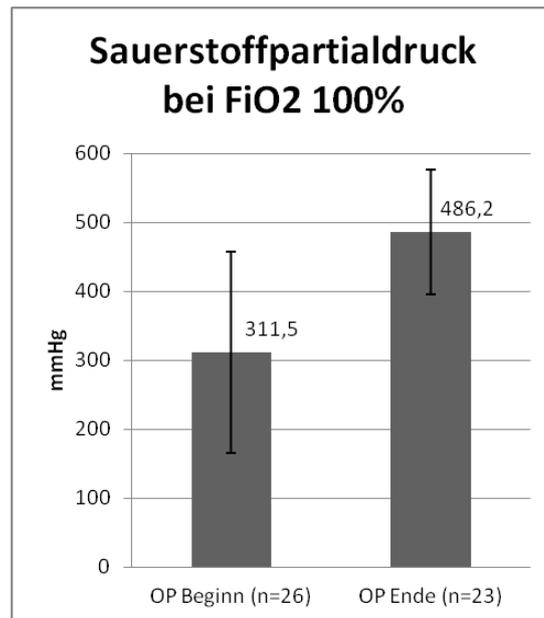


Abbildung 17: Sauerstoffpartialdruck bei inspiratorischem Sauerstoffgehalt von 100% (F_IO₂ 100%), Entwicklung prä- vs. postoperativ, in mmHg (Mittelwerte mit Standardabweichung)

- Atemwegswiderstand:

Ein konstant erhöhter Atemwegswiderstand über 0,6 kPa/l/s (v.a. in Kombination mit konstant erhöhtem arteriellen pCO₂) kann hinweisend sein auf einen pulmonalen Hypertonus.

Bei unseren Patienten lag der mittlere Atemwegswiderstand (R_{tot}) präoperativ bei 0,35±0,13 kPa/s/l (Median: 0,34; n=18). Im Follow-up betrug der mittlere Atemwegswiderstand 0,31±0,12 kPa/s/l (Median: 0,27; n=20). Dies entspricht einer mittleren Senkung durch die PEA von 0,04 kPa/s/l (12,4%) (s. Abb. 18).

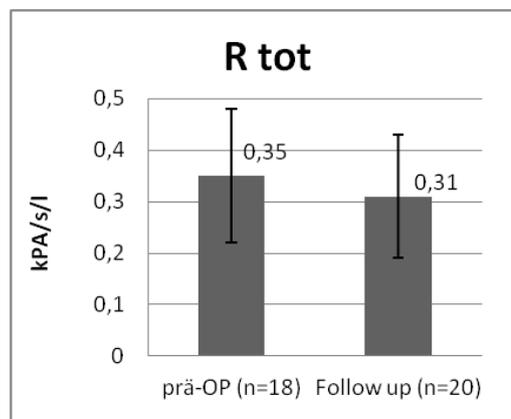


Abbildung 18: Entwicklung R_{tot} (Mittelwerte mit Standardabweichung in kPa/s/l) präoperativ vs Follow-up

- Tiffeneau-Index:

Der Tiffeneau-Index ($FEV_1\%VC_{max}$) wird genutzt zur Bestimmung und Differenzierung (obstruktiver) Lungenerkrankungen. Physiologisch sollte das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV_1) > 75% der Vitalkapazität (VC) betragen.

Der mittlere Tiffeneau-Index betrug präoperativ $72,2 \pm 8$ % (n=28). Im Follow-up stieg der Anteil der FEV_1 an der VC im Mittel auf $74,86 \pm 8,7$ % (n=24) (95% CI:4,48; p=0,19) (s. Abb. 19).

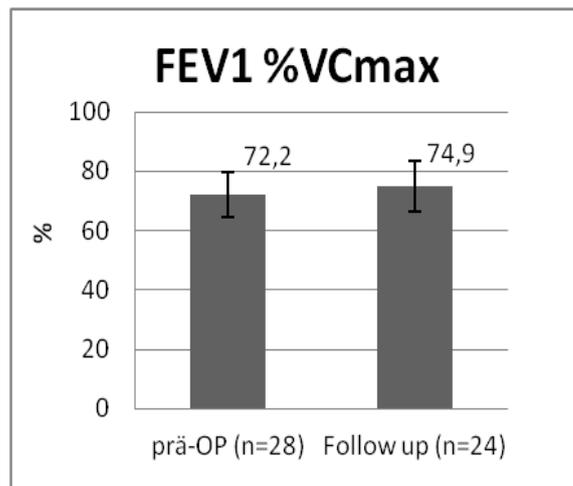


Abbildung 19: Entwicklung $FEV_1\%VC_{max}$ (Mittelwerte mit Standardabweichung in %) präoperativ vs. Follow-up

4.2.8 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse dient zur Beurteilung der pulmonalen Perfusions- und Diffusionsfähigkeit von Sauerstoff und Kohlendioxid sowie des Oxygenierungszustandes des Patienten.

Die Analysen wurden präoperativ und im Follow-up sowie peri- und postoperativ durchgeführt. Letztere Werte werden aufgrund der zeitgleichen Sauerstoffapplikation im perioperativen Ergebnisteil aufgeführt.

- Sauerstoffpartialdruck:

Der Sauerstoffpartialdruck ist altersabhängig und liegt physiologisch zwischen 75 – 100 mmHg (bei Raumluft). Eine Hypoxämie spricht für eine Erkrankung pulmonaler oder

kardialer Genese; bei der pulmonalen Hypertonie ist diese meist mild bis moderat ausgeprägt.

Präoperativ betrug der mittlere Sauerstoffpartialdruck 68 ± 11 mmHg (n=26). Im Follow-up stieg der Wert auf 73 ± 12 mmHg (n=23). Durch die PEA nahm der Sauerstoffpartialdruck im Mittel um 5 mmHg (7,5%) zu (95% CI: 6,9; p=0,14) (s. Abb. 20).

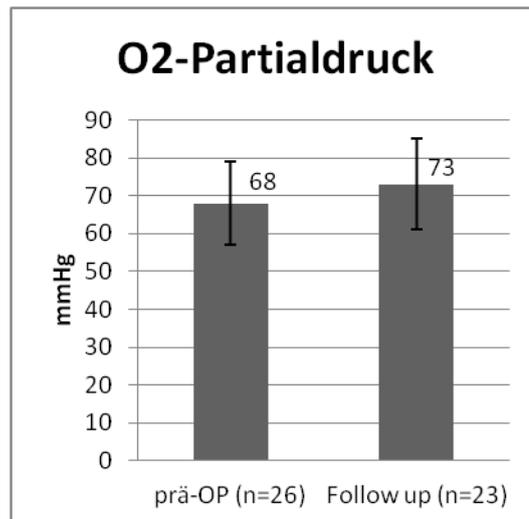


Abbildung 20: Entwicklung p_aO_2 (Mittelwerte mit Standardabweichung in mmHg) präoperativ vs. Follow-up

- Kohlendioxidpartialdruck:

Der Kohlendioxidpartialdruck ist ein Maß für die pulmonale Diffusionsfähigkeit und ist nicht altersabhängig. Physiologisch liegt er zwischen 35 und 45 mmHg. Bei pulmonalem Hypertonus liegen aufgrund kompensatorischer Hyperventilation typischerweise hypokapnische Werte vor.

Präoperativ lag der mittlere Kohlendioxidpartialdruck bei $33,9 \pm 5,5$ mmHg (n=26). Im Follow-up stieg der mittlere Wert auf $35,8 \pm 3,1$ mmHg (n=23) (95% CI: 2,63; p=0,16) (s. Abb. 21). Dies spricht für eine Besserung der Ventilations- und Perfusionsverhältnisse durch den Eingriff.

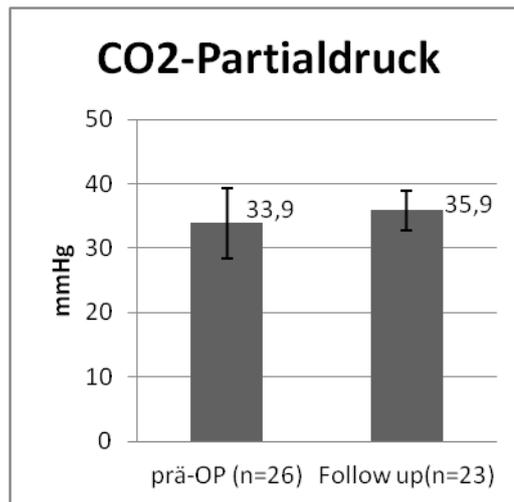


Abbildung 21: Entwicklung p_aCO₂ (Mittelwerte mit Standardabweichung in mmHg) präoperativ vs. Follow-up

- Sauerstoffsättigung:

Die Sauerstoffsättigung sollte physiologisch über 95 % betragen.

Präoperativ betrug die mittlere arterielle Sauerstoffsättigung $93,2 \pm 3,3$ % (n=18). Im Follow-up lag die mittlere Sauerstoffsättigung bei $95,4 \pm 2,5$ % (n=22) (s. Abb. 22). Durch die PEA kam es zu einer Besserung der Sättigungsverhältnisse.

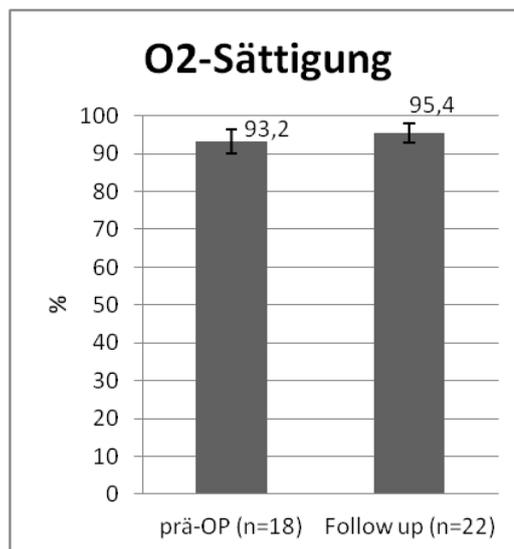


Abbildung 22: Sauerstoffsättigung (Mittelwerte mit Standardabweichung in %) präoperativ vs. Follow-up

4.2.9 Medikamenteneinnahme

Präoperativ nahmen alle Patienten eine den pulmonalarteriellen Druck senkende Medikation ein. Postoperativ war diese Medikation nur noch bei zwei Patienten indiziert (5%). Zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung erhielten erneut sechs Patienten (17%) eine medikamentöse Therapie (s. Abb. 23).

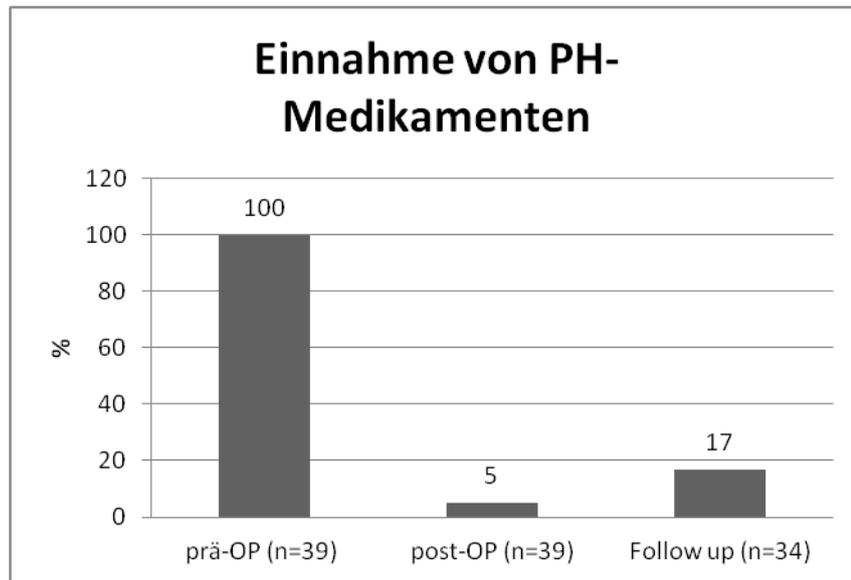


Abbildung 23: Anzahl der Patienten, die PH-senkende Medikamente einnahmen präoperativ, postoperativ und im Follow-up

4.3 Prädiktoren

Wir untersuchten verschiedene präoperative und intraoperative Parameter auf ihren Vorhersagewert (Prädiktoren) für folgende Variablen:

- Auftreten von Komplikationen
- verlängerte Beatmungsdauer
- Persistierenden pulmonalen Hypertonus
- NYHA-Verschlechterung / -Verbesserung
- postoperativen PVR
- Postoperative Einnahme pulmonalisdruksenkender Medikation

Zudem wurden folgende Parameter auf ihre Prädiktivität untersucht:

- 6-MWD
- TAPSE
- TEI

Prädiktoren für das postoperative Auftreten von Komplikationen

Es wurde nach Prädiktoren für das generelle Auftreten von Komplikationen gesucht (Durchgangssyndrom, Infektion, Reperfusionsodem, Nachblutung, rechtsventrikuläres Versagen, akutes Nierenversagen, Herzrhythmusstörung / Reanimation). Statistisch hinweisgebend im generalisierten linearen Model zeigte sich die Beatmungsdauer (s. Abb. 24). Statistisch keinen Einfluss hatte die Dauer der intraoperativen Ischämiezeit ($p = 0,504$) sowie die Höhe des postoperativen mPAP ($p = 0,259$).

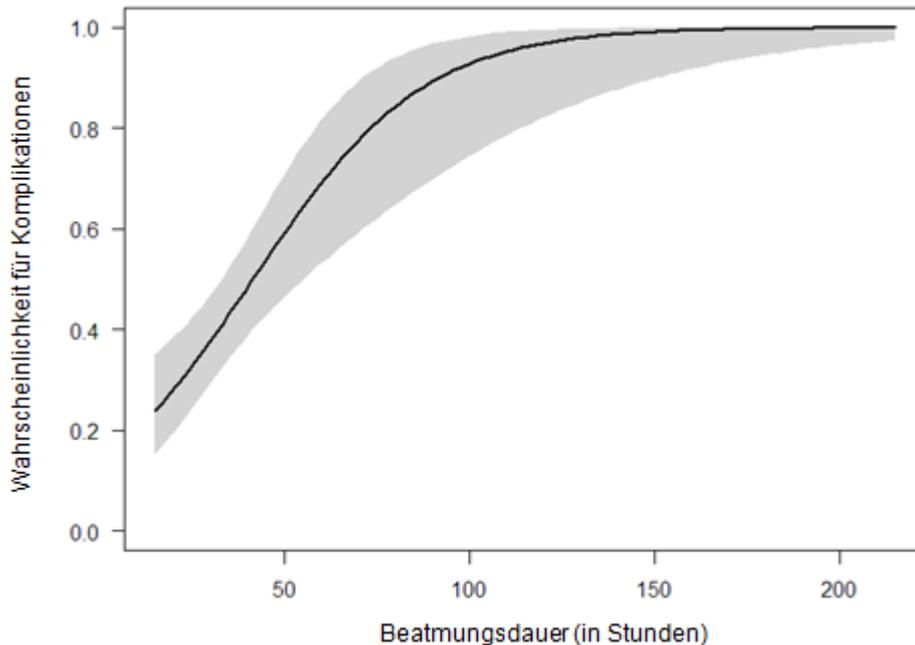


Abbildung 24: Wahrscheinlichkeit für Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von Beatmungsdauer (in Stunden) mit 95% Konfidenzband

Prädiktoren für verlängerte Beatmungsdauer

Verschiedene Parameter wurden bezüglich ihrer Aussagekraft als möglicher Prädiktor für die abhängige Variable „Beatmungsdauer“ untersucht. Ein statistischer Zusammenhang konnte weder für den präoperativen Lungenfunktionsparameter $FEV_1\%VC_{max}$ ($p = 0,551$), den präoperativen Wert des Cardiac Index ($p = 0,782$) oder die intraoperative Ischämiezeit ($p = 0,55$) gefunden werden.

Prädiktoren für persistierenden Pulmonalen Hypertonus

Die Ergebnisse wurden bezüglich verschiedener Risikofaktoren für das Auftreten von persistierendem PH untersucht. Ein korrelierendes Auftreten im linearen Model konnte statistisch weder für die präoperative Höhe von PVR ($p = 0,792$) und mPAP ($p = 0,53$) noch für eine vorliegende Koagulopathie ($p = 0,851$) aufgezeigt werden.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen hämodynamischen Messungen (postoperativer mPAP) und dem klinischen Bild (NYHA post) konnte im generalisierten linearen Model (logistische Regression) ebenfalls nicht nachgewiesen werden ($p = 0,125$).

Prädiktoren für eine Veränderung der NYHA-Klassifikation im Follow-up

Die Ergebnisse wurden statistisch bezüglich hinweisgebender Prädiktoren für eine Verschlechterung der NYHA – Klassifikation im Follow-up untersucht. Alter ($p = 0,399$), Geschlecht ($p = 0,814$), Vorliegen einer Koagulopathie ($p = 0,747$) oder Niereninsuffizienz ($p = 0,875$) sowie das Auftreten eines Durchgangssyndroms ($p = 0,504$) zeigten keine nennenswerte Korrelation mit der NYHA-Klassifikation. Statistisch hinweisgebend für eine NYHA – Verschlechterung im Follow-up zeigte sich die Dauer der Beatmungszeit sowie das Ausmaß der PAP/RR – Reduktion.

Die folgenden Diagramme (siehe Abbildung 25 A und B) zeigen das Risiko einer NYHA – Verschlechterung in Abhängigkeit eines kontinuierlichen Prädiktors (Mittelwert und 95% - Konfidenzintervall). Die Striche am oberen und unteren Rand kennzeichnen vorhandene Werte der Zielgröße.

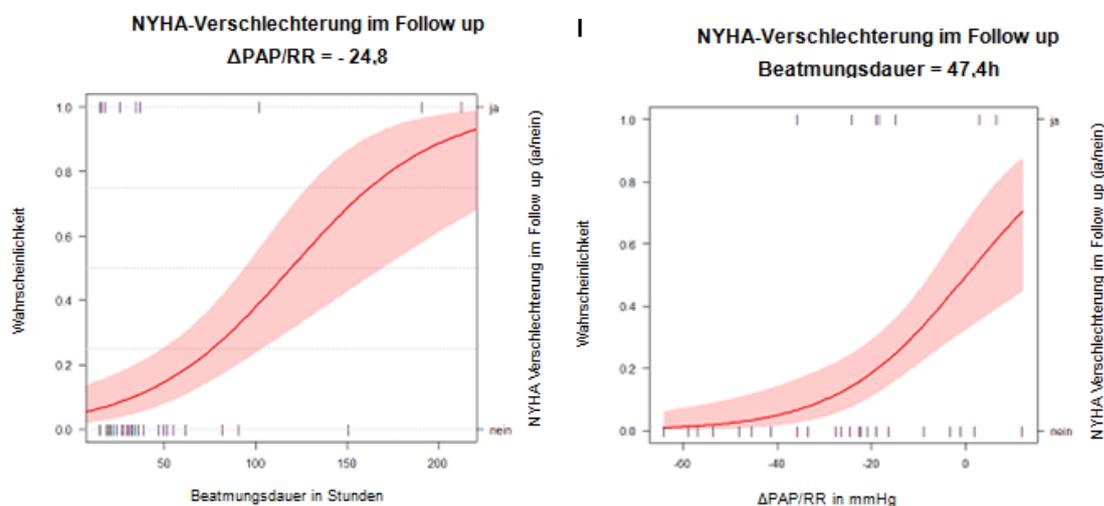


Abbildung 25A+B:

NYHA - Verschlechterung im Follow-up (ja / nein) in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer, hierbei die PAP/RR – Differenz (postoperativ - präoperativ) (Mittelwert: -24,8, CI 95%) als kontinuierlicher Prädiktor (Abb. A), bzw. in Abhängigkeit von der PAP/RR – Differenz (postoperativ - präoperativ), hierbei die Beatmungsdauer (Mittelwert 47,4 Stunden, CI 95%) als kontinuierlicher Prädiktor (Abb. B). 95% Konfidenzband mit dargestellt. Am oberen und unteren Graphikrand sind die Einzelmesswerte in Abhängigkeit von der NYHA-Veränderung dargestellt: oberer Rand = NYHA-Verschlechterung, unterer Rand = NYHA konstant oder verbessert

Zusammengefasst heißt dies, dass das Risiko für eine Verschlechterung der NYHA – Zuordnung im Follow-up ist umso höher ist, je geringer die PAP/RR – Reduktion (postoperativ zu präoperativ) und je länger die perioperative Dauer der Beatmung war.

Prädiktor für eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation postoperativ

Die PAP/RR Differenz wurde bezüglich ihrer Aussagekraft als möglicher Prädiktor für verschiedene Parameter untersucht. Für die Beatmungszeit ($p = 0,328$), die Verweildauer auf der Intensivstation ($p = 0,113$) bzw. Normalstation ($p = 0,341$) konnten wir keinen Zusammenhang feststellen.

Statistisch ist ein Zusammenhang zwischen der PAP/RR Differenz (post – prä) und der NYHA – Veränderung (post – prä) erkennbar (siehe Abbildung 26). Das Maß der Änderung der NYHA-Klasse postoperativ wird verdeutlicht dargestellt: Die Änderung der NYHA-Klasse ist mittels verschiedener Linienformen dargestellt. Besserung der NYHA-Klasse um zwei Stufen (= -2): durchgezogene Linie; Besserung der NYHA-Klasse um eine Stufe (= -1): breitgestrichelte Linie; gleichbleibende NYHA-Klasse (=0): gepunktete Linie; Verschlechterung um eine NYHA-Klasse (= 1): gemischt gepunktet-gestrichelte Linie. Die x-Achse stellt die PAP/RR-Differenz post- zu präoperativ dar (negative Zahlenwerte, da postoperativ kleinere PAP/RR-Werte als präoperativ, d.h. Abnahme als Differenz dargestellt); die y-Achse stellt die Wahrscheinlichkeit der Veränderung dar.

Je größer die Änderung der PAP/RR-Differenz post- zu präoperativ ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer höhergradigen (d.h. ein- bis zweiklassigen) NYHA-Verbesserung ($p = 0.059$).

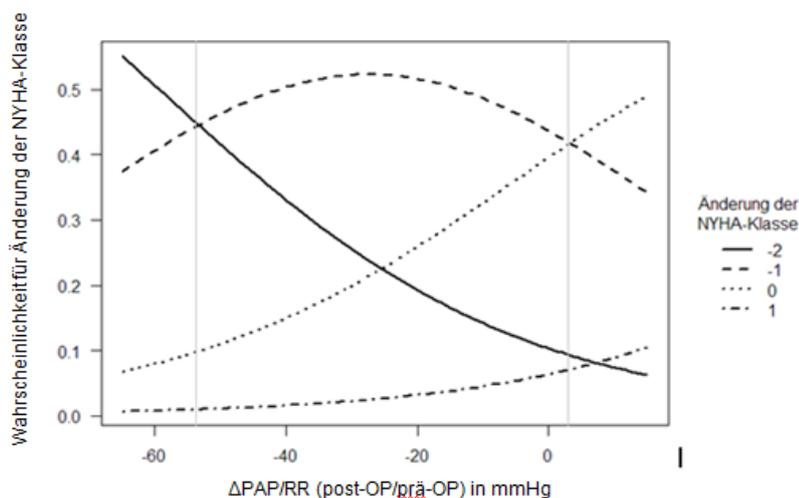


Abbildung 26: Veränderung der NYHA-Klasse (post-OP vs. prä-OP) in Abhängigkeit vom Prädiktor Δ PAP/RR (post-OP vs. prä-OP)

Prädiktoren für postoperativen PVR

Die Vorhersagbarkeit der Höhe des postoperativen PVR wurde bezüglich möglicher Prädiktoren untersucht. Im linearen Modell konnten keine Hinweise für einen statistischen Zusammenhang zwischen PVR und Geschlecht sowie der Ischämiezeit nachgewiesen werden.

Statistisch hinweisgebend dagegen ist die Zeitspanne der Ausschaltung des patienteneigenen Kreislaufs durch Anwendung der Herz-Lungen-Maschine: Je länger die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines postoperativ hohen PVR ($p = 0,054$).

Prädiktoren für die Notwendigkeit der postoperativen Einnahme pulmonalisdrucksenkender Medikation

Die Ergebnisse wurden bezüglich hinweisgebender Prädiktoren für die Notwendigkeit einer Medikamenteneinnahme im Follow-up untersucht. Statistisch ließen sich keine Prädiktoren identifizieren. Folgende Parameter wurden untersucht: Alter ($p = 0,727$), Geschlecht ($p = 0,679$), Vorliegen einer Koagulopathie ($p = 0,463$) oder Niereninsuffizienz ($0,388$), das Auftreten eines Durchgangssyndroms ($p = 0,710$), die Dauer der Beatmung ($p = 0,878$), Ausmaß der PAP/RR - Reduktion ($p = 0,37$).

Prädiktivität der 6MWD

Die 6-MWD wurde im linearen Model bezüglich ihrer möglichen Vorhersagekraft für den mPAP untersucht. Weder der präoperative Wert ($p = 0,381$), der Follow up Wert ($p = 0,824$) noch die Differenz der Werte der 6-MWD (Δ Follow-up – prä, $p = 0,857$) konnte statistisch mit dem mPAP in Verbindung gebracht werden.

Prädiktivität der TAPSE

Die TAPSE wurde bezüglich einer möglichen Vorhersagekraft auf hämodynamische und klinische Parameter untersucht. Statistisch konnten keine Hinweise für eine Korrelation mit dem PVR (lineares Model, präoperativ: $p = 0,26$, postoperativ: $p = 0,995$), dem Cardiac Index (lineares Model, präoperativ: $p = 0,706$, postoperativ: $p = 0,974$), dem Ausmaß der Trikuspidalinsuffizienz (ordinale response, präoperativ: $p = 0,329$, postoperativ: $p = 0,212$, Follow-up: $p = 0,97$) und der NYHA – Klassifikation (ordinale response, präoperativ: $p = 0,87$, postoperativ: $p = 0,939$, Follow-up: $p = 0,668$) gefunden werden.

Prädiktivität des Tei-Indexes

Die Differenz des Tei – Indexes (post – prä) zeigte statistisch keinen Zusammenhang mit der Beatmungsdauer ($p = 0,435$) und der NYHA – Veränderung (post – prä) ($p = 0,240$).

Der Tei – Index wurde im linearen Model bezüglich seiner Bedeutung zur Vorhersage des PVR sowie des mPAP untersucht. Statistisch ergeben sich Hinweise bezüglich der prädiktiven Aussagekraft der präoperativen Tei – Werte mit den PVR – Werten im linearen Model ($\text{Pr}(>|t|)=0,057$). Das gleiche gilt für die postoperativen Werte ($\text{Pr}(>|t|)=0,003$) (s. Abb. 27).

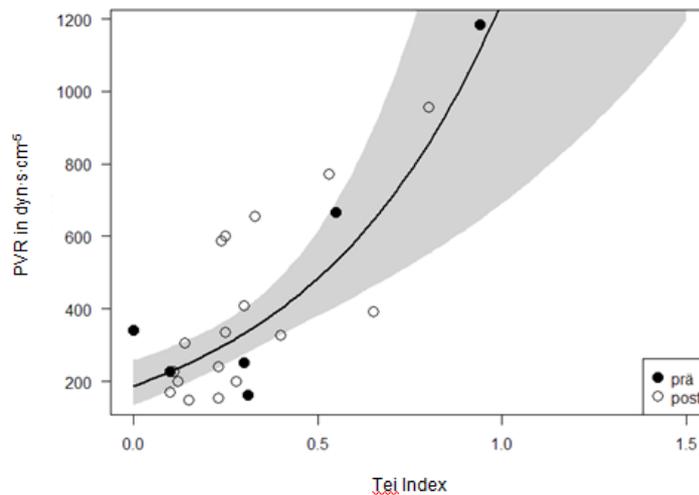


Abbildung 27: Graphische Darstellung des Zusammenhangs Tei – PVR in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (Werte prä- und postoperativ angegeben)

Statistisch ergeben sich Hinweise für eine Abhängigkeit der mPAP – Werte von den präoperativen Tei – Werten im linearen Model ($\text{Pr}(>|t|)=0,006$). Das gleiche gilt für die postoperativen Werte ($\text{Pr}(>|t|)=0,004$) (s. Abb. 28).

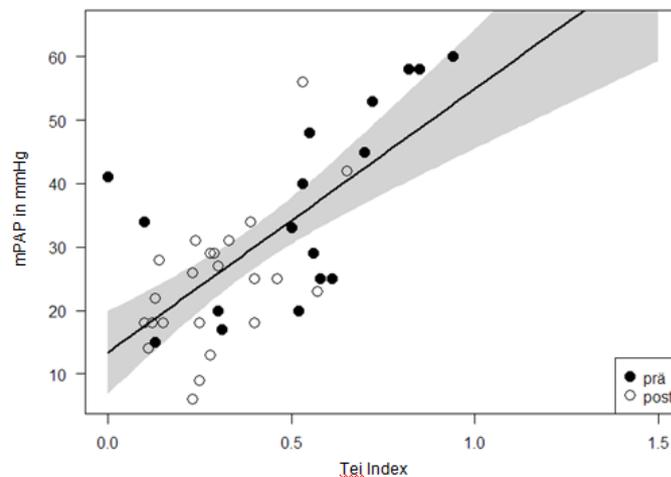


Abbildung 28: Graphische Darstellung des Zusammenhangs Tei – mPAP (in mmHg) (Werte prä- und postoperativ angegeben)

5 DISKUSSION

Erste Versuche, Gerinnsel operativ aus der Pulmonalarterie zu entfernen, führte Trendelenburg bereits 1908 durch [38]. In den folgenden Jahren gab es weitere Versuche pulmonale Emboli chirurgisch zu entfernen. Diese reichten von Lobektomien am offenen Thorax über Pneumektomien und verschiedene Formen von Embolektomien und Arteriektomien [21]. Die erste erfolgreiche PEA fand im Jahr 1961 statt und wurde von Moser et al. durchgeführt. Noch drei Jahre nach dem Eingriff war der Patient beschwerdefrei. Es folgten drei weitere PEAs in den Jahren 1962 – 64, wenn auch diesmal komplikationsbehafteter. Einige grundlegende Überlegungen wurden schon damals postuliert, wie etwa die Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Zeitpunkt des Eingriffs, die Operabilität abhängig von der Lokalisation sowie der hämodynamische und respiratorische Benefit einer Thrombendarteriektomie [42]. Fünfzig Jahre später hat sich das Verfahren als Therapie der Wahl etabliert. Inzwischen wurden weltweit über 5000 PEAs durchgeführt (Stand 2009) [15].

Am UKGM wurden in der Zeit von 2007 bis 2010 insgesamt 39 Patienten einer PEA unterzogen. Die präoperativen, perioperativen und postoperativen kardialen und respiratorischen Daten der Patienten sowie die Letalität wurden retrospektiv ausgewertet.

Ziel der vorgelegten Arbeit ist es folgende Fragen zu beantworten:

- Wie entwickelt sich der PAP in den Jahren nach der PEA und wie lange dauert es bis zum Erreichen einer Normalisierung des PAP?
- Wird durch die Operation eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit erreicht?
- Gibt es apparativ erhobene präoperative Parameter (TAPSE / Tei / PAP), die mit der postoperativen Belastbarkeit korrelieren (Prädiktoren)?

5.1 Diskussion der Einzelergebnisse

5.1.1 Letalität

Keiner der Patienten in unserem Kollektiv verstarb perioperativ und im Nachbeobachtungszeitraum, sodass weitere Analysen zu Letalitätsursachen und –prädiktoren unmöglich waren.

Die Letalitätsszahlen schwanken je nach Erfahrung und Zentrum zwischen 2,7 – 25% (Freed, Cambridge, United Kingdom [11], Jamieson, San Diego, California [22]. Sie sind zudem Abhängig vom prä- und postoperativen PVR. Jamieson et al fanden eine Letalität von 1,3% bei Patienten mit einem präoperativen PVR unter $1000 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ und eine von 10,1% bei einem präoperativen PVR über $1000 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$. In derselben Arbeit konnte er zeigen, dass die Letalität bei postoperativ auf unter $500 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ gesenktem PVR bei 0,9% lag. War der postoperative PVR über $500 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$, lag die Letalität bei 30,6% [22], Mayer et al. beschreiben einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen präoperativem PVR und der intrahospitalen Letalität [37]. Nach Dartevelle et al besteht ein besonders hohes Risiko für Patienten mit präoperativen PVR-Werten $> 1200 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ und gleichzeitigem Vorliegen einer distalen Lokalisation der Erkrankung. In dieser Konstellation steige die Letalitätsrate um das Fünffache gegenüber präoperativen PVR-Werten $< 900 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ (20% vs. 4%). Aus diesem Grund wurden bei später durchgeführten Operationen Patienten mit schwersten hämodynamischen Veränderungen bei zugrundeliegender distaler Erkrankungsform von der operativen Therapie mittels PEA ausgeschlossen [7]. Auch in unserer Klinik wurden Patienten mit einem präoperativen PVR über $1000 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ nicht operiert, was sicher zu der sehr niedrigen Letalität beigetragen hat. Die Entscheidung über die Operabilität der Patienten wurde in einem Team aus Pneumologe, Chirurg und Anästhesist getroffen. Hier spielten der präoperative PVR, die bildmorphologische Lokalisation der Erkrankungsform und die Gesamtkonstitution des Patienten eine Rolle.

Auch der postoperative PVR ist für die Letalität nach einer PEA wichtig, insbesondere deshalb, weil die Senkung des PVR durch Desobliteration der pulmonalen Strombahn das Hauptziel der Operation ist. Kunihara berichtete über eine Letalität von 5,9% bei postoperativem PVR unter $400 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ vs. 32,1% bei post-OP PVR über $400 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ [30]).

Die in der Literatur am häufigsten genannte Ursache für Letalität in der Hospitalisationsphase ist die rechtsventrikuläre Dysfunktion, vor allem bedingt durch persistierenden PH, aber auch andere Ursachen wie Reperfusionsoedem, Ischämie, Hypothermie sowie lange extrakorporale Zirkulation [51], [36]. Die Frühmortalität (< 30 Tage postoperativ) schwankt je nach Zentrum zwischen 4,7% und 14% [60], [56], [20].

Als weiteren Prädiktor für die Frühsterblichkeit analysierte Kunihara einen niedrigen präoperativen $p_a\text{O}_2$ ($p < 0,05$) [30]. Analysen hierzu haben wir nicht durchgeführt.

5.1.2 Perioperative Komplikationen

Die in unserem Kollektiv relative hohe Quote an perioperativen Komplikationen (19 Patienten, 48,7%) ist vor allem durch das Auftreten von Durchgangssyndromen in elf Fällen (28,2%) bedingt. Andere Autoren sind auf die Inzidenz dieses Krankheitsbildes im postoperativen Verlauf nach PEA nicht eingegangen. Wir konnten keine Faktoren ausfindig machen, die als Prädiktor hinweisgebend für das Auftreten dieses Symptomkomplexes sein könnten (siehe 5.7.1). Lässt man diese für die PEA nicht-spezifische Komplikation außer Acht sinkt die Anzahl der von Komplikationen betroffenen Patienten auf zwölf (30,8%). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen anderer Zentren mit vergleichbarer Patientenzahl [16], [51].

Im Folgenden werden die Komplikationshäufigkeiten verschiedener PEA-Zentren verglichen:

	Jahr	n	Reperf.- ödem	Infekt	Neurol. Def.	Nach- blut.	Perikard- tamp.	Sonst.	Ges.
Hagl [16]	2003	30	23,3%	0	3,3%	0	0	0	26,6%
Reesink [51]	2007	17	11,8%	5,9%	0	0	0	0	17,6%
Thomson [62]	2008	151	12,6%	0,7%	8,6%	8,6%	3,3%	26,5%	N.A.
Thistlethwaite [60]	2008	988	15,6%	10,8%	0,3%	3,5%	0,6%	5,5%	N.A.
Gu Song [15]	2010	15	23%	15%	15%	8%	0	16%	N.A.
Mayer [37]	2011	384	9,6%	18,8%	11,2%	10,2%	8,3%	19,8%	49,2%
Morsolini [41]	2012	347	8,9%	22,8%	11,2%	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Li [33]	2013	26	23%	15%	15%	8%	N.A.	12%	N.A.
UKGM	2010	39	7,7%	10,3%	0	7,7%	0	7,8%	30,8%

Tabelle 7: Literaturübersicht: Komplikationen (in %) verschiedener PEA-Zentren
 Re-Öd = Reperfusionsoedem, Infekt. = Infektionen, ND = Neurologische Defizite,
 NB = Nachblutungen, PT = Perikardtampnade, S = Sonstige, Ges. = Gesamt

Das sehr gefürchtete Reperfusionsoedem ist bei den am UKGM operierten Patienten im Vergleich zu anderen Studien mit der geringsten Häufigkeit aufgetreten. Zur Prophylaxe dieser Komplikation wurden verschiedene Vorsichtsmaßnahmen getroffen.

Mit einer Infektionsrate von 10,3% liegen die Ergebnisse des UKGM im Mittelfeld. In unserem Kollektiv sind nur pulmonale Infektionen aufgetreten; zwei der Patienten wurden langzeitbeatmet (191 h bzw. 213 h). Septikämien oder Wundinfektionen sind nicht aufgetreten.

Abgesehen von den erwähnten Durchgangssyndromen kam es in keinem Fall zum sonst häufigen Auftreten neurologischer Ausfälle. Stein et al. publizierten 2011 eine Häufung neurologischer Komplikationen (18,4%) bei Zeiten tiefen hypothermen Kreislaufstillstands (DHCA) > 60 Minuten gegenüber 1,9%, wenn die DHCA < 20 Minuten lag [57]. Am UKGM wurde seitengetrent operiert. Es wurde streng darauf geachtet, das Überschreiten von Ischämiezeiten > 20 Minuten zu vermeiden. Das heißt vor Thrombendariektomie der anderseitigen Lungenarterie wurde der Patient vorübergehend reperfundiert.

Perikardtamponaden und Pleuraergüsse konnten durch die routinemäßige Anlage von Perikard- und Thoraxdrainagen verhindert werden.

5.1.3 PAP und PVR

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. Wie gezeigt wurde, ist die erfolgreiche Senkung des pulmonalen Druckes von entscheidender Bedeutung für das Überleben der Patienten. Deshalb ist die erste Frage, die mit dieser Arbeit untersucht werden soll, die nach dem Langzeitverlauf des PAP nach PEA. Bei unseren Patienten kam es zu einer signifikanten Reduzierung des mittleren PAP von präoperativ 36,5 mmHg auf direkt postoperativ 27,7 mmHg. Die CTEPH ist definiert über eine Erhöhung des mPAP in Ruhe > 25 mmHg. Direkt postoperativ war der mittlere PAP bei unserem Patientenkollektiv somit auf annähernd normale Werte reduziert. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein weiterer Abfall des mittleren PAP auf 26,0 mmHg bei Entlassung und auf 25,1 mmHg nach zwei Jahren. Diesen Daten zeigen, dass es zu einer dauerhaften Senkung des mittleren PAP auf annähernd Normalwerte kommt. Tendenziell sinkt dieser im Langzeitverlauf sogar noch etwas ab (vergl. Abb. 5).

Da der PAP auch vom arteriellen Blutdruck abhängig ist und derselbe Patient zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedlichen Blutdruck (RR) und PAP-Druck aufweisen kann, haben wir die PAP-Werte auch in Relation zum RR angegeben, um diese Messschwankungen zu eliminieren (vergl. Abb. 6). Hier zeigte sich eine Reduktion des mittleren PAP/RR-Verhältnisses von präoperativ 53% auf 43% direkt postoperativ. Bei Entlassung fanden wir ein Verhältnis von 30% und nach zwei Jahren

war es 29%. Es zeigt sich hier somit das gleiche Ergebnis, wie bei den mittleren PAP-Werten.

Da der PVR über einen Pulmonalkatheter bestimmt wird und die Mehrzahl der Patienten einem Rechtsherzkatheter zum Zeitpunkt des Zweijahres Follow-up nicht durchführen ließen, standen uns lediglich die Messungen vor und direkt nach der Operation zur Verfügung. Der PVR war bei unseren Patienten von präoperativ $529 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ auf $387 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ gesunken. Das entspricht einer Reduktion um 26% und ist mit den Ergebnissen der PAP-Werte gut vereinbar.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse des mittleren PAP mit denen anderer Zentren verglichen werden (Tab. 8).

Autor		n	mPAP (mmHg)						
			prä	post	Diff	Diff (%)	Follow-up	Diff	Diff (%)
Moser [43]	1992	47	$48,0 \pm 12$	$27,0 \pm 8$	21,0	43,8	$24,0 \pm 10$	3	11,1
Jamieson [21]	2000	457	$47,9 \pm 13$	$28,1 \pm 10$	19,8	41,3			
D'Armini [6]	2007	37 / 35 / 34	48 (36-59)	20 (15-29)	28,0	58,3	19 (15-30)	1	5,0
Corsico [5]	2008	157 / 86	$47,6 \pm 13$	$23,9 \pm 11$	23,7	49,8	$23,7 \pm 13$	0,2	0,9
Gu Song [15]	2010	13	$49,4 \pm 16$	$26,8 \pm 11$	22,6	45,7			
Madani [35]	2012	1500	$45,9 \pm 12$	$27,8 \pm 10$	18,1	39,4			
Li [33]	2013	26	$54,7 \pm 16$	$31,6 \pm 15$	23,1	42,2			
UKGM		39 / 34	$36,5 \pm 14$	$26,0 \pm 10$	10,5	28,8	$25,1 \pm 10$	0,9	3,5

Tabelle 8: Literaturübersicht: Entwicklung mPAP, absolute (in mmHg) und relative (in %) Abnahme: prä- vs. postoperativ vs. Follow-up
mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck, n = Anzahl, prä = präoperativ (prä/post/Follow-up), post = postoperativ, Diff = Differenz

Auffällig sind die deutlich höheren präoperativen mPAP – Werte der anderen Zentren gegenüber denen des UKGMs. Ein möglicher Grund hierfür ist die Patientenauswahl des UKGM für eine PEA. So wurden Patienten mit präoperativem $\text{PVR} > 1500 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^5$ nicht operiert, da diese als inoperabel gelten. Erfahrungen haben gezeigt, dass

diese Patientengruppe eine extrem hohe Mortalität hat und von einer PEA nur selten profitiert. Entsprechend fällt auch die absolute und relative Reduktion des mPAP bei unseren Patienten geringer aus als bei anderen Studien. Die postoperative Höhe des mPAP ist im nahezu physiologischen Bereich und vergleichbar mit den Werten der anderen Zentren.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass es sich bei den aufgeführten Werten um Mittelwerte handelt. Auch wenn der mPAP insgesamt signifikant gesenkt wurde, kam es in Einzelfällen zum Auftreten einer persistierenden oder keiner vollständigen Normalisierung des pulmonalen Hochdruckes.

Ishida et al. identifizierten 2012 in einer Multivarianzanalyse eine postoperative Erhöhung des mPAP als Risikofaktor für späte Komplikationen (CTEPH – spezifischer Tod, NYHA – Klasse \geq III) ($p > 0,01$). Als Cutoff-Wert für unerwünschte Ereignisse galt ein mPAP > 34 mmHg [20]. In unserem Patientenkollektiv hatten fünf Patienten postoperativ einen mPAP über 34 mmHg. Nur ein Patient der fünf hatte sich in der NYHA-Klasse verschlechtert (von I auf II). Ein Patient hatte sich nach zwei Jahren sogar verbessert (II auf I), die drei anderen waren unverändert in NYHA-Klasse II.

Insgesamt war bei 46,2% (18/39) unserer Patienten postoperativ (46,2%) ein persistierender pulmonaler Hypertonus mit einem mittleren PA-Druck ≥ 26 mmHg nachweisbar. Bei van der Plas et al. war in 34,9% (30/86 Patienten) postoperativ ein persistierender PH nachweisbar [65]. Dennoch hat die PEA auch bei unseren Studienteilnehmern mit persistierender PH zu einer mittleren Senkung des mPAP um 9,27 mmHg (21,5%) sowie zu einer Besserung der NYHA-Klassifikation von im Mittel zwei Klassen geführt. Im Follow-up kam es bei zwölf Patienten (67%) mit persistierender PH sogar zu einer weiteren Abnahme des mPAP.

Die progrediente Abnahme des mPAP auch nach dem Eingriff kann unterschiedliche Gründe haben. Zum einem kommt es direkt postoperativ noch zu Instabilitäten des systemischen und pulmonalen Blutdrucks, sodass schwankende Werte durch perioperativen Stress bedingt sein können und nicht verwertbar sind. Zum anderen hat auch Jamieson eine anhaltende Besserung von Patienten mit persistierender PH in den Tagen nach der Operation beschrieben. Als mögliche Gründe nennt er eine noch andauernde Kontraktion sowie ein operationsbedingtes Ödem der kleinen Pulmonalgefäßen [21].

Dennoch persistiert in manchen Fällen ein pulmonalarterieller Hochdruck auch nach der PEA. In der Literatur schwanken die Werte zwischen 10% [1] und 31% [57]. Hierfür gibt es verschiedene mögliche Gründe:

- Zusätzlich zur proximalen mechanischen Obstruktion besteht eine distale Kleingefäß-Vaskulopathie mit histologischen Veränderungen, ähnlich denen bei idiopathischer PH (2-Kompartiment-Model nach Moser und Braunwald). Die distale Lokalisation ebenso wie der histologische Aufbau sind chirurgisch kaum erreichbar- bzw. resezierbar.
- Die chirurgische Resektion wurde ungenügend durchgeführt [11], [1], [57].

Bei unzureichender Entlastung des rechten Ventrikels aufgrund anhaltend hoher pulmonalarterieller Drücke kann es zum rechtsventrikulären Versagen kommen [25]. Damit ist die persistierende PH mit die vorherrschende Todesursache nach PEA [36]. Hieraus erklärt sich die Wichtigkeit (standardisierter) Nachsorgeuntersuchungen, um möglichst frühzeitig eine persistierend oder erneut auftretende PH zu erkennen und zu therapieren.

In unserem Patientenkollektiv benötigten sechs Patienten (15,4%) im Follow-up nach 34 Monaten (Mittelwert) wieder PH-senkende Medikation. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Schölzel et al. (11,5% im Follow-up nach zwei Jahren) [56].

Der kurative Ansatz der PEA definiert sich somit durch die dauerhafte Senkung des pulmonalarteriellen Druckes in Bereiche der physiologischen Norm. Dieses Ziel konnte durch den Eingriff erreicht werden. Bereits direkt postoperativ zeigten sich deutliche reduzierte mPAP-Werte, die nahezu im Normbereich lagen. Im Follow-up nach mindestens zwei Jahren zeigten sich diese Ergebnisse konstant bzw. weiter verbessert.

5.1.4 Cardiac Index, pO₂, pCO₂ und O₂-Sättigung

Einhergehend mit der Verbesserung der Lungenperfusion und des Perfusions-Ventilations-Verhältnisses durch die PEA verbessert sich auch der pO₂, pCO₂, die Sauerstoffsättigung der Patienten und der Cardiac Index. Der pO₂ hat sich von präoperativ 68 mmHg auf 73mmHg nach zwei Jahren verbessert (Abb. 20).

Eindrucksvoller war die Verbesserung perioperativ direkt vor und nach der Operation unter 100% O₂-Beatmung zu sehen. Hier verbesserte sich der pO₂ von 311 mmHg auf 485 mmHg (Abb 17). Der pCO₂ war von präoperativ 33,9 mmHg auf 35,8 mmHg nach zwei Jahren (Abb. 21) und die O₂-Sättigung von 93,2% auf 95,4% gestiegen (Abb. 22). Diese Veränderungen sind Beleg für einen verbesserten Gasaustausch der Lunge nach PEA.

Auch der Cardiac Index steigt nach erfolgter PEA an. Die geringe mediane Zunahme des Cardiac Index von 0,3 l/min/m² (15,8%) in unserem Patientenkollektiv ist allerdings nicht mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar, da bei unseren Patienten zum Messzeitpunkt das HZV zur Prävention eines Reperfusionssödems durch die Applikation von Arterenol® gezielt künstlich niedrig gehalten wurde.

Gu Song erreichte eine mediane Besserung um 1,5 l/min/m² (p <0,01) [15]. Perrot beschrieb ebenfalls eine signifikante Verbesserung (p <0,001) [47]. Lis Patienten besserten sich um 1,4 l/min/m² (p < 0,001) [33].

Nach dem Ende der Vasopressoren-Medikation stieg das HZV auch bei unserem Kollektiv an.

Nach dem Fick-Prinzip besteht die Sauerstoffverwertung aus dem Produkt des Herzzeitvolumens und der Sauerstoffextraktion [65]. Die Zunahme des Sauerstoffpartialdrucks um 55,8% (173,7 mmHg) im Operationsverlauf (bei einem inspiratorischen Sauerstoffgehalt von 100%) spricht also sowohl für eine Besserung der Sauerstoffaufnahme als auch für eine Zunahme des Herzzeitvolumens. Diese ist vor allem bedingt durch die Reökonomisierung des rechten Ventrikels [65].

Corsico et al beobachteten die Entwicklung des Sauerstoffpartialdruckes über vier Jahre. Sie beschrieben eine Besserung des p_aO₂ bei Raumluft um 18,1 mmHg (36%) in den ersten drei Monaten und weitere 3 mmHg innerhalb des ersten Jahres (Zunahme insgesamt 41,9%) (p <0,001). Dieser Wert blieb in den weiteren Jahren konstant [5]. Gu Song beschrieb einen Anstieg des p_aO₂ von 25 mmHg (37,3 %) im ersten Monat postoperativ, sowie eine weitere Zunahme um 3 mmHg (Zunahme insgesamt 42%) im 2-Jahres-Follow-up (p < 0,001) [15].

5.1.5 Körperliche Belastbarkeit

Die oben beschriebenen Verbesserungen des Gasaustausches der Lunge sowie der Hämodynamik spiegeln sich auch klinisch in einer deutlichen Steigerung der Belastbarkeit wider.

Die Belastbarkeit der Patienten lässt sich über die NYHA-Klassifikation und über die „6-Minuten-Gehstrecke“ objektivieren.

5.1.5.1 NYHA

Das für die Patienten bedeutendste Resultat der PEA ist die Besserung der alltäglichen Belastbarkeit. Während 92,3% der Erkrankten präoperativ über Luftnot und Erschöpfung bei geringer körperlicher Belastung klagten (NYHA III / IV), waren nach dem Eingriff bei allen Patienten (100%) Symptome nur noch bei schwerer Anstrengung oder sogar zu keiner Zeit feststellbar (NYHA I / II). Dieser Zustand blieb auch im Follow-up bei 86,8% bestehen (Abb.9).

Diese Ergebnisse stimmen überein mit denen anderer PEA-Zentren (s. Tab. 9).

Autor		n	Zeitpunkt	NYHA Klasse			
				I	II	III	IV
Moser [43]	1992	117	Prä-OP	--	4%	42%	54%
			Follow-up	73%	22%	5%	--
Jamieson [21]	2000	457	Prä-OP	<5%		>95%	
			1-J-Follow-up	>95%		<5%	
D'Armini [6]	2007	37	Prä-OP	2,7%		97,3 %	
		35	3-M-Follow-up	85,7%		14,3%	
		34	1-J-Follow-up	94,1%		5,9%	
		34	2-J-Follow-up	88,2%		11,8%	
Corsico [5]	2008	157	Prä-OP	--	40%	40%	57%
		49	4-J-Follow-up	74%	14%	12%	--
Freed [11]	2009	314	Prä-OP	--	9%	65%	26%
		306	1-J-Follow-up	38%	50%	11%	1%
Gu Song [15]	2010	15	Prä-OP	--	--	67%	33%
		13	Post-OP	69%	31%	--	--
		13	2-J-Follow-up	85%	15%	--	--
Van der Plas [65]	2011	71	Prä-OP	--	20%	77%	3%
			1-J-Follow-up	86%	14%	--	--
UKGM		39	Prä-OP	0%	8%	54%	38%
		39	Post-OP	56%	44%	--	--
		34	3-J-Follow-up	58%	29%	13%	--

Tabelle 9: Literaturübersicht: NYHA-Entwicklung verschiedener PEA-Zentren (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up, n = Anzahl

Durch die PEA kam es bei allen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, die für einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren postoperativ anhielt; bei vielen vermutlich noch deutlich länger.

Die NYHA Klassifikation zeigt somit eindeutig und klinisch relevant den Effekt des Eingriffs. Diese Einteilung ist anamnestisch erhebbbar, somit non-invasiv und kostengünstig, und von enormer Bedeutung für die Alltagsbewältigung des Patienten. Zu beachten ist aber die eingeschränkte Aussagekraft aufgrund starker Untersucherabhängigkeit [12].

5.1.5.2 6-Minuten-Gehstrecke

Die 6-MWD ist ebenso wie die Zuordnung zur NYHA Klassifikation ein leicht zu erhebender Parameter zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Voraussetzung ist das Fehlen anderer einschränkender Erkrankungen wie etwa einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder orthopädische Beschwerden der unteren Extremität. Bei unserem Patientenkollektiv kam es zu einer Gehstreckenvergrößerung um 26% (von 365,4m auf 460,3m) (Abb. 10). Andere Autoren haben postoperative Zunahmen der Gehstrecke um 19 – 45% angegeben [65], [47], [15], was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Durch Senkung des pulmonalarteriellen Widerstands, bessere Verwertung des aufgenommenen Sauerstoffs und Trainingseffekte kommt es noch bis zu drei Jahre post-PEA zu Steigerungen der 6-MWD [5].

Letztendlich belegen die Ergebnisse der NYHA-Klassifikation und der 6-Minuten-Gehstrecke, dass es nach PEA zu einer erheblichen Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Patienten kommt, die auch dauerhaft anhält.

5.1.6 Apparative Parameter

5.1.6.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie eignet sich zur Nachuntersuchung ebenso wie als Screeningtool für die Diagnostik der CTEPH. Generelle Vorteile der echokardiographischen Diagnostik sind die non-invasive Abschätzung des PAP [33] sowie der gleichzeitige Ausschluss anderer kardialer Ursachen für PH wie beispielsweise kardiale Shunts und Linksherzerkrankungen [23]. Die Leitlinien sprechen sich außerdem für regelmäßige echokardiographische Nachuntersuchungen nach PEA aus, um einen persistierenden / residuellen Hypertonus frühzeitig feststellen zu können [13].

Ohne PEA führen die CTEPH-typischen Veränderungen durch kardiales Remodelling zu RV-Dilatation und –Hypertrophie, sowie (Trikuspidal-) Klappeninsuffizienz und Septumdevationen. Die Herzleistung vermindert sich deutlich; in vielen Fällen folgt progredientes Rechtsherzversagen und Tod [51].

Die PEA führt durch die Senkung des PAP zu einer Entlastung des rechten Ventrikels. Es scheint, als seien alle CTEPH-bedingten RV-Veränderungen reversibel. Jamieson

et. al berichteten über eine Wiederherstellung der rechtsventrikulären Funktion nach PEA [21].

Die Daten unserer Studie können das nicht uneingeschränkt bestätigen.

Als Parameter mit Aussagekraft für die Rechtsherzfunktion wurden im Rahmen dieser Studie der RV-Diameter, die Trikuspidal- und Pulmonalfunktion, die TAPSE und der Tei-Index untersucht.

- RV-Diameter

Die PEA führte bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Reduzierung des RV-Diameters. Präoperativ war bei keinem Patient der RV-Diameter im Normbereich. 78,1% der Patienten hatten einen mittelgradig oder stark dilatierten rechten Ventrikel. Postoperativ war bei 12,9% der Patienten der RV-Diameter wieder im Normbereich. Nur noch 57,5% hatten einen mittelgradig oder stark dilatierten rechten Ventrikel. Nach zwei Jahren hatte sich dieser Anteil weiter auf 50% reduziert und 21,9% hatten einen RV-Diameter im Normbereich (vergl. Abb.12). Bis auf 7 Patienten kam es bei allen zu einer Verkleinerung des rechten Ventrikels. Bei 5 der 7 Patienten ohne RV-Diameter Reduktion bestand ein residualer PH. Die Daten zeigen, dass es durch die PEA zu einer RV-Diameter Verkleinerung oder Normalisierung kommt. Im Gegensatz zu den Aussagen von Jamieson et al waren aber in unserem Patientenkollektiv nicht alle RV-Veränderungen voll reversibel. Immerhin 50% der Patienten hatten auch im Follow-up noch einen erweiterten rechten Ventrikel.

- Pulmonal- und Trikuspidalinsuffizienz

Nach Madani ist eine gesonderte Therapie der Trikuspidalinsuffizienz nicht nötig (Ausnahme: die Klappe selbst ist geschädigt), da es allein durch die Normalisierung der pulmonalen Druckverhältnisse zu einer Wiederherstellung der physiologischen Klappenfunktion kommt [35].

Dies wird durch unsere Daten bestätigt. Wir fanden eine deutliche Verbesserung der Pulmonalklappen- und Trikuspidalklappenfunktion nach der PEA. Postoperativ bestand bei keinem Patienten eine mittel- oder hochgradige Pulmonalklappen- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz (PI, TI) mehr. Im Verlauf besserte sich die Pulmonalklappenfunktion sogar weiter und 85% der Patienten hatte eine vollständig kompetente Pulmonalklappe. Lediglich 15% zeigten eine geringgradige PI (Abb. 13).

Im Gegensatz dazu kam es bei der Trikuspidalklappenfunktion im Verlauf wieder zu einer leichten Zunahme von Insuffizienzen (37% TI Grad II vs 23%; Abb. 14).

- TAPSE und Tei

Der Tei-Index gilt als Indikator für die globale Herzfunktion (links ebenso wie rechts) [58]. Eine pulmonale Druckerhöhung, wie sie bei der CTEPH besteht, führt zwangsläufig zu einer Erhöhung des Tei. Blanchard postulierte 2009, ein normaler Tei-Index schließe eine CTEPH sozusagen aus. Die Bestimmung dieses Parameters eigne sich insbesondere zur Diagnose der CTEPH, wenn echokardiographisch keine Trikuspidalinsuffizienz nachweisbar oder der PAP nicht messbar sei. Der Wert korreliere insbesondere mit dem PVR. Dies ließe sich nutzen, um non-invasiv die Höhe des PVR abschätzen zu können [3].

Bei unserem Patientenkollektiv kam es zu einer Verminderung des Tei – Indexes um 44% (von 0,59 auf 0,33) (vergl. Abb. 16). Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen Lis (- 37,5%) und Blanchards (- 36,5%) [33], [3].

Forfia et al. untersuchten 2006 die Bedeutung der TAPSE bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Hierbei stellten sie eine enge Korrelation zwischen einem kleiner werdenden Wert der TAPSE < 18 mm sowie der Trikuspidalinsuffizienz, dem Cardiac Index, der venösen Sauerstoffsättigung und dem rechtsventrikulären Durchmesser fest. Auch die Mortalität korreliere mit diesem echokardiographischen Parameter. So hätten PH-Patienten mit einer TAPSE < 18 mm ein sechsfach erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber der Normalbevölkerung. Mit jedem Millimeter Abnahme der TAPSE steige die Mortalität um 17% [10]. Diese Angaben können wir mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen nicht nachvollziehen. Auffällig in unserem Patientenkollektiv ist eine präoperativ unter den Normwert verminderte TAPSE (19,16 mm), die sich postoperativ sogar noch weiter verkleinert (14,3 mm), um im Follow-up zumindest geringfügig wieder anzusteigen (16,61 mm) (vergl. Abb. 15). Dies ist der Fall bei sonst deutlich verbesserter Rechtsherzdynamik (siehe Tei-Index und RV-Funktion). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von D'Armini et al.: TAPSE präoperativ 15 ± 4 , drei Monate postoperativ 14 ± 3 mm und im Follow-up (24 Monate) 16 ± 3 mm [6]. Li et al. zeigten erheblich verminderte präoperative TAPSE – Werte, welche sich – anders als in unserem Kollektiv - postoperativ kontinuierlich verbesserten (TAPSE prä: $8,8 \pm 0,6$ mm, 3 Monate postoperativ: $10,1 \pm 0,9$ mm, 24 Monate Follow-up: $13,1 \pm 1,4$ mm) [33], wenn auch weiterhin weit unterhalb der Norm blieben. Die von uns

erhobenen Daten sind aufgrund der geringen Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren. Obwohl TAPSE ein guter Parameter für die Diagnostik der Rechtsherzfunktion ist, bleibt die Eignung für die Follow up Kontrolle nach PEA weiter fraglich; weitere Untersuchungen diesbezüglich sollten erfolgen. Die starke Erhöhung der Druckverhältnisse bei einer CTEPH führen zu einer kompensatorischen Veränderung der Rechtsherzgeometrie (v.a. postoperativ), die offensichtlich nicht in allen Fällen (im Gegensatz zu den Aussagen von Jamieson s.o.) reversibel ist. Die Ursachen hierfür sind noch unklar.

Wir konnten zeigen, dass die PEA zu einer deutlichen Verbesserung der Rechtsherzfunktion führt (RV-Diameter, PI, TI, Tei). Es zeigt sich aber auch, dass nicht alle CTEPH bedingten Veränderungen des rechten Ventrikels reversibel sind (RV-Diameter, TAPSE). Die Dauer des bestehenden pulmonalen Hochdruckes könnte hier von Bedeutung sein.

Die Echokardiographie ist somit eine wichtige Kontrolluntersuchung nach PEA – allerdings sind nicht alle echokardiographisch messbaren Parameter für die Verlaufskontrolle eines PH geeignet. Lässt sich in weiteren Studien zeigen, dass echokardiographische Parameter gut mit invasiv-gemessenen hämodynamischen Werten korrelieren, wird bei Routineuntersuchungen zunehmend von der Herzkatheterdiagnostik abgesehen werden können. Diese risikobehaftetere Untersuchung wird dann nur noch für die differenzierende Diagnostik in Fällen mit Verdacht auf rezidivierenden Hypertonus eingesetzt werden müssen.

5.1.6.2 Lungenfunktion und BGA

Lungenfunktionsuntersuchungen zählen nicht zur Standarddiagnostik der CTEPH, da bei einer CTEPH die Lungenfunktionsparameter lange normal sein können. Sie werden aber bei der Differentialdiagnostik der Dyspnoe zum Ausschluss anderer Lungenerkrankungen eingesetzt. Bei circa 20% der Patienten mit CTEPH treten restriktive Lungenfunktionsstörungen auf, welche durch narbige Veränderungen des Lungenparenchyms nach Infarkten bedingt sind [40], [2]. Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) kann normal bis leicht vermindert sein [68]. Als Parameter für den Atemwegswiderstand untersuchten wir das R_{tot} sowie die $FEV_{1\%VC_{max}}$. Der Atemwegswiderstand unserer Patienten war präoperativ nicht pathologisch erhöht (0,34 kPa/l/s). Dennoch war der Widerstand bei der Verlaufskontrolle nach PEA etwas gesenkt (0,31 kPa/l/s) (Abb. 18).

Die Lungenfunktionsuntersuchung hat in der präoperativen Diagnostik dennoch weiterhin eine wichtige Bedeutung zur differentialdiagnostischen Unterscheidung von begleitenden Lungenerkrankungen, die neben einer CTEPH immer bestehen können. Von der routinemäßigen Erhebung in Nachuntersuchungen nach einer PEA kann jedoch aufgrund geringer Aussagekraft und fehlender therapeutischer Konsequenz Abstand genommen werden.

Bei Vorliegen einer CTEPH sind die Blutgaswerte in der Regel spät pathologisch verändert. Unter Ruhebedingungen bleibt die p_aO_2 lange normal bis leicht erniedrigt [21], eine schwere Hypoxämie dagegen spricht bereits für eine ausgeprägte rechtsventrikuläre Dysfunktion [68].

Bei der Untersuchung der Blutgase zeigte sich nach PEA eine Verbesserung sowohl der O_2 -Sättigung als auch des O_2 - und CO_2 - Partialdruckes. Nach PEA kam es zu einer Annäherung der Blutgase an ihre physiologischen Werte (vergl. Abb. 20 bis 22). Ursächlich hierfür ist die postoperative Normalisierung der Ventilations- und Perfusionsverhältnisse. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Autoren [5], [15], [65].

5.2 Prädiktoren für das postoperative Ergebnis

Wir untersuchten die Frage, ob es präoperative oder intraoperative Parameter (Prädiktoren) gibt, die das Auftreten von postoperativen Komplikationen wahrscheinlich machen. Außerdem prüften wir, ob Prädiktoren für eine verlängerte Beatmungszeit, ein Persistieren des pulmonalen Hypertonus, eine NYHA-Verschlechterung im Verlauf, die Höhe des PVR sowie die Notwendigkeit zur Einnahme von PH-Medikamenten nach einer PEA identifizierbar sind. Desweiteren untersuchten wir, ob die 6-Minute Walk Distance, die TAPSE und der Tei-Index einen prädiktiven Wert haben.

5.2.1 Auftreten von Komplikationen

Für das Auftreten von postoperativen Komplikationen (Durchgangssyndrom, Infektion, Reperfusionsödem, Nachblutung, rechtsventrikuläres Versagen, akutes

Nierenversagen, Herzrhythmusstörung / Reanimation) fanden wir bei der Auswertung unserer Daten lediglich Hinweise für einen Zusammenhang mit der Beatmungsdauer (Abb. 24). Je länger die Beatmungsdauer, um so häufiger traten Komplikationen auf. Eine Verlängerung der Beatmungszeit ist ein Risikofaktor für (pulmonale) Infektionen. Die mittlere Beatmungsdauer in unserem Patientenkollektiv war 47 Stunden (min. 15h, max. 213h). Dies ist - verglichen mit anderen herzchirurgischen Eingriffen - lang, liegt aber daran, dass die Patienten nach PEA bewusst für mindestens 12 Stunden mit erhöhtem PEEP nachbeatmet werden, um einem Reperfusionsodem vorzubeugen. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass auch ein umgekehrter Zusammenhang besteht. D.h. beim Auftreten von Komplikationen muss häufig länger beatmet werden. Daher ist der prädiktive Wert dieses Zusammenhanges eingeschränkt.

Andere prä- und postoperative Parameter wie das PAP/RR-Verhältnis, die Dauer der Ischämiezeit sowie die Höhe des postoperativen mPAP konnten statistisch nicht mit dem Auftreten von Komplikationen in Zusammenhang gebracht werden.

5.2.2 Beatmungsdauer

Laut Literatur gelten ein hohes präoperatives forciertes endexpiratorischen Volumen (FEV_1) sowie ein hoher Cardiac Index als positive Prädiktoren für Beatmungsdauer <48h [30]. Diese Ergebnisse konnten anhand unserer Daten statistisch nicht bestätigt werden. Auch andere prä- und postoperative Parameter zeigten in unserem Patientenkollektiv keinen prädiktiven Wert bzgl. einer verlängerten Beatmungszeit.

5.2.3 Persistierender pulmonalarterieller Hypertonus

Die vollständige Normalisierung des pulmonalarteriellen Druckes hängt hauptsächlich von der kompletten Wiedereröffnung der pulmonalen Strombahn ab. Trotz kompletter Desobliteration der pulmonalen Strombahn besteht bei einigen PEA-Patienten weiter eine pulmonalarterielle Druckerhöhung. Ursache hierfür kann eine begleitende strukturelle Lungenerkrankung sein. In unserem Patientenkollektiv hatten 5 Patienten postoperativ einen mPAP über 34mmHg und somit einen persistierenden PH. Die Analyse, ob ein Zusammenhang zwischen einem persistierenden PH mit dem Vorhandensein einer Koagulopathie, der Höhe des präoperativen PVR sowie dem mPAP gibt, brachte hierfür keine Hinweise.

Die Ursache für eine inadäquate hämodynamische Besserung trotz erfolgreicher PEA ist in vielen Fällen unklar. Als Risikofaktor für inadäquate hämodynamische Besserung durch die Operation identifizierten sowohl Tscholl et al. ($p = 0,007$) als auch Kunihara et al. das weibliche Geschlecht [63], [30]. Im Gegensatz zum idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonus (iPAH) liegt bei der CTEPH allerdings keine Geschlechter-Prädominanz vor [46]. Eine mögliche Ursache für die beschriebenen Ergebnisse könnte das Vorliegen einer gemischten Form einer iPAH sein. Diese Form von PAH ist der chirurgischen Therapie durch PEA nicht zugänglich. Es gilt deshalb besondere Sorgfalt bezüglich der präoperativen Differenzierung zwischen iPAH und CTEPH, da zum Teil fälschlicherweise iPAH-Patienten einer PEA unterzogen werden [30].

5.2.4 NYHA Veränderung

Die Senkung des PAP durch eine erfolgreiche PEA spiegelt sich in einer verbesserten Belastbarkeit wider. Bei allen Patienten trat eine Verbesserung der NYHA-Klasse ein. In unseren Untersuchungen fanden wir Hinweise, dass das Ausmaß der durch die PEA bedingten PAP / RR – Reduktion mit der postoperativen Verbesserung der NYHA – Klassifikation zusammenhängt ($p=0,059$) (Abb. 26). Desweiteren kam es umso häufiger zu einer NYHA – Verschlechterung im Follow-up, desto geringer die PAP / RR – Reduktion (postoperativ) ausgefallen war und je länger die Nachbeatmungszeit (Abb. 25 A +B). Hierbei kam es weniger auf die absolute Größe des postoperativen mPAP an, sondern eher auf das Ausmaß der Reduktion.

Das Ausmaß der Reduktion des PAP/RR-Quotienten erlaubt somit eine Aussage über die zu erwartende Verbesserung der Belastbarkeit der Patienten.

5.2.5 PVR

In der Analyse fanden wir Hinweise auf eine Abhängigkeit des postoperativen PVR von der Dauer der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM-Zeit). Je länger die HLM-Zeit, umso höher war der postoperative PVR. Dies ist auf das zunehmende Gewebeödem der Lunge mit Zunahme der HLM-Zeit zurückzuführen und nachvollziehbar.

5.2.6 PH-Medikation

Die Einnahme von PH Medikamenten war in unserem Patientenkollektiv bei einem Patienten bei Entlassung notwendig. Zum Zeitpunkt des Follow-up waren es 6 Patienten. Bei der Analyse ließen sich keine Parameter mit Vorhersagewert für die Notwendigkeit der Einnahme von PH-Medikamenten im Verlauf finden. Untersucht wurde der prädiktive Wert des Alters, des Geschlechtes, Vorliegen von Koagulopathien, Niereninsuffizienz, Beatmungsdauer, Ausmaß der PAP/RR-Reduktion und das Durchgangssyndrom. Das Ergebnis ist sicher auch auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen.

5.2.7 6-Minuten-Gehstrecke

Wir untersuchten den prädiktiven Wert der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD). Van der Plas et al., Reesink et al. und Freed et al. fanden heraus, dass bei Patienten mit persistierender PH die prozentuale Zunahme der Gehstrecke am größten war (postoperativ: mPAP > 25 mmHG: 137 ± 26 m vs. mPAP < 25 mmHG: 82 ± 20 m [52] bzw 121 ± 92 m vs. 69 ± 85 m [65]). Allerdings war die absolute Gehstrecke immer noch deutlich erniedrigt gegenüber Personen mit normalisierter Hämodynamik (mPAP > 25 mmHg: 497 ± 68 m vs. mPAP < 25mmHg 537 ± 88 m [65]). Die 6-MWD korreliert also mit den Ergebnissen der Hämodynamik, v.a. den Werten für mPAP, Herzminutenvolumen, PVR und venöser Sauerstoffsättigung [65], [52]. Obwohl unser Patientenkollektiv eine deutliche Abnahme von mPAP sowie Zunahme der 6 MWD aufwies, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang dieser Parameter nicht nachgewiesen werden. Mayer et al. postulierten 2011 einen positiven Zusammenhang zwischen präoperativer Gehstrecke und dem Überleben [37].

5.2.8 TAPSE und Tei-Index

Für TAPSE konnte kein prädiktiver Wert für den prä- und postoperativen PVR, den Cardiac Index, das Ausmaß der TI und die NYHA-Klassifikation nachgewiesen werden. Bei der Analyse unserer Daten fanden wir – ähnlich wie Blanchard - statistisch signifikante prädiktive Vorhersagekraft des Tei-Index auf das Ausmaß des postoperativen PVR ($p=0,003$) (Abb. 27) und - darüber hinaus - des postoperativen mPAPs ($p=0,004$) (Abb. 28). Der Tei – Index als Parameter für die rechtskardiale Funktion scheint also eng mit den pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnissen zusammenzuhängen. Sollte diese Verbindung in künftigen Studien bestätigt werden,

wird die Bedeutung der Echokardiographie als non-invasive Untersuchungsmethode gegenüber dem invasiveren Rechtsherzkatheter weiter ansteigen.

Keinen Zusammenhang dagegen konnten wir zwischen der Differenz des Tei – Indexes (post – prä) und dem Ausmaß der postoperativen NYHA – Verbesserung herstellen. Die Veränderung der echokardiographisch messbaren Myokardfunktion scheint nicht auf das klinische Befinden der Patienten übertragbar zu sein.

5.3 Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Die Basisdaten unseres Patientenkollektivs sind bezogen auf Alter und präoperative NYHA-Klassifikation gut mit anderen Studien vergleichbar (vergl. u.a.[13],[8], [34]). Die Ausgangswerte der pulmonalarteriellen Druckverhältnisse unserer Patienten sind verglichen mit anderen Zentren etwas niedriger (vergl. Tab.10). Mögliche Gründe für die diskrepiierenden Ausgangswerte ist die sehr strenge Patientenselektion und der Ausschuss von Patienten mit einem pulmonalen Widerstand über $1000 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ von der Operation.

	mPAP (mmHg)	PVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)	CI ($\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$)	6-MWD (m)
UKGM	36,5±14	529±378	2,21±0,87	365,4±142,6
Kunihara 2011 [30]	47±11	872±458	2,1±0,6	--
Thomson 2008 [62]	49±12	851±391	--	256±134
Piovella 2006 [49]	48±12	1125±412	1,8±0,5	--
Swiss Registry 2008 [64]	46	730	3,6	389
Madani 2012 [35]	46±11	861	3,9±1,3	--

Tabelle 10: präoperative Werte im Vergleich mPAP, PVR, Cardiac Index, 6-MWD

Wir stellten bei unseren CTEPH-Patienten eine gehäuft bestehende präoperative Niereninsuffizienz fest. Während die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz in der Normalbevölkerung (USA) bei 11 % liegt [32], trat sie unter den Studienteilnehmern in acht Fällen auf (20,5%). Ein Zusammenhang dieser Art wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Allerdings beschreiben Wray u. Auger die Besserung bestehender Koerkrankungen wie der Nieren- und Leberinsuffizienz durch die Normalisierung der

Rechtsherzfunktion nach PEA [68]. Dies traf im hier untersuchten Patientenkollektiv in einem Fall zu.

Andere bekannte Risikofaktoren wie der VA-Shunt oder Koagulopathien kamen in unserem Studienkollektiv mit einer ähnlichen Häufigkeit vor [13], [23], [45], [68].

5.4 Limitationen

- Insgesamt ist die Fallzahl der Studienteilnehmer mit 39 operierten Patienten relativ gering.
- Die Auswertung von Korrelationen zwischen präoperativen Messgrößen und dem postoperativen Ergebnis ist aufgrund geringer bis hin zu nicht vorliegenden Komplikations- und Mortalitätszahlen erschwert. Es lassen sich lediglich Tendenzen erkennen.
- Patienten, deren Beschwerden sich durch die PEA stark gebessert hatten, zeigten verminderte Bereitschaft, an den Follow-up Untersuchungen teilzunehmen. Dies kann Ursache dafür sein, dass eher schlechtere als bessere Nachsorgeuntersuchungsergebnisse berichtet werden.
- Es liegen keine einheitlichen Richtlinien für die Kontrolluntersuchungen nach durchgeführter PEA vor. Die Datenauswertung der außerhalb des UKGMS nachbetreuten Patienten war dadurch erschwert, dass jede Klinik / Facharzt nach eigenen individuellen Standards vorgeht. Das Spektrum der Kontrolluntersuchungen beläuft sich über klinische Parameter wie NYHA und 6-MWD über nicht- bzw. geringinvasive Diagnostik wie Blutgasanalysen, Echokardiographie und Lungenfunktionstestung bis zu Rechtsherzkatheteruntersuchungen. Bei ähnlichen Untersuchungen werden allerdings unterschiedliche Parameter erhoben.
- Die von uns angestrebte Nachuntersuchung mittels Rechtsherzkatheter zwei Jahre post-PEA wurde von einem Großteil der Patienten abgelehnt. Von der präziseren invasiven Messung musste somit abgesehen werden. Die

erhobenen PAP-Werte wurden dementsprechend nicht einheitlich invasiv, sondern zum Teil echokardiographisch gemessen.

5.5 Schlussfolgerung

Die CTEPH ist eine nicht zu unterschätzende Komplikation nach pulmonalem thromboembolischen Geschehen. Die Therapie der Wahl ist die pulmonale Thrombendarterektomie, die nur an wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt wird.

Die am UKGM durchgeführten Maßnahmen zur Prävention eines Reperfusionsödems (strenges Vermeiden einer Tubusdiskonnektion im peri- und postoperativen Verlauf, forcierte Diuretika- und sorgfältige Katecholamintherapie mit Ziel Cardiac Index $< 2 \text{ l} / \text{min} / \text{m}^2$) zeigte im Vergleich zu anderen PEA – Zentren deutlich geringere Auftretensraten dieser Komplikation. Perikard- und Pleuraergüsse ließen sich durch das routinemäßige Anlegen von Drainagen vermeiden. Außerdem besteht Anhalt dafür, dass kürzere Beatmungszeiten mit besseren postoperativen Ergebnissen vergesellschaftet sind (weniger Komplikationen, seltener NYHA – Verschlechterung im Follow-up).

In Zusammenschau aller Ergebnisse lässt sich sagen, dass die PEA zu einer dauerhaften Verbesserung des pulmonalarteriellen Druckes und der Rechtsherzfunktion führt, was sich sowohl bei den echokardiographisch erhobenen Parametern als auch an der Notwendigkeit zur Einnahme von lungendrucksenkenden Medikamenten (PH-Medikamente) zeigt. Präoperativ mussten alle 39 Patienten PH-Medikamente einnehmen. Postoperativ war dies nur bei einem Patienten und im Follow-up bei sechs Patienten notwendig (Abb. 23). Das klinische Bild eines Großteils der Patienten (NYHA, 6-MWD) besserte sich weiterhin kontinuierlich in den ersten zwei bis drei Jahren nach dem Eingriff.

Bei der Analyse von möglichen Prädiktoren für die wichtigsten Outcome Parameter ließen sich in unserem kleinen Patientenkollektiv ein Zusammenhang der PAP/RR Reduktion mit der Verbesserung der NYHA-Klassifikation finden. Außerdem besteht eine Verbindung der Beatmungsdauer mit dem Auftreten von Komplikationen. Interessant für die klinische Anwendung ist, dass sich ein Zusammenhang des Tei-Index mit dem postoperativen PVR und dem postoperativen mPAP identifizieren ließ.

Die Etablierung des Tei – Indexes als zuverlässiger, non – invasiv zu erhebender Parameter für die postoperative Kontrolle der Herzfunktion sowie zur Abschätzung von mPAP und PVR könnte zukünftig als echokardiographischer Parameter bei Kontrolluntersuchungen nach PEA Verwendung finden. Folgestudien in diesem Bereich sind notwendig.

Eine postoperative qualifizierte Betreuung durch einen heimatnahen Pulmologen ist unerlässlich, um auftretende Komplikationen - wie rezidivierenden pulmonalen Hypertonus - frühzeitig zu erkennen und die postoperative Therapie kontinuierlich zu verbessern. Für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und optimale Patientenbetreuung ist die Einführung einheitlicher Standards wünschenswert, wenn nicht sogar obligat.

6 ZUSAMMENFASSUNG

6.1 Ziele

Die pulmonale Thrombendarteriektomie ist die therapeutische Methode der Wahl für Patienten mit CTEPH. Ziel war es, klinische und hämodynamische postoperative Ergebnisse und deren Veränderung während der Follow up Zeit zu untersuchen sowie mögliche Prädiktoren für das Outcome zu finden.

6.2 Methoden

Zwischen September 2007 und Februar 2010 wurde 39 Patienten am UKGM operiert. Die Nachuntersuchung erfolgte im Mittel nach 34,5 Monaten entweder am UKGM oder bei dem heimatnahen nachbehandelnden Pulmologen. Wir untersuchten klinische, echokardiographische sowie Lungenfunktionsparameter.

6.3 Ergebnisse

Keiner der Patienten verstarb im Rahmen der PEA oder ihrer Folgen. Postoperativ konnten 100% der Patienten der NYHA Klasse I oder II zugeordnet werden (vs. 7% prä-PEA). Die 6-MWD steigerte sich um 26% (von $365,4 \pm 142,6$ m auf $460,9 \pm 121,9$ m), der mPAP sank signifikant um 31% (von $36,5 \pm 14$ mmHg auf $25,1 \pm 10$ mmHg), der PVR sank um 26,8% (von $529 \pm 378,9$ dyn·s·cm⁻⁵ auf $387 \pm 209,6$ dyn·s·cm⁻⁵). RV Durchmesser, Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz verbesserten sich. Der Tei Index scheint mit mPAP und PVR zu korrelieren. Es konnten keine Prädiktoren für das postoperative Outcome bestimmt werden.

6.4 Zusammenfassung

Die PEA hat exzellente Ergebnisse und führt bei der großen Mehrheit der Patienten zur Verbesserung der hämodynamischen Parameter, insbesondere des PAP, was sich klinisch in einer Verbesserung oder Normalisierung der Belastbarkeit (NYHA) widerspiegelt. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind wegen möglicher CTEPH-Rezidive und vereinzelter Verschlechterungen im Verlauf notwendig. Wie in anderen Studien konnten wir zeigen, dass der Erfolg der Operation und die Verbesserung der NYHA-Klasse von der erfolgreichen Reduktion des PAP-Druckes (in unserer Studie der mPAP/RR Quotienten) abhängt. Bei sorgfältiger Patientenauswahl und präoperativer Vorbereitung sowie bei Durchführung der Operation durch erfahrene Chirurgen ist eine PEA mit niedriger Mortalität durchführbar. Bei möglicher Prädiktivität des Tei-Indexes für mPAP und PVR sollten weitere Studien erfolgen.

7 SUMMARY

7.1 Aims

Pulmonary thrombendarterectomy is the established method of treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The aim was to study clinical and haemodynamic post operative results and their progress within a given follow up time as well as the detection of possible predictors for the outcome.

7.2 Methods

Between September 2007 und February 2010 39 patients were operated at the UKGM. The patients were asked to be reexamined (mean 34.5 months) either at the UKGM or at their respiratory physician at home. We analysed clinical, echocardiographic and lung function parameters.

7.3 Results

None of the patients died because of the PEA or its consequences. After PEA, 100% of the patients were classified as NYHA I or II (vs. pre-PEA 7%), 6-MWD increased by 26% ($365.4 \pm 142.6\text{m}$ to $460.9 \pm 121.9\text{m}$), mPAP was significantly reduced by 31% (36.5 ± 14 mmHg to 25.1 ± 10 mmHg), PVR was reduced by 26.8% (529 ± 378.9 dyn·s·cm⁻⁵ to 387 ± 209.6 dyn·s·cm⁻⁵). RV diameter, tricuspidal and pulmonary valve insufficiency all improved. The Tei Index seems to correlate with mPAP and PVR. No predictors were found to forecast post operative outcome.

7.4 Conclusion

PEA in CTEPH was in all cases successful. Even patients with persistent pulmonary hypertension benefited from a clinical improvement.

In future there should be further researches to study the predictivity of tei-index for mPAP and PVR.8

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AcT	Acceleration time = Akzelerationszeit
art. BGA	arterielle Blutgasanalyse
BNP	brain natriuretic peptide
BPA	Ballonangioplastie
bzw.	beziehungsweise
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac Index
CO ₂	Kohlendioxid
CTEPH	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
Dia	Diameter
DHCA	tiefer hypothermer Kreislaufstillstand (deep hypothermic cardiac arrest)
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FEV ₁	forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde
FEV ₁ %VC _{max}	Einsekundenkapazität bezogen auf Vitalkapazität = Tiffeneau-Index
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
h	Stunde
HLM	Herz – Lungen – Maschine
HZV	Herz-Zeit-Volumen
JÜR	Jahresüberlebensrate
Kat	Kategorie
LA	linksatrial
m	Meter
mm	Millimeter
Max	Maximum
Min	Minimum
min	Minute
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
N.A.	nicht angegeben
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
p _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck

PAH	pulmonalarterieller Hochdruck
PAP	pulmonalarterieller Druck
PEA	pulmonale Thrombendarteriektomie
PH	pulmonaler Hochdruck
post-OP	postoperativ
P _{PCW}	Lungenkapillardruck
prä-OP	präoperativ
RA-Druck	rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
RR	Blutdruck
R _{tot}	Atemwegswiderstand, gesamt
RV	rechtsventrikulär
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVET	right ventricular ejection time = rechtsventrikuläre Auswurfzeit
RVSP	rechtsventrikulärer end-systolischer Druck
s.	siehe
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TR	tricuspid regurgitation = trikuspidaler Rückstrom
u.a.	unter anderem
UKGM	Universitätsklinikum Gießen Marburg
v.a.	vor allem
VA-Shunt	ventrikuloatrialer Shunt
VC	Vitalkapazität
vergl.	vergleiche
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentralvenöser Katheter
6-MWD	6-Minute Walk Distance

9 ABBILDUNGS-, TABELLENVERZEICHNIS

9.1 Anhang 1: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Klassifikation nach Jamieson, Typ 1 bis 4, Darstellung Röntgenthorax und korrespondierendes Operationspräparat [61]	4
Abbildung 2: Intimapräparat der rechten Pulmonalarterie, Segment- und Subsegmentarterien sichtbar.....	8
Abbildung 3: Pulmonalisangiographie der rechten Seite, kompletter Verschluss der inferioren und medialen Segmentarterie verursacht durch eine Lungenembolie.....	10
Abbildung 4: Peri-/ postoperative Komplikationen, 19 Patienten betroffen (48,7%)	27
Abbildung 5: Entwicklung mPAP prä-OP, direkt post-OP, post-OP und im Follow-up in mmHg (Mittelwerte mit Standardabweichung).....	28
Abbildung 6: Entwicklung von mittlerem PA-Druck, arterieller Mitteldruck, Verhältnis PAP / RR prä-OP, direkt post-OP, post-OP und im Follow-up in mmHg (Mittelwerte mit Standardabweichung). Bei den auf Balken angegebenen Zahlen in weiß handelt es sich um die jeweilige Anzahl der erhobenen Messwerte.....	29
Abbildung 7: Entwicklung des PVR prä- vs. postoperativ in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (Mittelwerte mit Standardabweichung).....	29
Abbildung 8: Entwicklung Cardiac Index prä- / post-OP (Mittelwerte mit Standardabweichung)	30
Abbildung 9: Entwicklung der NYHA-Klassifikation I – IV (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.	31
Abbildung 10: Gehstrecke präoperativ vs. Follow-up in Meter (Mittelwerte mit Standardabweichung).....	31
Abbildung 11: Graphische Darstellung der Entwicklung der RV Diameter nach Kategorie 0 – 3 (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.....	33
Abbildung 12: Entwicklung RV Diameter, Mittelwerte der Kategorien (mit Standardabweichung), prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.....	33
Abbildung 13: Entwicklung Pulmonalklappenfunktion nach Kategorie 0 – 3 (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.....	34
Abbildung 14: Entwicklung Trikuspidalinsuffizienz nach Kategorie 0 – 4 (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up	35
Abbildung 15: Entwicklung TAPSE (Mittelwerte mit Standardabweichung in mm) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up	36
Abbildung 16: Entwicklung Tei-Index (Mittelwerte mit Standardabweichung) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up.....	37

Abbildung 17: Sauerstoffpartialdruck bei inspiratorischem Sauerstoffgehalt von 100% (F_{iO_2} 100%), Entwicklung prä- vs. postoperativ, in mmHg (Mittelwerte mit Standardabweichung)	38
Abbildung 18: Entwicklung R_{tot} (Mittelwerte mit Standardabweichung in kPa/s/l) präoperativ vs Follow-up	38
Abbildung 19: Entwicklung $FEV_1\%VC_{max}$ (Mittelwerte mit Standardabweichung in %) präoperativ vs. Follow-up	39
Abbildung 20: Entwicklung p_aO_2 (Mittelwerte mit Standardabweichung in mmHg) präoperativ vs. Follow-up	40
Abbildung 21: Entwicklung p_aCO_2 (Mittelwerte mit Standardabweichung in mmHg) präoperativ vs. Follow-up	41
Abbildung 22: Sauerstoffsättigung (Mittelwerte mit Standardabweichung in %) präoperativ vs. Follow-up	41
Abbildung 23: Anzahl der Patienten, die PH-senkende Medikamente einnahmen präoperativ, postoperativ und im Follow-up	42
Abbildung 24: Wahrscheinlichkeit für Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von Beatmungsdauer (in Stunden) mit 95% Konfidenzband	43
Abbildung 25A+B: NYHA - Verschlechterung im Follow-up (ja / nein) in Abhängigkeit von der Beatmungszeit, hierbei die PAP/RR – Differenz (postoperativ - präoperativ) (Mittelwert: -24,8, CI 95%) als kontinuierlicher Prädiktor (Abb. A), bzw. in Abhängigkeit von der PAP/RR – Differenz (postoperativ - präoperativ), hierbei die Beatmungszeit (Mittelwert 47,4 Stunden, CI 95%) als kontinuierlicher Prädiktor (Abb. B). 95% Konfidenzband mit dargestellt. Am oberen und unteren Graphikrand sind die Einzelmesswerte in Abhängigkeit von der NYHA-Veränderung dargestellt: oberer Rand = NYHA-Verschlechterung, unterer Rand = NYHA konstant oder verbessert.	44
Abbildung 26: Veränderung der NYHA-Klasse (post-OP vs. prä-OP) in Abhängigkeit vom Prädiktor Δ PAP/RR (post-OP vs. prä-OP)	45
Abbildung 27: Graphische Darstellung des Zusammenhangs $Te_i - PVR$ in $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ (Werte prä- und postoperativ angegeben)	47
Abbildung 28: Graphische Darstellung des Zusammenhangs $Te_i - mPAP$ (in mmHg) (Werte prä- und postoperativ angegeben).....	47

9.2 Anhang 2: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Patientendaten präoperativ, (Mittelwerte, ggf. mit Standardabweichung), n=39.....	17
Tabelle 2: Intraoperative Daten (Mittelwerte mit Standardabweichung), n=39.....	26
Tabelle 3: Postoperative Daten (Mittelwerte mit Standardabweichung), n=39.....	26
Tabelle 4: Einteilung der RV Dilatation je nach Größe in Millimeter zu Kategorie 0 – 3.....	32
Tabelle 5: Einteilung Pulmonalinsuffizienz in Kategorie 0 – 3	34
Tabelle 6: Einteilung Trikuspidalinsuffizienz in Kategorie 0 – 4	35
Tabelle 7: Literaturübersicht: Komplikationen (in %) verschiedener PEA-Zentren.	50
Tabelle 8: Literaturübersicht: Entwicklung mPAP, absolute (in mmHg) und relative (in %) Abnahme: prä- vs. postoperativ vs. Follow-up	52
Tabelle 9: Literaturübersicht: NYHA-Entwicklung verschiedener PEA-Zentren (in %) prä- vs. postoperativ vs. Follow-up, n = Anzahl	57
Tabelle 10: präoperative Werte im Vergleich mPAP, PVR, Cardiac Index, 6-MWD	66

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams A, Fedullo PF (2006) Postoperative Management of the Patient Undergoing Pulmonary Endarterectomy. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 18(3): 250–256. doi: 10.1053/j.semtcvs.2006.09.002
2. Archibald CJ, Auger W, Fedullo P et al. (1999) Long-Term Outcome after Pulmonary Thromboendarterectomy(160): 523–528
3. Blanchard DG, Malouf PJ, Gurudevan SV et al. (2009) Utility of Right Ventricular Tei Index in the Noninvasive Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Before and After Pulmonary Thromboendarterectomy. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2(2): 143–149. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.10.012
4. Chemla D, Castelain V, Provencher S et al. (2009) Evaluation of Various Empirical Formulas for Estimating Mean Pulmonary Artery Pressure by Using Systolic Pulmonary Artery Pressure in Adults. *Chest*(Volume 135, Issue 3): 760–768
5. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I et al. (2008) Long-term Outcome after Pulmonary Endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 178(4): 419–424. doi: 10.1164/rccm.200801-1010C
6. D'Armini AM, Zanotti G, Ghio S et al. (2007) Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133(1): 162–168. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.059
7. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S et al. (2004) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 23(4): 637–648. doi: 10.1183/09031936.04.00079704
8. Der intelligente Vasodilatator. *Berliner Ärzteblatt* (2006) 119(03): 19
9. Fedullo P, Kerr K, Kim N et al. (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 183(12): 1605–1613
10. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC et al. (2006) Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174(9): 1034–1041. doi: 10.1164/rccm.200604-5470C
11. Freed DH, Thomson BM, Berman M et al. (2011) Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 141(2): 383–387. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.056
12. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 34(6): 1219–1263. doi: 10.1183/09031936.00139009
13. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L et al. (2015) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 46(4): 903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
14. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. (2013) Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 369(4): 319–329. doi: 10.1056/NEJMoa1209657
15. GU Song (2010) Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: preliminary exploration in China. *Chinese Medical Journal*(123 (8)): 979–983
16. Hagl C, Khaladj N, Peters T et al. (2003) Technical advances of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 23(5): 776–781. doi: 10.1016/S1010-7940(03)00029-0

17. Haythe J (2012) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A review of current practice. *Progress in Cardiovascular Diseases* 55(2): 134–143. doi: 10.1016/j.pcad.2012.07.005
18. Hoeper MM (2006) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 113(16): 2011–2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565
19. Humbert M (2010) Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 19(115): 59–63
20. Ishida K, Masuda M, Tanabe N et al. (2012) Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144(2): 321–326. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.09.004
21. Jamieson SW, Kapelanski DP (2000) Pulmonary endarterectomy. *Current Problems in Surgery*(36.3): 166–252
22. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. (2003) Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *The Annals of Thoracic Surgery* 76(5): 1457–1464. doi: 10.1016/S0003-4975(03)00828-2
23. Jenkins D, Mayer E, Srean N et al. (2012) State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *European Respiratory Review* 21(123): 32–39. doi: 10.1183/09059180.00009211
24. Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM et al. (2016) Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 152(3): 669-674.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.02.062
25. Keogh AM, Mayer E, Benza RL et al. (2009) Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 54(1 Suppl): S67-77. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.016
26. Kim NH (2006) Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 3(7): 584–588
27. Klok F, Surie S, Kempf T et al. (2011) A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 128(1): 21–26. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.004
28. Klok FA, Huisman MV (2010) Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth J Med* 68(9): 347–351
29. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. (2014) 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 35(43): 3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283
30. Kuniyama T, Gerds J, Groesdonk H et al. (2011) Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 40(1): 154–161. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.10.043
31. Lang I, Meyer BC, Ogo T et al. (2017) Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 26(143). doi: 10.1183/16000617.0119-2016
32. Levey AS (2008) National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*(139): 137–147
33. Li Y-d, Zhai Z-g, Wu Y-f et al. (2013) Improvement of right ventricular dysfunction after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Utility of echocardiography to demonstrate restoration of the right ventricle during 2-year follow-up. *Thrombosis Research* 131(5): e196-e201. doi: 10.1016/j.thromres.2013.02.001
34. Lourenço AP, Fontoura D, Henriques-Coelho T et al. (2012) Current pathophysiological concepts and management of pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology* 155(3): 350–361. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.066

35. Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al. (2012) Pulmonary Endarterectomy: Recent Changes in a Single Institution's Experience of More Than 2,700 Patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 94(1): 97–103. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004
36. Mayer E (2006) Techniques and Outcomes of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society* 3(7): 589–593. doi: 10.1513/pats.200605-120LR
37. Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. (2011) Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141(3): 702–710
38. Meyer A.W. (1927) Trendelenburgsche Operation bei Embolie der Arteria pulmonalis. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 205: 1–21
39. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. (2012) Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 5(6): 748–755. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077
40. Morris T, Auger W (1996) Parenchymal Scarring Is Associated With Restrictive Spirometric Defects in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*(110): 399–403
41. Morsolini M, Nicolardi S, Milanese E et al. (2012) Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144(1): 100–107. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.11.041
42. Moser K, Houk VN, Jones RC et al. (1965) Chronic, massive thrombotic obstruction of pulmonary arteries: Analyses of four operated cases. *Circulation*(32(3)): 377–385
43. Moser K (1992) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - clinical picture and surgical treatment. *Eur Respiratory J*(5): 334–342
44. Olschewski H (2008) Dana Point: Was ist neu in der Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie? *Dtsch med Wochenschr* 133(S 06): S180-S182. doi: 10.1055/s-0028-1091233
45. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F et al. (2011) Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* 154: S13-S19. doi: 10.1016/S0167-5273(11)70489-2
46. Peacock A, Simonneau G, Rubin L (2006) Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 3(7): 608–614
47. Perrot M de, McRae K, Shargall Y et al. (2011) Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: The Toronto Experience. *Canadian Journal of Cardiology* 27(6): 692–697. doi: 10.1016/j.cjca.2011.09.009
48. Perrot M de, Granton JT, McRae K et al. (2012) Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: A 14-year single-center experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 143(4): 910–918. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.055
49. Piovella F, D'Armini A, Barone M et al. (2006) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thromb Hemost* 32(8): 848–855
50. R core team R A language and environment for statistical computing.: R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria
51. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II et al. (2007) Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133(1): 58–64. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.032

52. Reesink HJ, van der Plas, Mart N., Verhey NE et al. (2007) Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133(2): 510–516. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.020
53. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ et al. (2010) Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 139(1): 85–91. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.053
54. Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al. (1982) Longterm Follow-up of Patients with Pulmonary Thromboembolism. *Chest* 81(2): 151–158. doi: 10.1378/chest.81.2.151
55. Roth P Initialisierung eines neuen Programms zur chirurgischen Therapie der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH). Poster Mannheim
56. Schölzel B, Snijder R, Morshuis W et al. (2011) Clinical worsening after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth Heart J* 19(12): 498–503. doi: 10.1007/s12471-011-0203-4
57. Stein E, Ramakrishna H, Augoustides JG (2011) Recent Advances in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 25(4): 744–748. doi: 10.1053/j.jvca.2011.03.182
58. Surie S, Bouma B, Bruin-Bon R et al. (2011) Time course of restoration of systolic and diastolic right ventricular function after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Heart J* 161(6): 1046–1052
59. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K (2013) Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory Investigation*. doi: 10.1016/j.resinv.2013.02.005
60. Thistlethwaite P, Kaneko K, Madani MM et al. (2008) Technique and Outcomes of Pulmonary Endarterectomy Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*(14): 274–282
61. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM et al. (2002) Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 124(6): 1203–1211. doi: 10.1067/mtc.2002.127313
62. Thomson B, Tsui S, Dunning J et al. (2008) Pulmonary endarterectomy is possible and effective without the use of complete circulatory arrest--the UK experience in over 150 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 33(2): 157–163
63. Tscholl D (2001) Pulmonary thromboendarterectomy--risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*(19 / 6): 771–776
64. Tueller C, Stricker H, Soccia P et al. (2008) Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly* 138(25-26): 379–384
65. van der Plas, Mart N., Surie S, Reesink HJ et al. (2011) Longitudinal Follow-Up of Six-Minute Walk Distance After Pulmonary Endarterectomy. *The Annals of Thoracic Surgery* 91(4): 1094–1099. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.061
66. Wilkens H (2006) Pulmonale Hypertonie nach Lungenembolie. *Dtsch Med Wochenschr* 131(49 Suppl 9): S328-9
67. Wilkens H (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* 154: S13-S19. doi: 10.1016/S0167-5273(11)70489-2
68. Wray CJ, Auger WR (2006) Evaluation of Patients for Pulmonary Endarterectomy. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 18(3): 223–229. doi: 10.1053/j.semtcvs.2006.09.001

11 ANHANG

Patienteneinwilligung zur Studie

**Prüfstelle: Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, UKGM
Gießen**

Leiter Prof. Dr. A. Böning

Prüfarzt: Dr. Peter Roth

Auswirkung der PEA auf Lungenarteriendruck, Kreislauf, Lungenfunktion und körperliche Belastbarkeit

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu Hintergrund und den Zweck der Datenerfassung sowie die Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit

dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im UKGM Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

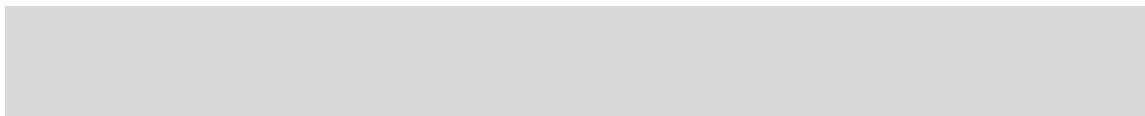
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Ein Exemplar der Patienten-Information habe ich erhalten.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

12 ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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. 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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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 an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

(Anna Lisa Moschner)

13 DANKSAGUNG

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Goerlach!

Insbesondere danken möchte ich Herrn Dr. med. Peter Roth für die langjährige, ausdauernde Betreuung, seine unerschöpfliche Geduld bei immer neuen Rückfragen und unsere erfrischend schöne Treffen!

Natürlich möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Mayer für die zur Verfügung Stellung seiner Daten danken!

Besonders zu erwähnen ist zudem Dr. Jochen Wilhelm mit seinem unerschöpflichen statistischen Wissen zwischen Scheiben- und Rundwelt, was sich für mich manchmal wie das Gleiche anfühlte, und der nicht müde wurde die Forschungsergebnisse zu skizzieren und zu diskutieren.

Dank gebührt auch meiner Freundin Jösch, die mir in jeder Krise von der Liebe bis hin zur Dissertation mit Rat und Tat zur Seite stand! Nicht zu vergessen Kurt, Stella, Carla und Helena, Jayn, Mokus und Nils sowie Jörn. Außerdem Bahriye Kurter, die mich trotz großer örtlicher Entfernung gefördert und begeistert hat. Last, but by no means least, meiner Familie für Motivation und Unterstützung, Liebe und Nachsicht! „Wenn das Thema nicht interessant ist, hast Du nur den falschen Ansatz“ – ein prägender Satz.