

Messung der Lebensqualität von Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie der WHO-Funktionsklasse II vor und nach pulmonaler Endarteriektomie anhand des CAMPHOR-Fragebogens und Korrelation mit funktionellen Parametern

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

vorgelegt von Prause, Alexandra Simone (geb. Karschkes)  
aus Mainz

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Abteilung für Thoraxchirurgie  
Lungenzentrum

Gutachter: Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani

Gutachter: Priv.-Doz. Dr. C. B. Wiedenroth

Tag der Disputation: 26.04.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Pulmonale Hypertonie .....	2
1.1.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) .....	3
1.2 Pulmonale Endarteriektomie (PEA) .....	4
1.3 Zielsetzung und Fragestellung .....	7
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>8</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	8
2.2 CAMPHOR-Fragebogen .....	8
2.3 Untersuchungsparameter .....	10
2.3.1 Lungenfunktionsdiagnostik .....	11
2.3.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung .....	11
2.3.3 Spiroergometrie .....	12
2.3.4 6-Minuten Gehtest .....	13
2.3.5 Blutgasanalyse .....	13
2.4 Durchführung .....	13
2.5 Ethik .....	15
2.6 Statistik .....	15
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
3.1 Anthropometrische Daten .....	16
3.2 Mortalität und Komplikationen .....	17
3.3 CAMPHOR-Fragebogen .....	18
3.4 Untersuchungsparameter .....	20
3.4.1 Lungenfunktionsdiagnostik .....	21
3.4.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung .....	21
3.4.3 Spiroergometrie .....	23
3.4.4 6-Minuten Gehtest .....	23
3.4.5 Blutgasanalyse .....	24
3.5 Korrelationsanalysen .....	25
3.5.1 Präoperative Korrelationsanalysen .....	25
3.5.1.1 Korrelation von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score .....	27
3.5.1.2 Korrelation von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score .....	28

3.5.1.3 Korrelation von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score .....	29
3.5.1.4 Korrelation von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score .....	30
3.5.2 Postoperative Korrelationsanalysen .....	31
3.5.2.1 Korrelation von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score.....	33
3.5.2.2 Korrelation von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score .....	34
3.5.2.3 Korrelation von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score .....	35
3.5.2.4 Korrelation von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score .....	36
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>37</b>
4.1 Prä- und postoperative Score-Werte des CAMPHOR-Fragebogen für Patienten der WHO-FC II .....	37
4.2 Prä- und postoperative Untersuchungsparameter.....	42
4.2.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung und Spiroergometrie.....	42
4.2.2 Lungenfunktionsdiagnostik und Blutgasanalyse.....	45
4.2.3 6-Minuten Gehstest.....	46
4.3 Mortalität und Komplikationen.....	47
4.4 Methodenkritik .....	48
4.4.1 Patientenauswahl .....	48
4.4.2 Auswahl des Messinstrumentes .....	50
4.4.3 Bearbeitung der Fragebögen .....	50
4.4.4 Erhebung der Untersuchungsparameter .....	51
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
<b>6. Conclusion.....</b>	<b>54</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>10. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>59</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>66</b>
<b>12. Anhang .....</b>	<b>67</b>
12.1 Patientenanschreiben.....	67

12.2 Patientenaufklärung.....	68
12.3 CAMPHOR-Fragebogen.....	75
<b>13. Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>84</b>

## 1. Einleitung

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) wird initial verursacht durch eine mechanische Okklusion der Pulmonalarterien aufgrund einer ausbleibenden oder unvollständigen Lyse von thrombotischem Material überwiegend infolge rezidivierender Lungenembolien. Die Inzidenz einer CTEPH nach einer Lungenembolie weist eine große Schwankungsbreite in der Literatur auf und liegt zwischen 0,1 - 9,1 % [30]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird ein Wert von 4 % angenommen [9]. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer fortschreitenden Mikrovaskulopathie und einem fibrotischen Umbau des Thrombusmaterials in den Pulmonalarterien [21][46]. Dies führt zu einer progredienten Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität der Patienten [3]. Die CTEPH stellt im späteren Krankheitsverlauf eine lebensbedrohliche Erkrankung dar. Ein möglichst frühzeitiges operatives Vorgehen mittels pulmonaler Endarteriektomie (PEA) stellt die einzig potenziell kurative Therapieoption dar [20].

Zur Einschätzung des Schweregrads der CTEPH dient neben der New York Heart Association (NYHA) die funktionelle Klassifikation gemäß der World Health Organisation (WHO). Diese unterscheidet die Funktionsklassen (FC) I - IV anhand der Einschränkungen der körperlichen Aktivität durch eine pulmonale Hypertonie (PH). Der Fokus der vorliegenden Studie lag auf Patienten der WHO-FC II. Diese beschreiben unter normaler körperlicher Aktivität eine leichte Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit z. B. mit Symptomen wie vermehrter Dyspnoe [8][20].

Die Lebensqualität von CTEPH-Patienten vor und nach PEA kann mithilfe des international validierten Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) Fragebogen abgefragt werden. Dieser speziell für Lungenhochdruck-Patienten entwickelte Fragebogen erlaubt eine krankheitsspezifische Abschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Symptome und Aktivitäten) und der allgemeinen Lebensqualität [4]. Damit stellt er ein wichtiges Werkzeug zur Erfassung der Krankheitsschwere bei CTEPH dar und dient gleichzeitig der Evaluierung des Therapieerfolgs [34].

Der CAMPHOR-Fragebogen wurde 2006 durch Galen Research in englischer Sprache verfasst und 2012 für die Anwendung im deutschsprachigen Raum angepasst [38][4]. Bei der Auswertung der Fragebögen galt das Interesse den jeweiligen Veränderungen

der Punktzahlen im postoperativen Verlauf im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten.

Den subjektiven Daten aus den CAMPHOR-Fragebögen wurden objektive Daten aus Rechtsherzkatheteruntersuchung, Spiroergometrie, Lungenfunktion, Blutgasanalyse und dem 6-Minuten Gehstest gegenübergestellt, um vorhandene Korrelationen aufzuzeigen.

### **1.1 Pulmonale Hypertonie**

Die PH ist nach den aktuell gültigen ESC/ERS-Leitlinien (European Society of Cardiology/European Respiratory Society) definiert durch einen in Ruhe, mittels invasivem Rechtsherzkatheter gemessenen, mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) von  $\geq 25$  mmHg. Nach dem "6th World Symposium on Pulmonary Hypertension", das 2018 in Nizza stattfand, wurde der mPAP-Schwellenwert auf  $> 20$  mmHg abgesenkt [58]. Diese Anpassung wurde derzeit noch nicht in aktuell gültige Leitlinien aufgenommen. In dieser Arbeit sind alle Patienten anhand des alten Schwellenwertes eingeschlossen worden.

Anhand der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Bestimmung des mPAP, des pulmonal-arteriellen Verschlussdrucks (PAWP), des Herzzeitvolumens (HZV) und des pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR) lässt sich zwischen einer prä- und einer postkapillären PH unterscheiden. Die präkapilläre Hypertonie zeichnet sich neben einem mPAP von  $\geq 25$  mmHg durch einen PAWP  $\leq 15$  mmHg und einen PVR  $> 3$  Wood-Einheiten ( $\triangleq 240 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) aus [8][19]. Zu dieser Form der PH zählt auch die CTEPH.

Die Einteilung der pulmonalen Hypertonien erfolgt seit 2008 nach der Dana-Point-Klassifikation, die fünf Kategorien unterscheidet. Seit dem "5th World Symposium on Pulmonary Hypertension", das 2013 in Nizza stattfand, werden nach der Nizza-Klassifikation aktuell weiterhin fünf Klassen der PH unterschieden, die nur kleine Abweichungen zur Dana-Point-Klassifikation aufweisen [19][58]:

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
2. Pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit Linksherzerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
5. Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen

Patienten mit PH weisen zunächst unspezifische Symptome wie Dyspnoe, Leistungsminderung und Müdigkeit auf. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Rechtsherzbelastung, die zu einem Rechtsherzversagen führen kann [46]. Die damit einhergehenden Symptome mindern die Lebensqualität der Patienten.

Lange Zeit gab es nur eine eingeschränkte Möglichkeit die subjektive Lebensqualität von PH-Patienten zu erfassen und zu quantifizieren, da die spezifischen Einschränkungen in den gängigen Scores nicht adäquat abgebildet waren. Mit Einführung des CAMPHOR-Fragebogens im Jahr 2006 und mit der Anpassung und Validierung für den Gebrauch im deutschsprachigen Raum 2012 wurde ein Werkzeug bereitgestellt, um die Auswirkungen einer PH auf die Lebensqualität der Patienten besser beurteilen zu können [4][38].

### **1.1.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)**

Nach der seit 2018 gültigen Nizza-Klassifikation der PH stellt die CTEPH weiterhin die Gruppe 4 der pulmonalen Hypertonien dar.

Die CTEPH ist definiert durch einen mPAP > 20 mmHg und einen PAWP ≤ 15 mmHg sowie eine Erhöhung des PVR auf ≥ 3 Wood-Einheiten [44][58].

Sie zeichnet sich durch thromboembolisch verlegte Pulmonalarterien aus, häufig als Folge rezidivierender Lungenembolien. Wenn es trotz suffizienter Antikoagulation zu einer unzureichenden Fibrinolyse des frischen Thrombusmaterials kommt, wandelt sich dieses in Bindegewebe um, welches die Lumina der betroffenen Pulmonalarterien dauerhaft verengt oder verlegt und durch Reduktion des Gesamtquerschnitts der Lungenstrombahn zu einer Steigerung des pulmonal-arteriellen Drucks führt. Langfristig kann der Lungenhochdruck zusätzlich zu einem Gefäßremodeling in den nicht okkludierten Lungenarealen (Arterien mit einem Durchmesser von 50-200 µm) führen auch ohne dass weitere thromboembolische Ereignisse stattfinden [46][45]. Der anhaltend erhöhte Druck im Lungenkreislauf kann bei Ausbleiben einer Therapie der CTEPH in ein Rechtsherzversagen münden.

Mit der Therapieoption der PEA ist die CTEPH eine der wenigen Lungenhochdruckerkrankungen, die potenziell kurativ behandelt werden kann.

Die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie dient als Screening-Test bei Patienten mit PH unklarer Genese und stellt den ersten Schritt in der Diagnostik der CTEPH dar. Die Studie von Tunari et al. [68] konnte für die Szintigraphie eine Sensitivität von über 96 % aufzeigen, die signifikant über der der Computertomographie lag. Mit einer



digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) der Pulmonalarterien lässt sich die Diagnose bestätigen und die Operabilität beurteilen. Alternativ zur DSA kann eine Multidetektor-CT-Pulmonalisangiographie durchgeführt werden. Weiterführende bildgebende und funktionelle Diagnostik wie die Magnetresonanztomographie und die Rechtsherzkatheteruntersuchung dienen der Einschätzung des perioperativen Risikos. Jeder CTEPH-Patient sollte in einem erfahrenen PEA-Zentrum vorgestellt und dort durch ein interdisziplinäres Team hinsichtlich seiner Operabilität beurteilt werden. Die Lage der Obstruktionen, der präoperative PVR und etwaige Komorbiditäten nehmen Einfluss auf das perioperative Mortalitätsrisiko [14].

### **1.2 Pulmonale Endarteriektomie (PEA)**

Die PEA stellt den Gold-Standard und derzeit das einzig potenziell kurative Therapieverfahren der CTEPH dar. Trotz der Risiken, die dieses Verfahren mit sich bringt konnte die Gesamtsterblichkeitsrate im Laufe der letzten Jahre an spezialisierten Zentren mit hohen Fallzahlen (> 50/Jahr) auf unter 5 % gesenkt werden [25][31].

Die PEA wird entsprechend der Arbeitsgruppe der University of California, San Diego (UCSD) unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt und beinhaltet Phasen intermittierenden Kreislaufstillstands in tiefer Hypothermie [46]. Ziel der Operation ist das vollständige Ausschälen des thrombotischen Materials aus beiden Pulmonalarterien möglichst bis auf das Subsegmentniveau. Dabei werden stets beide Lungenarterien zentral eröffnet. Bei peripherer Lokalisation muss die Endarteriektomie zum Teil auf Segment- oder Subsegmentniveau begonnen werden.

Die Endarteriektomie ist nur durch eine Blutleere in den entsprechenden Gefäßen möglich und bedarf daher zur Vermeidung der retrograden Füllung der pulmonalarteriellen Äste des Kreislaufstillstands (Körperkerntemperatur  $\leq 20$  °C).

Pro Lungenseite wird mindestens eine Phase des Kreislaufstillstands benötigt. Die Dauer eines einzelnen Kreislaufstillstands ist dabei auf 20 Minuten limitiert. Weitere Phasen des Kreislaufstillstands können bei komplexen Fällen nötig sein und zu einer kumulativen Stillstandsdauer von über 60 Minuten führen.

Die präoperativen Vorbereitungen des Patienten durch den Anästhesisten stellen die standardmäßigen Vorbereitungen im Rahmen von offenen Herzoperationen dar. Nebst Anschluss an das Monitoring und der Einleitung der Narkose erfolgt die Anlage aller benötigten Katheter. Ein Swan-Ganz-Katheter in der Arteria pulmonalis dient der

pulmonalarteriellen Druckmessung, zwei arterielle Katheter in einer Arteria femoralis und der rechten Arteria radialis dienen der kontinuierlichen Blutdruckmessung. Zur sicheren Messung der Körperkerntemperatur während den Hypothermiephasen sowie den anschließenden Aufwärmphasen kommen ein temperaturmessender Pulmonalarterien-Katheter (PA-Katheter), Blasenkatheter, eine Hautsonde und eine nasopharyngeale Temperatursonde zum Einsatz. Mittels Elektroenzephalographie wird die Hirnaktivität erfasst. Die Überwachung der zerebralen Oxygenierung erfolgt durch die Nah-Infrarot-Spektroskopie die den Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung während der Kreislaufstillstände überwacht. Eine eingebrachte transösophageale Elektrokardiographiesonde dient der Beurteilung der Herzaktivität und der Wandbewegungen während des operativen Eingriffs.

Die mediane Längssternotomie ist der Zugang der Wahl und bietet den bilateralen Zugriff auf die Pulmonalarterien. Zunächst erfolgt die Eröffnung des Perikards. Nach Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes mittels Heparin (400 IE/kg Körpergewicht) werden die Aorta und die beiden Venae cavae kanüliert um anschließend sofort mit dem Kühlen mittels Wärmeaustauscher der extrakorporalen Zirkulation beginnen zu können. Mithilfe von Vent-Kathetern die im Truncus pulmonalis und dem linken Vorhof positioniert werden wird möglichst viel Blut aus der Lungenstrombahn, welches aus den zahlreichen Kollateralen stammt, abdrainiert. Die Körperoberfläche wird zusätzlich mittels Kühldecke abgekühlt. Dieser Vorgang kann bis zu 60 Minuten in Anspruch nehmen.

In der Regel wird mit der Endarteriektomie auf der rechten Seite begonnen. Zur Vorbereitung muss die Vena cava superior zusammen mit der Vena azygos möglichst vollständig freipräpariert und mobilisiert werden. Dies geschieht nach Ausweitung der Perikardinzision auf die Umschlagfalten. Um die beiden Venae cavae werden Gummischlauch-Tourniquets gelegt um im Anschluss vom partiellen auf den totalen kardiopulmonalen Bypass zu wechseln.

Dieser Vorgang findet bei einer Körpertemperatur von circa 25 °C statt. Nach Abklemmen der Aorta und Gabe einer kardioplenen Lösung erfolgt das Anziehen der Venenzügel und damit der Wechsel zum totalen kardiopulmonalen Bypass. Die Venenzügel verhindern ein Einströmen von Luft und sichern die vollständige Drainage des noch fließenden Blutes.

Der Zugang zur rechten Pulmonalarterie gelingt über das Auseinanderdrängen der Vena cava superior und der Aorta ascendens mittels eines Spreizers. Die PA wird zentral,

hinter der Aorta beginnend, bis kurz vor den Abgang der Mittellappenarterie eröffnet. Um eine gute Sicht in das Gefäßlumen zu gewährleisten, müssen zuerst etwaige frische Thromben entfernt werden. Nun kann mit der Präparation des Endarteriektomiezyinders durch das Aufsuchen der Schicht zwischen der Tunica intima und der Tunica media begonnen werden. In maximal 20 Minuten wird aus jeder betroffenen Segmentarterie der Endarteriektomiezyinder (Abb. 1) möglichst bis auf Subsegmentniveau entwickelt und herausgeschält. Dies gelingt durch Einsatz eines Dissektionssaugers, mit dessen Hilfe etwaiges Restblut entfernt und gleichzeitig mit der stumpfen Spitze der fragile Zylinder präpariert werden kann.



**Abbildung 1. Präparate nach dem Herausschälen der Endarteriektomiezyinder aus beiden Pulmonalarterien.** (Quelle: Abteilung Thoraxchirurgie, Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim)

Nach erfolgreichem Abschluss der Endarteriektomie auf der rechten Seite beginnt eine vorübergehende Reperfusionphase des Patienten. Die Arteriotomie wird mit einer fortlaufenden 6-0 Prolene-Naht wieder verschlossen. Anschließend wird die Endarteriektomie auf der Gegenseite nach dem gleichen Prinzip durchgeführt.

Nach Abschluss wird die Blutzirkulation mittels kardiopulmonalen Bypass wiedereingestellt und der Patient auf 36 °C aufgewärmt. Die Aufwärmperiode nimmt zwischen 90 und 120 Minuten in Anspruch.

Die Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation erfolgt unter ständiger Kontrolle der Rechtsherzfunktion und der pulmonalen Zirkulation. Während der mittlere pulmonale Druck möglichst niedrig gehalten werden sollte, muss der systemarterielle Druck zur Sicherung der Koronarperfusion möglichst hoch gehalten werden.

Zur Vorbeugung eines potenziellen Reperfusionsödems in den endarteriektomierten Arealen wird ein positiver endexpiratorischer Druck von etwa 10 cm H<sub>2</sub>O angestrebt [14][32].

In erfahrenen Zentren liegt die perioperative Mortalität zwischen 2 - 5 %, während sie anderenorts auf über 10 % steigen kann [57][36][33][31].

### **1.3 Zielsetzung und Fragestellung**

Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Belastungsfähigkeit und der Lebensqualität von CTEPH-Patienten der WHO Funktionsklasse II. Ziel ist die Herausarbeitung der Veränderungen 1 Jahr nach einer PEA gemessen anhand des CAMPHOR-Fragebogen Scores im Vergleich mit dem präoperativen Ausgangsstatus.

Des Weiteren sollen vorhandene Korrelationen zwischen den veränderten CAMPHOR-Scores und den Veränderungen ausgewählter Funktionsparameter 1 Jahr nach PEA aufgezeigt werden.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- **Haupthypothese:**

Bei Patienten der WHO Funktionsklasse II verbessert sich die Belastungsfähigkeit und Lebensqualität nach PEA gemessen durch den CAMPHOR-Score signifikant 1 Jahr nach der Operation verglichen mit dem präoperativen Ausgangsstatus.

- **Nebenhypothese:**

Die Veränderungen der CAMPHOR-Scores 1 Jahr nach der PEA korrelieren signifikant mit den Veränderungen ausgewählter Funktionsparameter 1 Jahr nach der PEA.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In der thoraxchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim wurden von Anfang 2009 bis Ende 2013 419 Patientinnen und Patienten mit einer CTEPH einer PEA zugeführt. Aus diesen wurden 49 potenzielle Patienten identifiziert, die zum Zeitpunkt der Operation der WHO-Funktionsklasse II angehörten.

Die Zuweisung einer Funktionsklasse stützt sich auf das CTEPH-Protokoll und erfolgte unter anderem im Rahmen von PEA-Konferenzen an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim. Dieses fasst alle relevanten Nebenerkrankungen und Risikofaktoren, erfolgte medikamentöse Therapien und diagnostische Parameter sowie das in der PEA-Konferenz beschlossene Prozedere in einem Dokument zusammen.

Ausschlusskriterien waren unzureichende Deutschkenntnisse, die Ablehnung der Teilnahme an der Studie durch den Patienten, fehlende telefonische Erreichbarkeit sowie das wiederholte Zurücksenden unvollständig oder nicht ausgefüllter Fragebögen.

Das endgültige Studienkollektiv setzte sich aus insgesamt 38 Patientinnen und Patienten, 77,6 % der Zielpopulation, zusammen.

### **2.2 CAMPHOR-Fragebogen**

Der CAMPHOR-Fragebogen ist der einzige speziell für die Erkrankung der PH entwickelte Fragebogen zur Untersuchung und Verlaufsbeurteilung des Gesundheitsstatus der Patienten [38][16].

Er wurde im Jahr 2006 in Großbritannien durch Galen Research in englischer Sprache verfasst und validiert und sukzessive für den Gebrauch in anderen Ländern und Sprachen angepasst [12][5][10][62][72][71]. Die Anpassung für den deutschsprachigen Raum erfolgte im Jahr 2012 durch die Arbeitsgruppe Cima et al. Durch die Zusammenarbeit der drei Staaten Deutschland, Österreich und Schweiz konnte der CAMPHOR-Fragebogen in die deutsche Sprache überführt und seine Gültigkeit für diese Länder bestätigt werden [4].

Der Fragebogen setzt sich aus den folgenden drei Blöcken bzw. Fragenkomplexen zusammen: den „Symptomen“, den „Aktivitäten“ und der „Lebensqualität“ die in ihrer

Summe der Evaluierung des Gesundheitszustandes sowie der allgemeinen Lebensqualität von PH-Patienten dienen [38][64].

Der erste Fragenkomplex erfasst die allgemeinen „Symptome“, das heißt, die physischen und psychischen Kennzeichen der Erkrankung, die sich aus den Kategorien Energie, Atemnot und Gemütslage zusammensetzen [38]. Dieser Fragenkomplex beinhaltet 25 Items. Bei der Bearbeitung entscheidet die Patientin bzw. der Patient für jede Frage, ob die vorliegende Aussage zutreffend ist oder nicht. Dementsprechend wird die Frage mit Ja, die Aussage trifft zu oder Nein, die Aussage trifft nicht zu, beantwortet. Jede zutreffende Aussage wird mit einem Punkt, jede nicht zutreffende Aussage mit null Punkten bewertet. Für den Fragenkomplex ergibt sich somit eine Teilpunktzahl von 0 - 25 Punkten.

Der zweite Komplex, die sogenannten „Aktivitäten“, erfasst die körperlichen Einschränkungen, die es dem Patienten erschweren eine Aktivität in der für Gesunde üblichen Art und Weise auszuführen [38].

Der Fragenkomplex beinhaltet 15 Tätigkeiten. Durch die Patientin oder den Patienten soll ihre bzw. seine Fähigkeit beschrieben werden, diese Tätigkeiten, ohne oder mit Gebrauch von Hilfsmitteln bzw. ohne oder mit Unterstützung durch andere Personen verrichten zu können. Dabei stehen drei Grade zur Auswahl: selbstständig ohne Mühe, selbstständig mit Mühe und nicht selbstständig. Es werden null Punkte für Grad I, ein Punkt für Grad II und zwei Punkte für Grad III vergeben. Es ergibt sich eine Teilpunktzahl zwischen 0 - 30 Punkten.

Symptome und Einschränkungen der Funktionsfähigkeit als direkte Folgen der Erkrankung beeinflussen die allgemeine Lebensqualität in hohem Maße. Die Bemessungsgrundlage der Lebensqualität, dem dritten Fragenkomplex, stützt sich auf die Annahme, dass die Qualität des Lebens durch die Möglichkeit und die Fähigkeit eines Individuums, seine persönlichen Bedürfnisse zu befriedigen, bestimmt wird. Die Lebensqualität ist demzufolge dann am höchsten wenn annähernd alle Bedürfnisse befriedigt sind. Die Lebensqualität wird nur insoweit von der Erkrankung beeinflusst, wie sie diese Befriedigung limitiert [38].

Der Fragenkomplex „Lebensqualität“ setzt sich aus 25 Items zusammen, die von der Patientin oder dem Patienten als zutreffend oder nichtzutreffend bewertet werden sollen. Jeder zutreffenden Aussage wird ein Punkt, jeder nichtzutreffenden Aussage null Punkte zugeschrieben. Die Teilpunktzahl für diesen Fragenkomplex liegt zwischen 0 - 25 Punkten.

Aus den drei Fragenkomplexen ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 - 80 Punkten. Eine niedrige Gesamtpunktzahl spricht für eine geringe Beeinträchtigung durch die Erkrankung, im Fall dieser Studie der CTEPH und somit für einen insgesamt besseren Zustand der Patientin bzw. des Patienten.

Bei jeder einzelnen Frage des Fragebogens handelt es sich inhaltlich um eine Äußerung, die von einer Lungenhochdruckpatientin oder einem Lungenhochdruckpatienten im Rahmen der Fragebogenkonzipierung getätigt wurde. Diese wurde gegebenenfalls in eine für einen Fragebogen geeignete Form umformuliert [38].

Im Rahmen dieser Studie wurden allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern jeweils zwei Exemplare des CAMPHOR-Fragebogens auf postalischem oder persönlichem Wege ausgehändigt.

Ein Exemplar des Fragebogens sollte dabei in Hinblick auf den Zeitraum direkt vor der PEA-Operation ausgefüllt werden, das zweite Exemplar in Hinblick auf den Zeitpunkt ein Jahr nach erfolgter PEA-Operation.

Zum überwiegenden Teil erfolgte die Bearbeitung beider Fragebögen retrospektiv in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Operation.

Für die klinische Nutzung des CAMPHOR-Fragebogens wurde eine Lizenzgebühr entrichtet.

### **2.3 Untersuchungsparameter**

Der subjektiven Verlaufsbeurteilung nach einer PEA-Operation mittels des CAMPHOR-Fragebogens wurden in dieser Studie objektive Daten gegenübergestellt, mit der Annahme, dass sich eine etwaige Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität auch in objektiven Messwerten widerspiegelt.

Zu diesem Zweck wurden Untersuchungsdaten aus Lungenfunktionsdiagnostik, Rechtsherzkatheteruntersuchungen, Spiroergometrien, 6-Minuten Gehtests und kapillären Blutgasanalysen herangezogen.

Diese Untersuchungen fanden unter standardisierten Bedingungen unter anderem in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim sowie in den vor- und nachbehandelnden Kliniken und Praxen der Patientinnen und Patienten statt. Die Untersuchungsdaten wurden bei Untersuchungen vor der PEA sowie im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen nach der durchgeführten PEA erhoben. Es wurden für diese Studie keine Untersuchungen angeordnet, sodass nur die vorhandenen Daten in die Auswertung miteinfließen.

### **2.3.1 Lungenfunktionsdiagnostik**

Im Rahmen einer Lungenfunktionsdiagnostik steht mit der Spirometrie ein Verfahren zur Messung der mobilisierbaren Atem- und Lungenvolumina zur Verfügung. Aus ihnen lassen sich die Flussgeschwindigkeiten während der In- und Expiration ermitteln. Mit der Bodyplethysmographie können zusätzlich nicht mobilisierbare Lungenvolumina, wie das Residualvolumen sowie der Atemwegswiderstand erfasst werden [15].

Die präoperative Lungenfunktionsdiagnostik wurde bei allen Patientinnen und Patienten im Rahmen ihres stationären Aufenthalts wenige Tage vor der PEA in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim nach standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die postoperativen 1-Jahres-Verlaufsuntersuchungen fanden in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim oder in den jeweiligen nachbehandelnden Kliniken und Praxen statt.

Folgende Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik wurden ausgewertet:

FEV1: Einsekundenkapazität - das Volumen, das nach maximaler Inspiration in einer Sekunde maximal ausgeatmet werden kann in l

VC: Vitalkapazität - das Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann in l

### **2.3.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) stellt heutzutage den Goldstandard in der Diagnostik der PH dar und ist obligat zur Bestätigung der Diagnose sowie zur Bestimmung des Schweregrads. Zusätzlich gibt der RHK Aufschluss über die hämodynamischen Auswirkungen der Erkrankung und wird zur Therapieplanung und -kontrolle herangezogen [59]. Der RHK dient der Messung von Drücken und der Bestimmung von Blutfluss-Volumina im Lungenkreislauf.

Im Zusammenhang mit der PH sollten der rechtsatriale Druck, der mPAP, der PAWP, das HZV und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung während einer RHK-Untersuchung ermittelt werden. Der Zugang zum rechten Herzen bzw. zu den Pulmonalarterien erfolgt über eine Vene vorzugsweise des rechten Halses oder der rechten Leiste bzw. des rechten Armes, über die ein Swan-Ganz-Katheter durch das rechte Herz bis in die Lungenarterie vorgeschoben wird.

Die PH war entsprechend der ESC/ERS-Leitlinien zum Zeitpunkt der Datenerhebung definiert als ein erhöhter mPAP gleich oder größer 25 mmHg in Ruhe. Der PAWP wird



zur Unterscheidung einer prä- und einer postkapillären PH herangezogen. Physiologische Werte liegen zwischen 4 - 12 mmHg. Dieser Wert sollte im Rahmen einer RHK-Untersuchung am Ende einer normalen Expiration gemessen werden, da er atemabhängigen Schwankungen unterliegt und zu diesem Zeitpunkt am ehesten dem linksventrikulären enddiastolischen Druck entspricht [57].

Das HZV wurde teilweise durch die Thermodilutionstechnik und teilweise nach dem Fick'schen Prinzip bestimmt. Beide Methoden stellen gängige Verfahren zur Ermittlung des HZV dar.

Folgende errechnete sowie direkt gemessene Werte aus RHK-Untersuchungen wurden ausgewertet:

mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck in mmHg

PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck in mmHg

HZV: Herzzeitvolumen in l/min

CI: Cardiac Index in l/min/m<sup>2</sup>

PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand in WU oder dyn \* s \* cm<sup>-5</sup>

### **2.3.3 Spiroergometrie**

Die Spiroergometrie ist ein nicht invasives, diagnostisches Verfahren zur objektiven qualitativen und quantitativen Erfassung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in Ruhe und unter Belastung und dient der Differenzierung von kardiovaskulären und pulmonalen Ursachen etwaiger Einschränkungen.

Die Gefäßokklusionen bei CTEPH-Patienten führen zu einem Missverhältnis von Ventilation und Perfusion und damit zu einem erhöhten Totraumvolumen und begünstigen eine verminderte Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes [2]. Dies spiegelt sich in der Sauerstoffaufnahme, der Kohlenstoffdioxidabgabe und der Ventilation wider. Weitere Ursachen für eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit sind u.a. der erhöhte PVR, das verminderte HZV sowie muskuläre Dekonditionierung.

Folgender Parameter der Spiroergometrie wurde ausgewertet:

VO<sub>2</sub>max: maximale Sauerstoffaufnahme in ml/min

### **2.3.4 6-Minuten Gehstest**

Der 6-Minuten Gehstest bzw. die daraus resultierende 6-Minuten Gehstrecke (6MWD) ist ein etablierter Parameter zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zur Objektivierung der Dyspnoe von Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Sie korreliert mit der klinischen und hämodynamischen Schwere der Erkrankung und kann damit als Verlaufsparemeter nach einer PEA bei CTEPH-Patienten herangezogen werden [53].

Folgender Parameter des 6-Minuten Gehstests wurde ausgewertet:

6MWD: Gehstrecke (walking distance) in m

### **2.3.5 Blutgasanalyse**

Eine arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse (BGA) wird überwiegend bei Patienten mit akuten oder chronischen Atemwegserkrankungen durchgeführt und dient der globalen Überprüfung und Beurteilung der Gasaustauschfunktion der Lunge. Zu diesem Zweck werden der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ ), der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ( $p_aCO_2$ ) und die arterielle Sauerstoffsättigung des Blutes bestimmt [15]. Zusätzlich ist eine gleichzeitige Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts sowie die Bestimmung der Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid möglich. Für die BGA steht die direkte Punktion vornehmlich der Arteria radialis und die kapilläre Blutentnahme am mit einer hyperämisierenden Salbe vorbehandelten Ohrläppchen zur Verfügung. Im klinischen Alltag wird die kapilläre Probe der arteriellen Punktion aufgrund der unkomplizierteren und schmerzloseren Durchführung vorgezogen.

Die Durchführung der prä- und postoperativen BGAs erfolgte nach standardisierten Bedingungen unter körperlicher Ruhe teilweise als direkte arterielle Punktion und teilweise als kapilläre Probe.

Folgende Parameter der Blutgasanalyse wurden ausgewertet:

$p_aO_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg

$p_aCO_2$ : arterieller Kohlendioxidpartialdruck in mmHg

## **2.4 Durchführung**

Alle Patienten wurden telefonisch über das Studienvorhaben, den Inhalt sowie die Durchführung der Studie aufgeklärt.

Nachdem die Patienten ihr Einverständnis zur Zusendung der Studienunterlagen gegeben hatten, wurden ein individuelles Anschreiben und zwei Exemplare einer ausführlichen Patientenaufklärung auf postalischem Weg oder via E-mail an die Patienten übermittelt.

Durch Rücksendung eines unterzeichneten Exemplars der Aufklärung stimmten die Patienten der Teilnahme an der Studie zu und erhielten zwei Exemplare des CAMPHOR-Fragebogens. Die Zusendung der beiden Exemplare des Fragebogens fand teilweise zu verschiedenen Zeitpunkten statt, um die Patienten zeitgerecht ein Jahr nach der PEA zu erreichen, zum überwiegenden Teil allerdings zeitgleich statt.

Die Teilnahme konnte zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen abgelehnt oder beendet werden. Zusätzlich stimmten die Patienten bei Teilnahme an der Studie der Auswertung objektiver Untersuchungsdaten aus Spiroergometrie, Rechtsherzkatheter, Lungenfunktionstest, 6-Minuten Gehstest und Blutgasanalyse zu.

Zum überwiegenden Teil erfolgte die Bearbeitung beider Fragebögen retrospektiv in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Operation. Die Patienten sollten sich ihren Zustand und die damit einhergehende Einschränkung ihrer Lebensqualität vor der Operation und ein Jahr nach der Operation in Erinnerung rufen und die Fragebögen diesbezüglich bearbeiten. Im Mittel geschah dies für den präoperativen Fragebogen rund 27 Monate nach erfolgter PEA, für den postoperativen Fragebogen 17 Monate nach der 1-Jahres Kontrolle. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte manuell.

Die Untersuchungsdaten aus Spiroergometrie, Rechtsherzkatheter, Lungenfunktionstest, 6-Minuten Gehstest und Blutgasanalyse stammten zum einen aus dem präoperativen Zeitraum vor der PEA, zum anderen aus dem postoperativen Zeitraum 9 bis maximal 24 Monate nach der PEA.

Alle Parameter wurden in ein spezielles Datenprogramm „Kerckhoff Thorax-Zentrum“ (KTZ) der thoraxchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim eingegeben und nach Abschluss der Datenerhebung in Excel-Tabellen exportiert. Bei dem verwendeten Excel-Programm handelte es sich um Microsoft® Excel® for Mac 2011, Version 14.0.0. Die statistischen Auswertungen erfolgten mit GraphPad Prism 8.4.1 (460) Macintosh Version by Software MacKiev © 1994-2020 GraphPad Software, LLC.

## **2.5 Ethik**

Die vorliegende Studie wurde von der Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig Universität Gießen genehmigt. Alle Teilnehmer haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben.

## **2.6 Statistik**

Die Daten der Fragebögen sowie die Messergebnisse der Untersuchungen wurden sowohl mithilfe von Microsoft® Excel® als auch mit GraphPad Prism 8.4.1® statistisch ausgewertet.

Die Daten im Ergebnisteil sind als Mittelwerte  $\pm$  den Standardfehler (SEM) angegeben. Statistisch signifikante Differenzen zwischen den präoperativen und den 1-Jahr-postoperativen Stichproben wurden mittels ungepaartem t-Test, Wilcoxon Test und dem Kruskal-Wallis Test ermittelt. Korrelationsanalysen wurden aufgrund der Ordinalskalierung der Variablen mithilfe des nicht-parametrischen Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman r) durchgeführt.

Es wurde zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  getestet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Anthropometrische Daten

Die Anzahl der Patienten belief sich sowohl prä- als auch postoperativ auf  $n = 38$  und setzte sich aus 17 weiblichen und 21 männlichen Teilnehmern zusammen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 49,5 (23 – 76) und ein Jahr postoperativ bei 50,5 Jahren (24 – 77). Die Gegenüberstellung der durchschnittlichen Körpergewichte ( $p > 0,05$ ) und der durchschnittlichen Body-Mass Indices ( $p > 0,05$ ) zum prä- und postoperativen Zeitpunkt nach einem Jahr ergab nicht signifikante Anstiege beider Parameter (Tab. 1).

<b>Merkmal</b>	<b>präoperativ</b>	<b>1 Jahr postoperativ</b>	<b>p-Werte</b>
<b>Anzahl (n)</b>	38	38	
<b>Alter (Jahre)</b>	49,5 (23 - 76)	50,5 (24 - 77)	
<b>Gewicht (kg)</b>	77 (54 - 105)	84 (56 - 107)	0,08
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5 (17,3 - 35,3)	26,9 (19,4 - 36,73)	0,18

**Tabelle 1. Anthropometrische Daten der CTEPH-Patienten präoperativ und 1 Jahr postoperativ.**  
Mittelwerte, (Minium und Maximum).

### 3.2 Mortalität und Komplikationen

1 Jahr nach durchgeführter PEA waren alle Studienteilnehmer am Leben. Somit lag die intra- sowie die postoperative Mortalität bei 0 %.

Dabei verlief die PEA bei 25 Patienten (65,7 % des Gesamtkollektivs) komplikationsfrei, bei 13 Patienten (34,3 % des Gesamtkollektivs) traten intra- und oder postoperative Komplikationen auf (Tab. 2).

Komplikationen	Patientenkollektiv n = 38
Intraoperative Komplikationen	
intraoperative Reanimation	1 (2,63 %)
Kreislaufproblem intraop. Hypotonie < 50 mmHg systolisch	1 (2,63 %)
intraop. kardiales Pumpversagen, RV-Versagen	1 (2,63 %)
intraop. kardiales Pumpversagen, LV-Versagen	1 (2,63 %)
intraop. kardiale Ischämie / Luftembolie in RCA	1 (2,63 %)
intraop. Luftembolie in die Koronararterien	1 (2,63 %)
intraoperative Letalität	0 (0 %)
Postoperative Komplikationen	
Durchgangssyndrom (Delir)	2 (5,26 %)
Hämoptyse	1 (2,63 %)
lokalisierte endobronchiale Blutung	1 (2,63 %)
interventionspflichtige Nachblutung (Reoperation)	1 (2,63 %)
ECMO-Therapie (veno-venös)	1 (2,63 %)
Re-Lungenembolie	1 (2,63 %)
Tachyarrhythmia absoluta	5 (13,16 %)
Tachyarrhythmia bei Vorhofflattern	1 (2,63 %)
Choledochocystolithiasis	1 (2,63 %)
COPD Exazerbation	1 (2,63 %)
postoperative Letalität	0 (0 %)

**Tabelle 2. Intra- und postoperative Komplikationen einer PEA.** Intraop., intraoperativ, RV, rechtsventrikulär, LV, linksventrikulär, RCA, rechte Koronararterie, ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung, COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, PEA, pulmonale Endarteriektomie. Bei einigen Patienten sind im Rahmen der PEA mehr als eine Komplikation aufgetreten.

### 3.3 CAMPHOR-Fragebogen

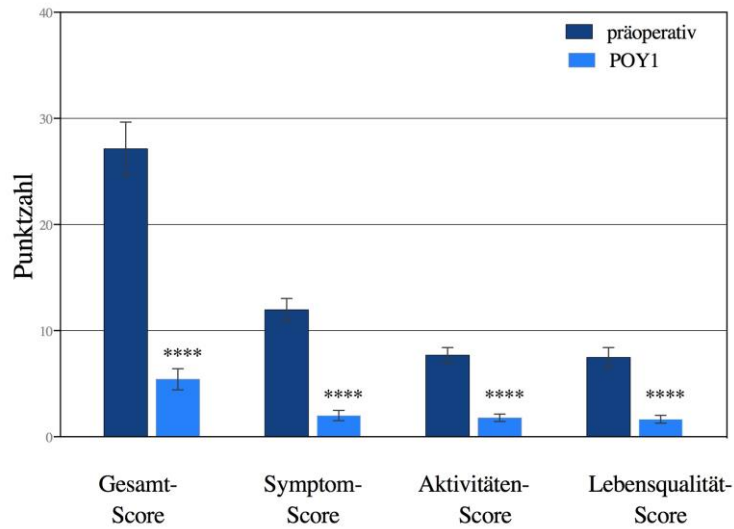
Wie in Tab. 3 und Abb. 2 dargestellt zeigten sich für die Mittelwerte der CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Scores und in allen drei Teil-Scores hochsignifikante Unterschiede zwischen den Erhebungen vor der PEA und den Erhebungen im 1-Jahres-Verlauf.

Der Gesamt-Score lag vor der PEA im Mittel bei  $27,1 \pm 2,5$  Punkten und hat sich im 1-Jahres-Verlauf im Durchschnitt um 21,7 Punkte auf  $5,4 \pm 1,0$  Punkte reduziert ( $p < 0,0001$ ). Die individuellen Verläufe der Teil- und Gesamt-Scores sind in Abb. 3 dargestellt.

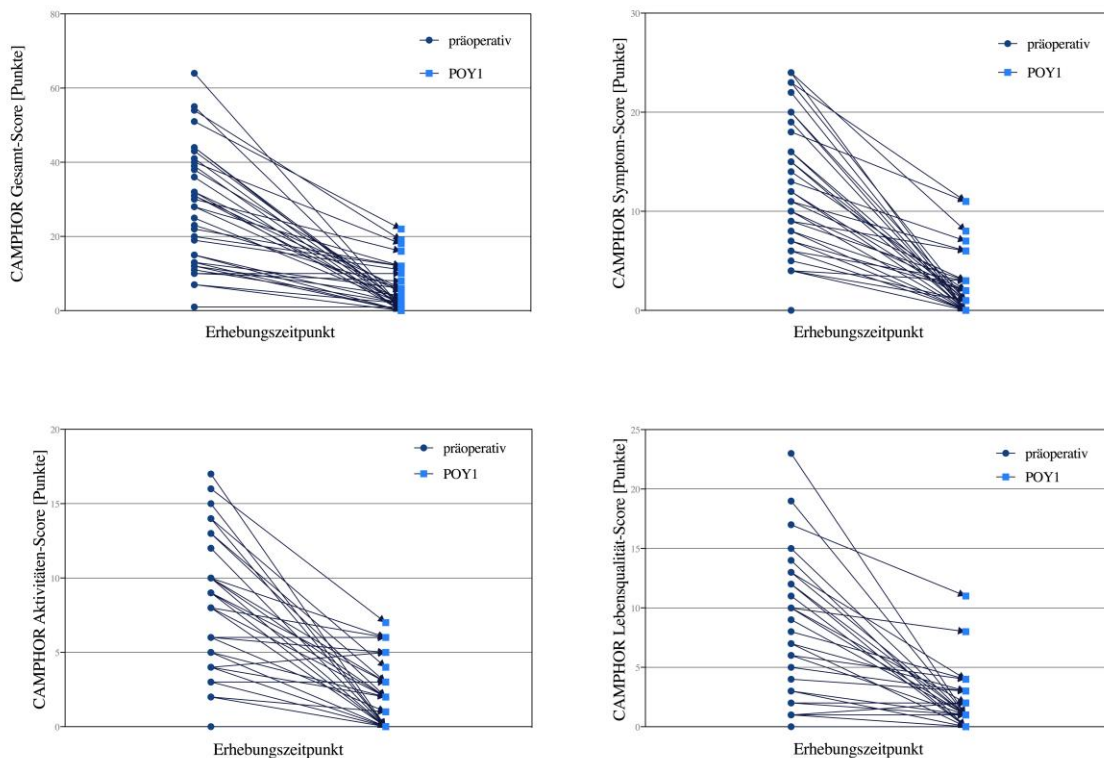
Score	präoperativ	1 Jahr postoperativ	p-Werte
<b>Gesamt <math>\pm</math> SEM</b>	$27,1 \pm 2,5$ (38)	$5,4 \pm 1,0$ *****(38)	$3,2 * 10^{-10}$
<b>Symptome <math>\pm</math> SEM</b>	$12 \pm 1,1$ (38)	$2 \pm 0,5$ *****(38)	$9,0 * 10^{-11}$
<b>Aktivitäten <math>\pm</math> SEM</b>	$7,7 \pm 0,7$ (38)	$1,8 \pm 0,4$ *****(38)	$2,52 * 10^{-6}$
<b>Lebensqualität <math>\pm</math> SEM</b>	$7,5 \pm 0,9$ (38)	$1,7 \pm 0,4$ *****(38)	$3,55 * 10^{-5}$

**Tabelle 3. CAMPHOR-Fragebogen Gesamt- und Teil-Scores der CTEPH-Patienten präoperativ und 1 Jahr postoperativ.** Mittelwerte  $\pm$  SEM, (n = Stichprobenumfang).

\*,  $p < 0,0332$ , \*\*,  $p < 0,0021$ , \*\*\*,  $p < 0,0002$ , \*\*\*\*\*,  $p < 0,0001$  für Unterschiede zwischen präoperativen und 1-Jahr-postoperativen Werten.



**Abbildung 2. CAMPHOR-Fragebogen Gesamt- und Teil-Scores präoperativ und im 1-Jahres-Verlauf.** Mittelwerte  $\pm$  SEM. Dunkelblaue Säulen: Präoperative Scores (n = 38). Hellblaue Säulen: 1 Jahr postoperative Scores (n = 38). POY1, 1 Jahr postoperativ.  
 \*,  $p < 0,0332$ , \*\*,  $p < 0,0021$ , \*\*\*,  $p < 0,0002$ , \*\*\*\*,  $p < 0,0001$  für Unterschiede zwischen präoperativen und 1-Jahr-postoperativen Werten.



**Abbildung 3. 1-Jahres-Verlauf der CAMPHOR-Fragebogen Gesamt- und Teil-Scores aller CTEPH-Patienten.** Rohpunktezahlen. Praeop, präoperativ, POY1, 1 Jahr postoperativ.



### 3.4 Untersuchungsparameter

In Tab. 4 sind die Mittelwerte  $\pm$  SEM sowie die Stichprobenumfänge aller erhobenen Untersuchungsparameter präoperativ und ein Jahr postoperativ einander gegenübergestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Erhebungszeitpunkten zeigten sich beim mPAP, beim PVR, bei der VO<sub>2</sub>max, bei der 6MWD und beim p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>.

Merkmal	präoperativ	1 Jahr postoperativ
VC [l] $\pm$ SEM	3,9 $\pm$ 0,2 (37)	4,1 $\pm$ 0,2 (23)
FEV <sub>1</sub> [l] $\pm$ SEM	2,7 $\pm$ 0,1 (37)	3,0 $\pm$ 0,2 (23)
HZV [l/min] $\pm$ SEM	4,7 $\pm$ 0,2 (29)	5,3 $\pm$ 0,2 (22)
CI [l/min/m <sup>2</sup> ] $\pm$ SEM	2,6 $\pm$ 0,1 (30)	2,7 $\pm$ 0,1 (22)
mPAP [mmHg] $\pm$ SEM	35,9 $\pm$ 1,9 (38)	21,1 $\pm$ 1,7***** (22)
PAWP [mmHg] $\pm$ SEM	10 $\pm$ 0,62 (37)	9,76 $\pm$ 0,84 (21)
PVR [dyn * s * cm <sup>-5</sup> ] $\pm$ SEM	487 $\pm$ 47 (31)	172 $\pm$ 19***** (19)
VO <sub>2</sub> max [ml/min] $\pm$ SEM	1336 $\pm$ 85 (29)	1711 $\pm$ 149* (22)
6MWD [m] $\pm$ SEM	485 $\pm$ 15 (35)	572 $\pm$ 33** (15)
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg] $\pm$ SEM	69,2 $\pm$ 1,4 (36)	75,0 $\pm$ 2,6* (19)
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg] $\pm$ SEM	32,0 $\pm$ 0,7 (36)	34,0 $\pm$ 0,9 (19)

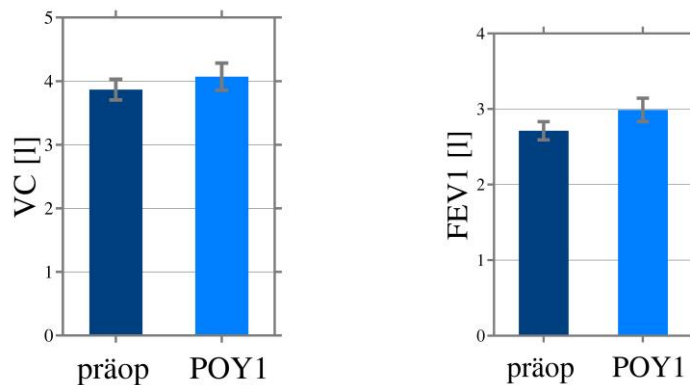
**Tabelle 4. Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten präoperativ und 1 Jahr postoperativ.** Mittelwerte  $\pm$  SEM, (n = Stichprobenumfang). VC, Vitalkapazität, FEV<sub>1</sub>, Einsekundenkapazität, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAWP, pulmonal-arterieller Verschlussdruck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, VO<sub>2</sub>max, maximale Sauerstoffaufnahme, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, arterieller Sauerstoffpartialdruck, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

\*, p < 0,0332, \*\*, p < 0,0021, \*\*\*, p < 0,0002, \*\*\*\*\*, p < 0,0001 für Unterschiede zwischen präoperativen und 1-Jahr-postoperativen Werten.

### 3.4.1 Lungenfunktionsdiagnostik

Wie in Abb. 4 dargestellt betrug die VC vor der PEA  $3,9 \pm 0,2$ . Im 1-Jahres-Verlauf erhöhte sich die VC auf  $4,1 \pm 0,2$  ( $p = 0,4488$ ).

Die FEV1 lag präoperativ im Mittel bei  $2,7 \pm 0,1$  und stieg postoperativ auf  $3,0 \pm 0,2$  ( $p = 0,1625$ ).



**Abbildung 4. Lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich.** Mittelwerte  $\pm$  SEM. Dunkelblaue Säulen: Präoperative Scores. Hellblaue Säulen: 1 Jahr postoperative Scores. POY1, 1 Jahr postoperativ, VC, Vitalkapazität, FEV1, Einsekundenkapazität.

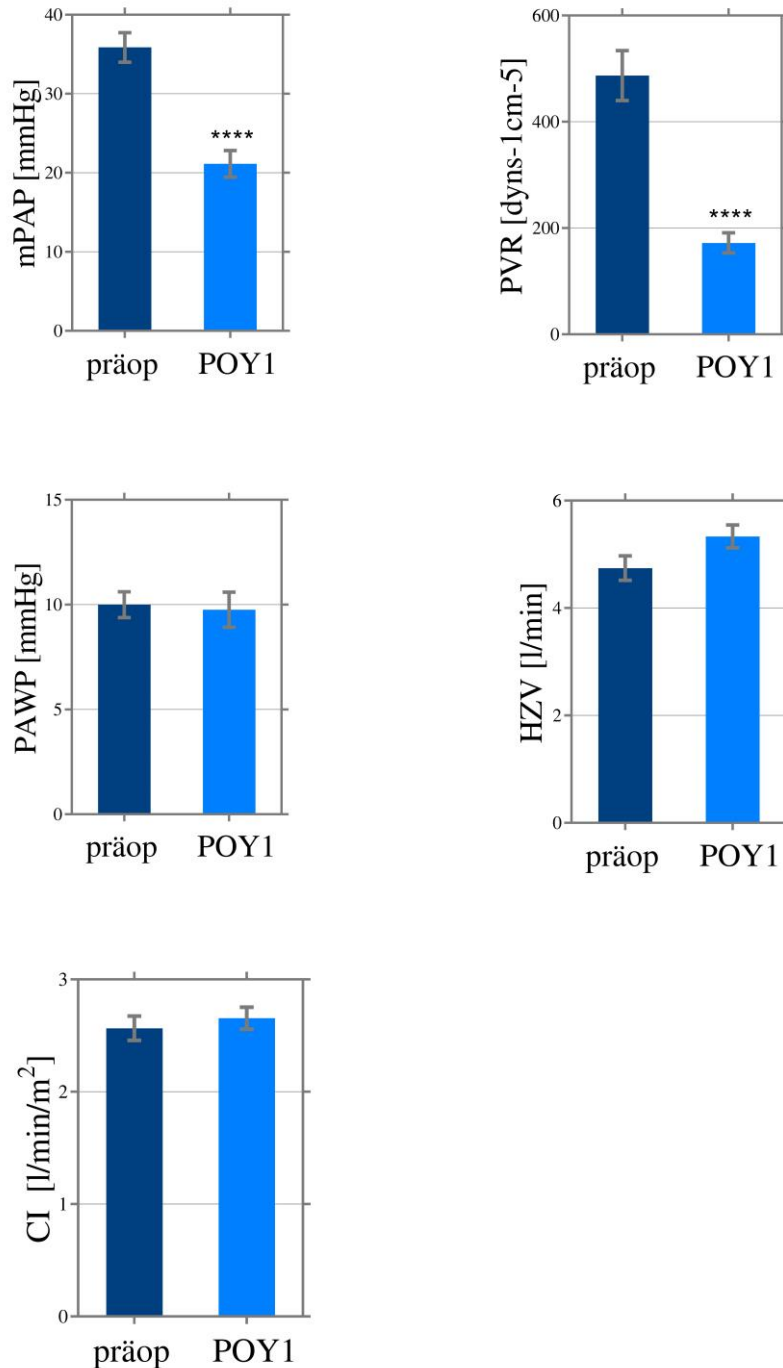
### 3.4.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Der mPAP war präoperativ pathologisch auf  $35,9 \pm 1,9$  mmHg erhöht. Ein Jahr postoperativ hatte sich der mPAP hochsignifikant auf  $21,1 \pm 1,7$  mmHg verringert ( $p = 1,74 \cdot 10^{-6}$ ). Dabei wiesen fünf Patienten (bei  $n = 22$ ) ein Jahr nach durchgeführter PEA weiterhin erhöhte mPAP  $\geq 25$  mmHg auf. Der PVR zeigte ebenfalls eine hochsignifikante Abnahme im postoperativen Verlauf und verminderte sich von  $487 \pm 47$  auf  $172 \pm 19$  dyn  $\cdot$  s  $\cdot$  cm $^{-5}$  ( $p = 6,35 \cdot 10^{-6}$ ). Bei drei Patienten (bei  $n = 19$ ) konnte durch die PEA der 1-Jahr-postoperative PVR nicht auf Normwerte  $\leq 240$  dyn  $\cdot$  s  $\cdot$  cm $^{-5}$  gesenkt werden.

Der PAWP betrug präoperativ  $10 \pm 0,62$  mmHg. Im 1-Jahres-Verlauf lag er bei  $9,76 \pm 0,84$  mmHg ( $p = 0,7252$ ).

Wie in Abb. 5 dargestellt lag das HZV in Ruhe präoperativ mit durchschnittlich  $4,7 \pm 0,2$  l/min im normwertigen Bereich. Postoperativ ließ sich ein leichter Anstieg des HZV auf  $5,3 \pm 0,2$  l/min verzeichnen ( $p = 0,0710$ ).

Der CI zeigte sich im 1-Jahres-Verlauf stabil und lag präoperativ bei  $2,6 \pm 0,1$ , postoperativ bei  $2,7 \pm 0,1$  l/min/m<sup>2</sup> (p = 0,5547).

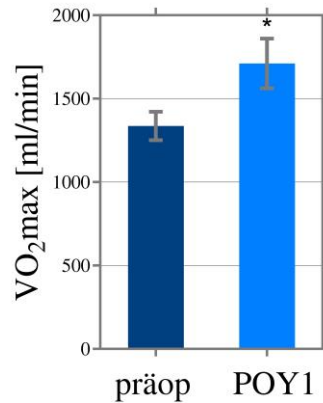


**Abbildung 5. Rechtsherzkatheter-Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich.** Mittelwerte  $\pm$  SEM. **Präop, präoperativ**, POY1, 1 Jahr postoperativ, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, PAWP, pulmonal-arterieller Verschlussdruck, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index.

\*, p < 0,0332, \*\*, p < 0,0021, \*\*\*, p < 0,0002, \*\*\*\*, p < 0,0001 für Unterschiede zwischen präoperativen und 1-Jahr-postoperativen Werten.

### 3.4.3 Spiroergometrie

Die  $VO_2\text{max}$  betrug präoperativ  $1336 \pm 85$  ml/min. Postoperativ steigerte sich der Mittelwert signifikant auf  $1711 \pm 149$  ml/min ( $p = 0,0256$ ).

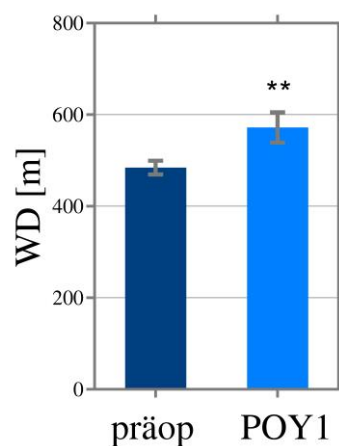


**Abbildung 6. Spiroergometrische Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich.** Mittelwerte  $\pm$  SEM. Präop, präoperativ, POY1, 1 Jahr postoperativ,  $VO_2\text{max}$ , maximale Sauerstoffaufnahme.

\*,  $p < 0,0332$ , \*\*,  $p < 0,0021$ , \*\*\*,  $p < 0,0002$ , \*\*\*\*,  $p < 0,0001$  für Unterschiede zwischen präoperativen und 1-Jahr-postoperativen Werten.

### 3.4.4 6-Minuten Gehstest

Die präoperative 6MWD betrug im Mittel  $485 \pm 15$  m. Ein Jahr nach der PEA hat sich die Gehstrecke signifikant um 87 auf  $572 \pm 33$  m gesteigert ( $p = 0,00773$ ).

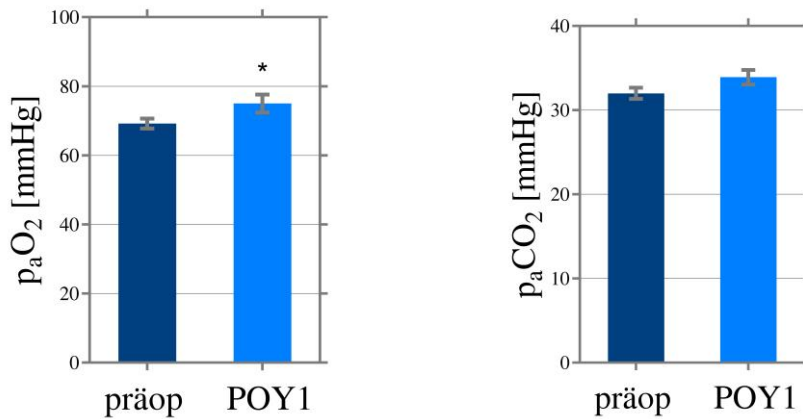


**Abbildung 7. 6-Minuten Gehstest Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich.** Mittelwerte  $\pm$  SEM. Präop, präoperativ, POY1, 1 Jahr postoperativ, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke.

\*,  $p < 0,0332$ , \*\*,  $p < 0,0021$ , \*\*\*,  $p < 0,0002$ , \*\*\*\*,  $p < 0,0001$  für Unterschiede zwischen präoperativen und 1-Jahr-postoperativen Werten.

### 3.4.5 Blutgasanalyse

Der  $p_aO_2$  war präoperativ im Mittel auf  $69,2 \pm 1,4$  mmHg reduziert. Ein Jahr postoperativ lag der  $p_aO_2$  mit  $75,0 \pm 2,6$  mmHg signifikant höher und wieder im normwertigen Bereich ( $p = 0,0376$ ). Der  $p_aCO_2$  war präoperativ auf  $32,0 \pm 0,7$  mmHg reduziert. Im postoperativen Vergleich konnte ein Anstieg auf  $34,0 \pm 0,9$  mmHg beobachtet werden ( $p = 0,0926$ ).



**Abbildung 8. Blutgasanalyse-Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich.** Mittelwerte  $\pm$  SEM. Präop, präoperativ, POY1, 1 Jahr postoperativ,  $p_aO_2$ , arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $p_aCO_2$ , arterieller Kohlendioxidpartialdruck. \*,  $p < 0,0332$ , \*\*,  $p < 0,0021$ , \*\*\*,  $p < 0,0002$ , \*\*\*\*,  $p < 0,0001$  für Unterschiede zwischen präoperativen und 1-Jahr-postoperativen Werten.

### **3.5 Korrelationsanalysen**

#### **3.5.1 Präoperative Korrelationsanalysen**

Für die präoperativen Untersuchungsparameter ergaben sich die im Folgenden dargestellten Korrelationen mit dem CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score, Symptom-Score, Aktivitäten-Score und Lebensqualität-Score (Tab. 5 und 6).

Zu den Untersuchungsparametern zählten folgende Kenngrößen aus Lungenfunktion, Rechtsherzkatheter, Spiroergometrie, 6-Minuten Gehtest und Blutgasanalyse:

Vitalkapazität, Einsekundenkapazität, Herzzeitvolumen, Cardiac Index, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, pulmonal-arterieller Verschlussdruck, pulmonal-vaskulärer Widerstand, maximale Sauerstoffaufnahme, 6-Minuten Gehstrecke, arterieller Sauerstoffpartialdruck und arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

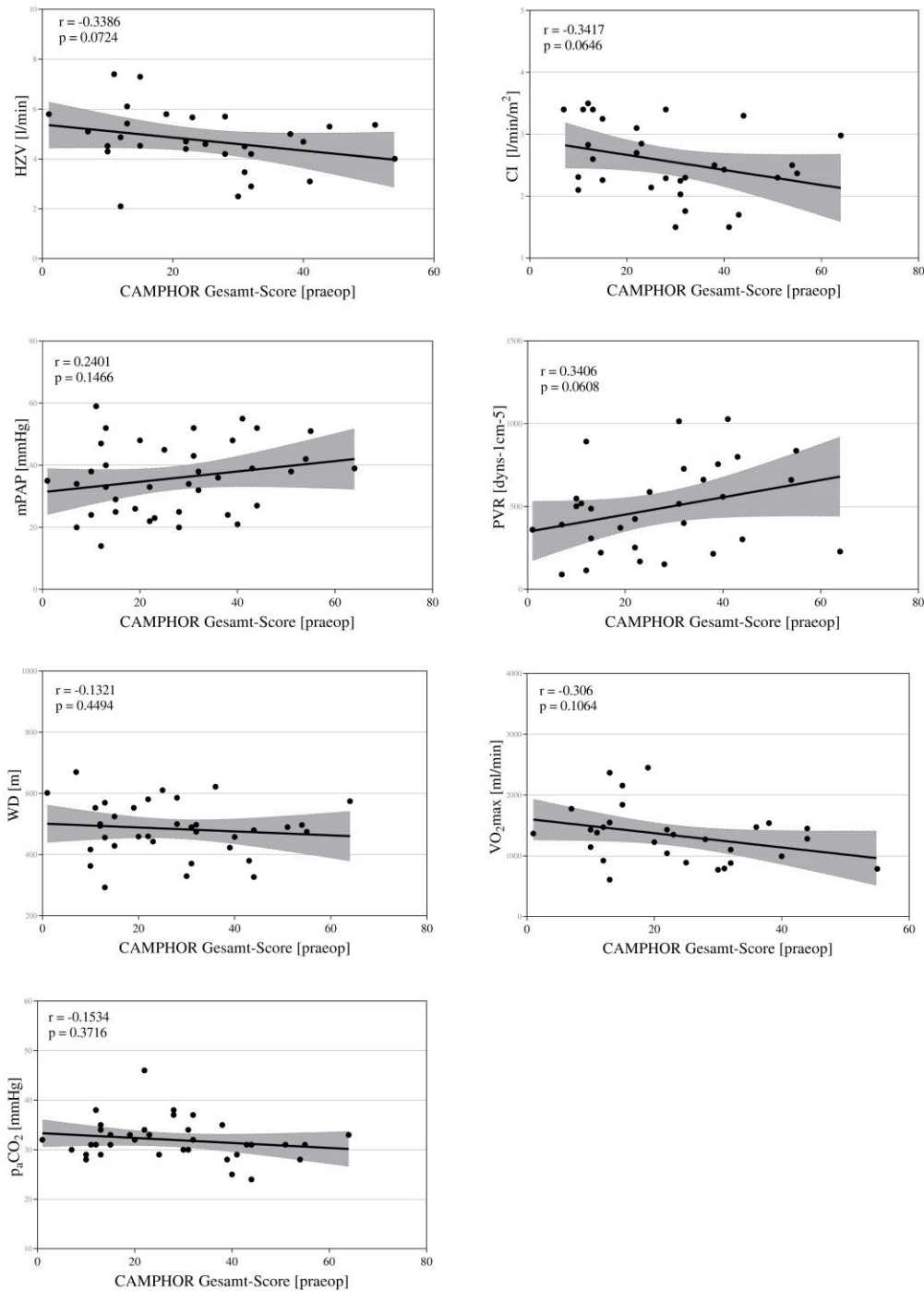
Merkmal	Korrelationskoeffizient (r) mit CAMPHOR Gesamt-Score	p-Wert	Korrelationskoeffizient (r) mit CAMPHOR Symptom-Score	p-Wert	Korrelationskoeffizient (r) mit CAMPHOR Aktivitäten-Score	p-Wert	Korrelationskoeffizient (r) mit CAMPHOR Lebensqualität-Score	p-Wert
VC [l]	-0,1501	0,375	-0,1831	0,278	-0,2062	0,221	0,0211	0,901
FEV <sub>1</sub> [l]	-0,1946	0,248	-0,2014	0,232	-0,2727	0,103	-0,0387	0,820
HZV [l/min]	-0,3386	0,072	-0,3375	0,073	-0,4027*	0,030	-0,2043	0,288
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	-0,3417	0,065	-0,3367	0,069	-0,2078	0,271	-0,3677*	0,046
mPAP [mmHg]	0,2401	0,147	0,2991	0,068	0,2215	0,181	0,103	0,538
PAWP [mmHg]	-0,1477	0,383	-0,1621	0,338	-0,1058	0,533	-0,0672	0,693
PVR [dyn * s * cm <sup>-5</sup> ]	0,3406	0,061	0,3857*	0,032	0,3206	0,079	0,2329	0,207
VO <sub>2</sub> max [ml/min]	-0,306	0,106	-0,319	0,092	-0,3848*	0,039	-0,1943	0,313
6MWD [m]	-0,1321	0,449	-0,1499	0,39	-0,1111	0,525	-0,0440	0,802
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]	-0,0074	0,966	-0,06982	0,686	0,08077	0,640	0,064	0,711
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]	-0,1534	0,372	-0,1487	0,387	-0,1598	0,352	-0,1193	0,488

**Tabelle 5. Korrelationskoeffizienten von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR Gesamt-Score, Symptom-Score, Aktivitäten-Score und Lebensqualität-Score.** Korrelationskoeffizient r. VC, Vitalkapazität, FEV<sub>1</sub>, Einsekundenkapazität, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAWP, pulmonal-arterieller Verschlussdruck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, VO<sub>2</sub>max, maximale Sauerstoffaufnahme, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, arterieller Sauerstoffpartialdruck, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

\*, p < 0,0332, \*\*, p < 0,0021, \*\*\*, p < 0,0002, \*\*\*\*, p < 0,0001 für die Signifikanz der Korrelation

### 3.5.1.1 Korrelation von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score

Für die präoperativen Untersuchungsparameter ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit dem CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score (Abb. 9).

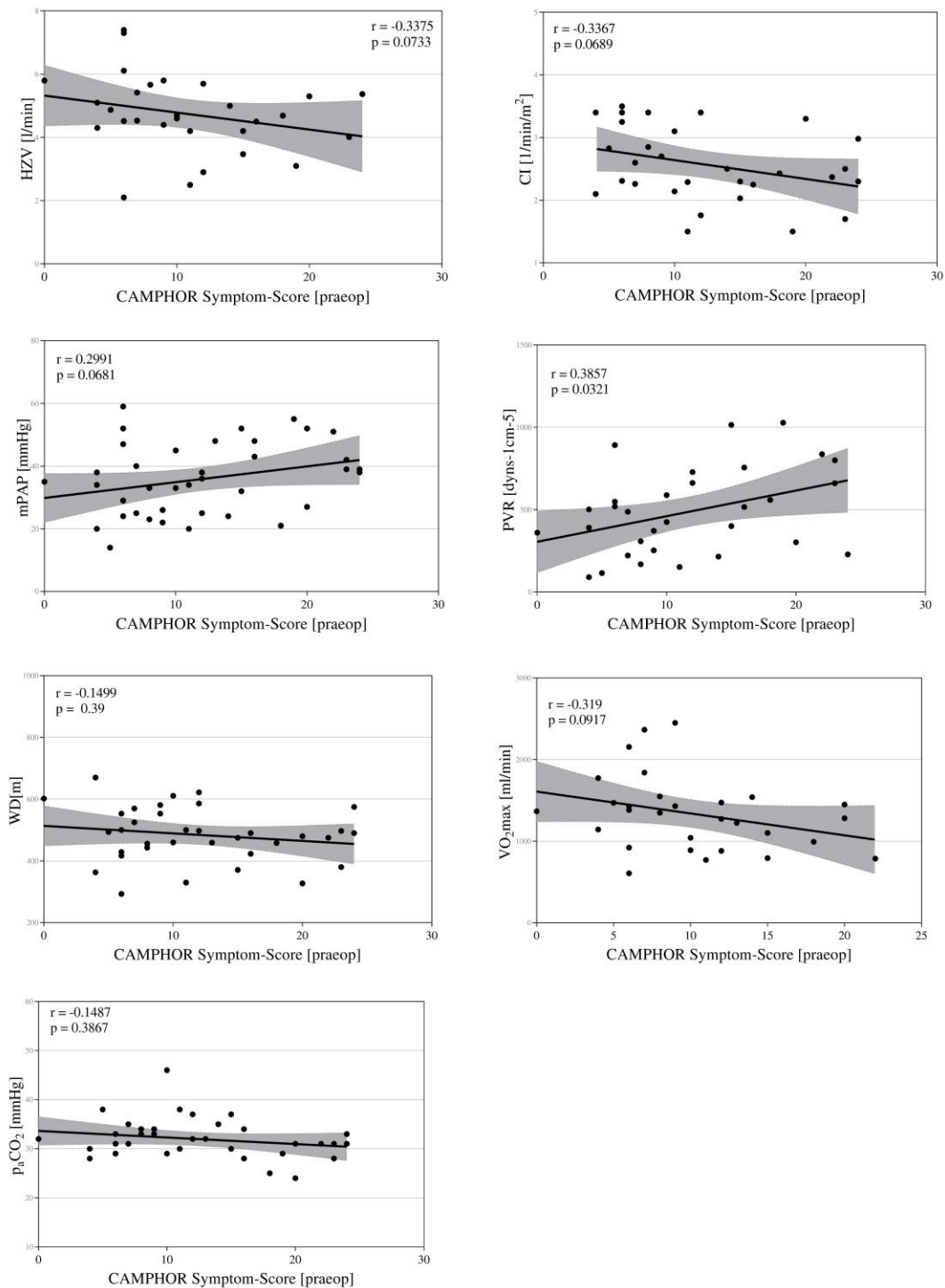


**Abbildung 9. Korrelation vom präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score und präoperativen Untersuchungsparametern.** r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz. Praeop, präoperativ, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke, VO<sub>2</sub>max, maximale Sauerstoffaufnahme, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, arterieller Kohlendioxidpartialdruck.



### 3.5.1.2 Korrelation von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score

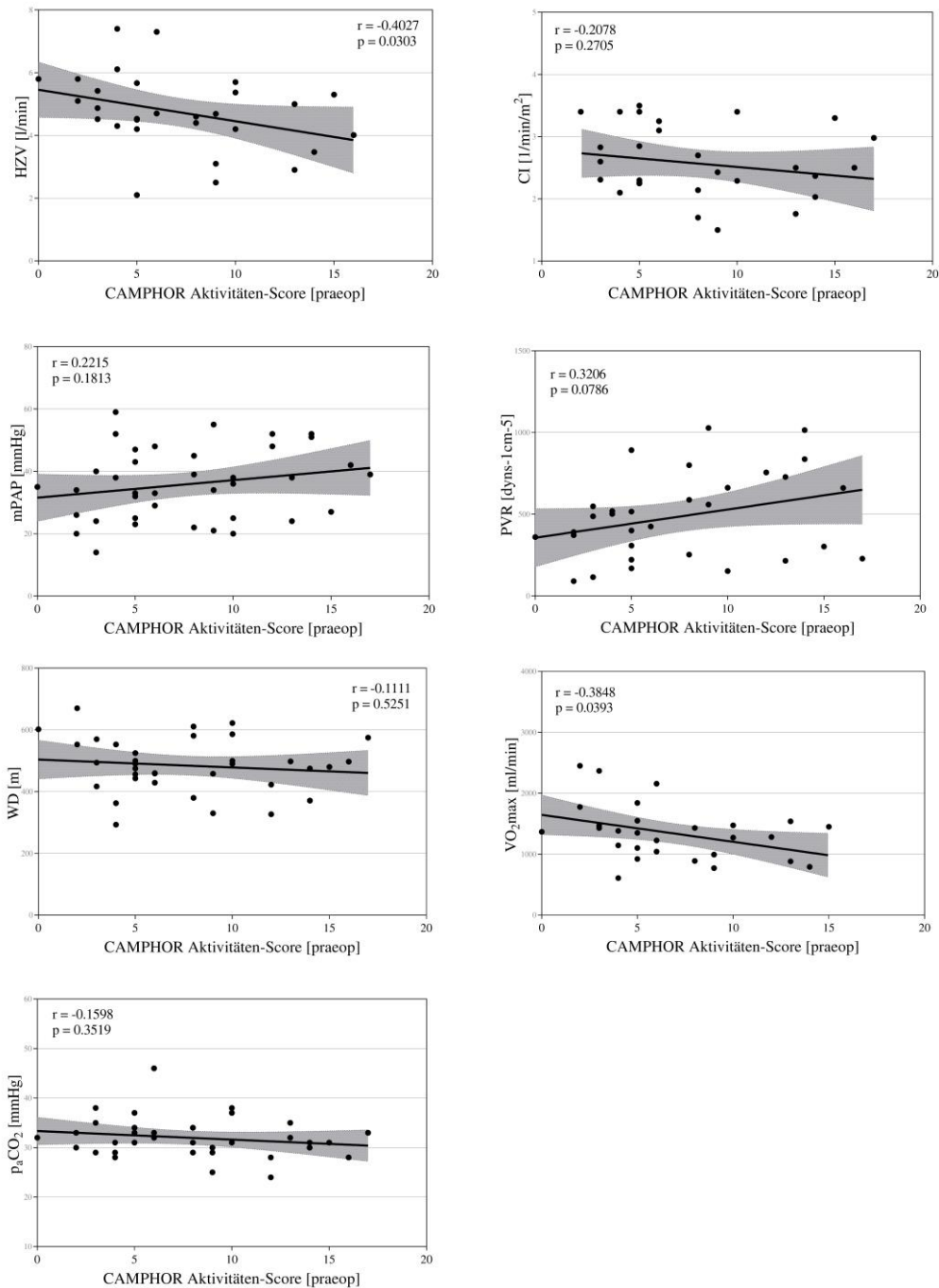
Bei dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score ergab sich mit dem PVR eine signifikante Korrelation ( $r = 0,3857$ ,  $p = 0,032$ ) (Abb. 10).



**Abbildung 10. Korrelation vom präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score und präoperativen Untersuchungsparametern.**  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $p$  = Signifikanz. Praeop, präoperativ, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke, VO<sub>2</sub>max, maximale Sauerstoffaufnahme, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

### 3.5.1.3 Korrelation von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score

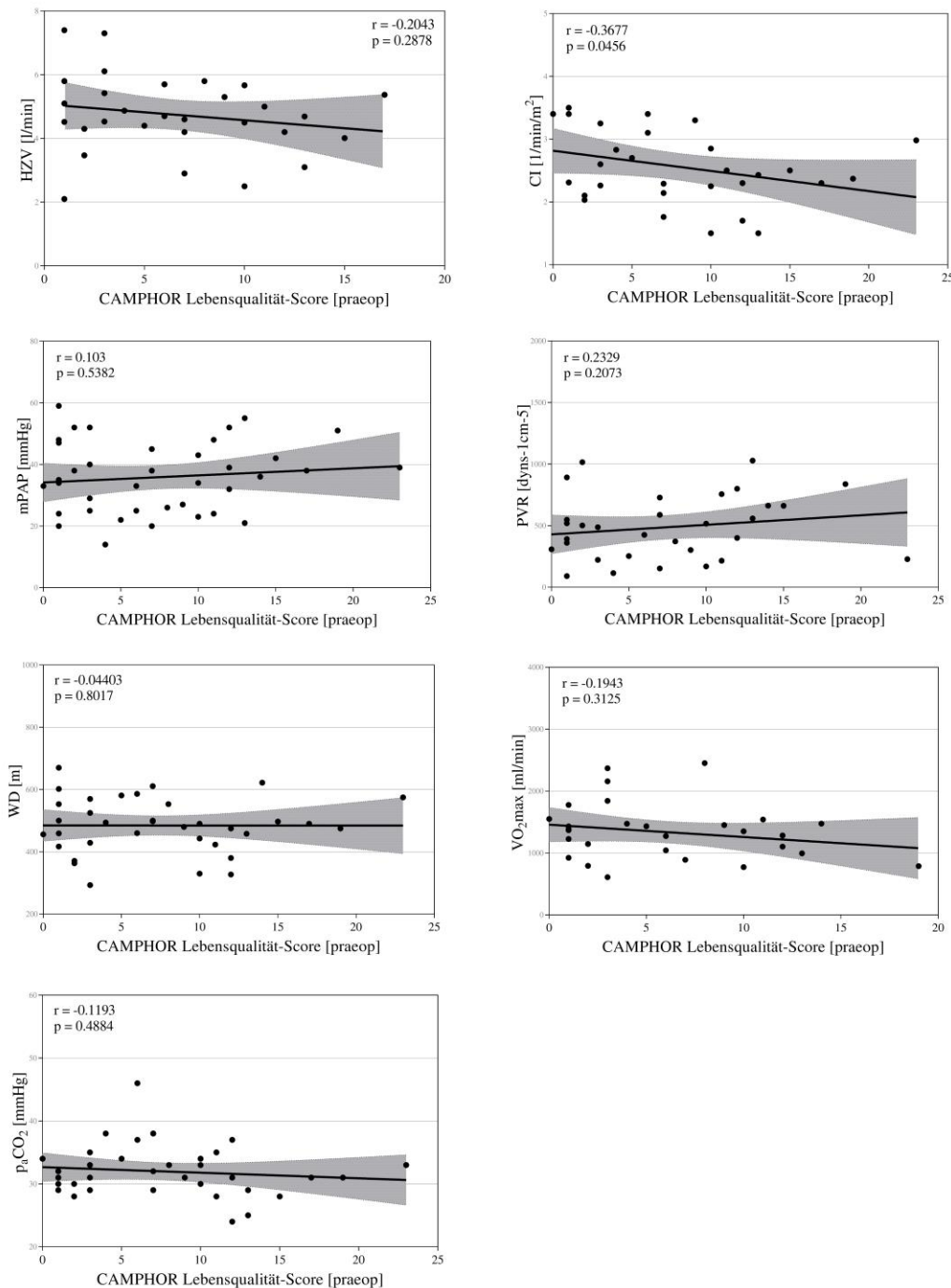
Wie in Abb. 11 dargestellt ergaben sich für die das HZV ( $r = -0,4027$ ,  $p = 0,030$ ) und die  $VO_2\max$  ( $r = -0,3848$ ,  $p = 0,039$ ) signifikante Korrelationen mit dem CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score.



**Abbildung 11. Korrelation vom präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score und präoperativen Untersuchungsparametern.**  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $p$  = Signifikanz. Praeop, präoperativ, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke,  $VO_2\max$ , maximale Sauerstoffaufnahme,  $p_aCO_2$ , arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

### 3.5.1.4 Korrelation von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score

Wie aus Abb. 12 ersichtlich ergab sich für den CI ( $r = -0,3677$ ,  $p = 0,046$ ) mit dem präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score eine signifikante Korrelation.



**Abbildung 12. Korrelation vom präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score und präoperativen Untersuchungsparametern.**  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $p$  = Signifikanz. Praeop, präoperativ, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke,  $VO_2$ max, maximale Sauerstoffaufnahme,  $p_aCO_2$ , arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

### **3.5.2 Postoperative Korrelationsanalysen**

Bei den Korrelationsanalysen der postoperativen Untersuchungsparameter mit dem postoperativen CAMPHOR Gesamt-Score, Symptom-Score, Aktivitäten-Score und Lebensqualität-Score ergaben sich die in Tab. 6 dargestellten Korrelationen. Die Untersuchungsparameter setzten sich aus Kenngrößen aus Lungenfunktion, Rechtsherzkatheter, Spiroergometrie, 6-Minuten Gehstest und Blutgasanalyse zusammen: Vitalkapazität, Einsekundenkapazität, Herzzeitvolumen, Cardiac Index, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, pulmonal-arterieller Verschlussdruck, pulmonal-vaskulärer Widerstand, maximale Sauerstoffaufnahme, 6-Minuten Gehstrecke, arterieller Sauerstoffpartialdruck und arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

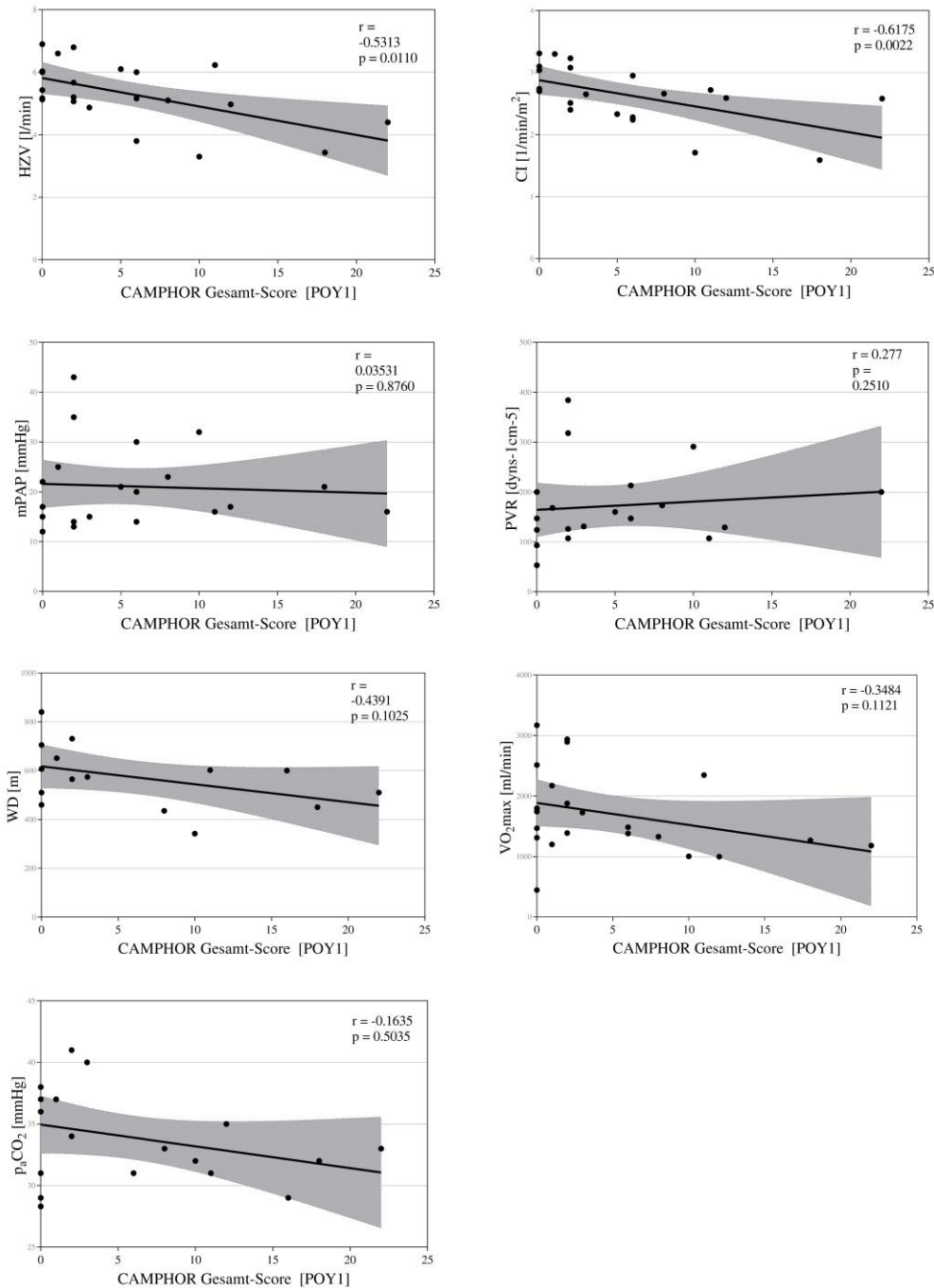
Merkmal	Korrelationskoeffizient (r) mit CAMPHOR Gesamt-Score	p-Wert	Korrelationskoeffizient (r) mit CAMPHOR Symptom-Score	p-Wert	Korrelationskoeffizient (r) mit CAMPHOR Aktivitäten-Score	p-Wert	Korrelationskoeffizient (r) mit CAMPHOR Lebensqualität-Score	p-Wert
VC [l]	-0,0493	0,823	-0,0986	0,654	-0,3448	0,107	0,1611	0,463
FEV <sub>1</sub> [l]	-0,0212	0,923	-0,0226	0,919	-0,2521	0,246	0,1193	0,588
HZV [l/min]	-0,5313*	0,011	-0,454*	0,034	-0,484*	0,023	-0,4983*	0,018
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	-0,6175**	0,002	-0,4913*	0,020	-0,6303**	0,002	-0,4424*	0,039
mPAP [mmHg]	0,0353	0,876	-0,0247	0,913	0,3257	0,014	-0,1618	0,472
PAWP [mmHg]	0,0657	0,777	0,0186	0,936	0,308	0,174	-0,1351	0,559
PVR [dyn * s * cm <sup>-5</sup> ]	0,277	0,251	0,1423	0,561	0,5305*	0,020	0,0863	0,725
VO <sub>2</sub> max [ml/min]	-0,3484	0,112	-0,3174	0,150	-0,5139*	0,014	-0,1657	0,461
6MWD [m]	-0,4391	0,103	-0,4012	0,138	-0,7236**	0,003	-0,3388	0,214
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> [mmHg]	0,2151	0,376	0,2433	0,315	0,0356	0,885	0,3714	0,117
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [mmHg]	-0,1635	0,504	-0,2843	0,238	-0,2075	0,394	-0,1583	0,518

**Tabelle 6. Korrelationskoeffizienten von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR Gesamt-Score, Symptom-Score, Aktivitäten-Score und Lebensqualität-Score..** Korrelationskoeffizient r. VC, Vitalkapazität, FEV<sub>1</sub>, Einsekundenkapazität, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAWP, pulmonal-arterieller Verschlussdruck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, VO<sub>2</sub>max, maximale Sauerstoffaufnahme, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, arterieller Sauerstoffpartialdruck, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

\*, p < 0,0332, \*\*, p < 0,0021, \*\*\*, p < 0,0002, \*\*\*\*, p < 0,0001 für die Signifikanz der Korrelation.

### 3.5.2.1 Korrelation von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score

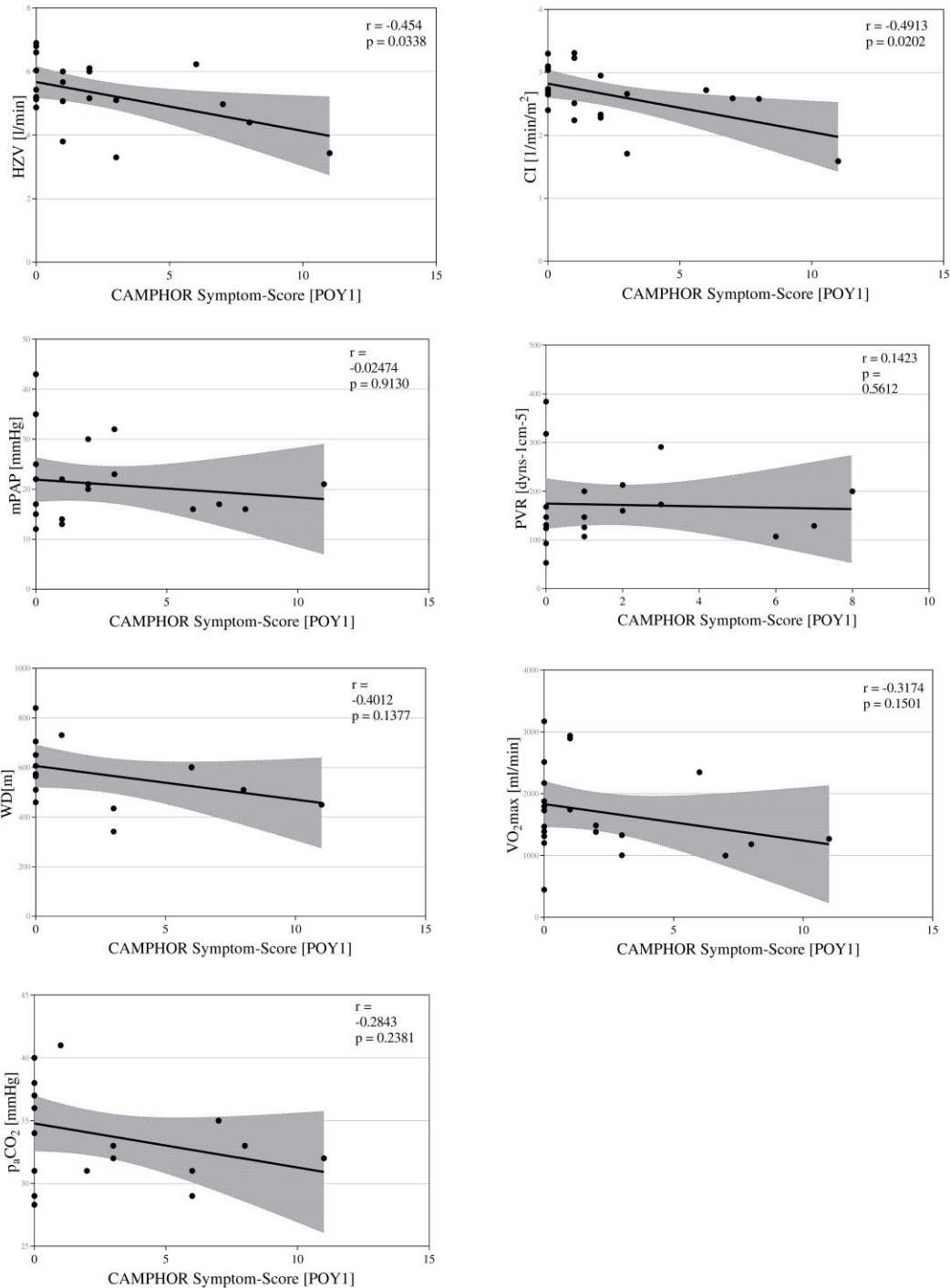
Bei den Korrelationsanalysen der postoperativen Untersuchungsparameter mit dem postoperativen CAMPHOR Gesamt-Score ergaben sich für das HZV ( $r = -0,5313$ ,  $p = 0,011$ ) und den CI ( $r = -0,6175$ ,  $p = 0,002$ ) signifikante Korrelationen (Abb. 13).



**Abbildung 13. Korrelation vom postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score und postoperativen Untersuchungsparametern.**  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $p$  = Signifikanz. Praeop, präoperativ, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke, VO<sub>2</sub>max, maximale Sauerstoffaufnahme, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

### 3.5.2.2 Korrelation von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score

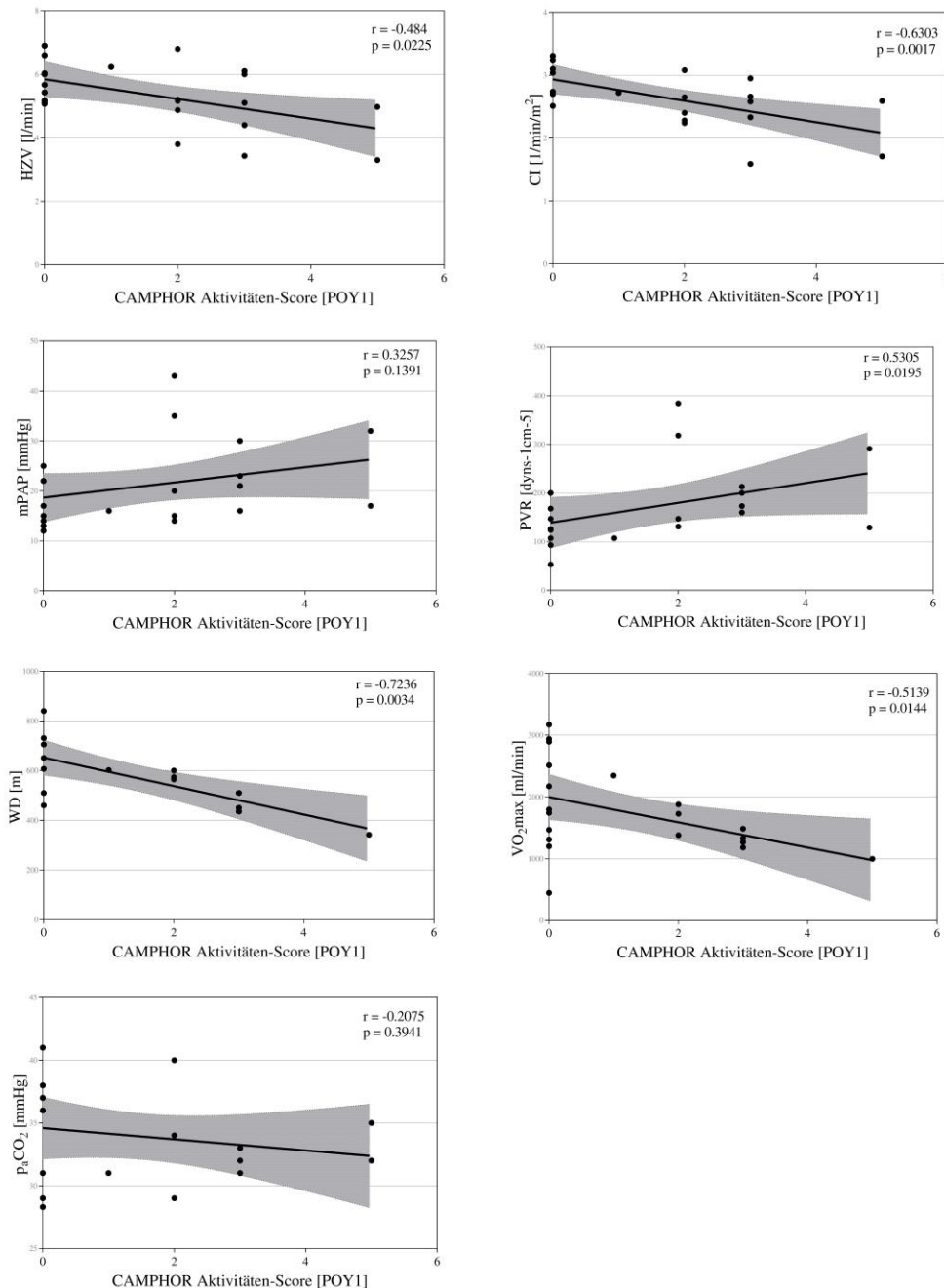
Das postoperative HZV ( $r = -0,454$ ,  $p = 0,034$ ) sowie der CI ( $r = -0,4913$ ,  $p = 0,020$ ) korrelierten signifikant mit dem postoperativen Symptom-Score (Abb. 14).



**Abbildung 14. Korrelation vom postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score und postoperativen Untersuchungsparametern.** r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz. Praeop, präoperativ, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke, VO<sub>2</sub>max, maximale Sauerstoffaufnahme, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

### 3.5.2.3 Korrelation von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score

Bei der Korrelation des postoperativen CAMPHOR Aktivitäten-Score mit dem HZV ( $r = -0,484$ ,  $p = 0,023$ ), dem CI ( $r = -0,6303$ ,  $p = 0,002$ ), dem PVR ( $r = 0,5305$ ,  $p = 0,020$ ), der  $VO_2\max$  ( $r = -0,5139$ ,  $p = 0,014$ ) und der 6MWD ( $r = -0,7236$ ,  $p = 0,003$ ) zeigten sich signifikante Korrelationen (Abb. 15).

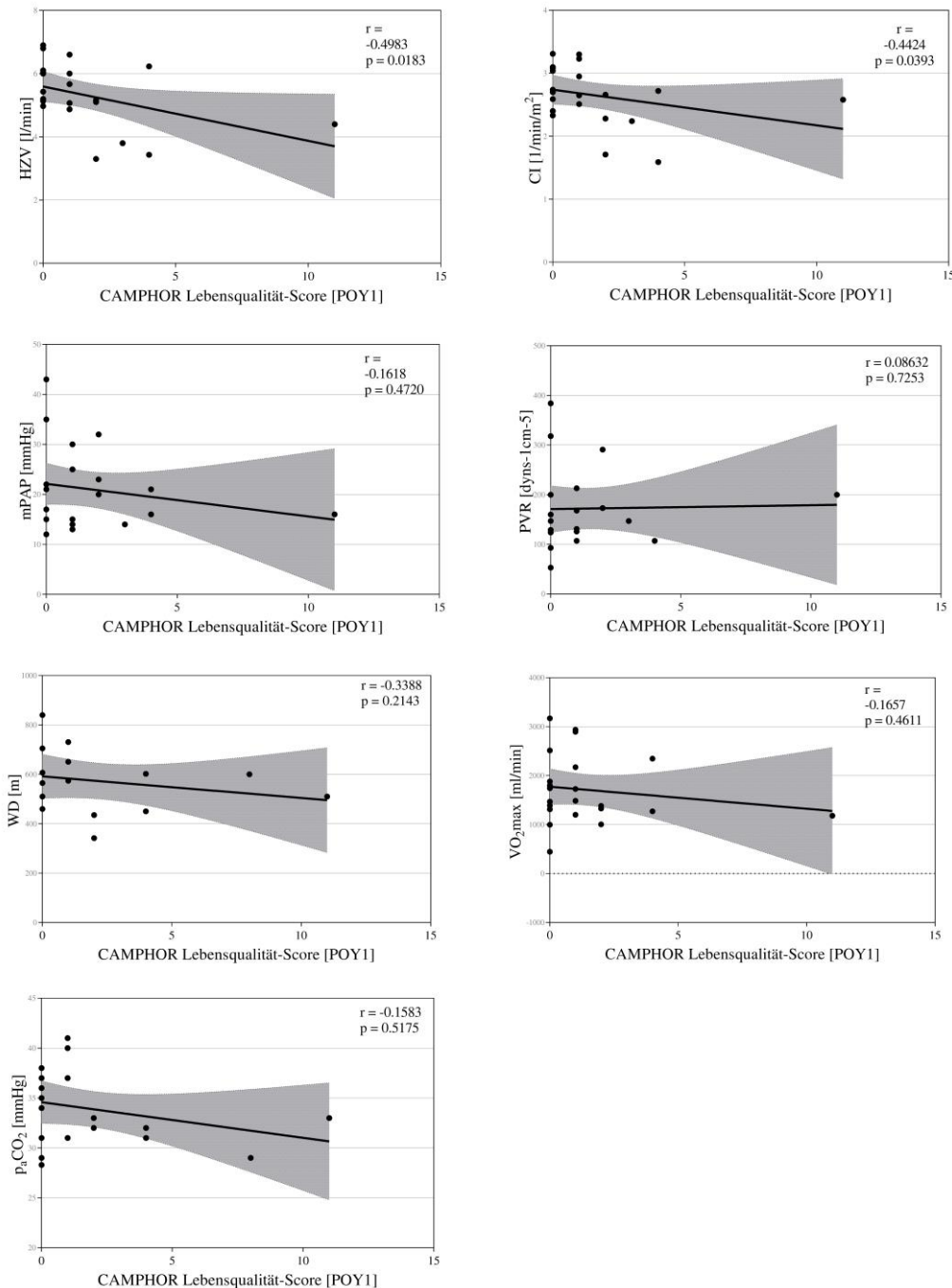


**Abbildung 15. Korrelation vom postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score und postoperativen Untersuchungsparametern.**  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $p$  = Signifikanz. Praeop, präoperativ, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke,  $VO_2\max$ , maximale Sauerstoffaufnahme,  $paCO_2$ , arterieller Kohlendioxidpartialdruck.



### 3.5.2.4 Korrelation von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score

Bei der Korrelation des postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score ergaben sich mit dem HZV ( $r = -0,4983$ ,  $p = 0,018$ ) und dem CI ( $r = -0,4424$ ,  $p = 0,039$ ) signifikante Ergebnisse (Abb.16).



**Abbildung 16. Korrelation vom postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score und postoperativen Untersuchungsparametern.**  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $p$  = Signifikanz. Praeop, präoperativ, HZV, Herzzeitvolumen, CI, Cardiac Index, mPAP, mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstand, 6MWD, 6-Minuten Gehstrecke, VO<sub>2</sub>max, maximale Sauerstoffaufnahme, p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

## 4. Diskussion

### 4.1 Prä- und postoperative Score-Werte des CAMPHOR-Fragebogen für Patienten der WHO-FC II

Die CTEPH ist eine Erkrankung, die mit weitreichenden Einschränkungen der Lebensqualität und der Belastungsfähigkeit der Patienten einhergeht. Die Verbesserung bzw. Normalisierung dieser nach PEA ist bereits vorbeschrieben [34][42][64][67][70]. Der Nachweis des Behandlungserfolgs einer PEA bei Patienten der WHO-Funktionsklasse II anhand des CAMPHOR-Fragebogens wurde bislang nicht durchgeführt. Wir untersuchten 38 Patienten, die in den Jahren 2009 bis einschließlich 2013 in der thoraxchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim einer PEA unterzogen wurden und präoperativ der WHO-Funktionsklasse II angehörten. Der ermittelte präoperative CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score war erwartungsgemäß erhöht.

Erstmalig konnte durch diese Arbeit für CTEPH-Patienten der WHO-Funktionsklasse II im postoperativen Verlauf eine hochsignifikante Verbesserung von 27,1 Punkten auf 5,4 Punkte nachgewiesen werden, was sich ebenfalls für alle Untergruppen darstellen lies. Die Lebensqualität von CTEPH-Patienten der WHO-Funktionsklasse II verbessert sich demnach durch eine PEA erheblich. 2020 zeigten Newnham et al. signifikante Verbesserungen in allen CAMPHOR-Scores von 784 CTEPH-Patienten, die präoperativ den WHO-Funktionsklassen II, III und IV angehörten. 12 Monate nach PEA hatte sich der CAMPHOR-Fragebogen Gesamtscore von 35 Punkten auf 13 Punkte reduziert [42]. 2014 konnten Taboada et al. bereits signifikante Verbesserungen in allen CAMPHOR-Scores von CTED-Patienten (chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung), die präoperativ den WHO-Funktionsklasse II und III angehörten dokumentieren. 1 Jahr nach PEA hatte sich der CAMPHOR-Fragebogen Gesamtscore von 40 Punkten auf 11 Punkte reduziert [64].

Der CAMPHOR-Fragebogen als valides Instrument zur Verlaufsbeurteilung der Lebensqualität, weist auch für CTEPH-Patienten der WHO-Funktionsklasse II mit vergleichsweise geringem subjektiven Krankheitsgefühl eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach. Es ist somit gerechtfertigt, das komplexe chirurgische Therapieverfahren auch für dieses spezielle Patientenkollektiv der WHO-Funktionsklasse II anzubieten, wenn sich die Mortalität auf einem niedrigen Niveau

befindet. Eine wesentliche Voraussetzung hierfür ist die Behandlung in einem Expertenzentrum für CTEPH.

Der präoperative Gesamt-Score von 27,1 Punkten setzte sich wie folgt aus den auf eine Nachkommastelle gerundeten Testteilbereichen zusammen: Symptome 12,0 Punkte, Aktivitäten 7,7 Punkte und Lebensqualität 7,5 Punkte. Postoperativ betrug der Gesamt-Score 5,4 Punkte. In den auf eine Nachkommastelle gerundeten Testteilbereichen zeigten sich durchschnittlich 2,0 Punkte beim Symptom-Score, 1,8 Punkte beim Aktivitäten-Score und 1,7 Punkte beim Lebensqualität-Score. Die Unterschiede zwischen den Literaturangaben und den Werten dieses Patientenkollektivs lassen sich durch die Fokussierung auf die WHO-Funktionsklasse II in unserem Kollektiv erklären, während in der Literatur überwiegend mehrere Funktionsklassen zusammengefasst sind. Diese gehen mit einer unterschiedlich starken Beeinträchtigung der physischen Leistungsfähigkeit sowie dem Auftreten belastungsinduzierter Symptome und in Folge einer Verringerung der Lebensqualität einher [8][40][42][64]. Zudem ist auch eine unterschiedlich starke Einschränkung der Lebensqualität durch die jeweils zugrunde liegende Pathologie der PH denkbar. Lediglich in der Studie von Meads et al. [40] konnten für das Teilkollektiv der WHO-Funktionsklasse II präoperativ niedrigere Punktzahlen ermittelt werden. Eingeschlossen wurden hierbei Patienten aller 5 Klassen der PH. Weiterhin lag mit 196 Patienten ein vergleichsweise großer Stichprobenumfang vor. In der Studie wurden jedoch keine Angaben zu hämodynamischen oder funktionellen Parametern gemacht. Weiterhin fehlen genaue Angaben über die Erhebungszeitpunkte und die entsprechend aktuellen Therapien, sodass es sich hierbei um ein weniger stark betroffenes oder in der Therapie weiter fortgeschrittenes Patientenkollektiv gehandelt haben könnte. Bei Newnham et al. [42] zeigten die CTEPH-Patienten, die einer PEA unterzogen wurden signifikante Verbesserungen in allen drei Testteilbereichen des CAMPHOR-Fragebogens. Im Follow-up der Studie von Taboada et al. [64] ließen sich ebenfalls signifikante Verbesserungen in allen CAMPHOR-Scores von CTED-Patienten dokumentieren. Unterschiede in den Score-Werten der Testteilbereiche lassen sich durch Einschluss höherer WHO-Funktionsklassen erklären.

In dem überwiegenden Anteil vergleichbarer Studien wurde die Lebensqualität jedoch nicht mithilfe des CAMPHOR-Fragebogens sondern mittels generischer Fragebögen wie z. B. dem Medical Outcome Short Form Gesundheitsfragebogen (SF-36) oder dem EuroQoL-5D (EQ-5D) ermittelt [1][11][26][70]. Insgesamt konnte, unabhängig davon

ob es sich bei dem verwendeten Messinstrument um einen generischen oder einen krankheitsspezifischen Fragebogen handelte, in allen vergleichbaren Studien eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach einer PEA bestätigt werden.

Sowohl prä- als auch postoperativ wiesen vorrangig die hämodynamischen Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchungen, insbesondere das HZV und der CI, signifikante Korrelationen mit den CAMPHOR-Fragebogen Scores auf. Präoperativ korrelierte das HZV mit dem Aktivitäten-Score, der CI mit dem Lebensqualität-Score und der PVR mit dem Symptom-Score. Postoperativ korrelierten das HZV, der CI und der PVR mit dem CAMPHOR Aktivitäten-Score (vergleiche Tab. 6). Darüber hinaus korrelierten das HZV und der CI auch mit allen weiteren CAMPHOR Testteilbereichen sowie mit dem Gesamt-Score (Tab. 6). Die sich im erhöhten HZV und CI widerspiegelnden Verbesserungen der hämodynamischen Parameter scheinen vorrangig einen entscheidenden Einfluss auf das subjektive Empfinden bzgl. der Aktivität und Symptomatik der Patienten zu haben. Die postoperativ geringer ausgeprägte Korrelation zwischen den hämodynamischen Parametern und der Lebensqualität lässt vermuten, dass die Erfassung derselben komplexer ist oder dass ab einer gewissen Verbesserung diese Korrelation zunehmend verwischt. Bei Durchsicht der Literatur fand sich keine Studie, die Korrelationsanalysen von hämodynamischen Parametern mit den CAMPHOR-Fragenbogen-Scores durchführte. In den Studien von Urushibara et al. [70] und Archibald et al. [1] konnten anhand des SF-36 signifikante Korrelationen des PVR mit der Domäne der körperlichen Funktionen festgestellt werden. Diese Domäne erfasst, wie die Items des Fragenkomplexes Aktivitäten des CAMPHOR-Fragebogens, das Ausmaß der Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Dazu zählen Tätigkeiten wie Treppensteigen oder sich bücken ebenso wie Tätigkeiten der körperlichen Pflege. Zusätzlich können die Patienten beide Fragebogenkomplexe anhand einer dreistufigen Skala bewerten. Weiterhin korrelierte bei Archibald et al. [1] der PVR mit der Domäne der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung des SF-36 sowie mit der Lebensqualität gemessen anhand einer Likert-Skala. Bei dieser Form der Messverfahren entscheidet ein Patient anhand einer mehrstufigen Antwortskala ob er einer Aussage mehr oder weniger stark zustimmt bzw. diese auf ihn zutrifft. Das HZV korrelierte ebenfalls mit der Domäne der körperlichen Funktionen. Cenedese et al. [3] beschreibt eine moderate Korrelation zwischen dem CI und der Lebensqualität gemessen anhand des Minnesota Living with Heart Failure (MLHF)-Fragebogens. Gegensätzliches zeigten unter anderem die Studien von Taichman et al. [65], Zlupko et al. [75] und Halank et al. [17].

Anhand des SF-36 und des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) konnten keine Korrelationen zwischen hämodynamischen Parametern und der Lebensqualität dargestellt werden. Bei allen drei Patientenkollektiven handelte es sich um Patienten mit PH unterschiedlicher Genese. Es lagen keine isolierten Daten für CTEPH-Patienten vor. Eine weitere Erklärung für die hier fehlenden Korrelationen zwischen der Lebensqualität und den hämodynamischen Parametern könnte eine differierende Sensitivität der unterschiedlichen Fragebögen gegenüber der Erfassung von Einschränkungen der Lebensqualität sein, die der Beeinträchtigung der Hämodynamik geschuldet sind.

Weiterhin fand sich in der vorliegenden Studie sowohl prä- als auch postoperativ eine signifikante negative Korrelation der  $VO_2\text{max}$  mit dem Aktivitäten-Score des CAMPHOR-Fragebogens. Der Zusammenhang erscheint naheliegend, da mit diesem Fragebogenkomplex die Einschränkungen der körperlichen Belastungsfähigkeit abgefragt werden. Die Spiroergometrie als Untersuchungsmethode, die den Gesamtprozess des Sauerstoff- und Kohlendioxidtransportes von der Atmosphäre über das kardiopulmonale System bis zu den Mitochondrien umfasst, dient der objektiven Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die  $VO_2\text{max}$  im Speziellen kann zum einen als Kriterium für den Trainingszustand eines gesunden Patienten herangezogen werden [52], zum anderen gibt sie Aufschluss über funktionelle Einschränkungen, die im Falle einer CTEPH z. B. aus einer verminderten Steigerung des HZV unter Belastung hervorgeht. Da der Trainingszustand bei Patienten mit CTEPH in der Regel eingeschränkt ist und ein Hauptsymptom die zunehmende belastungsabhängige Dyspnoe darstellt, ist dieser Zusammenhang nachvollziehbar.

Nach jetzigem Kenntnisstand existiert keine Veröffentlichung, die sich mit der Korrelation der CAMPHOR-Fragebogen Scores mit der  $VO_2\text{max}$  auseinandergesetzt hat. In der Studie von Halank et al. [17] konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation der  $VO_2\text{max}$  mit der Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, aufgezeigt werden. In diese Studie wurden jedoch Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie und CTEPH aller vier WHO-Funktionsklassen eingeschlossen.

Keine signifikanten Korrelationen zeigten sich in unserer Studie zwischen den Parametern aus der Lungenfunktionsdiagnostik und den Fragebogen-Scores. Es scheint demnach keinen messbaren Zusammenhang zwischen der VC oder der FEV1 und der

Lebensqualität von CTEPH-Patienten der Funktionsklasse II zu geben. Es fand sich keine andere Studie, in der Korrelationsanalysen zwischen den Parametern der Lungenfunktion und der Lebensqualität durchgeführt wurden.

Auch die 6MWD wies präoperativ keine signifikante Korrelation mit den CAMPHOR-Fragebogen-Scores auf, was zunächst überrascht. Es scheint so zu sein, dass für Patienten der WHO-FC II der 6-Minuten Gehstest kein sensitiver Test für den Nachweis einer eingeschränkten Belastungsfähigkeit ist. Gegenzugliches wurde sowohl von Wapenaar et al. [72], Selimovic et al. [62] als auch von Cima et al. [4] bei der Anpassung des CAMPHOR-Fragebogen für den Gebrauch im jeweiligen Sprachraum aufgezeigt. Die 6MWD zeigte hier signifikante, negative Korrelationen mit dem CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score. Bei Selimovic et al. wurden mit allen drei Teil-Scores signifikante Korrelationen dargestellt. Dies war zu erwarten, da der 6-Minuten Gehstest ein Instrument zur Messung der funktionellen körperlichen Belastungsfähigkeit darstellt und der Aktivitäten-Score des CAMPHOR-Fragebogens das Ausmaß der Einschränkungen der körperlichen Aktivität erfasst. Der wesentliche Unterschied war wiederum die Zusammensetzung der hier untersuchten Patientenkollektive, die entgegengesetzt der vorliegenden Studie Patienten mit PH unterschiedlichster Genese und unterschiedlicher WHO-Funktionsklassen erfassten. Weiterhin waren die Studienpopulationen deutlich größer und die mittlere 6MWD mit 466 m und 447,9 m etwas geringer als in der vorliegenden Studie - das Verbesserungspotenzial demnach größer. Auch in Studien, die sich eines anderen Instruments zur Messung der Lebensqualität bedienten konnte ein Zusammenhang zwischen der 6MWD und der Lebensqualität bestätigt werden. Urushibara et al. [70] und Roman et al. [56] stellten eine negative Korrelation mit der Domäne der körperlichen Funktionen des SF-36 dar. Das Patientenkollektiv bei Urushibara et al. setzte sich ebenfalls nur aus CTEPH-Patienten, jedoch unterschiedlicher WHO-Funktionsklassen zusammen.

In unserer Studie konnte erst postoperativ ein Zusammenhang zwischen der 6MWD und dem CAMPHOR Aktivitäten-Score im Sinne einer signifikanten negativen Korrelation dargestellt werden (Tab. 6). Dies erscheint schlüssig, da die Aktivität der Patienten vor allem von der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit abhängt. Für die anderen Testteilbereiche ist diese Abhängigkeit wahrscheinlich geringer. In der Literatur lag keine Studie vor, die den postoperativen Zusammenhang zwischen Lebensqualität und der 6MWD untersuchte. In den Studien von Wapenaar et al. [72] und Cima et al. [4] zur

Anpassung des CAMPHOR-Fragebogen für den Gebrauch im jeweiligen Sprachraum konnte die Korrelation der 6MWD mit dem CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score ebenfalls gezeigt werden. Im Vergleich zur vorliegenden Studie setzten sich die Patientenkollektive aus Patienten mit PH, die keiner PEA unterzogen wurden, zusammen. In der operativen Therapiestudie von Urushibara et al. [70] korrelierte die 6MWD mit der Domäne der körperlichen Funktionen des SF-36. Die Korrelationsanalyse wurde allerdings nur für die präoperativen Parameter durchgeführt, sodass keine postoperativen Vergleichswerte vorliegen. Insgesamt zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen 6MWD und einer Einschränkung der Lebensqualität, der in der WHO-Funktionsklasse II jedoch eine geringere Relevanz zu haben scheint.

## **4.2 Prä- und postoperative Untersuchungsparameter**

### **4.2.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung und Spiroergometrie**

Die hämodynamischen Parameter aus den Rechtsherzkatheteruntersuchungen waren präoperativ erwartungsgemäß pathologisch verändert. Der mPAP und PVR waren in dieser Studie über die Norm gesteigert (mPAP =  $35,87 \pm 1,87$  mmHg, PVR =  $487,1 \pm 47,1$  dyn \* s \* cm<sup>-5</sup>), der PAWP lag im Normbereich (PAWP =  $10 \pm 0,6$  mmHg). Die Druck- und Widerstandswerte vergleichbarer Studien mit gemischten CTEPH-Kollektiven aus den WHO-Funktionsklassen I bis IV lagen in der Regel deutlich über denen in dieser Studie Gemessenen [35][42][48][43][6]. Ein entsprechender mPAP von 35,8 mmHg fand sich lediglich bei Richter et al. [54]. Dies mag der Tatsache geschuldet sein, dass sich das Patientenkollektiv ebenfalls aus Patienten zusammensetzte, die in der thoraxchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim in den Jahren 2011 bis 2013 einer PEA zugeführt wurden. Obgleich sich die Studie nicht auf eine WHO-Funktionsklasse konzentrierte, sind Überschneidungen im Patientenkollektiv anzunehmen.

Ein Jahr postoperativ hatten sich die Druck- und Widerstandswerte des vorliegenden Patientenkollektivs hochsignifikant verbessert. Der PVR nahm postoperativ Normwerte an, der mPAP war mit  $21,1 \pm 1,7$  mmHg noch leicht über die Norm erhöht, lag aber unterhalb des alten Grenzwertes der manifesten PH (< 25 mmHg). Sato et al. [61] konnten 12 Monate nach einer operativen Versorgung vergleichbare Ergebnisse

verzeichnen. Hier zeigte sich der PVR noch über die Norm erhöht. Das Patientenkollektiv setzte sich aber aus deutlich schwerer erkrankten CTEPH-Patienten zusammen. Auch in den Studien von Newnham et al. [42] und Ishida et al. [22] konnten die Druck- und Widerstandswerte signifikant verbessert werden, lagen aber gleichermaßen postoperativ noch oberhalb des Normbereichs. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Condliffe et al. [6] drei Monate nach PEA, Nierlich et al. [43] 12 Monate nach PEA sowie Zoia et al. [76] 12 und 24 Monate nach PEA trotz des wesentlich höheren Schweregrads der PH der dort untersuchten Patientenkollektive. Wie aus Tab. 4 ersichtlich zeigte der PAWP der vorliegenden Studie keine wesentliche Veränderung im postoperativen Verlauf und lag somit weiterhin im normwertigen Bereich. Vergleichbares konnte die Studie von Newnham et al. aufzeigen [42]. Bei der CTEPH, die eine Form der präkapillären pulmonalen Hypertonie darstellt, weist der PAWP normalerweise keine pathologische Veränderung auf bzw. ist nicht über die Norm (4 -15 mmHg) erhöht [19]. Daher fanden sich in der Vergleichsliteratur selten Angaben über den postoperativen Verlauf des Verschlussdruckes.

Die Mittelwerte des HZV und des CI lagen präoperativ bei  $4,74 \pm 0,23$  und  $2,57 \pm 0,11$  l/min/m<sup>2</sup> und zeigten 1 Jahr postoperativ einen nicht signifikanten Anstieg. Das HZV konnte Normwerte erreichen, der CI blieb mit durchschnittlich  $2,66 \pm 0,1$  l/min/m<sup>2</sup> auch postoperativ unterhalb der Norm. In der Studie von Nierlich et al. [43] wies das Patientenkollektiv mit dem präoperativ niedrigsten mittleren PVR ( $\leq 800$  dyn \* s \* cm<sup>-5</sup>) einen annähernd identischen CI von  $2,5$  l/min/m<sup>2</sup> auf. Der Anteil der Patienten der Funktionsklasse II lag bei 18 %. Auch Urushibara et al. [70] zeigen bei einem WHO-FC II Anteil von 18 % einen durchschnittlichen CI von  $2,6$  l/min/m<sup>2</sup>. Damit lag der CI der vorgenannten Studien höher als bei Newnham et al. [42], die einen mittleren CI von  $2,3$  l/min/m<sup>2</sup> beschrieben. Dabei bestand das Patientenkollektiv aus 1324 CTEPH-Patienten, 13 % gehörten der WHO-FC II an. Mayer et al. [35] nannten einen durchschnittlichen CI von  $2,2$  l/min/m<sup>2</sup> bei einem Patientenkollektiv, das sich zu 80,6 % aus den Funktionsklassen III und IV zusammensetzte. In der Studie von Richter et al. [54] lag das mittlere HZV im Ruhezustand präoperativ bei  $4,4$  l/min, der CI bei  $2,4$  l/min/m<sup>2</sup>. Der Anteil der Patienten an der Funktionsklasse II belief sich auf 18 %. In vergleichbaren Studien, die unterschiedliche WHO-Funktionsklassen einbezogen, zeigten sich für den CI deutlichere Verbesserungen zwischen den prä- und postoperativen Werten [6][61][22][43][24][60][41]. Lediglich bei Condliffe et al. [6]



war der drei Monate nach PEA erhobene mittlere CI nicht auf Normwerte angestiegen, hatte sich aber um  $0,41 \text{ l/min/m}^2$  verbessert. In der vorliegenden Studie konnte nur eine Zunahme von  $0,09 \text{ l/min/m}^2$  ein Jahr nach PEA dargestellt werden. In der Literatur fanden sich nur einige wenige Studien zur Verlaufsbeobachtung von CTEPH-Patienten nach einer PEA die das HZV mit einschlossen. Richter et al. [54] und Zoia et al. [76] zeigten beide jeweils 12 Monate nach erfolgter PEA eine Steigerung des HZV auf  $5,1 \text{ l/min}$ . Damit konnte in den beiden Studien ein Anstieg des HZV um  $1,7$  und um  $1,3 \text{ l/min}$  beobachtet werden. Iwase et al. [23] berichten bereits einen Monat postoperativ von einem Anstieg des HZV um  $1,3 \text{ l/min}$  auf  $4,6 \text{ l/min}$ . Im Gegensatz dazu erreichte das Patientenkollektiv in unserer Studie eine Verbesserung um  $0,6 \text{ l/min}$  auf  $5,3 \text{ l/min} \pm 0,2$ . Durch die Tatsache, dass es sich bei den vorgenannten Studienkollektiven um unterschiedlich schwer erkrankte Patienten handelte, lassen sich die unterschiedlichen Basis- und Verlaufswerte erklären. Während bei Richter et al. [54] präoperativ ähnliche Druck- und Widerstandswerte vorlagen und der Ausgangswert sowie die postoperative Zunahme des HZV mit den vorliegenden Ergebnissen übereinstimmten, zeigten sich bei Zoia et al. [76] und Iwase et al. [23] vor der Operation deutlich höhere Druck- und Widerstandswerte sowie ein wesentlich geringerer CI. Beide Patientenkollektive hatten damit ein erheblich größeres Verbesserungspotenzial.

Bei der spiroergometrischen Bestimmung der  $\text{VO}_2\text{max}$  wurde in dieser Studie präoperativ ein Mittelwert von  $1336 \pm 85 \text{ ml/min}$  ermittelt. Im postoperativen Verlauf 12 Monate nach PEA wurde mittels der Spiroergometrie ein signifikanter Anstieg der  $\text{VO}_2\text{max}$  auf  $1711 \pm 149 \text{ ml/min}$  ermittelt. In der Regel floss in vergleichbare Studien nicht die absolute, sondern die relative  $\text{VO}_2\text{max}$  bezogen auf das Körpergewicht ein, sodass sich in der Literatur nur begrenzt Vergleichswerte fanden [23][37][17][60]. In einer Studie zur Untersuchung des akuten und chronischen Effekts einer PEA auf die Belastungsfähigkeit und die ventilatorische Leistungsfähigkeit von CTEPH-Patienten konnte präoperativ ebenfalls eine deutlich erniedrigte, relative  $\text{VO}_2\text{max}$  festgestellt werden [23]. Das Patientenkollektiv setzte sich aus den WHO-Funktionsklassen II und III (Verhältnis 3:17) zusammen. In der Studie von Shi et al. [63] wurde die  $\text{VO}_2\text{max}$  von CTEPH-Patienten mit  $780 \text{ ml/min}$  angegeben. Das hier behandelte Patientenkollektiv setzte sich aus allen vier WHO-Funktionsklassen und aus Patienten asiatischer Herkunft zusammen, die eine durchschnittliche Körpergröße von nur  $1,61 \text{ m}$  aufwiesen. In den Studien von Iwase et al. [23] und von Sang et al. [60] wurde zu verschiedenen

Erhebungszeitpunkten bis zu zwei Jahre nach PEA ein signifikanter Anstieg der relativen  $VO_2\text{max}$  beschrieben. Die eingeschränkte  $VO_2\text{max}$  bei Patienten mit PH ist mit der deutlich erhöhten Totraumventilation korreliert, die in der Szintigrafie als Mismatch zwischen Ventilation und Perfusion zur Darstellung kommt [2][55]. Weiterhin spielen ein reduziertes HZV sowie Shunteffekte eine Rolle. Es gilt, je höher die Druckwerte umso geringer die zu erwartende  $VO_2\text{max}$ .

#### **4.2.2 Lungenfunktionsdiagnostik und Blutgasanalyse**

Die VC und die FEV1 als Untersuchungsparameter der Lungenfunktion lagen in dieser Studie vor der PEA sowie ein Jahr postoperativ in normwertigen Bereichen. Im postoperativen Verlauf ließen sich leichtgradige Verbesserungen beider Parameter beobachten. Einschränkungen in der Lungenfunktion mit Ausnahme der  $CO_2$ -Diffusion sind selbst bei schweren Fällen der PH nicht regelmäßig zu beobachten. Die PH geht in der Regel mit einer leichten kombinierten restriktiv-obstruktiven Ventilationsstörung einher. Die VC als auch die FEV1 sind reduziert [20]. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen dieser Studie sowie in der Vergleichsliteratur wider [66][76]. Dennoch können die Parameter der Lungenfunktion durch eine Thrombendarteriektomie positiv beeinflusst werden, da der Gasaustausch durch die Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und durch die Anhebung des CI verbessert wird [27].

Aufgrund einer verminderten Perfusion der thrombotisch verlegten Pulmonalarterien und eines zunehmenden pathophysiologischen Shunts kann es zu einem verminderten  $p_aO_2$  kommen [13]. Durch die kompensatorisch erhöhte Atemarbeit und die daraus resultierende erhöhte Atemfrequenz bei Patienten mit CTEPH erwartet man einen reduzierten  $p_aCO_2$ , da  $CO_2$  vermehrt abgeatmet wird. Entsprechende Ergebnisse lieferten die BGA der vorliegenden Studie. Die Patienten wiesen eine Hypoxämie mit einem  $p_aO_2$  von  $69 \pm 1$  mmHg und eine Hypokapnie mit einem  $p_aCO_2$  von  $32 \pm 1$  mmHg auf. In vergleichbaren Studien werden diese Ergebnisse bestätigt [18][61][73][28]. Lediglich in der Studie von McCabe et al. [37] zeigten die CTEPH-Patienten noch normale Partialdrücke ( $p_aO_2 = 75$  mmHg,  $p_aCO_2 = 35$  mmHg). Die Blutabnahmen erfolgten während der maximalen Ausbelastung unter Ergometrie. Es fehlen Angaben darüber, ob es sich um kapilläre oder arterielle Proben handelte. Da die Patienten der vorliegenden Studie geringere Partialdrücke aufwiesen, obgleich die Erhebung unter körperlicher Ruhe erfolgte kann eine noch größere Diskrepanz zu den

Ruhewerten bei McCabe et al. angenommen werden. Wie durch Zavorsky et al. [74] beschrieben hängt die Genauigkeit, mit der ein kapillärer  $pO_2$  den arteriellen  $pO_2$  widerspiegelt von den Blutgaswerten und dem Abnahmeort ab. Je niedriger der  $pO_2$ , desto exakter stimmen kapilläre und arterielle Messwerte überein, solange diese am Ohrläppchen und nicht an der Fingerbeere entnommen wurden. Der arterielle  $pCO_2$  wird unabhängig vom pH-Wert oder  $pO_2$  auch in normwertigen Bereichen gut durch eine kapilläre Probe am Ohrläppchen vorhergesagt. Zwar lassen sich demnach die Partialdrücke der vorgenannten Studien auch ohne die Angabe, ob es sich um eine arterielle oder kapilläre Probe handelt einander gegenüberstellen, sollten aber mit gewisser Vorsicht betrachtet werden. So könnten sich die unterschiedlich starken Verringerungen der Partialdrücke sowohl durch die unterschiedlichen WHO-Funktionsklassen als auch durch die differierende Probengewinnung erklären lassen.

12 Monate nach PEA konnte eine Verbesserung der Gasaustauschkapazität mittels BGA beobachtet werden. Der  $p_aO_2$  steigerte sich signifikant und lag postoperativ im Normbereich. Der  $p_aCO_2$  zeigte einen nur mäßigen Anstieg und lag nach der Operation noch unter der Norm. In der Studie von Tanabe et al. [66] wurden absolut kongruente Beobachtungen 6 – 24 Monate nach PEA beschrieben. Der  $p_aO_2$  zeigte einen signifikanten Anstieg bis in den normwertigen Bereich. Der  $p_aCO_2$  verbesserte sich ebenfalls, blieb aber auch postoperativ auf Werte unterhalb der Norm erniedrigt. Auch in der Studie von Sato et al. [61] konnte im 1-Jahres-Verlauf ein vergleichbares Ergebnis für den  $p_aO_2$  beobachtet werden. Ein postoperativer Anstieg der Partialdrücke im arteriellen Blut ist zum einen durch eine Verbesserung des Ventilation-Perfusion-Verhältnisses und zum anderen durch den Anstieg des CI zu erklären [27]. Tanabe et al. [66] berichten in ihrer Studie, dass die Verbesserung der Gasaustauschkapazität nach einer PEA zwischen 6 und 24 Monaten in Anspruch nahm. Es ist daher nicht auszuschließen, dass sich die Parameter der BGA des vorliegenden Patientenkollektivs im postoperativen Verlauf noch weiter verbesserten.

#### **4.2.3 6-Minuten Gehstest**

Wie in anderen Studien beschrieben [10][35][42][48][20] zeigte sich auch in dieser Studie präoperativ eine deutlich reduzierte 6MWD ( $6MWD = 485 \pm 15$  m). Bei van der Plas et al. [50] wird eine mittlere Gehstrecke von 440 m beschrieben. Dabei setzte sich das Patientenkollektiv aus den WHO-FC II (20 %), III (77 %) und IV (3 %) zusammen. Gleiche Funktionsklassen wurden in der Studie von Condliffe et al. [6] untersucht. Das

Patientenkollektiv wies hier vor Behandlungsbeginn eine mittlere Gehstrecke von lediglich 275 m auf. In der internationalen Studie von Mayer et al. [35] lag der Median der präoperativen Gehstrecke von 168 CTEPH-Patienten unterschiedlicher Funktionsklassen bei 362 m. Der Median der Gehstrecke lag in der vorliegenden Studie bei 490 m. Dies verdeutlicht, dass Patienten die sich noch in der WHO-Funktionsklasse II befinden eine vergleichsweise geringe Einschränkung der 6-Minuten Gehstrecke aufweisen. Dennoch konnten wir 1 Jahr postoperativ eine signifikante Zunahme der 6MWD um 87,63 m auf  $572,1 \pm 33,2$  m aufzeigen. Dabei liegt das Ergebnis jedoch lediglich für 15 von ursprünglich 35 Patienten vor. Entsprechende Ergebnisse sind ebenfalls durch zahlreiche nationale und internationale Studien vorbeschrieben [35][50][6][54][64][48][49]. Hier zeigten sich bei deutlich größeren Stichprobenumfängen, höheren WHO-Funktionsklassen und präoperativ stärker eingeschränkter 6MWD teils weitaus ausgeprägtere postoperative Verbesserungen.

### **4.3 Mortalität und Komplikationen**

Ein Jahr postoperativ zeigte sich in der vorliegenden Studie eine Gesamtmortalität von 0 %. Damit unterschreitet die Mortalität dieser Studie die Mortalität vergleichbarer Studien um mehrere Prozentpunkte und zeigt, dass die PEA für Patienten der WHO-FC II eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei äußerst niedrigem Mortalitätsrisiko herbeiführt. Hier zeigten sich Mortalitätsraten zwischen 3,7 und 9,8 % [42][43][31][29][49]. Dabei handelte es sich in der Vergleichsliteratur immer um Patientenkollektive gemischter Funktionsklassen und einem hohen Anteil der höheren Klassen III und IV. In der Studie von Lankeit et al. [31] betrug die Gesamtmortalität bei einer mittleren Beobachtungszeit von 233 Tagen 5,7 %. 78,5 % der hier untersuchten CTEPH-Patienten gehörten präoperativ den Funktionsklassen III und IV an. Die niedrige Mortalität im Rahmen unserer Studie mag vor allem der Tatsache geschuldet sein, dass es sich bei dem vorliegenden Patientenkollektiv um Patienten in einer niedrigen Funktionsklasse handelte. Die Erkrankung und die damit einhergehenden pathologischen Veränderungen waren zum Operationszeitpunkt weniger fortgeschritten, das peri- und postoperative Mortalitätsrisiko daher geringer als in höheren Funktionsklassen. Bereits Dartevelle et al. [7] beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Mortalitätsrate und dem PVR. Bei einem  $PVR < 900 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  lag die Sterblichkeit bei 4% und stieg auf 20% bei einem  $PVR > 1200 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ .

Nierlich et al. [43] beschreiben in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der präoperativen Funktionsklasse IV, einem präoperativen PVR  $> 800 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  und einem CI  $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$  und der perioperativen Mortalität. In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten der WHO Funktionsklasse II mit einem mittleren präoperativen PVR von  $487 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \pm 47$  und einem CI von  $2,6 \text{ l/min/m}^2 \pm 0,11$  eingeschlossen. Zusätzlich handelte es sich um jüngere Patienten (mittleres Alter 49,5 Jahre), bei denen neben dem Alter als eigenständiger Risikofaktor der postoperativen Mortalität [43] zusätzlich weniger Komorbiditäten als weitere Risikofaktoren vorgelegen haben könnten. Das mittlere Alter vergleichbarer Patientenkollektive lag zwischen 53,5 und 62 Jahren [43][31][29][49].

Weniger eindeutig weicht die intra- und postoperative Komplikationsrate von vergleichbaren Studien ab. 34,3 % der untersuchten Patienten wiesen intra- und oder postoperative Komplikationen auf. Die Hauptkomplikation stellte die supraventrikuläre Herzrhythmusstörung in Form einer Tachyarrhythmia absoluta dar. Bei Korsholm et al. wiesen 42 % aller Patienten perioperative Komplikationen auf [29]. Lankeit et al. [31] zeigten eine Komplikationsrate von 36,3 %. Dabei stellte die Operationsdauer den einzigen unabhängigen Vorhersagewert von intra- und postoperativen Komplikationen dar. Ein weiterer Prädiktor für das Auftreten intraoperativer Komplikationen stellt ein präoperatives Alter von  $\geq 75$  Jahren dar. So besteht bei jüngeren Patienten neben einer geringeren Mortalität auch ein geringeres Gesamtkomplikationsrisiko.

## **4.4 Methodenkritik**

### **4.4.1 Patientenauswahl**

Die Studienpopulation setzte sich aus 38 Patienten zusammen, die in den Jahren 2009 bis einschließlich 2013 in der thoraxchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim operiert wurden und präoperativ der WHO-Funktionsklasse II angehörten. Dementsprechend zeigten diese Patienten im Vergleich zu Patienten in höheren Funktionsklassen durchschnittlich nur moderat erhöhte pulmonale Druck- und Widerstandswerte (mPAP = 36 mmHg, PVR =  $487 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ). Bislang durchgeführte Studien schlossen überwiegend mehrere verschiedene Funktionsklassen ein. In der Studie von Urushibara et al. [70] lagen die Ausgangswerte der pulmonalen Drücke der operativ behandelten CTEPH-Patienten in wesentlich höheren Bereichen.

Der mPAP zeigte im Mittel Werte von 47 mmHg. Von diesen 65 Patienten wurden 19 % als WHO-FC II klassifiziert, der überwiegende Anteil (75 %) als WHO-FC III und 6 % als WHO-FC IV. Sato et al. [61] führten bei 60 CTEPH-Patienten, die präoperativ den WHO-Funktionsklassen II-IV angehörten, 12 davon WHO-FC II, ein 1-Jahres Follow-up nach PEA durch. Die durchschnittlichen präoperativen Ausgangswerte lagen für den mPAP bei 49 mmHg, für den PVR bei  $998 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Die 469 CTEPH-Patienten einer nationalen britischen Studie gehörten den WHO-Funktionsklassen II-IV an. 321 Patienten, 12 % davon FC II, wurden als operabel eingestuft und wiesen präoperativ einen mPAP von 48 mmHg auf [6].

An unserer Studie nahmen 17 Frauen (44,74 %) und 21 Männer (55,26 %) teil. Konträre Geschlechterverteilungen zeigten sich bei vergleichbaren Studien mit CTEPH-Patienten aller Funktionsklassen I-IV [70][61][22][48]. Die internationale Studie von Mayer et al. [35] zeigte hingegen eine analoge Verteilung mit 54,1 % männlichen und 45,9 % weiblichen Probanden. Eine Erklärung hierfür könnten die deutlich differierenden Größen der Studienkollektive sein. Prinzipiell sind Männer wie Frauen in Europa gleichhäufig von der CTEPH betroffen [46], sodass das geringfügige Ungleichgewicht am ehesten der kleinen Studienpopulation geschuldet ist.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag mit 50 Jahren (23 – 76) leicht unter den Durchschnittswerten vergleichbarer Studien [43][35][42][22][61]. Das Patientenkollektiv in der Studie von Nierlich et al. wies im Mittel ein Alter von 53,5 Jahren zum Zeitpunkt der Operation auf [43], während die operativ behandelte Patientengruppe von Newnham et al. im Mittel 65 Jahre aufwies [70].

Dies mag an der Zugehörigkeit zu unterschiedlichen und vornehmlich höheren WHO-Funktionsklassen der dort untersuchten Patientenkollektive liegen. Weiterhin könnte die Diagnose der CTEPH bei jüngeren, aktiveren Menschen durch das schnellere Auffallen der eingeschränkten Belastungsfähigkeit frühzeitiger und damit in niedrigerer Funktionsklasse gestellt werden.

Der Häufigkeitsgipfel der Diagnosestellung der CTEPH liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, das mediane Erkrankungsalter bei 63 Jahren, sodass der überwiegende Anteil der aufgeführten Studien deutlich unter dem Altersdurchschnitt lagen [47]. Dies mag an der Verbesserung der diagnostischen Verfahren liegen, die zu einer frühzeitigeren Diagnosestellung führen.

#### **4.4.2 Auswahl des Messinstrumentes**

Die spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität ist kein direkt messbarer Parameter, sondern muss beispielsweise mithilfe eines Fragebogens evaluiert werden [51]. Um die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität des vorliegenden Patientenkollektivs zu untersuchen, wurde der Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review Fragebogen, kurz CAMPHOR verwendet. Mit dem CAMPHOR-Fragebogen steht für die PH ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Verfügung, das sowohl valide als auch reliabel ist und eine hohe Sensibilität gegenüber Änderungen der Lebensqualität aufzeigt [40][4][38]. Eine weitere Alternative stellt der ebenfalls krankheitsspezifische Living with Pulmonary Hypertension Fragebogen dar, der sich aus dem Minnesota Living with Heart Failure Fragebogen ableitet und daher kein eigens für die PH entwickeltes Instrument darstellt [16]. Generische, nicht krankheitsspezifische Fragebögen bieten zwar den Vorteil, dass sie die Einschränkungen der Lebensqualität bei unterschiedlichen Erkrankungen vergleichbar machen, jedoch erfassen sie nicht die besonderen Belastungen, die mit einer speziellen Erkrankung einhergehen und für den Patienten wesentlich sind [39][8]. In der Studie von Twiss et al. [69] konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in jedem der Teil- oder Gesamt-Scores des CAMPHOR-Fragebogen die tatsächlichen Veränderungen des klinischen Zustands und der Lebensqualität des Patienten widerspiegeln können.

#### **4.4.3 Bearbeitung der Fragebögen**

Zum überwiegenden Teil fand die Bearbeitung der Fragebögen retrospektiv sowohl für den präoperativen als auch für den 1-Jahr-postoperativen Zeitraum statt. Lediglich drei Patienten (8 %) bearbeiteten die präoperativen Fragebögen vor ihren Operationsterminen. Bei den restlichen 35 Patienten (92 %) erfolgte die Bearbeitung der präoperativen Fragebögen retrospektiv, im Durchschnitt 29 Monate (7 - 70) nach der Operation. 16 Patienten (42 %) füllten die postoperativen Fragebögen im Zeitraum von 12 – 23 Monaten nach erfolgter PEA aus. Neun Patienten (24 %) bearbeiteten den 1-Jahr-postoperativen Fragebogen zwischen 24 - 35 Monate nach der Operation. Bei elf Patienten (29 %) erfolgte die Bearbeitung der postoperativen Fragebögen 36 – 47 Monate postoperativ. Zwei Patienten (6 %) bearbeiteten den Fragebogen nach über 48 Monaten nach erfolgter PEA. Im Durchschnitt erfolgte die Bearbeitung der postoperativen CAMPHOR-Fragebögen 17 Monate (0 – 58) nach Ablauf des 12-monatigen postoperativen Follow-ups. Die retrospektive Bearbeitung birgt die Gefahr

einer Fehleinschätzung der CAMPHOR-Fragebogen Scores. Dass sich der Patient noch genau an den präoperativen Zustand bzw. den Zustand ein Jahr postoperativ erinnert und nicht mit dem aktuellen Befinden in Verbindung bringt, ist nicht garantiert. Dennoch kann man davon ausgehen, dass Patienten sich gut an ihren Krankheitszustand vor der Operation erinnern können. Weiterhin muss man betonen, dass für die Score-Erhebung einfache Sachverhalte abgefragt werden.

Das Wissen darüber, dass diese Studie durch dieselbe Institution durchgeführt wurde, an der die Patienten operiert wurden und die Fragebögen ebenfalls dort ausgewertet wurden, könnte zu einer Befangenheit der Patienten geführt haben. Trotz der Bemühungen durch die Formulierung der zugesendeten Anschreiben eine neutrale Beziehung zu den Patienten herzustellen, könnten diese aufgrund der persönlichen Bindung den behandelnden Ärzten gegenüber vor allem bei der Bearbeitung der postoperativen Fragebögen einen Bias aufweisen. Eine weitere potenzielle Fehlerquelle stellt die Tatsache dar, dass die Patienten die Fragebögen überwiegend erstmalig und selbstständig zu Hause ausgefüllt haben. Der Fragebogen ist jedoch bezüglich seiner Reliabilität entsprechend evaluiert, weshalb von einer adäquaten Beurteilbarkeit auszugehen ist.

#### **4.4.4 Erhebung der Untersuchungsparameter**

Die prä- und postoperativen Untersuchungen fanden sowohl vor als auch nach der PEA in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim oder an den jeweiligen vor- und nachbehandelnden Kliniken und Praxen statt. Dabei differierten sowohl die einzelnen Untersuchungszeitpunkte (9 – 24 postoperativ, präoperativ nicht bekannt) als auch Modell und Hersteller der Messinstrumente sowie die Personen, die die Untersuchungen durchführten. Eine gewisse interpersonelle und interinstitutionelle Varianz ist somit prinzipiell denkbar, wurde aufgrund der standardisierten Untersuchungsmethoden jedoch nicht gesondert berücksichtigt. Weiterhin wurden nicht alle Untersuchungen eines Patienten, die in diese Studie einfließen, an nur einem Termin durchgeführt oder wurden im Verlauf wiederholt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die jeweils letzte präoperative und die dem ersten vollendeten postoperativen Jahr am nächsten liegende Untersuchung ausgewertet. Die extern erhobenen Untersuchungsergebnisse wurden der thoraxchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik auf postalischem Weg mitgeteilt. Es wurde nur auf die zum Zeitpunkt der Studie bereits vorliegenden Ergebnisse zurückgegriffen. Somit lagen uns nicht von allen Patienten die vollständigen



funktionellen und hämodynamischen Parameter zur Auswertung vor (Tab. 4). Die postoperativen Stichprobenumfänge der Untersuchungsparameter waren deshalb teilweise kleiner als die präoperativen Stichprobenumfänge.

## 5. Zusammenfassung

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) stellt eine Form der präkapillären pulmonalen Hypertonien dar, die mit einer Erhöhung der Druck- und Widerstandswerte im Lungenkreislauf einhergeht. Krankheitsbegleitende Symptome wie Dyspnoe und Müdigkeit sind unspezifisch, wirken sich aber zusammen mit der psychischen Belastung maßgeblich auf die Lebensqualität der Patienten aus. Die derzeit einzige potenziell kurative Therapie dieser seltenen, chronisch progredienten Erkrankung stellt die pulmonale Endarteriektomie (PEA) dar.

Ziel der durchgeführten Studie war es sowohl den subjektiven als auch den objektiven Therapieerfolg einer PEA in einer niedrigen WHO-Funktionsklasse darzustellen und eventuelle Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und den funktionellen sowie hämodynamischen Parametern aufzuzeigen. Hierfür wurde die Lebensqualität von 38 CTEPH-Patienten der WHO-Funktionsklasse II, prä- und postoperativ, anhand des Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR)-Fragebogens ermittelt. Zusätzlich wurden relevante Funktionsparameter erfasst, ihre prä- und postoperativen Differenzen ermittelt und den entsprechenden Daten der Fragebögen gegenübergestellt. Mittels Korrelationsanalysen wurde auf etwaige Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und den Untersuchungsparametern geprüft.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass sich die krankheitsbezogene Lebensqualität von CTEPH-Patienten der WHO-Funktionsklasse II bei einer Mortalität von 0 % hochsignifikant durch eine PEA verbessern lässt. Dies spiegelt sich in allen Teil-Scores und im Gesamt-Score des CAMPHOR-Bogens wider. Des Weiteren konnte der Therapieerfolg der PEA auch durch die Erfassung von objektiven Untersuchungsparametern bestätigt werden. Trotz annähernd entsprechender Komplikationsraten im Vergleich zu höheren WHO-Funktionsklassen hatten perioperative Komplikationen in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten letale Folgen. Ein operatives Vorgehen kann daher schon in niedrigen WHO-Funktionsklassen angeboten beziehungsweise sogar empfohlen werden.

Von weiterem Interesse wären der Vergleich der Therapieauswirkung zwischen den verschiedenen WHO-Funktionsklassen und die jeweilige Langzeitentwicklung. Hierzu sind weitere prospektive multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

## 6. Conclusion

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) constitutes a form of precapillary pulmonary hypertension that is accompanied by increased pressure and resistance in the pulmonary arteries. Symptoms associated with this illness such as exertional dyspnea and fatigue are unspecific, yet paired with the psychological strain they strongly affect the patients' quality of life. The only known potential curative treatment of this chronic progressive disease is pulmonary endarterectomy (PEA).

The aim of this study was to depict the subjective and objective therapeutic results of PEA in lower WHO functional classes as well as identifying possible correlations between the quality of life and functional along with hemodynamic parameters. To this end, the pre- and postoperative quality of life of 38 CTEPH patients who belonged to the WHO functional class II were assessed using the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) survey. Additionally, relevant functional parameters were collected, the pre- and postoperative difference determined and compared to the respective CAMPHOR data. Through correlation analyses the relation between the quality of life and the examined parameters was evaluated.

Overall we could show that the disease-related quality of life in CTEPH patients of the WHO functional class II can be highly significantly improved through PEA with a mortality of 0%. This is apparent in all CAMPHOR sub scores as well as the total score. Furthermore, the success of the operative treatment could be verified by the quantification of the objective functional parameters. Although approximately corresponding overall complication rates, when compared to intervention in higher WHO functional classes, PEA in class II had no lethal perioperative consequences. Hence, operative treatment can be offered or even recommended even in lower WHO functional classes.

The comparison of treatment efficacy and effects between the different WHO functional classes and the respective long-term outcome are of further interest. To adequately assess these, further prospective multicentre studies with larger patient collectives are needed.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

6MWD	walking distance/6-Minuten Gehstrecke
BMI	Body-Mass Index
BGA	Blutgasanalyse
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review
CI	Cardiac Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomograph
CTED	chronic thromboembolic disease
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ESC/ERS	European Society of Cardiology/European Respiratory Society
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen
FC	Funktionsklasse
FEV1	Einsekundenkapazität
HZV	Herzzeitvolumen
KTZ	Kerckhoff Thorax-Zentrum
LV	Linksventrikuläres
MLHF	Minnesota Living with Heart Failure Fragebogen
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
NYHA	New York Heart Association
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Partialdruck
PA	Pulmonalarterie
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PAWP	pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PH	pulmonale Hypertonie
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
POY1	1 Jahr postoperativ

PVR	pulmonal-vaskulärer Widerstand
RCA	rechte Koronararterie
RHK	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RV	Rechtsventrikuläres
SEM	Standardfehler
SF-36	Medical Outcome Short-Form Gesundheitsfragebogen
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
USCD	University of California and San Diego
VC	Vitalkapazität
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Präparate nach dem Herausschälen der Endarteriektomiezyylinder aus beiden Pulmonalarterien .....	6
Abbildung 2. CAMPHOR-Fragebogen Gesamt- und Teil-Scores präoperativ und im 1-Jahres-Verlauf .....	19
Abbildung 3. 1-Jahres-Verlauf der CAMPHOR-Fragebogen Gesamt- und Teil-Scores aller CTEPH-Patienten .....	19
Abbildung 4. Lungenfunktionsdiagnostische Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich .....	21
Abbildung 5. Rechtsherzkatheter-Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich .....	22
Abbildung 6. Spiroergometrische Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich .....	23
Abbildung 7. 6-Minuten Gehstest Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich .....	23
Abbildung 8. Blutgasanalyse-Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich .....	24
Abbildung 9. Korrelation vom präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score und präoperativen Untersuchungsparametern. ....	27
Abbildung 10. Korrelation vom präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score und präoperativen Untersuchungsparametern .....	28
Abbildung 11. Korrelation vom präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score und präoperativen Untersuchungsparametern .....	29
Abbildung 12. Korrelation von präoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score und präoperativen Untersuchungsparametern .....	30
Abbildung 13. Korrelation vom postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Gesamt-Score und postoperativen Untersuchungsparametern .....	33
Abbildung 14. Korrelation vom postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Symptom-Score und postoperativen Untersuchungsparametern .....	34
Abbildung 15. Korrelation vom postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Aktivitäten-Score und postoperativen Untersuchungsparametern .....	35
Abbildung 16. Korrelation vom postoperativen CAMPHOR-Fragebogen Lebensqualität-Score und postoperativen Untersuchungsparametern .....	36

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Anthropometrische Daten der CTEPH-Patienten präoperativ und 1 Jahr postoperativ .....	16
Tabelle 2. Intra- und postoperative Komplikationen einer PEA .....	17
Tabelle 3. CAMPHOR-Fragebogen Gesamt- und Teil-Scores der CTEPH-Patienten präoperativ und 1 Jahr postoperativ .....	18
Tabelle 4. Untersuchungsparameter der CTEPH-Patienten präoperativ und 1 Jahr postoperativ .....	20
Tabelle 5. Korrelationskoeffizienten von präoperativen Untersuchungsparametern mit dem präoperativen CAMPHOR Gesamt-Score, Symptom-Score, Aktivitäten-Score und Lebensqualität-Score .....	26
Tabelle 6. Korrelationskoeffizienten von postoperativen Untersuchungsparametern mit dem postoperativen CAMPHOR Gesamt-Score, Symptom-Score, Aktivitäten-Score und Lebensqualität-Score .....	32

## 10. Literaturverzeichnis

1. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, Kapelanski DP, Watt CN, and Moser KM: Long-Term Outcome after Pulmonary Thromboendarterectomy, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 160. pp. 523–528, 1999.
2. Arena R, Lavie CJ, Milani R V., Myers J, and Guazzi M: Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 29. pp. 159–173, 2010.
3. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, Ulrich S, Maggiorini M, Jenni R, and Fischler M: Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance, *European Respiratory Journal*, vol. 28. pp. 808–815, 2006.
4. Cima K, Twiss J, Speich R, McKenna SP, Grünig E, Kähler CM, Ehlken N, Treder U, Crawford SR, Huber LC, and Ulrich S: The German adaptation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR), *Health and Quality of Life Outcomes*, vol. 10:110. 2012.
5. Coffin D, Duval K, Martel S, Granton J, Lefebvre MC, Meads DM, Twiss J, and McKenna SP: Adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) into French Canadian and English-Canadian, *Canadian Respiratory Journal*, vol. 15. pp. 77–83, 2008.
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong IJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, and Pepke-zaba J: Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 177. pp. 1122–1127, 2006.
7. Dinh-xuan EAT, Humbert M, Naeije R, Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, Perrot M De, and Cerrina J: PULMONARY HYPERTENSION " Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, no. 7. pp. 637–648, 2004.
8. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, and Ghofrani A: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Heart Journal*. pp. 1–13, 2015.
9. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, and Mayer E: An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA , Europe and Japan, no. 143. 2017.
10. Ganderton L, Jenkins S, McKenna SP, Gain K, Fowler R, Twiss J, and Gabbay E: Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for the Australian and New Zealand population, *Respirology*, vol. 16. pp. 1235–1240, 2011.



11. Genta PR, Jatene FB, and Terra-Filho M: Quality of life before and after pulmonary thromboendarterectomy: Preliminary results, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 31. pp. 48–51, 2005.
12. Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads DM, and McKenna SP: United States Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 27. pp. 124–130, 2008.
13. Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Gorenflo M, Holt S, Kovacs G, Ley S, Meyer JF, Pabst S, Riemekasten G, Saur J, Schwaiblmair M, Seck C, Sinn L, Soricther S, Winkler J, and Leuchte HH: Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC / ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011, *International Journal of Cardiology*, vol. 154. pp. S3–S12, 2011.
14. Guth S, Kramm T, Wiedenroth C, and Mayer E: Pulmonale Endarteriektomie bei chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, vol. 28. pp. 178–184, 2014.
15. Haber P: Lungenfunktion und Spiroergometrie, , 3. Auflage. Vienna: *Springer Vienna*, 2013.
16. Halank M, Speich R, Petkova D, Saxer S, Müller-Mottet S, Hasler E, Kolditz M, Wilkens H, Ehlken N, Lichtblau M, Egenlauf B, Kähler C, Lüneburg N, Mertens D, Schulz U, Barner A, Grünig E, Puhan M, and Ulrich S: Lebensqualität bei pulmonal arterieller und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 139. pp. 126–135, 2014.
17. Halank M, Einsle F, Lehman S, Bremer H, Ewert R, Wilkens H, Meyer FJ, Grünig E, Seyfarth H-J, Kolditz M, Wieder G, Höffken G, and Köllner V: Exercise Capacity Affects Quality of Life in Patients with Pulmonary Hypertension, *Lung*, vol. 191. pp. 337–343, 2013.
18. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, and Welte T: Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, *European Respiratory Journal*, vol. 29. pp. 944–950, 2007.
19. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, and Badesch DB: Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62. pp. D42–D50, 2013.
20. Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, and Schranz D: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, *Der Kardiologe*, pp. 1–15, 2010.
21. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, and Rubin LJ: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation*, vol. 113. pp. 2011–2020, 2006.
22. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, and Nakajima N: Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*,

- vol. 144. pp. 321–326, 2010.
23. Iwase T, Nagaya N, Ando M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, Takaki H, Goto Y, Ohkita Y, Uematsu M, Nakanishi N MK: Acute and chronic effects of surgical thromboendarterectomy on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Heart*, vol. 86. pp. 188–192, 2001.
  24. Jenkins D: Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *European Respiratory Review*, vol. 24. pp. 263–271, 2015.
  25. Jenkins D, Madani M, Fadel E, Armini AMD, and Mayer E: Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, no. 143. 2017.
  26. Kamenskaya O, Klinkova A, Chernyavskiy A, and Lomivorotov V V: Long - term health - related quality of life after surgery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Quality of Life Research*. Springer International Publishing, 2020.
  27. Kapitan KS, Clausen JL, and Moser KM: Gas Exchange in Chronic Thromboembolism after Pulmonary Thromboendarterectomy\*, *CHEST*, vol. 98. pp. 14–19, 1990.
  28. Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, and Moser KM: Mechanisms of Hypoxemia in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *American Review of Respiratory Disease*, vol. 139. pp. 1149–1154, 1988.
  29. Korsholm K, Andersen A, Mellekjær S, and Viemose D: Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark, vol. 0. pp. 1–6, 2017.
  30. Lang IM and Madani M: Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation*, vol. 130. pp. 508–518, 2014.
  31. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, Kölmel S, Liebetrau C, Konstantinides S, Hamm CW, Mayer E, Wiedenroth CB, and Guth S: Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier Inc., pp. 1–9, 2017.
  32. Madani MM and Jamieson SW: Technical Advances of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 18. pp. 243–249, 2006.
  33. Madani MM and Jamieson SW: Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Advances in PH*, vol. 6. pp. 1–11, 2007.
  34. Mathai SC, Ghofrani H-A, Mayer E, Pepke-Zaba J, Nikkho S, and Simonneau G: Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *European Heart Journal*. pp. 1–12, 2016.
  35. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, and Dartevelle P:

- Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 141. The American Association for Thoracic Surgery, pp. 702–10, 2011.
36. Mayer E and Klepetko W: Techniques and Outcomes of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 3. pp. 589–593, 2006.
  37. McCabe C, Deboeck G, Harvey I, MacKenzie R, Gopalan D, Screatton N, and Pepke-Zaba J: Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism, *Thrombosis Research*, vol. 132. Elsevier Ltd, pp. 659–665, 2013.
  38. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, and Pepke-Zaba J: The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): A measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension., *Quality of Life Research*, vol. 15. pp. 103–115, 2006.
  39. McKenna SP: Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science, *BMC Medicine*, vol. 9:86. BioMed Central Ltd, 2011.
  40. Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, and Pepke-Zaba J: The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index, *European Respiratory Journal*, vol. 32. pp. 1513–1519, 2008.
  41. Menzel T, Wagner S, Kramm T, Mayer E, Braeuninger S, and Meyer J: Pathophysiology of Impaired Right and Left Ventricular Function in Chronic Embolic Pulmonary Hypertension \*: Changes After Pulmonary Thromboendarterectomy, *CHEST*, vol. 118. pp. 897–903, 2000.
  42. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, Ali S, Amaral-almeida L, Cannon E, Doughty N, Ng C, Ponnaberanam A, Sheares K, Speed N, Toshner M, Tsui S, Jenkins DP, and Pepke-zaba J: Early View Original article CAMPHOR score : patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 2020.
  43. Nierlich P, Hold A, and Ristl R: Outcome after surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension : dealing with different patient subsets . A single-centre experience, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. pp. 1–9, 2016.
  44. O’Connell C, Montani D, Savale L, Sitbon O, Parent F, Seferian A, Bulifon S, Fadel E, Mercier O, Mussot S, Fabre D, Darteville P, Humbert M, Simonneau G, and Jaïs X: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *La Presse Médicale*. pp. e1–e8, 2015.
  45. Olschewski H and Olschewski A: Pulmonale Hypertonie, , 2. *Uni.Med*, 2011.
  46. Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoepfer MM, and Cebotari S: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Deutsches Ärzteblatt International*, vol. 111. pp. 856–62, 2014.

47. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, Armini AMD, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, Perrot M De, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jaïs X, and Simonneau G: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Results From an International Prospective Registry, *Circulation*, vol. 124. pp. 1973–1981, 2011.
48. de Perrot M, McRae K, Shargall Y, Pletsch L, Tan K, Slinger P, Ma M, Paul N, Moric J, Thenganatt J, Mak S, and Granton JT: Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : The Toronto Experience, *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 27. pp. 692–697, 2011.
49. de Perrot M, Thenganatt J, McRae K, Moric J, Mercier O, Pierre A, Mak S, and Granton J: Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 34. pp. 369–375, 2015.
50. van der Plas MN, Surie S, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, and Bresser P: Longitudinal Follow-Up of Six-Minute Walk Distance After Pulmonary Endarterectomy, *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 91. pp. 1094–1100, 2011.
51. Radoschewski M: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße, *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, vol. 43. pp. 165–189, 2000.
52. Rassouli F and Thurnheer R: Spiroergometrie – Indikation, Durchführung und Interpretation, *Swiss Medical Forum*, vol. 15. pp. 315–321, 2015.
53. Reesink HJ, van der Plas MN, Verhey NE, van Steenwijk RP, Kloek JJ, and Bresser P: Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension., *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 133. pp. 510–516, 2007.
54. Richter MJ, Sommer N, Gall H, Voswinckel R, Seeger W, Mayer E, Wiedenroth CB, Rieth A, Grimminger F, Guth S, and Ghofrani HA: Pulmonary Hemodynamic Response to Exercise in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy, *Respiration*, vol. 90. pp. 63–73, 2015.
55. Robertson HT: Dead space : the physiology of wasted ventilation, no. 8. pp. 1704–1716.
56. Roman A, Barbera JA, Castillo MJ, Munoz R, and Escribano P: Health-Related Quality of Life in a National Cohort of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Archivos des Bronconeumologia*, vol. 49. pp. 181–188, 2013.
57. Rosenkranz S: Cor pulmonale und pulmonale Hypertonie, *Herz*, vol. 39. pp. 58–65, 2014.
58. Rosenkranz S: Pulmonale Hypertonie : Update 2019 Untergliederung und Management der verschiedenen Modifizierte hämodynamische Definitionen der

- pulmonalen Klinische Klassifikation und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. pp. 408–413, 2019.
59. Rosenkranz S and Preston IR: Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension, *European Respiratory Review*, vol. 24. pp. 642–652, 2015.
  60. Sang SLW, Morin J, and Hirsch A: Operative and Functional Outcome After Pulmonary Endarterectomy for Advanced Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Journal of Cardiac Surgery*, vol. 31. pp. 3–8, 2016.
  61. Sato M, Ando M, Kaneko K, Higuchi Y, Kondo H, Akita K, Ishida M, and Takagi Y: Respiratory and Hemodynamic Changes in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 1 Year after Pulmonary Endarterectomy, *Annals of Vascular Diseases*, vol. 6. pp. 579–581, 2013.
  62. Selimovic N, Rundqvist B, Kjörk E, Viriden J, Twiss J, and McKenna SP: Adaptation and validation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review for Sweden, *Scandinavian Journal of Public Health*, vol. 40. pp. 777–783, 2012.
  63. Shi X, Guo J, Gong S, Sapkota R, Yang W, Liu H, Xiang W, Wang L, Sun X, and Liu J: Oxygen uptake is more efficient in idiopathic pulmonary arterial hypertension than in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Respirology*, vol. 21. pp. 149–156, 2016.
  64. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, Toshner M, Dunning JJ, Ng C, Tsui SS, and Sheares KK: Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease, *European Respiratory Journal*, vol. 44. pp. 1635–1645, 2014.
  65. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, Gallop R, Christie J, Hansen-Flaschen J, and Palevsky H: Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension, *Respiratory Research*, 2005. .
  66. Tanabe N, Okada O, Nakagawa Y, Masuda M, Kato K, Nakajima N, and Kuriyama T: The efficacy of pulmonary thromboendarterectomy on long-term gas exchange, *European Respiratory Journal*, vol. 10. pp. 2066–2072, 1997.
  67. Thakrar M, Hall A, Crackett R, Day M, Mac Gowan G, Lordan JL, Fisher AJ, Treacey C, Pepke-Zaba J, and Corris PA: Functional and Quality of Life Improvements in Treated Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 32. p. S304, 2013.
  68. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, and AL-Nahhas A: Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension, *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 48. pp. 680–684, 2007.
  69. Twiss J, McKenna S, Ganderton L, Jenkins S, Ben-L'amri M, Gain K, Fowler R, and Gabbay E: Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension, *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 13:45. BMC

Pulmonary Medicine, 2013.

70. Urushibara T, Tanabe N, Suda R, Kato F, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Kasahara Y, and Tatsumi K: Effects of Surgical and Medical Treatment on Quality of Life for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation Journal*, vol. 79. pp. 2696–2702, 2015.
71. Villaquirán C, Moreno S, Dueñas R, and Acuña P: Cross-cultural adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review for use in patients with pulmonary hypertension in Colombia, vol. 45, no. 6. pp. 1–7, 2019.
72. Wapenaar M, Twiss J, Wagenaar M, Seijkens P, van den Toorn L, Stepanous J, Heaney A, van den Bosch A, and Boomars KA: Adaptation and validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for the Netherlands, *Netherlands Heart Journal*, vol. 24. pp. 417–424, 2016.
73. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, Sakao S, Uruma T, Shimizu H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nakajima N, and Kuriyama T: Survival and Quality of Life for Patients With Peripheral Type Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation Journal*, vol. 72. pp. 958–965, 2008.
74. Zavorsky GS, Cao J, Mayo NE, Gabbay R, and Murias JM: Arterial versus capillary blood gases: A meta-analysis, *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 155. pp. 268–279, 2007.
75. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, Shin J, Archer-Chicko C, Patel R, Palevsky HI, and Taichman DB: Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension, *Respiratory Medicine*, vol. 102. pp. 1431–1438, 2008.
76. Zoia MC, D’Armini AM, Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, Klersy C, Piovela F, Vigano M, and Cerveri I: Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status, *Thorax*, vol. 57. pp. 608–612, 2002.

## **11. Danksagung**

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani für seine Bereitschaft und Unterstützung bei der Betreuung der Arbeit. Besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer, Priv.-Doz. Dr. Stefan Guth, aussprechen, der mich während der gesamten Durchführung dieser Arbeit unterstützt und begleitet hat. Weiterer Dank gilt Dr. Thorsten Kramm für die Einarbeitung in die klinischen Programme sowie die Datenerhebung.

Von Herzen danke ich meiner Familie und meinem Ehemann Markus Prause für die anhaltende Unterstützung und Motivation.

Mein aufrichtiger Dank sowie meine Anerkennung gilt allen Patienten, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben.

## 12. Anhang

### 12.1 Patientenanschreiben

Sehr geehrte Frau/geehrter Herr \_\_\_\_\_,

wie telefonisch bereits besprochen möchte ich Ihnen hiermit alle nötigen Unterlagen zu der Studie

**“Messung der Lebensqualität von CTEPH-Patienten der WHO-FC II  
vor und nach einer pulmonalen Endarteriektomie  
anhand des CAMPHOR-Fragebogens”**

zukommen lassen.

Bitte lesen Sie sich den Aufklärungsbogen aufmerksam durch und Entscheiden Sie in Ruhe über Ihre Teilnahme.

Sollten Sie sich entschließen, an der Studie teilzunehmen unterzeichnen Sie bitte die Einverständniserklärung an entsprechender Stelle.

Füllen Sie bitte beide Fragebögen in nachfolgend beschriebener Weise vollständig aus.

Den ersten Fragebogen bearbeiten Sie bitte in Hinblick auf den Zeitraum direkt vor der PEA-Operation.

Den zweiten Fragebogen bearbeiten Sie bitte in Hinblick zum Zeitpunkt ein Jahr nach der Operation.

Sollte die Operation schon längere Zeit zurückliegen, versuchen Sie sich bitte an die beschriebenen Zeitpunkte zu erinnern.

Wenn Sie alle Unterlagen bearbeitet haben, nutzen Sie bitte den beigelegten Rückumschlag und senden die Fragebögen sowie die unterzeichnete Einverständniserklärung an uns zurück. Ein Exemplar des Aufklärungsbogens verbleibt bei Ihren Unterlagen.

Sollten Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, vermerken Sie dies bitte auf den Unterlagen und schicken Sie diese ebenfalls im beigelegten Rückumschlag zurück.

Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt Fragen aufkommen, zögern Sie nicht sich mit uns in Verbindung zu setzen.

Wir Bedanken uns für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen



## 12.2 Patientenaufklärung

### Aufklärung zur Messung der Lebensqualität an Hand des CAMPHOR-Fragebogen

---

**Prüfstelle:**

**Kerckhoff-Klinik**

Thoraxzentrum

Benekestrasse 2-8

61231 Bad Nauheim

Telefon: 06032-9962479

**Prüfärzte:** Dr. M. Richter, Dr. Stefan Guth, Prof. Dr. E. Mayer, Prof. Dr. H. A. Ghofrani, Dr. C. Wiedenroth, Dr. M. Zataar, M. Mohammad, G. Kretschmann, N. Thaqi

#### **Titel der Studie**

#### **Messung der Lebensqualität von CTEPH-Patienten der WHO-FC II vor und nach einer pulmonalen Endarteriektomie anhand des CAMPHOR-Fragebogens**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 50 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert aus eigenen Mitteln des Thoraxzentrums der Kerckhoff-Klinik, den Verantwortlichen für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits über die geplante Studie telefonisch aufgeklärt. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Bei Fragen können Sie sich jederzeit telefonisch mit einem der Prüfärzte in Verbindung setzen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

#### **1. Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) zeichnet sich durch chronisch vernarbte Engstellen und Verschlüsse der Lungenschlagadern aus. Die Folgen sind vorrangig eine Rechtsherzbelastung und Lungenhochdruck, je nach Stadium verbunden mit Luftnot bereits in Ruhe oder bei körperlicher Belastung. Demnach führt die Erkrankung, je nach Schweregrad, zu unterschiedlich starken Einschränkungen in der Lebensqualität von CTEPH-Patienten. Zur Einschätzung der Lebensqualität wird ein international anerkannter Fragebogen, der Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) Fragebogen, verwendet. Dieser speziell für pulmonale Hypertonie (PH)-Patienten entwickelte Fragebogen erlaubt eine krankheitsspezifische Abschätzung zum einen der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Symptome und Aktivitäten) und zum anderen der Lebensqualität von Patienten mit der Diagnose PH. Zur Erfassung dieser Parameter werden vom Patienten insgesamt 65 Fragen bearbeitet, anhand derer ein Gesamtscore ermittelt wird. Die Höhe dieses Scores gibt Aufschluss über den Zustand des Patienten.

Das Ausmaß der Einschränkung der Lebensqualität sowie deren Verbesserung nach einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) ist für CTEPH-Patienten, die der WHO-Funktionsklasse II angehören, bislang noch völlig unklar.

Das Ziel ist es mit Hilfe des Fragebogens die subjektive Lebensqualität vor und nach einer PEA zu erfassen und somit den Therapieerfolg zu dokumentieren.

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

## **2. Werde ich auf jeden Fall mit der neuen Behandlungsmethode behandelt?**

Jeder Patient, wird bei dieser Studie zwei Fragebögen zu seinem gesundheitlichen Zustand ausfüllen. Die Ergebnisse der oben genannten Untersuchungen (Echokardiographie, Rechtsherz-Katheter, Spiroergometrie und Lungenfunktion) gehen nur soweit bereits vorliegend in die Studie ein. Die Patienten werden im Rahmen dieser Studie keinen weiteren Untersuchungen unterzogen. Die Testung von Medikamenten oder neuen Behandlungsmethoden erfolgen im Rahmen dieser Studie nicht.

## **3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Der CAMPHOR-Fragebogen wird zweimalig, einmal vor und einmal ein Jahr nach einer Pulmonalis-Endarteriektomie-Operation vom Patienten beantwortet. Sollte diese Operation bereits erfolgt sein, beantwortet der Patient die Fragen rückblickend.

Der Patient erhält alle benötigten Dokumente (Aufklärungsbogen, Fragebogen) auf postalischem Weg und sendet diese nach Bearbeitung an die Kerckhoff-Klinik zurück. Abhängig vom Operationszeitpunkt erhält der Patient entweder gleichzeitig zwei Ausführungen des Fragebogens oder jeweils ein Exemplar des Fragebogens zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten.

## **4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?**

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von CTEPH Patienten zukünftig zu verbessern.

**5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Es sind keine durch die Studie bedingten Risiken vorhanden.

**6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?**

Dieser Punkt entfällt

**7. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?**

An dieser Klinischen Studie darf grundsätzlich jeder Patient/jede Patientin teilnehmen, die vor der Operation der WHO-Funktionsklasse II angehören und die einer PEA-Operation zugeführt werden.

**8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

**9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?**

Dieser Punkt entfällt.

**10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?**

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert.

### **11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

### **12. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

### **13. Was geschieht mit meinen Messwerten?**

Die bearbeiteten Fragebögen sowie die Ergebnisse der oben genannten Untersuchungen (Echokardiographie, Rechtsherz-Katheter, Spiroergometrie und Lungenfunktion) werden nach Abschluss der Studie in folgender Weise aufbewahrt: Elektronisch gespeichert auf dem gesicherten Speicher der Klinik sowie ausgedruckt in der Patientenakte. Pseudonymisiert werden die Daten in einer eigenen Datenbank des Thoraxzentrums gesammelt und schließlich ausgewertet.

### **14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

Dr. Stefan Guth, Dr. Thorsten Kramm, Dr. Christoph Wiedenroth und Prof. Dr. Eckhard Mayer

Abteilung Thoraxchirurgie

**Prüfstelle:**  
**Kerckhoff-Klinik**  
Thoraxzentrum  
Benekestrasse 2-8  
61231 Bad Nauheim  
Telefon: 06032-996-2479

**Prüfärzte:** Dr. M. Richter, Dr. Stefan Guth, Prof. Dr. E. Mayer, Prof. Dr. H. A. Ghofrani, Dr. C. Wiedenroth, Dr. M. Zataar, M. Mohammad, G. Kretschmann, N. Thaqi

**Titel der Studie**  
**Messung der Lebensqualität von CTEPH-Patienten der WHO-FC II vor und nach einer pulmonalen Endarteriektomie anhand des CAMPHOR-Fragebogens**

**Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am .....

Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen oder telefonischen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie 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 in der Kerckhoff-Klinik aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen (Dr. S. Guth) 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, bin ich berechtigt, alle damit in Zusammenhang stehenden Daten löschen zu lassen.
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.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....  
Name

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

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinischen Studie  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....  
Datum

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

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

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

.....  
Datum

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

### 12.3 CAMPHOR-Fragebogen

Nachfolgend ist der Aufbau des CAMPHOR-Fragebogens dargestellt. Aufgrund lizenzrechtlicher Bestimmungen können nur die unvollständigen Fragesatzanfänge aufgeführt werden.

Cima K, Twiss J, Speich R, McKenna SP, Grünig E, Kähler CM, Ehlken N, Treder U, Crawford SR, Huber LC, and Ulrich S: The German adaptation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR), *Health and Quality of Life Outcomes*, vol. 10:110. 2012. [4]

**Datum:** .....

#### **Bitte sorgfältig durchlesen**

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

Bitte lesen Sie jede Äusserung sorgfältig durch:

Bitte kreuzen Sie 'Ja' an mit ,  
wenn die Äusserung auf Sie zutrifft,  
oder 'Nein' mit , wenn die Äusserung nicht auf Sie zutrifft.

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



# CAMPHOR

---

**Cambridge Fragebogen zur  
Lebensqualität bei Lungenhochdruck**

## Symptome

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

- |                        |                               |
|------------------------|-------------------------------|
| 1. Ich habe wenig ...  | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |
| 2. Ich muss mich ...   | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |
| 3. Ich fühle mich ...  | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4. Ich werde sehr ...  | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |
| 5. Ich bin ständig ... | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |
| 6. Ich fühle mich ...  | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |
| 7. Ich fühle mich ...  | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |
| 8. Ich möchte mich ... | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |
| 9. Mir geht die ...    | Ja <input type="checkbox"/>   |
|                        | Nein <input type="checkbox"/> |

10. Alles ist ...  
Ja   
Nein

11. Wenn ich aufstehe, ...  
Ja   
Nein

12. Wenn ich spreche, ...  
Ja   
Nein

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

13. Wenn ich gehe, ...  
Ja   
Nein

14. Wenn ich mich ...  
Ja   
Nein

15. Schon wenn ich ...  
Ja   
Nein

16. Beim Begehen einer ...  
Ja   
Nein

17. Sogar wenn ich ...  
Ja   
Nein

18. Beim Treppensteigen ...  
Ja   
Nein

19. Ich habe . . .  
Ja   
Nein

20. Ich bin sehr . . .  
Ja   
Nein

21. Ich fühle mich . . .  
Ja   
Nein

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

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

23. Ich fühle mich . . .  
Ja   
Nein

24. Mein Zustand ...  
Ja   
Nein

25. Ich habe oft . . .  
Ja   
Nein

## Aktivitäten

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

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

Bitte nur ein Kästchen ankreuzen

Kann ich selbstständig <b>ohne</b> Mühe machen	Kann ich selbstständig <b>mit</b> Mühe machen	Kann ich <b>nicht</b> selbstständig machen
--	---	--

- |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. ... schneiden         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Mich ganz ...         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Mich ...              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Mich in der ...       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Kurze, flache ...     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Längere, flache ...   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Eine leichte ...      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. ... steigen           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Mich ..., um ...      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Für kurze Zeit ...   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Für längere Zeit ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Schwere ...          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Schwere ...          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Leichte ...          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Schwere ...          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## Lebensqualität

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

- |                               |         |                          |
|-------------------------------|---------|--------------------------|
| 1. Ich muss sehr ...          | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
| 2. Ich kann nicht ...         | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
| 3. Ich habe meinen ...        | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
| 4. Ich habe keine Energie ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
| 5. Spazieren gehen ist ...    | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
| 6. Mein Zustand belastet ...  | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
| 7. Ich fühle mich ...         | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
| 8. Ich kann nichts ...        | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
| 9. Wenn ich alleine bin, ...  | Richtig | <input type="checkbox"/> |
|                               | Falsch  | <input type="checkbox"/> |

- |                                |         |                          |
|--------------------------------|---------|--------------------------|
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 10. Ich habe das Gefühl, . . . | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 11. Ich habe das Gefühl, . . . | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 12. Ich fühle mich . . .       | Falsch  | <input type="checkbox"/> |

Bitte denken Sie daran, jeweils nur eine Antwort anzukreuzen

- |                                |         |                          |
|--------------------------------|---------|--------------------------|
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 13. Manchmal ist . . .         | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 14. Ich habe das Gefühl, . . . | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 15. Reisen ist ein . . .       | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 16. Ich möchte nicht, . . .    | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 17. Ich habe das Gefühl, . . . | Falsch  | <input type="checkbox"/> |
|                                | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| 18. Ich befürchte, dass . . .  | Falsch  | <input type="checkbox"/> |

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

19. Ich fühle mich . . .  
Richtig   
Falsch

20. Wegen meines Zustandes . . .  
Richtig   
Falsch

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

22. Ich will mit . . .  
Richtig   
Falsch

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

24. Ich vermeide es, . . .  
Richtig   
Falsch

25. Ich kann mit . . .  
Richtig   
Falsch

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

**Danke, dass Sie sich die Zeit genommen haben, diesen Fragebogen auszufüllen.**



### 13. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt 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 und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift