

**Die Bedeutung des HbA1c-Levels
bei operabler chronisch thromboembolischer
pulmonaler Hypertonie**

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von

Sarah Degen, geb. Haase
aus Coesfeld

Gießen 2016

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Zentrums für Innere Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani

Gutachter: PD Dr. T. Karrasch

Tag der Disputation: 12.06.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1	Klassifikation.....	1
1.2	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.....	5
1.2.1	Definition und Diagnostik.....	5
1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	6
1.2.3	Klinik und Therapie.....	7
1.2.4	Biomarker bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie	10
1.3	Stoffwechselstörungen und Insulinresistenz: Komorbiditäten bei pulmonaler Hypertonie.....	12
1.3.1	Tierstudien.....	14
1.3.2	HbA1c – ein relevanter Biomarker bei pulmonal-arterieller Hypertonie	14
1.3.3	Mikroangiopathien	15
1.4	Zielsetzung	16
2	Material und Methoden	17
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	17
2.2	Definitionen	19
2.3	Messung des HbA1c	21
2.4	Baseline-Parameter.....	22
2.5	Statistische Analyse	22
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Baseline-Parameter.....	24
3.2	Follow-up-Daten bei der Verlaufskontrolle 1 Jahr postoperativ	27
3.3	Vergleich residuelle pulmonale Hypertonie versus keine residuelle pulmonale Hypertonie 1 Jahr postoperativ.....	29
3.4	Klinische Relevanz des HbA1c.....	32

3.4.1	Assoziation Baseline-HbA1c-Level mit hämodynamischen und funktionellen Parametern	36
3.4.2	HbA1c-Level und residuelle pulmonale Hypertonie	45
4	Diskussion.....	47
4.1	Baseline-Parameter und Follow-up-Daten bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle	47
4.2	Vergleich residuelle pulmonale Hypertonie versus keine residuelle pulmonale Hypertonie 1 Jahr postoperativ.....	52
4.3	Klinische Relevanz des HbA1c.....	54
4.3.1	Assoziation HbA1c-Level mit Baseline-Parametern	55
4.3.2	HbA1c-Level und residuelle pulmonale Hypertonie	58
4.4	Studienlimitationen.....	60
4.5	Ausblick und weiterführende Überlegungen.....	61
5	Zusammenfassung.....	63
6	Summary.....	65
7	Abkürzungsverzeichnis	67
8	Abbildungsverzeichnis	71
9	Tabellenverzeichnis	72
10	Literaturverzeichnis	73
11	Publikationsverzeichnis.....	82
12	Erklärung zur Dissertation.....	83
13	Danksagung.....	84

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Bei der pulmonalen Hypertonie (PH) handelt es sich um eine Erkrankung unterschiedlichster Genese, die durch eine progrediente Erhöhung des pulmonal-arteriellen Widerstandes und einen Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes gekennzeichnet ist. Ab einem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe – gemessen bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) – spricht man von einer PH, wobei Werte von 21-24 mmHg einen Graubereich darstellen, der engmaschige Beobachtung und regelmäßige Verlaufskontrollen erfordert [1; 2]. Die Erhöhung des Widerstandes im Lungenkreislauf führt zu einer zunehmenden Rechtsherzbelastung, die langfristig in ein Rechtsherzversagen münden kann. Während die PH zu Beginn häufig klinisch inapparent ist, zeigen sich im Verlauf unspezifische Symptome wie Belastungsdyspnoe, abnehmende Leistungsfähigkeit, Abgeschlagenheit, Angina pectoris, Ödeme, Hämoptysen und Synkopen [1; 3]. Die Therapieoptionen unterscheiden sich je nach klinischer Klassifikation der PH. Bei Patienten mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie (IPAH) sind insbesondere die medikamentöse Therapie mit verschiedenen Substanzklassen sowie begleitende allgemeine Maßnahmen wie körperliche Aktivität und Rehabilitationsmaßnahmen von Bedeutung. Bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) hingegen steht mit der pulmonalen Endarteriektomie (PEA) eine prinzipiell kurative chirurgische Therapieoption zur Verfügung [1; 4].

1.1.1 Klassifikation

Ursprünglich wurden bei der PH eine primäre idiopathische Form und eine sekundäre Form, die als Folge einer anderen Grunderkrankung auftritt, unterschieden [5; 6]. Seit dem 2. PH-Weltsymposium 1998 erfolgt eine Unterteilung der vielschichtigen PH in 5 Gruppen anhand von ähnlicher klinischer Präsentation, pathologischen Befunden, hämodynamischen Funktionsparametern und Therapiestrategien [1; 5]. Es werden die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) (Gruppe 1), die PH infolge Linksherzerkrankung (Gruppe 2), die PH infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (Gruppe 3), die CTEPH (Gruppe 4) sowie die PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen (Gruppe 5) voneinander abgegrenzt [1; 5]. Wenngleich die Klassifikation der PH fortlaufend aktualisiert wird, bleibt die grundsätzliche Unterteilung in die 5

Untergruppen bestehen und findet sich auch in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und European Respiratory Society (ERS) von 2015 wieder.

Tabelle 1: Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [1].

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathische PAH 1.2 Hereditäre PAH <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2-Mutationen 1.2.2 Andere Mutationen 1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht 1.4 Assoziiert mit: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Bindegewebserkrankungen 1.4.2 HIV-Infektion 1.4.3 Portaler Hypertension 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern 1.4.5 Schistosomiasis
1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
<ul style="list-style-type: none"> 1'.1 Idiopathisch 1'.2 Hereditär <ul style="list-style-type: none"> 1'.2.1 EIF2AK4-Mutation 1'.2.2 Andere Mutationen 1'.3 Durch Drogen, Toxine und Strahlung verursacht 1'.4 Assoziiert mit: <ul style="list-style-type: none"> 1'.4.1 Bindegewebserkrankungen 1'.4.2 HIV-Infektion
1'' Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung
<ul style="list-style-type: none"> 2.1 Systolische Dysfunktion 2.2 Diastolische Dysfunktion 2.3 Valvuläre Erkrankungen 2.4 Kongenitale/erworbene Einfluss- oder Ausflusstraktverengungen des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathien 2.5 Kongenitale/erworbene Pulmonalvenenstenose

<p>3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</p> <p>3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen</p> <p>3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen</p> <p>3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster</p> <p>3.4 Schlafbezogene Atemstörungen</p> <p>3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome</p> <p>3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe</p> <p>3.7 Lungenfehlbildungen</p>
<p>4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere pulmonal-arterielle Obstruktionen</p> <p>4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie</p> <p>4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen</p> <p> 4.2.1 Angiosarkom</p> <p> 4.2.2 Andere intravaskuläre Tumoren</p> <p> 4.2.3 Arteriitis</p> <p> 4.2.4 Angeborene Pulmonalarterienstenose</p> <p> 4.2.5 Parasiten (Hydatidose)</p>
<p>5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen</p> <p>5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie</p> <p>5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose</p> <p>5.3 Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen</p> <p>5.4 Andere: pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit/ohne Hämodialyse, segmentale pulmonale Hypertonie</p>

Abkürzungen: BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor type 2; EIF2AK4 = eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4; HIV= Humanes Immundefizienz-Virus

©: In Anlehnung an: Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal* 2016;37: p.73. www.escardio.org

Neben der hier beschriebenen klinischen existiert auch eine hämodynamische Klassifikation, die die PH anhand des pulmonal-arteriellen Verschlussdrucks (PAWP) in eine präkapilläre (PAWP \leq 15 mmHg) und eine postkapilläre (PAWP \geq 15 mmHg) Form unterteilt.

Während die klinischen Gruppen 1, 3 und 4 zur präkapillären PH zählen, ist die PH infolge Linksherzerkrankung (Gruppe 2) eine postkapilläre PH, die hauptsächlich durch passiven Blutrückstau vor dem linken Herzen hervorgerufen wird. Die PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen (Gruppe 5) kann sowohl präkapillär als auch postkapillär sein. Bei der postkapillären PH wird ferner anhand der Höhe des pulmonal-vaskulären Widerstandes (PVR) und/oder des diastolischen Druckgradienten (DPG) eine isolierte postkapilläre PH von einer post- und präkapillären PH abgegrenzt.

Tabelle 2: Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [1].

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppen
Präkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1: PAH 3: PH infolge Lungenerkrankungen 4: CTEPH 5: PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen
Postkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2: PH infolge Linksherzerkrankung 5: PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen
Isolierte postkapilläre PH	DPG $<$ 7 mmHg und/ oder PVR \leq 3 WU	
Kombinierte post- und präkapilläre PH	DPG \geq 7 mmHg und/ oder PVR $>$ 3 WU	

Abkürzungen: CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck; PH: pulmonale Hypertonie; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; WU: Wood Unit; DPG: diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP – mittlerer PAWP).

©: in Anlehnung an: Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal* 2016; 37: p.72. www.escardio.org

1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Bei der CTEPH handelt es sich um eine Form der PH, die auf dem Boden einzelner oder rezidivierender Lungenembolien entsteht [7]. Studien deuten auf eine kumulative Inzidenz einer symptomatischen CTEPH von 0,8-3,8% innerhalb der ersten 2 Jahre nach Lungenembolie hin, wobei Inzidenzen bis zu 9,1% beschrieben worden sind [8 - 10]. 3,8% entsprächen in Deutschland z. B. bei 71.223 erfassten Lungenembolien im Jahr 2007 einer Inzidenz von 2.706 Individuen [11]. Die in Deutschland dokumentierte Inzidenz von 1.500 CTEPH-Fällen/Jahr unterschätzt die tatsächliche Häufigkeit allerdings um etwa 50% [12]. Diese Tatsache ist unter anderem auf das Fehlen von Frühsymptomen und die damit einhergehende schwierige Diagnosestellung zurückzuführen [1]. Es besteht eine lange Latenzzeit vom erstmaligen Auftreten der Symptome bis zur Diagnosesicherung einer CTEPH, wobei die durchschnittliche Latenzzeit bei Patienten mit bekanntem Lungenembolie-Akutereignis in der Vorgeschichte kürzer ist als bei Patienten ohne gesicherte vorausgegangene Lungenembolie [13].

1.2.1 Definition und Diagnostik

Definitionsgemäß liegt eine CTEPH vor, wenn nach Antikoagulation für mindestens 3 Monate bei einem RHK ein mPAP von ≥ 25 mmHg und ein PAWP ≤ 15 mmHg gemessen werden und der bildgebende Nachweis einer stattgehabten Lungenembolie gelingt [10; 14]. Dieser Nachweis kann mithilfe eines größeren segmentalen Perfusionsdefekts in der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie (V/Q-Scan) oder pulmonaler Thromben/Obstruktionen in der Multidetektor-Computertomographie(CT)-Angiographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) erbracht werden [1]. Goldstandard für die Diagnosestellung sowie für die Abschätzung der Operabilität ist die Pulmonalis-Angiographie [14].

Die aktuellen Leitlinien empfehlen kein generelles Screening auf CTEPH nach stattgehabter Lungenembolie, da sich viele CTEPH-Fälle auch bei leerer Lungenembolie-Anamnese bzw. nach klinisch nicht offenkundiger Lungenembolie entwickeln [1]. Entsprechend dem diagnostischen Algorithmus wird bei Verdacht auf CTEPH zunächst eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Hierbei kann eine mögliche Rechtsherzbelastung durch rechtsventrikuläre Dilatation, Hypertrophie und Hypokinese, Vergrößerung des rechten Vorhofs und Trikuspidalinsuffizienz sichtbar gemacht und zudem eine initiale Abschätzung des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks (PASP) vorgenommen werden [1; 15].

Ergeben sich erhöhte PASP-Werte, erfolgt im Anschluss ein V/Q-Scan, der mit einer Sensitivität von 96-97% und einer Spezifität von 90-95% Methode der Wahl für den Ausschluss oder die Bestätigung einer CTEPH ist [1]. Zeigt der V/Q-Scan einen Mismatch von Perfusion und Ventilation, wird der Patient an ein CTEPH-Referenzzentrum überwiesen, in dem zur Diagnosesicherung, Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung und der Operabilität ein RHK sowie eine Pulmonalis-Angiographie veranlasst werden. High-resolution(HR)-CT und MRT können zusätzliche wertvolle diagnostische Hinweise liefern [16], jedoch darf anhand allein ihrer Ergebnisse eine CTEPH nicht ausgeschlossen [17] und kein Rückschluss auf die (In-) Operabilität eines Patienten gezogen werden [12]. Die Operabilität oder Inoperabilität des Patienten wird in einem interdisziplinären Team aus Thoraxchirurgen, Pneumologen und Radiologen auf der Grundlage von Komorbiditäten, hämodynamischen Parametern und der Pulmonalis-Angiographie des Patienten sowie der Expertise des PEA-Teams festgelegt [1; 18].

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie und Pathogenese der CTEPH ist seit Langem Gegenstand intensiver Forschung und konnte aufgrund ihrer Komplexität noch nicht abschließend geklärt werden. Das Auftreten von Lungenembolien wird als auslösendes Ereignis interpretiert, wobei aktuelle Studien belegen, dass sich entgegen früheren Lehrmeinungen eine CTEPH auch ausgehend von einer einzelnen akuten Lungenembolie entwickeln kann und nicht zwingend das Ergebnis rezidivierender Lungenembolien ist [8]. Es kommt insbesondere in den proximalen Abschnitten der Pulmonalarterien zu inadäquater Thrombolysen mit unzureichender Rekanalisierung des Gefäßabschnitts und fibrotischer Reorganisation des Thrombus [19; 20]. Zudem spielen komplexe vaskuläre Umbauvorgänge (Remodelling) der Pulmonalgefäße eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der CTEPH. Hierfür sprechen unter anderem eine geringe Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gefäßobstruktion und dem Grad der PH, eine Progression der CTEPH trotz fehlender rezidivierender Embolien oder pulmonal-arterieller In-situ-Thrombosen sowie histopathologische Nachweise von arteriopathischen Veränderungen sowohl in den betroffenen als auch in den nicht betroffenen Widerstandsgefäßen des Lungengefäßbettes [20]. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die CTEPH multifaktoriell bedingt ist und 2 wesentliche pathophysiologische Mechanismen an ihrer Entstehung beteiligt sind: durch thrombotisches Material hervorgerufene Umbauvorgänge der proximalen Pulmonalarterien, die zu einer mechanischen Verengung der Lungenstrombahn führen,

sowie eine sekundäre Arteriopathie der distalen, kleinen Pulmonalarterien [10]. Diese Arteriopathie wird unter anderem auf eine Überperfusion in den nicht verschlossenen Gefäßabschnitten zurückgeführt [19]. Histopathologisch sind die distalen arteriopathisch veränderten Gefäßabschnitte nicht vom Erscheinungsbild der Gefäßveränderungen bei PAH zu unterscheiden [21]. Möglicherweise existieren trotz unterschiedlicher Risikofaktoren und Therapiestrategien gemeinsame bzw. ähnliche Pathomechanismen bei der Entstehung von PAH und CTEPH, wie z. B. endotheliale Dysfunktion und distale Umbauvorgänge in den Pulmonalarterien [22]. Auch ohne das Auftreten erneuter Lungenembolien verläuft die CTEPH chronisch progredient und führt zu einer zunehmenden Rechtsherzbelastung, die ohne Therapie eine ungünstige Prognose aufweist [20].

Bisher identifizierte nicht-plasmatische Risikofaktoren für die Entwicklung einer CTEPH und eine schlechtere Überlebensprognose sind unter anderem Splenektomie, ventrikulo-atriale Shunts bei Hydrozephalustherapie, infizierte Herzschrittmacher, myelodysplastische Syndrome, chronische Osteomyelitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie [7; 10; 23].

Einige Studien deuten darauf hin, dass erworbene Risikofaktoren für Thrombosen bei der Pathogenese der CTEPH eine Rolle spielen. Wolf et al. fanden in ihrer Studie bei 20% der CTEPH-Patienten im Plasma zirkulierende Anti-Phospholipid-Antikörper (APA) und Lupus-Antikoagulantien (LAC), wobei zudem die Hälfte der betroffenen Patienten hohe APA- und LAC-Titer aufwies [24]. Außerdem wurden bei CTEPH-Patienten erhöhte Level an Gerinnungsfaktor 8 und von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) festgestellt, die auch nach PEA persistierten [10; 25].

1.2.3 Klinik und Therapie

Klinisch äußert sich die CTEPH eher unspezifisch und wird daher häufig erst spät oder gar nicht diagnostiziert. Die mittlere Latenzzeit vom Symptombeginn zur Diagnosesicherung einer CTEPH beträgt gemäß einer Studie von Held et al. 18 ± 26 Monate, wobei Patienten mit gesichertem Lungenembolie-Akutereignis in der Vorgeschichte früher diagnostiziert werden ($16,9 \pm 23,8$ Monate) als Patienten ohne ein solches Ereignis ($23,5 \pm 36,9$ Monate) [13].

Das klassische Symptom der CTEPH ist die Belastungsdyspnoe, oftmals begleitet von rascher Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit, Hämoptysen, Ödemen und Synkopen [1; 26]. Mit Fortschreiten der Erkrankung entwickeln sich eine progrediente Einschränkung der Belastbarkeit und vermehrte Immobilität, die vor allem auf die rechtsventrikuläre Dysfunktion sowie die sekundäre pulmonale Arteriopathie in nicht thrombotisch

verschlossenen distalen Gefäßabschnitten zurückgeführt werden [26; 27]. Unbehandelt führt der konstant erhöhte PVR zunächst zur rechtsventrikulären Hypertrophie (RVH), die langfristig in eine rechtsventrikuläre Dilatation mit diastolischer Dysfunktion und unzureichendem Herz-Zeit-Volumen (HZV) mündet und schließlich im Rechtsherzversagen endet [19]. Bei allen CTEPH-Patienten wird eine lebenslange Antikoagulation – in der Regel mit Vitamin-K-Antagonisten – durchgeführt, um das Risiko einer pulmonal-arteriellen In-situ-Thrombose und rezidivierender venöser Thromboembolien zu senken [1; 15]. Mit der PEA steht eine prinzipiell kurative Therapieoption der CTEPH zur Verfügung. Bei dieser komplexen Operation wird nach medianer Sternotomie und intraperikardialer Eröffnung der Pulmonalarterien eine in der Regel bilaterale Ausschälung der Pulmonalarterien-Intima inklusive chronisch narbiger thrombotischer Residuen vorgenommen. Dies erfordert den Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) sowie Phasen des intermittierenden Kreislaufstillstandes in tiefer induzierter Hypothermie bei 20 °C [26]. Die PEA sollte ausschließlich an Referenzzentren durchgeführt werden, die über die nötige langjährige Erfahrung mit PH, technische Expertise und Expertise mit präoperativer Evaluation und postoperativer intensivmedizinischer Betreuung verfügen. In diesen Referenzzentren werden mittlerweile exzellente funktionelle Ergebnisse bei innerklinischen Sterblichkeitsraten von < 5% erreicht [4; 27]. In ein groß angelegtes Register der Internationalen CTEPH-Assoziation (ICA) wurden zwischen 2007 und 2009 insgesamt 679 Patienten aus 26 europäischen und einem kanadischen Zentrum aufgenommen und umfassende Daten vor und nach PEA mit Verlaufskontrollen über mindestens 3 Jahre erhoben. Die erfasste innerklinische Sterblichkeitsrate war abhängig von der Expertise der Zentren und folglich von der Anzahl der jährlich durchgeführten PEAs. Sie betrug in kleineren Zentren (1-10 PEAs/Jahr) 7,4%, während größere Zentren innerklinische Sterblichkeitsraten von 4,7% (11-50 PEAs/Jahr) oder sogar nur 3,5% (>50 PEAs/Jahr) vorweisen konnten [4]. Die 1-Jahres-Verlaufskontrollen ergaben hervorragende postoperative Ergebnisse mit einer Verbesserung der subjektiven Symptome sowie der hämodynamischen Parameter. Es konnte eine deutliche Reduktion des PVR von 698 auf 235 dyn*s*cm⁻⁵ bei gleichzeitig signifikanter Verlängerung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) von 362 auf 459 Meter und außerdem mehrheitlich eine Verbesserung der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassifikation der Patienten von präoperativ NYHA III oder IV auf postoperativ NYHA I oder II erreicht werden [4]. Die postoperativ verbesserte Hämodynamik (mPAP, PVR und HZV) kann das rechtsventrikuläre Remodelling teilweise rückgängig machen und zu einer annähernden Normalisierung von systolischer und diastolischer rechtsventrikulärer Funktion führen [28]. Im Vergleich zu

konservativ behandelten Patienten mit durchschnittlichen 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten (JÜR) von 88 %, 79 % und 70 % profitieren operierte Patienten enorm von dieser Therapieform und weisen 1-, 2- und 3-JÜR von 93 %, 91 % und 89 % auf [29].

Allerdings ist ein großer Anteil der CTEPH-Patienten nicht operabel. Je nach Land und chirurgischer Erfahrung in den spezialisierten Zentren werden 20-40 % der Patienten als inoperabel eingestuft [30]. Bei 5-35 % der Patienten bleibt zudem auch postoperativ eine residuelle PH mit einem mPAP \geq 25 mmHg bestehen [27; 31]. Ursächlich sind Gefäßveränderungen in chirurgisch nicht erreichbaren, distalen Gefäßabschnitten und/oder das Vorliegen einer sekundären Arteriopathie [4]. Mehr als ein Drittel der perioperativen Todesfälle sowie beinahe die Hälfte der langfristigen Todesfälle werden auf eine residuelle PH zurückgeführt [23]. Für das Patientenkollektiv, das sich als inoperabel erweist oder unter residueller PH leidet, gibt es seit 2014 mit dem Arzneimittel Riociguat eine medikamentöse Therapieoption. Durch Stimulation der löslichen Guanylatzyklase (sGC) erhöht Riociguat die Menge von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), welches direkt vasodilatierend wirkt und zudem antiproliferative und antifibrotische Effekte aufweist [32]. Es konnten signifikante Verbesserungen bezüglich Belastbarkeit (quantifiziert im 6-MWT) sowie PVR, N-terminales Fragment des B-Typ natriuretischen Peptid(NT-pro-BNP)-Level und WHO(World Health Organization)-Funktionsklasse unter Riociguat-Therapie nachgewiesen werden [33]. Laut aktuellen Empfehlungen bleibt die PEA als einzige kurative Therapieform jedoch die Methode der Wahl und die medikamentöse Therapie sollte bei Inoperabilität oder postoperativer residueller PH angewandt werden [1; 32]. Eine Off-Label-Therapie mit PAH-Medikamenten [Phosphodiesterase(PDE)-5-Inhibitoren, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), Prostazyklin-Analoga] kann aufgrund der mikroangiopathischen Komponente bei CTEPH positive Effekte haben und sollte auf individueller Basis allenfalls bei inoperablen symptomatischen Patienten in Betracht gezogen werden [1].

Die pulmonale Ballonangioplastie (BPA), bei der die Pulmonalarterien in mehreren Therapiesitzungen dilatiert werden, stellt eine weitere Erfolg versprechende Therapieoption bei inoperabler CTEPH dar. Aktuelle japanische Studien weisen auf eine signifikante Verbesserung der klinischen und der hämodynamischen Parameter bei gleichzeitig niedriger Mortalitätsrate hin [34]. Allerdings liegen bisher nur wenige Studien mit vergleichsweise geringen Fallzahlen und kurzer Follow-up-Zeit vor, sodass eine weitergehende intensive Evaluation des BPA-Verfahrens erforderlich ist [18].

1.2.4 Biomarker bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

Die außerordentliche Bedeutung der PEA unterstreicht die Notwendigkeit, prognostische Parameter und Biomarker zu identifizieren, die das postoperative Ergebnis vorhersagen und bei der präoperativen Risikostratifizierung helfen können. Ein klinisch relevanter Biomarker sollte hierbei 3 grundlegende Kriterien erfüllen: neue Informationen zur Verfügung stellen, kostengünstig und leicht reproduzierbar sein sowie objektive Unterstützung bei der medizinischen Therapie liefern [35].

Bisher konnte der präoperative arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) als signifikanter Prädiktor der 30-Tages-Mortalität nach PEA ermittelt werden. Ein hohes forciertes expiratorisches Volumen (FEV_1) und ein hoher Herzindex (CI) sind mit einer vorteilhaften frühzeitigen postoperativen Extubation innerhalb von 48 Stunden assoziiert. Männliches Geschlecht, niedrige präoperative mPAP-Werte sowie die Anzahl der intraoperativ vollständig von chronisch thromboembolischen Veränderungen befreiten Pulmonalsegmente stellen signifikante Prädiktoren eines positiven hämodynamischen Ergebnisses dar [36].

Entsprechend den pathophysiologisch diskutierten Konzepten konzentrierte sich die Suche nach relevanten Biomarkern bei CTEPH-Patienten in den letzten Jahren vor allem auf Parameter, die im Zusammenhang mit myokardialer Dysfunktion, Entzündungsreaktion sowie endothelialer Dysfunktion stehen. Wenngleich etliche dieser Biomarker in Bezug auf die Diagnostik, Prognoseabschätzung und Beurteilung der Therapieeffektivität Erfolg versprechend sind, ist eine weiterführende Validierung nötig, bevor sie möglicherweise Eingang in die aktuellen Leitlinien finden können.

Biomarker der myokardialen Dysfunktion: BNP/NT-pro-BNP, H-FABP, Troponin T

Nagaya et al. untersuchten die Bedeutung des kardialen Hormons B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) bzw. seines Vorgängermoleküls NT-pro-BNP als nichtinvasiver Marker der Effektivität der PEA. In ihrer Studie waren die Plasma-BNP-Level bei CTEPH-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht und positiv mit dem Schweregrad der PH assoziiert. Zudem korrelierte das Vorliegen eines postoperativ weiterhin erhöhten BNP-Levels mit dem Vorhandensein einer residuellen PH und dementsprechend einem ungünstigen postoperativen Ergebnis [37]. Im Einklang mit diesen Ergebnissen konnten Surie et al. in ihrer Studie zeigen, dass erhöhte Plasma-BNP-Level einen unabhängigen Prädiktor für ein schlechtes postoperatives Outcome darstellen – sowohl kurzfristig (längere Verweildauer auf der Intensivstation, längere maschinelle Beatmungszeit, häufigere

Verwendung unterschiedlicher inotroper Substanzen) als auch langfristig (höheres Risiko für residuelle PH und Mortalität) [38].

Darüber hinaus wurde in einer anderen Studie die präoperative Konzentration von heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) – einem sensitiven und spezifischen Biomarker für Myokardschädigung – als unabhängiger Prädiktor des langfristigen postoperativen Outcomes identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass ein initial erhöhter H-FABP-Wert mit einer signifikant niedrigeren Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens einhergeht [39].

Torbicki et al. beschrieben als Erste das kardiale Troponin T (cTnT) – einen Marker der myokardialen Schädigung – als signifikanten unabhängigen Prädiktor erhöhter Mortalität bei PH. In ihrer Studie, die Patienten mit chronischer präkapillärer PH unterschiedlicher Ätiologie einschloss, wurde bei 14% der Patienten ein erhöhtes cTnT nachgewiesen. Bei diesen troponinpositiven Patienten war das kumulative Überleben 24 Monate postoperativ signifikant schlechter als bei den troponinnegativen Patienten (29% versus 81%) [35; 40].

Biomarker der endothelialen Dysfunktion: ADMA

Skoro-Sajer et al. konnten zeigen, dass der Stickstoffmonoxid-Synthase(NOS)-Inhibitor asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) bei CTEPH-Patienten signifikant erhöht ist und mit dem mPAP, RAP, CI sowie der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SvO₂) korreliert. In ihrer Studie wiesen operable CTEPH-Patienten niedrigere Baseline-ADMA-Level auf als solche, die als inoperabel eingestuft wurden. Zudem war sowohl bei der operierten als auch bei der nicht operierten Patientenkohorte das Überleben bei stark erhöhtem ADMA-Plasma-Level schlechter als bei niedrigem Plasma-Level [41].

Biomarker der Entzündung: Zytokine, CRP

Zabini et al. beschäftigten sich intensiv mit der Analyse von Entzündungsmarkern bei CTEPH-Patienten und der Frage, inwiefern Zytokine den pulmonalen Remodelling-Prozess beeinflussen. Die Untersuchung eines breiten Spektrums an Zytokinen sowohl in isoliertem PEA-Gewebe als auch im Serum neu diagnostizierter CTEPH-Patienten ergab im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Hochregulation des Interferon- γ -induzierten Proteins-10 (IP-10). IP-10 zeigte eine negative Korrelation mit den funktionellen Parametern CI, Gehstrecke im 6-MWT und Kohlenstoffmonoxid (CO)-Diffusionskapazität. In-vitro Untersuchungen konnten zudem nachweisen, dass IP-10 die Wanderung von frisch isolierten Adventitia-Fibroblasten steigert, sodass eine Beteiligung von IP-10 an pathophysiologischen Remodelling-Vorgängen vermutet werden kann [42]. Der unspezifische Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP)

wurde in einer Studie mit PAH- und CTEPH-Patienten näher untersucht: Verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe zeigten sich bei CTEPH-Patienten erhöhte CRP-Level sowie eine signifikante Abnahme der CRP-Level 12 Monate nach PEA. Dies lässt zwar auf eine Verbesserung der Entzündungssituation schließen, eine Assoziation der CRP-Level mit einem ungünstigen PEA-Ergebnis konnte jedoch nicht festgestellt werden [43].

Die Erforschung und Validierung prognostischer Parameter insbesondere in Bezug auf das postoperative Ergebnis nach PEA bleibt auch in Zukunft essentiell.

1.3 Stoffwechselstörungen und Insulinresistenz: Komorbiditäten bei pulmonaler Hypertonie

Die Entstehung und der Verlauf von Erkrankungen sowie das Therapieansprechen werden in vielfältiger Weise durch das Vorhandensein von Komorbiditäten beeinflusst [44]. Lang et al. untersuchten in einer Studie Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren, die mit IPAH und CTEPH assoziiert sind. Sie fanden heraus, dass die klinische Anamnese einer akuten venösen Thromboembolie, ein großes Ausmaß einer vorausgegangenen Lungenembolie, Blutgruppe „Nicht-0“ und höheres Alter unabhängige Risikofaktoren einer CTEPH sind, während Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht und höherer mPAP eher mit einer IPAH assoziiert sind. Inoperable CTEPH-Patienten waren zudem anhand der Risikofaktoren weniger von IPAH-Patienten zu unterscheiden als operable CTEPH-Patienten [45]. Rezente Studien haben gezeigt, dass metabolische Störungen bei PAH-Patienten negative Prädiktoren bezüglich funktioneller Belastbarkeit und Mortalität sind [44]. Verglichen mit anderen Komorbiditäten waren das Vorkommen von arterieller Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) signifikant mit einer kürzeren Gehstrecke im 6-MWT assoziiert. Patienten, die unter Adipositas oder COPD litten, befanden sich aufgrund einer schlechteren Belastbarkeit häufiger in WHO-Funktionsklasse III oder IV als in WHO-Funktionsklasse I oder II. Diabetes mellitus Typ 2 und COPD waren zudem mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko assoziiert [hazard ratio (HR) = 1,73 bzw. 1,59] [44]. Robbins et al. konnten in ihrer Studie eine Assoziation einer pulmonalvenösen Hypertonie (PVH) infolge Linksherzerkrankung mit dem metabolischen Syndrom (MS) darstellen [46]. Die Untersuchungen ergaben, dass bei über 90% der Patienten mit PVH 2 oder mehr Merkmale des MS (Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie) und bei 70,6% 3 oder mehr Merkmale des MS vorlagen. Obgleich der Patientenanteil mit MS bei PAH-Patienten bedeutend geringer war, konnten auch hier bei mehr als einem Drittel 2 oder mehr MS-Merkmale nachgewiesen

werden. Ein MS könnte somit für die Entwicklung einer PH prädisponierend und maßgeblich an deren Pathogenese beteiligt sein [46]. Eine weitere Studie konnte den Einfluss eines Diabetes mellitus auf die Überlebensrate bei Patienten mit PH darstellen: Abernathy et al. zeigten, dass diabetische PH-Patienten mit lediglich 25% eine signifikant schlechtere 5-JÜR aufwiesen als nicht diabetische PH-Patienten, bei denen die 5-JÜR 70% betrug. Sie ermittelten eine HR von 1,7 für die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit PH und Diabetes, verglichen mit Patienten mit PH ohne Diabetes. Darüber hinaus waren der mittlere RAP (14 mmHg versus 10 mmHg) sowie PAWP (17 mmHg versus 12 mmHg) bei den Diabetikern signifikant höher, entsprechend einer stärkeren rechtsseitigen diastolischen Dysfunktion [47].

Rezente Studien ergaben bei PAH-Patienten signifikant niedrigere Plasmalevel von High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin als bei Kontrollgruppen (36 mg/dl versus 49 mg/dl). Es konnte gezeigt werden, dass niedrige HDL-Level signifikant mit einer höheren Mortalität und Verschlechterung des klinischen Zustandes assoziiert sind. Die Höhe des HDL-Levels stellte sich als unabhängiger Prädiktor des Überlebens dar, welcher nicht durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, CRP, Insulinresistenz (IR) und den Schweregrad der PAH beeinflusst wurde [48; 49].

Gopal et al. fanden heraus, dass eine Assoziation des MS mit subklinischen Veränderungen der rechtsventrikulären diastolischen Funktion und der pulmonal-arteriellen Hämodynamik vorliegt. Der echokardiographisch ermittelte PASP lag bei Patienten mit MS und präklinischem MS 10 mmHg höher als bei der Kontrollgruppe mit vergleichbarem Body-Mass-Index (BMI) ohne MS [50].

Untersuchungen von Zamanian et al. ergaben bei weiblichen PAH-Patienten eine deutlich höhere Prävalenz einer IR als in der Allgemeinbevölkerung (45,7% versus 21,5%). Zudem zeigten die Patientinnen mit einer IR schlechtere Ergebnisse bezüglich des 6-monatigen ereignisfreien Überlebens (58% versus 79%). Dies deutet darauf hin, dass die IR ein unabhängiger Risikofaktor ist, der den Krankheitsverlauf der PAH modifiziert und die Überlebensrate beeinflusst [51]. Dieser Zusammenhang unterstreicht die Notwendigkeit, auch bei CTEPH-Patienten die IR sowie weitere Biomarker einer Glukosestoffwechselstörung, die Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Mortalität haben könnten, zu untersuchen und ihren Stellenwert hinsichtlich des postoperativen Outcomes zu erforschen.

1.3.1 Tierstudien

Der enge Zusammenhang von IR bzw. Glukosestoffwechselstörungen und PH wird durch mehrere Tierstudien mit transgenen Mäusen untermauert [52–54]. Mäuse mit einem induzierten Mangel an Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR γ) und Apolipoprotein E (ApoE) entwickelten unter einer fettreichen Ernährung eine IR [53]. ApoE ist wesentlich an der Verringerung des zirkulierenden Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterins beteiligt und somit ein vasoprotektiver Mediator [49]. In Folge kam es zu PAH, RVH und pulmonalem Remodelling im Sinne einer vermehrten Proliferation von Gefäßmuskelzellen in den peripheren Pulmonalarterien. Eine 4- bis 10-wöchige Therapie mit PPAR γ konnte eine komplette Remission der PAH, RVH und Gefäßwandveränderungen bewirken [52; 53]. Ein Mangel an Adiponektin, der in einem engen Zusammenhang mit Adipositas, IR und MS steht, ist eine weitere mögliche Verbindung zwischen IR und PAH [49; 55]. Summer et al. konnten bei transgenen Mäusen mit induziertem Adiponektin-Mangel eine verstärkte perivaskuläre entzündliche Zellinfiltration sowie allgemein erhöhte pulmonal-arterielle Drücke nachweisen [54].

1.3.2 HbA1c – ein relevanter Biomarker bei pulmonal-arterieller Hypertonie

IR ist ein wichtiger pathophysiologischer Faktor bei der Entstehung eines Prädiabetes bzw. manifesten Diabetes mellitus Typ 2 [56]. Während die routinemäßige Erhebung einer IR schwierig ist, steht mit dem glykierten Hämoglobin A1c (HbA1c) ein sensitiver Test für die Diagnose einer prädiabetischen oder diabetischen Stoffwechsellage zur Verfügung [55]. Die Diagnose kann gemäß aktuellen internationalen Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) gestellt werden, wenn der HbA1c 5,7-6,4% oder 39-47,5 mmol/mol (Prädiabetes) bzw. \geq 6,5% oder \geq 47,5 mmol/mol (Diabetes) beträgt [57].

Interessanterweise konnte der Blutparameter HbA1c als relevanter Biomarker bei PAH-Patienten identifiziert werden. Pugh et al. zeigten in einer prospektiven Studie, dass PAH-Patienten häufig erhöhte HbA1c-Werte entsprechend einer erhöhten Glukoseintoleranz aufweisen. In ihrer Studie hatten 56% der Studienteilnehmer HbA1c-Werte \geq 6,0% und 14,6% der Teilnehmer HbA1c-Werte \geq 6,5%. Ein erhöhter HbA1c war außerdem mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis beim 6-MWT assoziiert, bei dem Patienten mit einem HbA1c \geq 6,0 durchschnittlich 83 Meter weniger zurücklegten [55]. In einer Studie von Belly et al. ergab sich für PAH-Patienten mit einem initialen HbA1c von $<$ 5,7% eine signifikant bessere 5-JÜR als für PAH-

Patienten mit einem HbA1c im prädiabetischen (5,7-6,4%) oder diabetischen Bereich ($\geq 6,5\%$) (5-JÜR: 85,1% versus 55,9%). In Bezug auf die Gesamtsterblichkeit konnte eine HR von 2,2 pro HbA1c-Erhöhung um eine Einheit ermittelt werden [58]. Demzufolge stellt der HbA1c-Wert einen bedeutenden Biomarker von prognostischer Relevanz für das Langzeitüberleben von PAH-Patienten dar. Der prognostische Nutzen des HbA1c-Wertes bei CTEPH-Patienten ist jedoch bislang unklar.

1.3.3 Mikroangiopathien

Diabetes mellitus Typ 1 und 2 führen langfristig zu mikro- und makroangiopathischen Komplikationen [56]. Zu den unspezifischen Makroangiopathien mit Früharteriosklerose zählen die koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien [56]. Diabetesspezifische Mikroangiopathien, die im Zusammenhang mit nicht-enzymatischer Glykierung von Proteinen der Basalmembran stehen, sind die diabetische Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie [56]. Hernandez et al. konnten zeigen, dass hohe HbA1c-Werte generell mit einer erhöhten Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz (CKD) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) assoziiert sind. Sie ermittelten, dass eine HbA1c-Erhöhung um 1% zu einer 30- bis 40%igen Erhöhung des Anteils an CKD und CVD führt [59]. Auch bei Nicht-Diabetikern stellt die Hyperglykämie einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar [60]. Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse von 38 prospektiven Studien mit Nicht-Diabetikern erbrachte folgendes Ergebnis: Die Gruppe mit dem höchsten Plasmaglukose-Level nach Glukosebelastung (150-194 mg/dl) wies ein 27% höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf als die Gruppe mit dem niedrigsten Plasmaglukose-Level (69-107 mg/dl) [60]. Es wird davon ausgegangen, dass die hyperglykämie Stoffwechsellage durch ein komplexes Zusammenspiel von endothelialer Dysfunktion, defekter Angiogenese, Entzündungsreaktion, oxidativem Stress und weiteren Faktoren zu vaskulären Schäden führt [49; 61]. Auf molekulargenetischer Ebene konnten eine Erhöhung von inflammatorischen Zytokinen und anderen Botenstoffen, wie z. B. Interleukin 6 (IL-6), Monozyten-chemotaktischem-Protein-1 (MCP-1), Endothelin-1 (ET-1) und NOS-Inhibitor als Faktoren identifiziert werden, die an der Pathogenese von PAH beteiligt sind [42].

Wie eingangs beschrieben, ähnelt die sekundäre Arteriopathie der kleinen Pulmonalgefäße bei CTEPH in vielerlei Hinsicht der PAH, sodass die Vermutung naheliegt, dass hier ähnliche pathogenetische Mechanismen eine Rolle spielen [22].

Ein chronisch hyperglykämisches Milieu könnte möglicherweise an der Pathogenese der sekundären Arteriopathie beteiligt sein bzw. diese aggravieren.

1.4 Zielsetzung

Bei Patienten mit PAH konnte der HbA1c als tendenzieller Biomarker der Belastungsfähigkeit [55] und signifikanter Parameter der Mortalität [58] ermittelt werden. Dies ist jedoch die erste Studie, die eine Assoziation des HbA1c-Levels mit hämodynamischen Parametern und der Belastbarkeit bei operablen CTEPH-Patienten untersucht.

Basierend auf dem aktuellen Stand der Forschung wurde die Hypothese aufgestellt, dass der HbA1c einen klinisch relevanten Biomarker der operablen CTEPH darstellt und die Höhe des HbA1c-Wertes mit dem Schweregrad der CTEPH assoziiert ist.

Darüber hinaus wird der Frage nachgegangen, ob die präoperativen HbA1c-Level mit dem postoperativen Outcome 1 Jahr nach PEA in Zusammenhang stehen. Möglicherweise handelt es sich bei dem HbA1c um einen Surrogatparameter für die sekundäre Arteriopathie, die eventuell durch einen pathologisch veränderten Glukosemetabolismus hervorgerufen oder intensiviert wird. Die sekundäre Arteriopathie ist wiederum maßgeblich an der Genese der postoperativen residuellen PH beteiligt und limitiert somit die Erfolge der bislang einzigen kurativen Therapieoption (PEA). Wäre diese Kausalitätenkette zutreffend, könnten die präoperativen HbA1c-Level eine Abschätzung des postoperativen Ergebnisses bei operablen CTEPH-Patienten ermöglichen. Die Klärung dieser Fragestellung wiederum könnte die Identifizierung von Patienten mit günstigem postoperativem Outcome erleichtern und somit die präoperative Patientenselektion zukünftig stark beeinflussen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der hier vorgelegten Studie handelt es sich um eine unizentrische klinische Studie, die an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim durchgeführt wurde. Die Datensammlung erfolgte prospektiv über einen Zeitraum von 2 Jahren und gliederte sich in die Phasen der präoperativen und der postoperativen Datenerhebung bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle.

Alle Patienten, die sich während des Zeitraumes März 2013 bis März 2014 in der Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik einer PEA unterzogen haben, wurden prospektiv gescreent und bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Vor Studienbeginn festgelegte Ausschlusskriterien waren eine fehlende Zustimmung oder Zustimmungsfähigkeit zur Studienteilnahme sowie das Vorliegen von angeborenen oder erworbenen Blutbildungsstörungen (Hämoglobinopathien, hämolytische Anämien), Thalassämien und/oder Eisenmangelanämien. Ausgeschlossen wurden zudem Patienten, die beim initialen RHK mPAP-Werte < 25 mmHg aufwiesen und dementsprechend unter einer symptomatischen chronischen thromboembolischen Erkrankung ohne PH litten [62].

In die Studie aufgenommene Patienten wurden hinsichtlich eines bekannten Diabetes mellitus Typ 1 und 2 und einer aktuellen Therapie mit Insulin, oralen Antidiabetika (OAD) oder Kortison untersucht. Bei Vorliegen eines dieser Kriterien wurden die Patienten rückwirkend ausgeschlossen.

Zwischen März 2013 und März 2014 wurden insgesamt 102 Patienten in Bad Nauheim PEA-operiert. 12 Patienten wurden aufgrund fehlender Einwilligung von der Studienteilnahme ausgeschlossen, ebenso 5 Patienten mit einem mPAP < 25 mmHg bei Studienbeginn. Von den 85 Patienten, die in die 1. Studienphase aufgenommen wurden, verstarben 5 innerhalb des 1. postoperativen Jahres und 6 wurden aufgrund eines manifesten Diabetes mellitus ausgeschlossen. Zusätzlich führten unvollständige postoperative hämodynamische Daten (kein RHK) 1 Jahr nach PEA zum Ausschluss von 29 Patienten. Bad Nauheim ist ein nationales Referenzzentrum für CTEPH, dem Patienten zur CTEPH-Diagnostik und PEA-Therapie aus dem gesamten deutschen und Schweizer Raum zugewiesen werden. Einige Patienten nahmen die Verlaufskontrolle in externen Kliniken wahr, die nicht standardmäßig einen RHK durchführten.

Letztendlich konnten insgesamt 45 Patienten mit vollständigen hämodynamischen Daten bei Studienbeginn (Baseline) und bei den 1-Jahres-Verlaufskontrollen (Follow-up) in die endgültige Studie eingeschlossen werden.

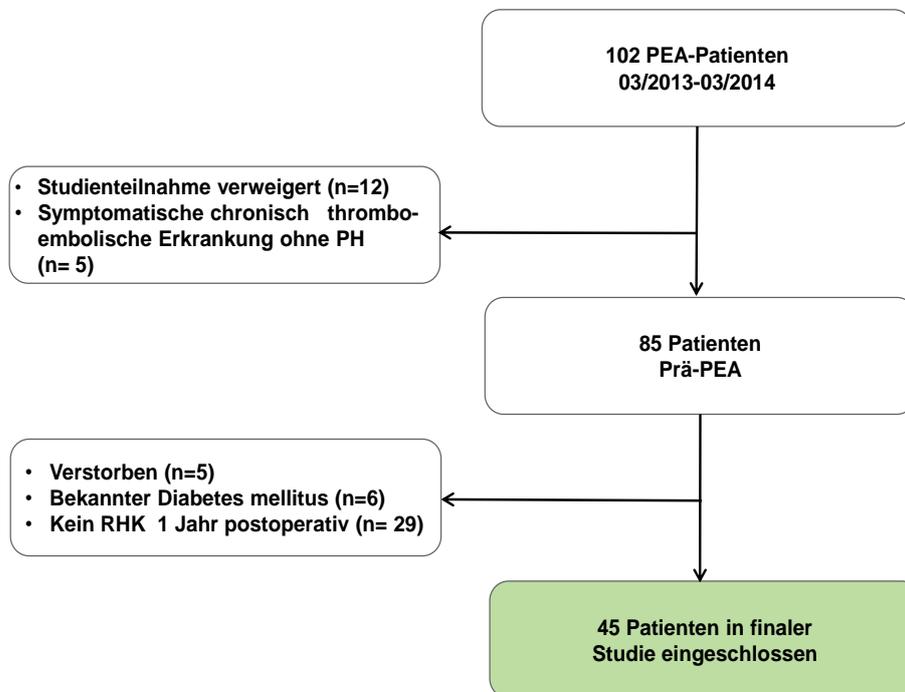


Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpopulation

RHK: Rechtsherzkatheter; PEA: pulmonale Endarteriektomie; PH: pulmonale Hypertonie;

©: In Anlehnung an: Richter MJ, Milger K, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, et al. (2016) The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. PLoS ONE 11(3): e0152580. doi:10.1371/journal.pone.0152580.

Alle Patienten waren vor und während der gesamten Studie zustimmungsfähig, wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und haben schriftlich in die Studienteilnahme eingewilligt. Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Gießen bewilligt (Aktenzeichen: 31/13).

Die Diagnose der CTEPH wurde bei allen Patienten gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC und ERS von 2015 gestellt [1]. Ein interdisziplinäres Team aus auf dem Gebiet der CTEPH und PEA erfahrenen Thoraxchirurgen, Pneumologen und Radiologen beurteilte die Operabilität sowie das individuelle Risikoprofil der Patienten. Bei Einschluss in die Studie hatten alle Patienten für mindestens 3 Monate eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon oder Rivaroxaban erhalten. Eine medikamentöse

Therapie mit PAH-Medikamenten (PDE-5-Inhibitoren, ERA, Prostazyklin-Analoga und/oder sGC-Stimulator Riociguat) wurde ohne Einschränkungen zugelassen. Die PEA wurde gemäß dem Protokoll der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim durchgeführt [30]. Die Speicherung und Bearbeitung der erhobenen Daten erfolgte passwortgeschützt und in pseudonymisierter Form in einer elektronischen Datenbank.

2.2 Definitionen

CTEPH und residuelle PH:

Die Diagnose CTEPH wurde gestellt, wenn bei einem RHK ein mPAP ≥ 25 mmHg mit einem PAWP ≤ 15 mmHg ermittelt wurde und zudem ein Nachweis von mindestens einem größeren segmentalen Perfusionsdefekt im V/Q-Scan oder einer anderen Bildgebung vorlag [10; 14]. Zur Diagnosesicherung und Beurteilung von Operabilität oder Inoperabilität erfolgte zudem eine Pulmonalis-Angiographie. Residuelle PH wurde definiert als mPAP ≥ 25 mmHg und PVR > 240 dyn*s*cm⁻⁵ in Ruhe bei der postoperativen 1-Jahres-Verlaufskontrolle [31].

WHO-Funktionsklasse:

Die WHO-Funktionsklasse der PH wurde mithilfe der modifizierten NYHA-Klassifikation angegeben [56]:

NYHA-Klasse I:	Keine Beschwerden
NYHA-Klasse II:	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
NYHA-Klasse III:	Beschwerden bereits bei leichten körperlichen Belastungen
NYHA-Klasse IV:	Beschwerden in Ruhe (kardiale Dekompensation und Bettlägerigkeit)

Prädiabetes/Diabetes mellitus:

Prädiabetes wurde definiert als HbA1c-Wert von 39-47,5 mmol/mol gemäß der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) bzw. 5,7-6,4% gemäß dem National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Ein manifester Diabetes mellitus lag folglich bei HbA1c-Werten $\geq 47,5$ mmol/mol (IFCC) bzw. $\geq 6,5\%$ (NGSP) vor [57].

Tabelle 3: Diagnosekriterien Prädiabetes/Diabetes mellitus [56].

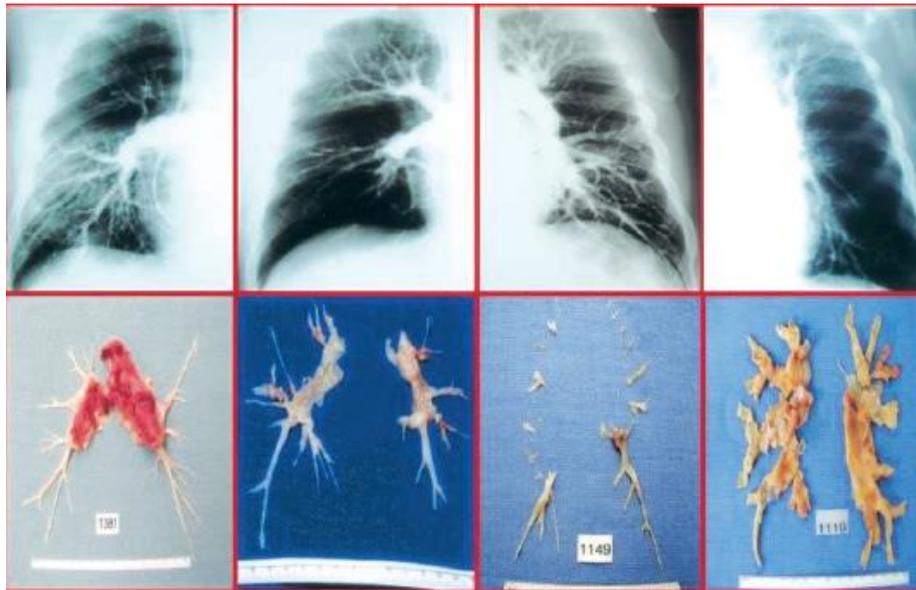
Stadium	HbA1c	Nüchtern-Plasma-Glukose venös	Oraler Glukose-Toleranz-Test
Diabetes mellitus	≥ 6,5% (NGSP) bzw. ≥ 47,5 mmol/mol (IFCC)	≥ 126 mg/dl	2-h-Wert ≥ 200 mg/dl
Prädiabetes	5,7-6,4% (NGSP) bzw. 39-47,5 mmol/mol (IFCC)	100-125 mg/dl	2-h-Wert 140-199 mg/dl
Normal	< 5,7% (NGSP) < 39 mmol/mol (IFCC)	< 100 mg/dl	2-h-Wert < 140 mg/dl

Abkürzungen: HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1c; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program; IFCC: International Federation of Clinical Chemistry

©: In Anlehnung an: Herold G, et al. Innere Medizin. Endokrinologie, Diabetes mellitus 2012.

Jamieson-Klassifikation:

Die Ermittlung des spezifischen CTEPH-Typs, der sog. Jamieson-Klassifikation, erfolgte intraoperativ anhand des entnommenen PEA-Präparates. Während die Jamieson-Klasse Typ 1 durch frisches thrombotisches Material in den Hauptästen der Pulmonalarterien gekennzeichnet ist, weist Typ 2 eine Intimaverdickung und -fibrose der Gefäßabschnitte proximal der Segmentarterien auf. Von Typ 3 spricht man, wenn lediglich die distalen Segmentarterien betroffen sind, und von Typ 4 bei einer distalen arteriellen Vaskulopathie ohne sichtbare thromboembolische Erkrankung [63]. Aufgrund der Inoperabilität von Jamieson-Typ 4 finden sich in unserer Datenbank keine Patienten mit diesem Typ wieder.



Typ 1

Typ 2

Typ 3

Typ 4

Abbildung 2: Jamieson-Klassifikation [63].

Darstellung der Befunde der Pulmonalis-Angiographie (oben) sowie der dazugehörigen PEA-Präparate (unten) je nach Jamieson-Typ 1-4.

©: In Anlehnung an: Thistlethwaite P A, Mo M, Madani M M, Deutsch R, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002; 124:1203–1211. With permission from Elsevier.

2.3 Messung des HbA1c

Bei der stationären Aufnahme der Patienten zur geplanten PEA-Operation sowie bei den 1-Jahres-Verlaufskontrollen wurden morgens in nüchternem Zustand venöse Blutproben entnommen und unmittelbar im Zentrallabor der Kerckhoff-Klinik (bzw. des betreuenden externen Lungenhochdruckzentrums) untersucht. Die HbA1c-Level bei Studienbeginn (Baseline-Parameter) sowie bei den Verlaufskontrollen (Follow-up-Parameter) wurden mit dem Bio-Rad VARIANT™ II TURBO (Bio-Rad Laboratories, Inc. Hercules, California, USA) gemessen. Dieser ermöglicht die prozentuale Bestimmung des HbA1c-Levels mittels Ionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Im Zentrallabor der Kerckhoff-Klinik gelten für den HbA1c-Wert folgende Referenzbereiche: HbA1c (IFCC): 29-42 mmol/mol und HbA1c (NGSP): 4,8-6,0%. Darüber hinaus wurden die Werte für Nüchtern-Plasma-Glukose, NT-pro-BNP, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Die GFR wurde mithilfe der Gleichung der Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ermittelt [64]. Die Level der Blutparameter wurden nicht dazu verwendet, die Diagnose eines Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2 zu stellen.

2.4 Baseline-Parameter

Zu Studienbeginn wurden bei jedem Patienten demographische, funktionelle sowie hämodynamische Daten erhoben und relevante Komorbiditäten erfasst. Neben Patientenalter, Geschlecht und BMI wurde das Vorliegen einer KHK, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie sowie CKD dokumentiert. Die aktuelle medikamentöse Therapie mit PDE-5-Inhibitoren, ERA, Iloprost und/oder dem sGC-Stimulator Riociguat wurde ebenfalls erfasst. Präoperativ sowie bei den 1-Jahres-Verlaufskontrollen wurden bei allen Patienten eine TTE, ein 6-MWT, ein kardiopulmonaler Belastungstest (CPET) mittels Spiroergometrie sowie ein RHK durchgeführt. Der RHK mit Bestimmung des mPAP, PAWP, PVR, CI sowie des RAP diente der hämodynamischen Bestätigung der CTEPH und wurde gemäß den aktuellen Leitlinien durchgeführt [1]. Die Evaluierung einer eventuellen residuellen PH 1 Jahr postoperativ erfolgte ebenfalls mittels RHK. Der 6-MWT wurde gemäß den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt und ermittelte die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte absolute Gehstrecke in Metern [65]. Die rechtsherzfokussierte Echokardiographie wurde nach aktuellen Leitlinien durchgeführt [66]. Sie diente der Ermittlung der TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) als Maß der rechtsventrikulären longitudinalen Funktion sowie des PASP. Der aktuelle Referenzwert für die TAPSE beträgt ≥ 16 mm und für den PASP gilt derzeit ein Referenzwert ≤ 35 mmHg [66]. Alle Patienten führten einen symptomlimitierten Belastungstest mittels Spiroergometrie in halb sitzender Position durch, wobei unter anderem die maximale Sauerstoffaufnahme (Peak VO_2) dokumentiert wurde [67; 68]. Bei dem verwendeten System handelt es sich um ein Masterscreen® PFT (pulmonary function testing)-System der Firma Carefusion®. Darüber hinaus wurden bei allen Patienten die aktuelle WHO-Funktionsklasse und intraoperativ die Jamieson-Klassifikation erfasst.

2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der amerikanischen Version 21.0 von SPSS (IBM, Armonk, NY) erstellt.

Zunächst wurden in einer deskriptiven Analyse die Baseline-Parameter bei Erstuntersuchung und die Follow-up-Daten bei der 1-Jahres-Kontrolle dargestellt: Nominal- und ordinalskalierte Variablen wurden als absolute bzw. relative Häufigkeiten (in Klammern) wiedergegeben. Bei den metrischen Variablen erfolgte die Darstellung als Mittelwert \pm Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median \pm Interquartilbereich bei nicht normalverteilten Werten. Im nächsten Schritt wurde die

Veränderung der einzelnen Parameter von präoperativ zu postoperativ hin untersucht. Signifikante Gruppenunterschiede wurden bei normalverteilten intervallskalierten Variablen mit dem Zweistichproben-t-Test für verbundene Stichproben (paired sample t-test) festgestellt. Für den nicht normalverteilten Parameter NT-pro-BNP wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben herangezogen und das ordinalskalierte Merkmal „WHO-Funktionsklasse“ wurde mithilfe des Pearson Chi-Quadrat-Tests untersucht. Im Anschluss wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Auftretens versus Nichtauftretens einer postoperativen residuellen PH geteilt. Für die Gruppenvergleiche wurden abermals der t-Test bzw. der Man-Whitney-U-Test (NT-pro-BNP) für unabhängige Variablen sowie der Pearson Chi-Quadrat-Test (WHO-Funktionsklasse und Jamieson-Klassifikation) verwendet. Das Signifikanzniveau der Gruppenvergleiche wurde bei $p < 0,05$ festgesetzt.

Im folgenden Schritt wurden die Baseline-Parameter bei einem Grenzwert für HbA1c von 39 mmol/mol (entsprechend dem Grenzwert Normoglykämie/Prädiabetes) sowie 47,5 mmol/mol (entsprechend dem Grenzwert Prädiabetes/Diabetes) geteilt und erneut deskriptiv dargestellt. Mithilfe der linearen Regressionsanalyse wurde eine Assoziation des Baseline-HbA1c-Levels mit den klinischen Baseline-Parametern sowie mit der Differenz der Baseline-Parameter von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ untersucht. Signifikante Korrelationen wurden als Streudiagramme mit eingezeichneter Regressionsgerade dargestellt.

Im letzten Schritt wurden alle Baseline-Parameter in einer univariaten logistischen Regressionsanalyse mit der residuellen PH als abhängiger Variable untersucht. Parameter mit einem p-Wert $< 0,15$ wurden hierbei als potenziell relevante Prädiktoren der postoperativen residuellen PH eingestuft und einer multivariaten stufenweise rückwärts gerichteten logistischen Regressionsanalyse (backward logistic regression analysis) unterzogen. Das Signifikanzniveau der multivariaten Analyse wurde bei $p < 0,05$ festgesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Parameter

Es wurden insgesamt 45 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 20 der Studienteilnehmer männlichen und 25 weiblichen Geschlechts waren. Zu Studienbeginn lagen das mittlere Alter bei $62,7 \pm 12,3$ Jahren und der durchschnittliche BMI bei $27,3 \pm 6,0$ kg/m². Der Großteil der Patienten (62,2%) wurde zu Studienbeginn der WHO-Funktionsklasse III zugeordnet, entsprechend einer stark eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit mit Auftreten von Symptomen unter leichter Belastung bei noch erhaltener Symptomfreiheit in Ruhe. Die übrigen Patienten verteilten sich auf die WHO-Funktionsklassen II (20%) und IV (17,8%). Der RHK ergab durchschnittlich eine schwere präkapilläre PH mit einem mittleren mPAP von $43,6 \pm 9,4$ mmHg, PAWP von $9,9 \pm 5,3$ mmHg, RAP von $6,7 \pm 3,4$ mmHg, PVR von $712,1 \pm 520,4$ dyn*s*cm⁻⁵ und einem grenzwertig reduzierten CI von $2,4 \pm 0,5$ l/min/m². Bei der TTE zeigten sich eine leicht erniedrigte TAPSE von $17,6 \pm 5,0$ mm und ein deutlich erhöhter PASP von $75,4 \pm 24,1$ mmHg. Die durchschnittliche Gehstrecke im 6-MWT lag bei $362,2 \pm 133,9$ Metern und der kardiopulmonale Belastungstest ergab eine durchschnittliche Peak VO₂ von $12,4 \pm 4,1$ ml/min/kg. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei $39,8 \pm 5,6$ mmol/mol und die durchschnittliche Nüchtern-Plasma-Glukose bei $103,8 \pm 30,4$ mg/dl. Auffällig war eine starke Erhöhung der NT-pro-BNP-Level auf $966,0$ [298,7-2286,3] pg/ml. Die durchschnittlichen Werte für Kreatinin, GFR, Hb und Hkt lagen innerhalb des Normbereichs. 5 Patienten (11,1%) wiesen als relevante Komorbidität eine Dyslipidämie auf. 8 Patienten (17,8%) litten unter CKD, 6 (13,3%) unter KHK und mehr als die Hälfte unter arterieller Hypertonie (23 Patienten bzw. 51,1%). Zu Studienbeginn erhielten 15 Patienten eine pulmonale vasoaktive Therapie, wobei 11 von ihnen mit PDE-5-Inhibitoren, 3 mit ERA und einer mit Prostazyklin-Analoga behandelt wurden. Mit 66,7% der Studienteilnehmer bekam der Großteil der Patienten präoperativ keine pulmonalen vasoaktiven Medikamente. Bei der postoperativen Einteilung der sogenannten Jamieson-Klassifikation gemäß dem histologischen PEA-Präparat wurden 16 Patienten (37,2%) Typ 1, 10 Patienten (23,3%) Typ 2 und 17 Patienten (39,5%) Typ 3 zugeordnet. Jamieson-Typ 4 ist durch eine distale arterielle Vaskulopathie ohne sichtbare thromboembolische Komponente gekennzeichnet und gilt als inoperabel, weshalb keiner der Studienteilnehmer diesen Typ aufwies.

Tabelle 4: Baseline-Parameter bei Studienbeginn

	Baseline-Parameter
Patienten, n	45
Männlich/weiblich	20/25 (44,4/55,6)
Alter (Jahre)	62,7 ± 12,3
BMI (kg/m ²)	27,3 ± 6,0
Laborparameter	
HbA1c (mmol/mol)	39,8 ± 5,6
GFR (ml/min/m ²)	81,9 ± 24,3
Kreatinin (mg/dl)	0,96 ± 0,31
Nüchtern-Plasma-Glukose (mg/dl)	103,8 ± 30,4
NT-pro-BNP (pg/ml)	966,0 [298,7-2286,3]
Hb (g/dl)	14,5 ± 1,8
Hkt (%)	42,9 ± 5,0
WHO-Funktionsklasse, n (%)	
I	keine
II	9 (20)
III	28 (62,2)
IV	8 (17,8)
RHK	
mPAP (mmHg)	43,6 ± 9,4
RAP (mmHg)	6,7 ± 3,4
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	712,1 ± 520,4
CI (l/min/m ²)	2,4 ± 0,5
PAWP (mmHg)	9,9 ± 5,3
Echokardiographie	
TAPSE (mm)	17,6 ± 5,0
PASP (mmHg)	75,4 ± 24,1
6-MWD (m)	362,2 ± 133,9
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	12,4 ± 4,1

Komorbiditäten, n (%)	
Dyslipidämie	5 (11,1)
Arterielle Hypertonie	23 (51,1)
Koronare Herzkrankheit	6 (13,3)
Niereninsuffizienz	8 (17,8)
Pulmonale vasoaktive Therapie, n (%)	15 (33,3)
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	11 (24,4)
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	3 (6,7)
Prostazyklin-Analoga	1 (2,2)
Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase	keine
Keine pulmonale vasoaktive Therapie	30 (66,7)
Jamieson-Typ, n (%)	^a
Typ 1	16 (37,2)
Typ 2	10 (23,3)
Typ 3	17 (39,5)

Werte dargestellt als absolute (relative) Häufigkeit, arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median \pm Interquartilbereich [IQR]. ^an=43.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1c; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; NT-pro-BNP: N-terminales Fragment des B-Typ natriuretischen Peptids; Hb: Hämoglobin; Hkt: Hämatokrit; WHO: World Health Organization; RHK: Rechtsherzkatheter; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; RAP: rechtsatrialer Druck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; CI: Herzindex; PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; PASP: systolischer pulmonal-arterieller Druck; 6-MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; Peak VO₂: maximale Sauerstoffaufnahme.

3.2 Follow-up-Daten bei der Verlaufskontrolle 1 Jahr postoperativ

Bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle zeigten sich signifikante Verbesserungen der hämodynamischen und der funktionellen Parameter. Beim RHK ergab sich eine signifikante Reduktion des mPAP von vormals $43,6 \pm 9,4$ mmHg auf $28,5 \pm 10,4$ mmHg ($p < 0,001$) sowie des PVR von $712,1 \pm 520,4$ auf $314,9 \pm 233,7$ dyn*s*cm⁻⁵ ($p < 0,001$). Darüber hinaus konnte eine signifikante Zunahme des CI von $2,4 \pm 0,5$ auf $2,6 \pm 0,6$ l/min/m² aufgezeigt werden ($p = 0,04$). Der RAP und der PAWP waren 1 Jahr nach PEA im Vergleich zur präoperativen Situation nicht signifikant verändert. Auch im Bezug auf die funktionelle Belastbarkeit profitierten die Patienten deutlich von der PEA. Sie konnten ihre durchschnittliche Gehstrecke im 6-MWT von $362,2 \pm 133,9$ auf $434,7 \pm 124,5$ Meter steigern ($p < 0,001$) und auch die Peak VO₂ beim kardiopulmonalen Belastungstest zeigte eine signifikante Zunahme von $12,4 \pm 4,1$ auf $14,2 \pm 3,9$ ml/min/kg ($p = 0,03$). Der Großteil der Patienten (55,6%) befand sich bei der Verlaufskontrolle in WHO-Funktionsklasse II, während 19,4% Klasse I und 25% Klasse III zugordnet werden konnten. In WHO-Funktionsklasse IV befand sich im Gegensatz zur präoperativen Situation kein Patient mehr. Während sich der PASP postoperativ signifikant von $75,4 \pm 24,1$ auf $54,2 \pm 22,4$ mmHg reduziert hatte ($p < 0,001$), konnte keine signifikante Verbesserung der TAPSE festgestellt werden. Mit 80% der Studienteilnehmer benötigte ein Großteil postoperativ keine pulmonale vasoaktive Therapie. Bei den übrigen 20% der Patienten, die medikamentös behandelt wurden, kam im Gegensatz zur präoperativen Situation fast ausschließlich der sGC-Stimulator Riociguat zum Einsatz (bei 8 der 9 medikamentös behandelten Patienten). Ein Patient wurde mit einem PDE-5-Inhibitor behandelt; ERA und Prostazyklin-Analoga wurden im Gegensatz zur präoperativen Situation nicht mehr eingesetzt. Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zeigten 1 Jahr nach PEA nahezu keine Veränderungen (Abnahme von $39,8 \pm 5,5$ auf $39,5 \pm 4,4$ mmol/mol; $p = 0,5$), genauso wenig wie die durchschnittlichen Werte für Nüchtern-Plasma-Glukose (Abnahme von $103,8 \pm 30,4$ auf $102,1 \pm 17,2$ mg/dl; $p = 0,613$). Während sich auch für Kreatinin ($p = 0,274$) und GFR ($p = 0,108$) keine Abweichungen von den präoperativen Werten ergaben, konnte eine signifikante Abnahme der NT-pro-BNP-Level von $996,0 [298,7-2286,3]$ pg/ml auf $299,0 [124,0-474,7]$ pg/ml ($p = 0,002$) festgestellt werden. Für Hämoglobin ergaben sich mit durchschnittlich $13,4 \pm 1,8$ g/dl signifikant niedrigere Werte als vor der Operation ($p = 0,003$).

Tabelle 5: Follow-up-Werte bei der Verlaufskontrolle 1 Jahr postoperativ

	Follow-up-Werte	p-Wert ^b
Patienten, n	45	
Männlich/weiblich	20/25	
Laborparameter		
HbA1c (mmol/mol)	39,5 ± 4,4	0,500
GFR (ml/min/m ²)	74,7 ± 25,1	0,108
Kreatinin (mg/dl)	0,99 ± 0,33	0,274
Nüchtern-Plasma-Glukose (mg/dl)	102,1 ± 17,2	0,613
NT-pro-BNP (pg/ml)	299,0 [124,0-474,7]	0,002 #
Hb (g/dl)	13,4 ± 1,8	0,003*
Hkt (%)	41,7 ± 4,6	0,189
WHO-Funktionsklasse, n (%)	^a	0,202
I	7 (19,4)	
II	20 (55,6)	
III	9 (25)	
IV	keine	
RHK		
mPAP (mmHg)	28,5 ± 10,4	<0,001 *
RAP (mmHg)	6,5 ± 3,7	0,764
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	314,9 ± 233,7	<0,001 *
CI (l/min/m ²)	2,6 ± 0,6	0,04 *
PAWP (mmHg)	10,8 ± 4,4	
Echokardiographie		
TAPSE (mm)	17,1 ± 3,2	0,905
PASP (mmHg)	54,2 ± 22,4	<0,001 *
6-MWD (m)	434,7 ± 124,5	<0,001 *
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	14,2 ± 3,9	0,03 *
Komorbiditäten, n (%)		
Dyslipidämie	unverändert	
Arterielle Hypertonie	unverändert	
Koronare Herzkrankheit	unverändert	
Niereninsuffizienz	unverändert	
Pulmonale vasoaktive Therapie, n (%)	9 (20)	

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	1 (2,2)	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	keine	
Prostazyklin-Analoga	keine	
Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase	8 (17,8)	
Keine pulmonale vasoaktive Therapie	36 (80)	

Werte dargestellt als absolute (relative) Häufigkeit, arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median \pm Interquartilbereich [IQR]. Signifikante Ergebnisse im Fettdruck: * = gepaarter t-Test, # = Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test. ^a n=36; ^b= versus Baseline. Für Abkürzungen siehe Tabelle 1.

3.3 Vergleich residuelle pulmonale Hypertonie versus keine residuelle pulmonale Hypertonie 1 Jahr postoperativ

Die 45 Studienteilnehmer wurden bei der postoperativen 1-Jahres-Kontrolle auf das Vorliegen einer residuellen PH hin geprüft und bezüglich deren Auftretens versus Nichtauftretens in die 2 Gruppen „residuelle PH“ und „nichtresiduelle PH“ unterteilt. Eine residuelle PH konnte bei 24 Patienten und dementsprechend 53,3% aller Studienteilnehmer festgestellt werden. Diese Patienten zeigten im Vergleich zur nichtresiduellen PH-Gruppe signifikant höhere Werte des mPAP, RAP, PVR und PAWP. Der durchschnittliche mPAP lag in der residuellen PH-Gruppe bei $35,7 \pm 9,2$ mmHg verglichen mit $20,3 \pm 2,8$ mmHg ($p < 0,001$), der RAP bei $7,6 \pm 4,2$ mmHg verglichen mit $5,2 \pm 2,4$ mmHg ($p = 0,02$), der PVR bei $435,3 \pm 257,1$ dyn*s*cm⁻⁵ verglichen mit $170,5 \pm 57,8$ dyn*s*cm⁻⁵ ($p < 0,001$) und der PAWP bei $12,2 \pm 4,8$ mmHg verglichen mit $9,2 \pm 3,2$ mmHg ($p = 0,02$). Der CI war in der residuellen PH-Gruppe zwar numerisch, jedoch nicht signifikant niedriger als in der nichtresiduellen PH-Gruppe ($2,5 \pm 0,6$ versus $2,8 \pm 0,6$ l/min/m², $p = 0,126$).

Darüber hinaus befand sich in der residuellen PH-Gruppe ein größerer Patientenanteil in WHO-Funktionsklasse III (45% versus 0%) und ein geringerer in den günstigeren WHO-Funktionsklassen II (45% versus 68,7%) und I (10% versus 31,3%). Die TTE ergab für die beiden Gruppen nahezu identische TAPSE-Werte ($16,9 \pm 3,4$ mm in der residuellen PH-Gruppe versus $17,3 \pm 3,0$ mm in der nichtresiduellen PH-Gruppe; $p = 0,747$) und leicht höhere PASP-Werte in der residuellen PH-Gruppe ($59,0 \pm 22,9$ mmHg versus $43,0 \pm 18,0$ mmHg; $p = 0,147$), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Gleiches gilt für die Gehstrecke im 6-MWT, die in der residuellen PH-

Gruppe im Durchschnitt 72,7 Meter geringer ausfiel ($406,1 \pm 115,4$ Meter versus $478,8 \pm 129,7$ Meter, $p = 0,102$), sowie für die Peak VO_2 im kardiopulmonalen Belastungstest ($13,0 \pm 3,7$ ml/min/kg in der residuellen PH-Gruppe versus $15,5 \pm 3,8$ ml/min/kg in der nichtresiduellen PH-Gruppe, $p = 0,096$). Während in der nichtresiduellen PH-Gruppe niemand mit pulmonalen vasoaktiven Medikamenten therapiert wurde, lag der Anteil der medikamentös behandelten Patienten in der residuellen PH-Gruppe bei 37,5%. In Bezug auf die erhobenen Laborparameter waren bei den Werten für Nüchtern-Plasma-Glukose, Hb, Hkt, Kreatinin und GFR keine signifikanten Unterschiede zwischen residueller PH-Gruppe und nichtresidueller PH-Gruppe festzustellen. Während die HbA1c-Level in der nichtresiduellen PH-Gruppe im Durchschnitt bei $37,6 \pm 2,9$ mmol/mol und somit im Normbereich lagen, zeigte die residuelle PH-Gruppe einen tendenziell, jedoch nicht signifikant höheren durchschnittlichen HbA1c von $40,9 \pm 4,8$ mmol/mol ($p = 0,066$). Lediglich die Werte für NT-pro-BNP waren mit $217,4 [38-472,5]$ pg/ml versus $389,9 [297,8-1077,6]$ pg/ml in der nichtresiduellen PH-Gruppe signifikant niedriger als in der Gruppe mit postoperativer residueller PH ($p = 0,026$). Interessanterweise wies tendenziell in der residuellen PH-Gruppe ein größerer Patientenanteil die CTEPH-Klassifikation Jamieson-Typ 1 (43,5% in der residuellen PH-Gruppe versus 30% in der nichtresiduellen PH-Gruppe) und Jamieson-Typ 2 (26,1% in der residuellen PH-Gruppe versus 20% in der nichtresiduellen PH-Gruppe) und ein niedrigerer Anteil Jamieson-Typ 3 (30,4% in der residuellen PH-Gruppe versus 50% in der nichtresiduellen PH-Gruppe) auf.

Tabelle 6: Parameter bei der 1-Jahres-Kontrolle in Abhängigkeit von residueller pulmonaler Hypertonie

	nichtresiduelle PH	residuelle PH	p-Wert
Patienten, n (%)	21 (46,7)	24 (53,3)	
Laborparameter			
HbA1c (mmol/mol)	37,6 ± 2,9	40,9 ± 4,8	0,066
GFR (ml/min/m ²)	81,1 ± 23,3	70,0 ± 25,8	0,170
Kreatinin (mg/dl)	0,95 ± 0,28	1,03 ± 0,36	0,430
Nüchtern-Plasma-Glukose (mg/dl)	104,9 ± 22,4	100,1 ± 12,5	0,451
NT-pro-BNP (pg/ml)	217,4 [38-472,5]	389,9 [297,8-1077,6]	0,026 #
Hb (g/dl)	13,9 ± 1,2	13,1 ± 2,1	0,170
Hkt (%)	41,9 ± 2,7	41,6 ± 5,9	0,815
WHO-Funktionsklasse, n (%)	^a	^b	0,006 †
I	5 (31,3)	2 (10)	
II	11 (68,7)	9 (45)	
III	Keine	9 (45)	
IV	Keine	Keine	
RHK			
mPAP (mmHg)	20,3 ± 2,8	35,7 ± 9,2	<0,001 *
RAP (mmHg)	5,2 ± 2,4	7,6 ± 4,2	0,02 *
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	170,5 ± 57,8	435,3 ± 257,1	<0,001 *
CI (l/min/m ²)	2,8 ± 0,6	2,5 ± 0,6	0,126
PAWP (mmHg)	9,2 ± 3,2	12,2 ± 4,8	0,02 *
Echokardiographie			
TAPSE (mm)	17,3 ± 3,0	16,9 ± 3,4	0,747
PASP (mmHg)	43,0 ± 18,0	59,0 ± 22,9	0,147
6-MWD (m)	478,8 ± 129,7	406,1 ± 115,4	0,102
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	15,5 ± 3,8	13,0 ± 3,7	0,096
Pulmonale vasoaktive Therapie, n (%)	Keine	9 (37,5)	
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	Keine	1 (4,2)	

Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase	Keine	8 (33,3)	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	Keine	Keine	
Prostazyklin-Analoga	Keine	Keine	
Jamieson-Typ, n (%)	^c	^d	0,421
1	6 (30)	10 (43,5)	
2	4 (20)	6 (26,1)	
3	10 (50)	7 (30,4)	

Werte dargestellt als absolute (relative) Häufigkeit, arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median \pm Interquartilbereich [IQR]. Signifikante Ergebnisse im Fettdruck: * = t-Test, # = Man-Whitney-U-Test, † = Pearson Chi-Quadrat-Test;

^a n=16; ^b n=20; ^c n=20; ^d n=23. Für Abkürzungen siehe Tabelle 1.

3.4 Klinische Relevanz des HbA1c

Die Baseline-Parameter wurden in einem ersten Schritt bei einem HbA1c von 39 mmol/mol gemäß dem Grenzwert für Normoglykämie/Prädiabetes und in einem zweiten Schritt bei einem HbA1c von 47,5 mmol/mol gemäß dem Grenzwert für Prädiabetes/Diabetes geteilt und deskriptiv dargestellt. Hierbei wiesen 24 Patienten (53,3%) einen HbA1c > 39 mmol/mol (im Mittel 43,7 \pm 4,5 mmol/mol) und 5 Patienten (11%) einen HbA1c >47,5 mmol/mol (im Mittel 51,0 \pm 1,9 mmol/mol) auf.

Sowohl beim Vergleich der Patientengruppen mit Normoglykämie und Prädiabetes untereinander als auch der Patientengruppen mit Prädiabetes und Diabetes untereinander zeigten sich leicht, jedoch nicht signifikant höhere Kreatininwerte und eine niedrigere GFR bei den prädiabetischen und diabetischen Patienten. Während sich die Werte für Hb und Hkt nur geringfügig zwischen den jeweils verglichenen Gruppen unterschieden, zeigte sich in Bezug auf den durchschnittlichen NT-pro-BNP-Wert eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Differenz (NT-pro-BNP bei Normoglykämie/Prädiabetes: 512,6 [175,0-1337,5] versus 1808,0 [425,2-3101,0] pg/ml; p = 0,072 bzw. bei Prädiabetes/Diabetes: 746,5 [284,0-1847,0] versus 3412 [1436,2-5021,5] pg/ml; p = 0,097]). Bei Patienten mit einem HbA1c \geq 47,5 mmol/mol war die körperliche Leistungsfähigkeit stärker eingeschränkt als in der Vergleichsgruppe mit Werten < 47,5 mmol/mol, was an einer signifikant niedrigeren Peak VO₂ im CPET deutlich wird. Die Peak VO₂ betrug bei dieser Patientengruppe durchschnittlich 8,8 \pm

2,8 ml/min/kg im Gegensatz zu $12,9 \pm 4,0$ ml/min/kg bei der Patientengruppe mit $\text{HbA1c} < 47,5$ mmol/mol ($p = 0,035$).

Die im 6-MWT zurückgelegte Gehstrecke war tendenziell, jedoch nicht signifikant kürzer ($265,0 \pm 98,2$ versus $374,6 \pm 133,6$ Meter; $p = 0,085$). Weniger ausgeprägt waren die Unterschiede in der körperlichen Belastbarkeit beim Vergleich der Patientengruppen mit Normoglykämie und Prädiabetes: Die Peak VO_2 betrug in der Gruppe mit HbA1c -Level < 39 mmol/mol $13,2 \pm 3,5$ versus $11,8 \pm 4,5$ ml/min/kg ($p = 0,293$) und die zurückgelegte Strecke im 6-MWT $343,6 \pm 127,0$ versus $377,6 \pm 140,1$ Meter ($p = 0,408$). Sowohl die Patienten mit HbA1c -Werten > 39 mmol/mol als auch die Patienten mit HbA1c -Werten $> 47,5$ mmol/mol zeigten einen signifikant höheren durchschnittlichen RAP als die Vergleichsgruppen. In der Gruppe mit $\text{HbA1c} > 47,5$ mmol/mol lagen die durchschnittlich RAP bei $11,0 \pm 4,6$ mmHg versus $6,4 \pm 3,1$ mmHg ($p = 0,02$) und in der Gruppe mit $\text{HbA1c} > 39$ mmol/mol bei $7,9 \pm 4,1$ mmHg versus $5,6 \pm 2,2$ mmHg ($p = 0,03$). Der Vergleich von mPAP, PAWP und PVR ergab weder in der Gruppe 1 mit $\text{HbA1c} \leq / > 39$ mmol/mol noch in der Gruppe 2 mit $\text{HbA1c} \leq / > 47,5$ mmol/mol signifikante Unterschiede (mPAP: $p_1 = 0,632$; $p_2 = 0,612$; PAWP: $p_1 = 0,593$, $p_2 = 0,316$; PVR: $p_1 = 0,145$; $p_2 = 0,410$). Darüber hinaus ließ sich in der Patientengruppe mit Normoglykämie eine signifikant bessere Herzleistung mit einem CI von $2,6 \pm 0,5$ l/min/ m^2 versus $2,2 \pm 0,5$ ml/min/ m^2 in der prädiabetischen Gruppe feststellen ($p = 0,02$). Die Untersuchung der WHO-Funktionsklassen und die Echokardiographie ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen.

Tabelle 7: Baseline-Parameter in Abhängigkeit vom HbA1c-Level, eingeteilt nach Grenzwerten für Prädiabetes gemäß der American Diabetes Association [57].

	HbA1c ≤ 39 mmol/mol	HbA1c > 39 mmol/mol	p-Wert
Patienten, n (%)	21 (46,7)	24 (53,3)	
Laborparameter			
HbA1c (mmol/mol)	35,4 ± 2,7	43,7 ± 4,5	<0,001*
GFR (ml/min/m ²)	88,9 ± 25,0	75,7 ± 22,5	0,068
Kreatinin (mg/dl)	0,86 ± 0,23	1,02 ± 0,35	0,071
Nüchtern-Plasma-Glukose (mg/dl)	94,8 ± 16,6	111,8 ± 37,2	0,060
NT-pro-BNP (pg/ml)	512,6 [175,0-1337,5]	1808,0 [425,2-3101,0]	0,072
Hb (g/dl)	14,5 ± 1,9	14,5 ± 1,8	0,885
Hkt (%)	42,9 ± 5,3	43,5 ± 5,2	0,709
WHO-Funktionsklasse, n (%)			0,813
II	4 (19)	5 (21)	
III	14 (66,7)	14 (58,3)	
IV	3 (14,3)	5 (21)	
RHK			
mPAP (mmHg)	44,3 ± 8,7	42,9 ± 10,1	0,632
RAP (mmHg)	5,6 ± 2,2	7,9 ± 4,1	0,03 *
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	582,8 ± 197,2	818,9 ± 668,3	0,145
CI (l/min/m ²)	2,6 ± 0,5	2,2 ± 0,5	0,02 *
PAWP (mmHg)	9,5 ± 5,3	10,3 ± 5,5	0,593
Echokardiographie			
TAPSE (mm)	18,7 ± 4,6	16,6 ± 5,3	0,187
PASP (mmHg)	69,7 ± 23,3	79,8 ± 24,3	0,198
6-MWD (m)	343,6 ± 127,0	377,6 ± 140,1	0,408
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	13,2 ± 3,5	11,8 ± 4,5	0,293

Werte dargestellt als absolute (relative) Häufigkeit, arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder Median ± Interquartilbereich [IQR]. Signifikante Ergebnisse im Fettdruck: * = t-Test für unabhängige Stichproben. Für Abkürzungen siehe Tabelle 1.

Tabelle 8: Baseline-Parameter in Abhängigkeit vom HbA1c-Level, eingeteilt nach Grenzwerten für Diabetes gemäß der American Diabetes Association [57].

	HbA1c ≤ 47,5 mmol/mol	HbA1c > 47,5 mmol/mol	p-Wert
Patienten, n (%)	40 (89)	5 (11)	
Laborparameter			
HbA1c (mmol/mol)	38,4 ± 4,1	51,0 ± 1,9	<0,001*
GFR (ml/min/m ²)	83,4 ± 24,1	69,4 ± 25,5	0,229
Kreatinin (mg/dl)	0,92 ± 0,29	1,1 ± 0,43	0,172
Nüchtern-Plasma-Glukose (mg/dl)	99,2 ± 24,4	141,2 ± 48,8	0,003 *
NT-pro-BNP (pg/ml)	746,5 [284,0-1847,0]	3412 [1436,2-5021,5]	0,097
Hb (g/dl)	14,6 ± 1,7	14,1 ± 2,7	0,610
Hkt (%)	43,3 ± 5,2	43,1 ± 6,4	0,925
WHO-Funktionsklasse, n (%)			0,260
II	9 (22,5)	keine	
III	25 (62,5)	3 (60)	
IV	6 (15)	2 (40)	
RHK			
mPAP (mmHg)	43,3 ± 9,0	45,6 ± 13,3	0,612
RAP (mmHg)	6,4 ± 3,1	11,0 ± 4,6	0,02 *
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	698,9 ± 505,7	729,4 ± 441,6	0,410
CI (l/min/m ²)	2,4 ± 0,5	2,0 ± 0,5	0,081
PAWP (mmHg)	9,7 ± 4,7	12,5 ± 10,3	0,316
Echokardiographie			
TAPSE (mm)	17,6 ± 4,7	17,3 ± 8,5	0,885
PASP (mmHg)	76,2 ± 22,9	68,3 ± 36,3	0,538
6-MWD (m)	374,6 ± 133,6	265,0 ± 98,2	0,085
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	12,9 ± 4,0	8,8 ± 2,8	0,035 *

Werte dargestellt als absolute (relative) Häufigkeit, arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder Median ± Interquartilbereich [IQR]. Signifikante Ergebnisse im Fettdruck. * = t-Test für unabhängige Stichproben. Für Abkürzungen siehe Tabelle 1.

3.4.1 Assoziation Baseline-HbA1c-Level mit hämodynamischen und funktionellen Parametern

Im folgenden Schritt wurde mithilfe der linearen Regressionsanalyse untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Baseline-HbA1c-Level und Baseline-Parametern besteht. Hierbei zeigte sich, dass die Baseline-HbA1c-Level mit der Peak VO_2 im kardiopulmonalen Belastungstest ($R = 0,39$; $p = 0,015$; s. Abb. 3a) und dem CI im RHK ($R = 0,47$; $p = 0,001$; s. Abb. 3b) assoziiert sind. Darüber hinaus ergab sich eine Assoziation der Baseline-HbA1c-Level mit dem RAP ($R = 0,37$; $p = 0,023$; s. Abb. 3c). Für alle anderen Baseline-Parameter zeigte sich keine signifikante Assoziation mit dem Baseline-HbA1c-Level, insbesondere nicht für die Werte für TAPSE ($R = 0,28$; $p = 0,08$; s. Tab. 9), PASP ($R = 0,11$; $p = 0,49$; s. Tab. 9) und 6-MWT ($R = 0,10$; $p = 0,54$; s. Tab. 9). Allerdings konnte eine signifikante Assoziation des Baseline-HbA1c-Levels mit der Änderung der Gehstrecke im 6-MWT (Differenz Gehstrecke präoperativ und 1 Jahr postoperativ Δ 6-MWD: $R = 0,32$; $p = 0,03$; s. Abb. 4 & Tab. 10) aufgezeigt werden. Die Änderungen des mPAP (Δ mPAP) ($R = 0,05$; $p = 0,75$; s. Tab. 10), des PVR (Δ PVR) ($R = 0,19$; $p = 0,23$; s. Tab. 10) und des CI (Δ CI) ($R = 0,28$; $p = 0,07$; s. Tab. 10) 1 Jahr nach PEA waren nicht signifikant mit dem HbA1c-Level assoziiert. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang von Baseline-HbA1c-Level und hämodynamischen Parametern bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle bei Patienten ohne residuelle PH separat untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikante Assoziation des HbA1c mit der TAPSE ($R = 0,53$; $p = 0,02$; s. Abb. 5 & Tab. 11) sowie dem CI ($R = 0,46$; $p = 0,04$; s. Abb. 6 & Tab. 11).

Tabelle 9: Assoziation Baseline-HbA1c mit den Baseline-Parametern in der linearen Regressionsanalyse bei allen CTEPH-Patienten

	R	p-Wert
GFR (ml/min/m ²)	0,21	0,16
Kreatinin (mg/dl)	0,27	0,08
Nüchtern-Plasma-Glukose (mg/dl)	0,49	0,001
NT-pro-BNP (pg/ml)	0,35	0,14
Hb (g/l)	0,01	0,99
Hkt (%)	0,07	0,66
mPAP (mmHg)	0,01	0,99
RAP (mmHg)	0,37	0,023
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	0,22	0,16
CI (l/min/m ²)	0,47	0,001
PAWP (mmHg)	0,14	0,38
TAPSE (mm)	0,28	0,08
PASP (mmHg)	0,11	0,49
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	0,39	0,015
6-MWD (m)	0,10	0,54

Signifikante Ergebnisse im Fettdruck. Für Abkürzungen siehe Tabelle 1.

Tabelle 10: Assoziation Baseline-HbA1c mit der Differenz der Baseline-Parameter von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ

	R	p-Wert
ΔmPAP (mmHg)	0,05	0,75
ΔPVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	0,19	0,23
ΔCI (l/min/m ²)	0,28	0,07
Δ6-MWD (m)	0,32	0,03

Signifikante Ergebnisse im Fettdruck. Für Abkürzungen siehe Tabelle 1.

Tabelle 11: Assoziation Baseline-HbA1c mit den Follow-up-Daten bei CTEPH-Patienten ohne residuelle PH bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle

CTEPH Patienten ohne residuelle PH bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle		
	R	p-Wert
GFR (l/min/m ²)	0,22	0,34
Kreatinin (mg/dl)	0,30	0,18
Nüchtern-Plasma-Glukose (mmol)	0,37	0,10
NT-pro-BNP (pg/ml)	0,28	0,22
Hb (g/l)	0,36	0,11
Hkt (%)	0,39	0,08
mPAP (mmHg)	0,26	0,26
RAP (mmHg)	0,23	0,38
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	0,15	0,54
CI (l/min/m ²)	0,46	0,04
PAWP (mmHg)	0,09	0,71
TAPSE (mm)	0,53	0,02
PASP (mmHg)	0,08	0,77
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	0,29	0,23
6-MWD (m)	0,03	0,91

Signifikante Ergebnisse im Fettdruck. Für Abkürzungen siehe Tabelle 1.

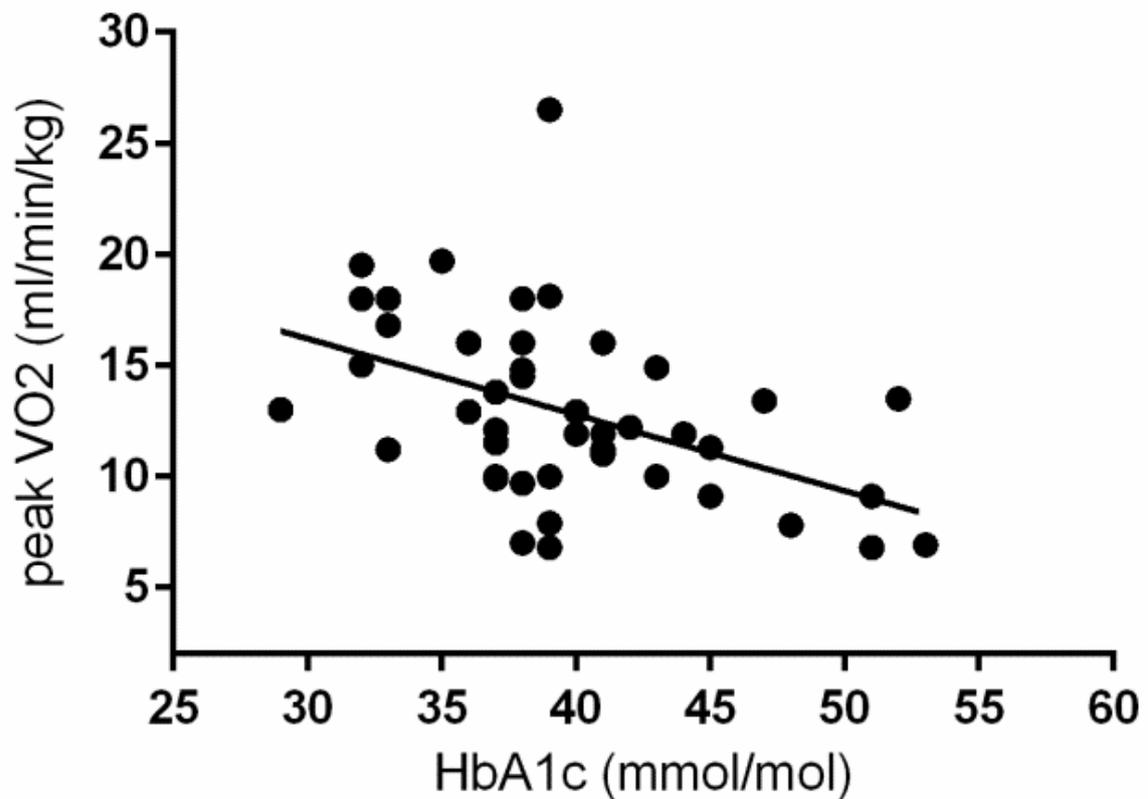


Abbildung 3a: Assoziation HbA1c-Level mit dem Baseline-Parameter Peak VO₂

Ein erhöhtes HbA1c-Level ist mit $p = 0,015$ statistisch signifikant mit einer verminderten Peak VO₂ assoziiert. Der Korrelationskoeffizient beträgt $R = 0,39$.

Peak VO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1c.

©: In Anlehnung an: Richter MJ, Milger K, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, et al. (2016) The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PLoS ONE* 11(3): e0152580. doi:10.1371/journal.pone.0152580.

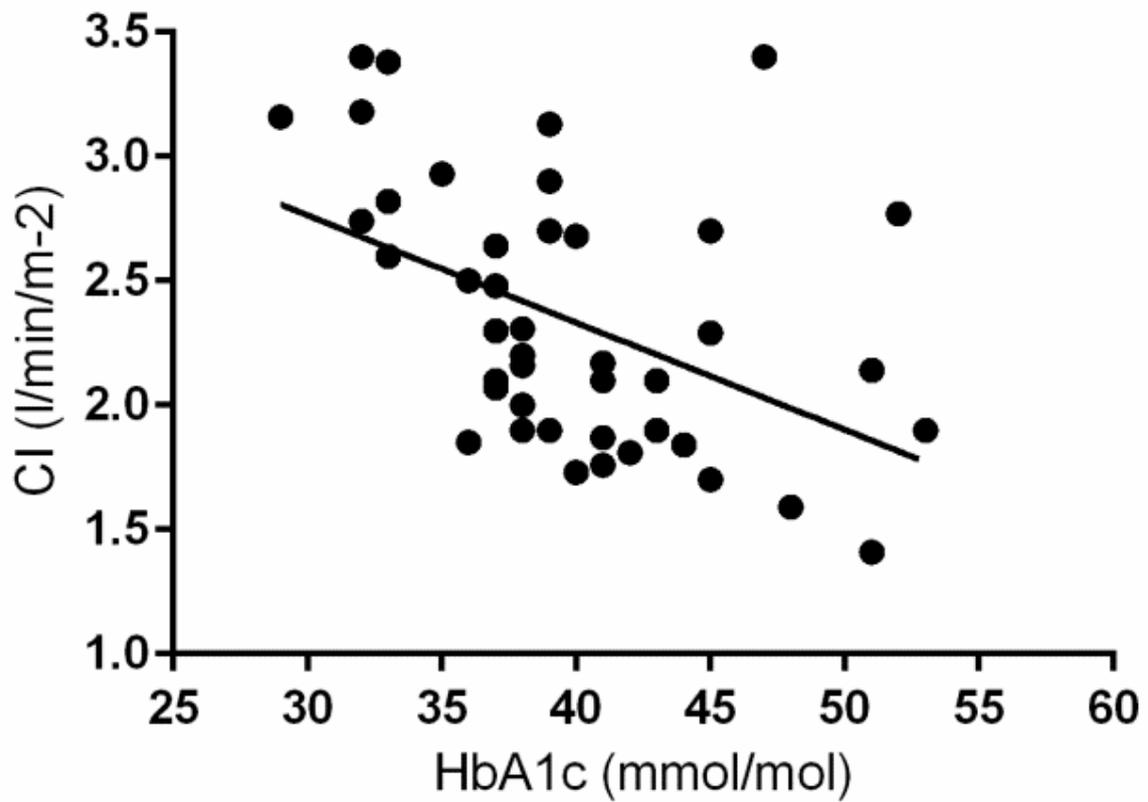


Abbildung 3b: Assoziation HbA1c-Level mit dem Baseline-Parameter CI

Ein erhöhtes HbA1c-Level ist mit $p = 0,001$ statistisch signifikant mit einem verminderten CI assoziiert. Der Korrelationskoeffizient beträgt $R = 0,47$.

CI: Cardiac Index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1c.

© In Anlehnung an: Richter MJ, Milger K, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, et al. (2016) The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PLoS ONE* 11(3): e0152580. doi:10.1371/journal.pone.0152580.

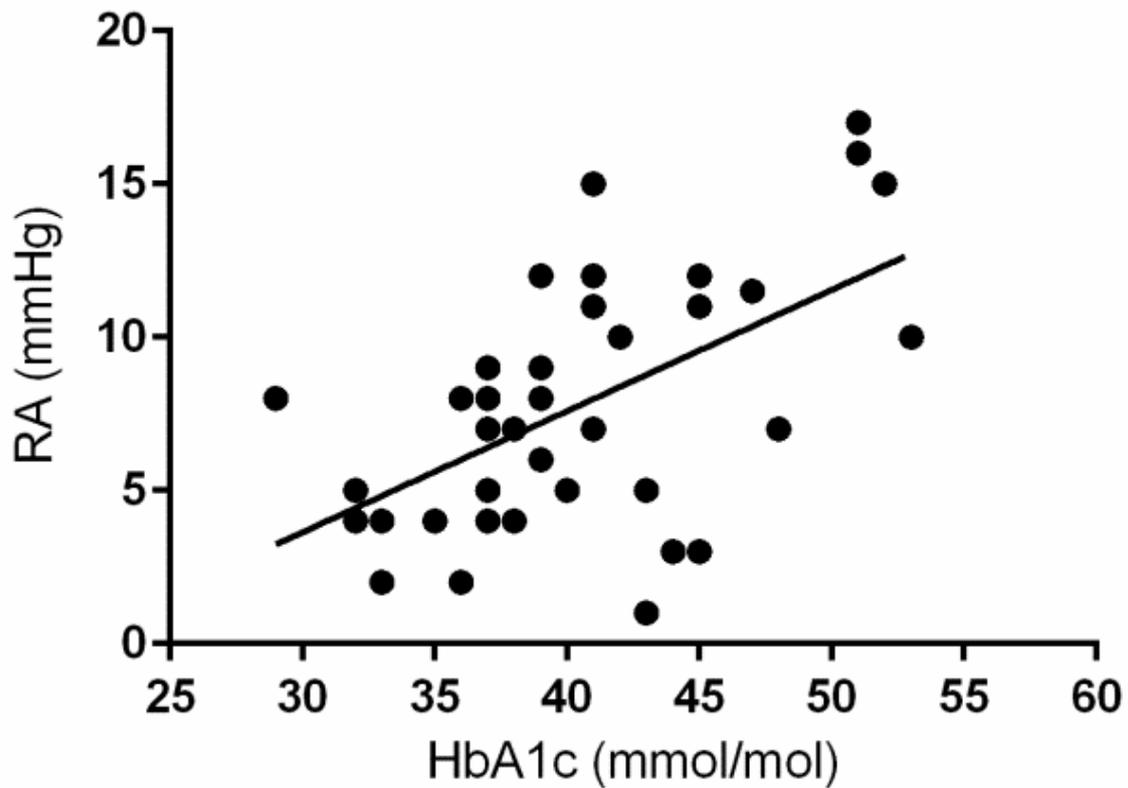


Abbildung 3c: Assoziation HbA1c-Level mit dem Baseline-Parameter RAP

Ein erhöhtes HbA1c-Level ist mit $p = 0,023$ statistisch signifikant mit einem erhöhten RAP assoziiert. Der Korrelationskoeffizient beträgt $R = 0,37$.

RA: rechtsatrialer Druck; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1c.

© In Anlehnung an: Richter MJ, Milger K, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, et al. (2016) The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. PLoS ONE 11(3): e0152580. doi:10.1371/journal.pone.0152580.

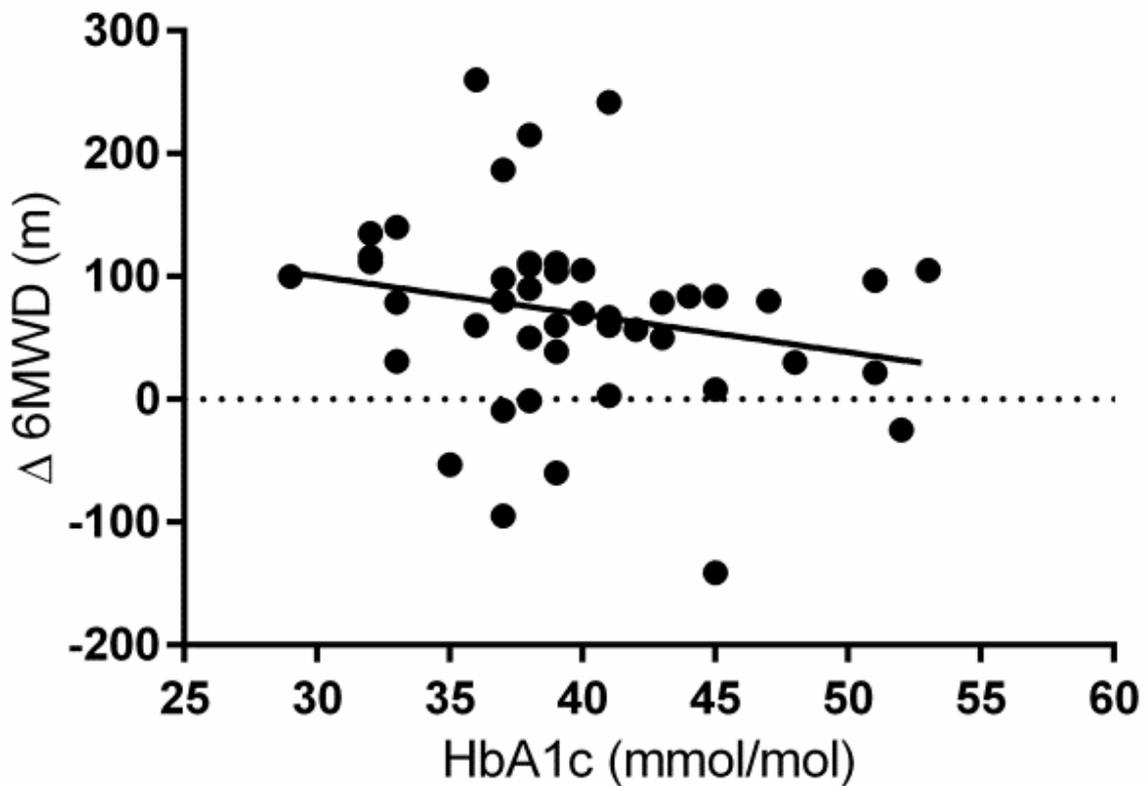


Abbildung 4: Assoziation HbA1c-Level mit der Änderung der Gehstrecke im 6-MWT von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ

Ein erhöhtes HbA1c-Level ist mit $p = 0,03$ statistisch signifikant mit einer geringeren Änderung der Gehstrecke im 6-MWT von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ assoziiert. Der Korrelationskoeffizient beträgt $R = 0,32$. Δ -6MWD: Änderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1c.

©: In Anlehnung an: Richter MJ, Milger K, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, et al. (2016) The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. PLoS ONE 11(3): e0152580. doi:10.1371/journal.pone.0152580.

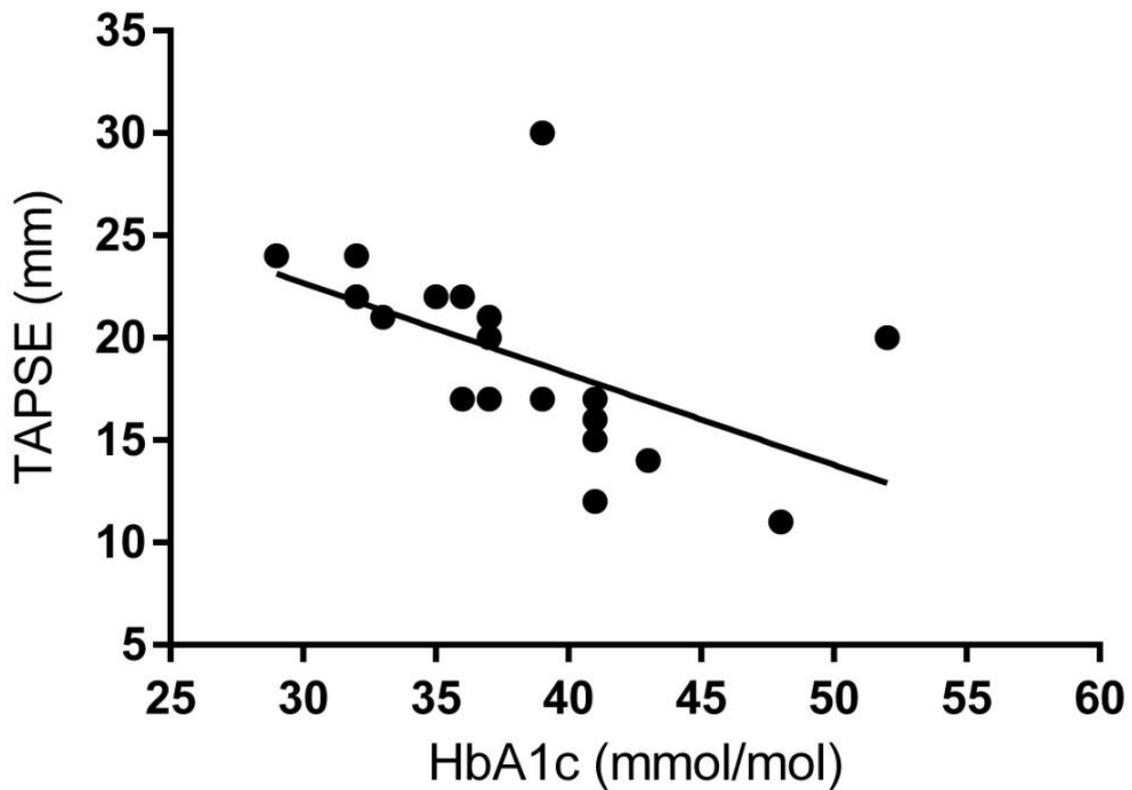


Abbildung 5: Assoziation Baseline-HbA1c-Level mit der TAPSE bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle bei Patienten ohne residuelle PH

Ein erhöhtes Baseline-HbA1c-Level ist mit $p = 0,02$ statistisch signifikant mit einer erniedrigten TAPSE bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle assoziiert. Der Korrelationskoeffizient beträgt $R = 0,53$.

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1c.

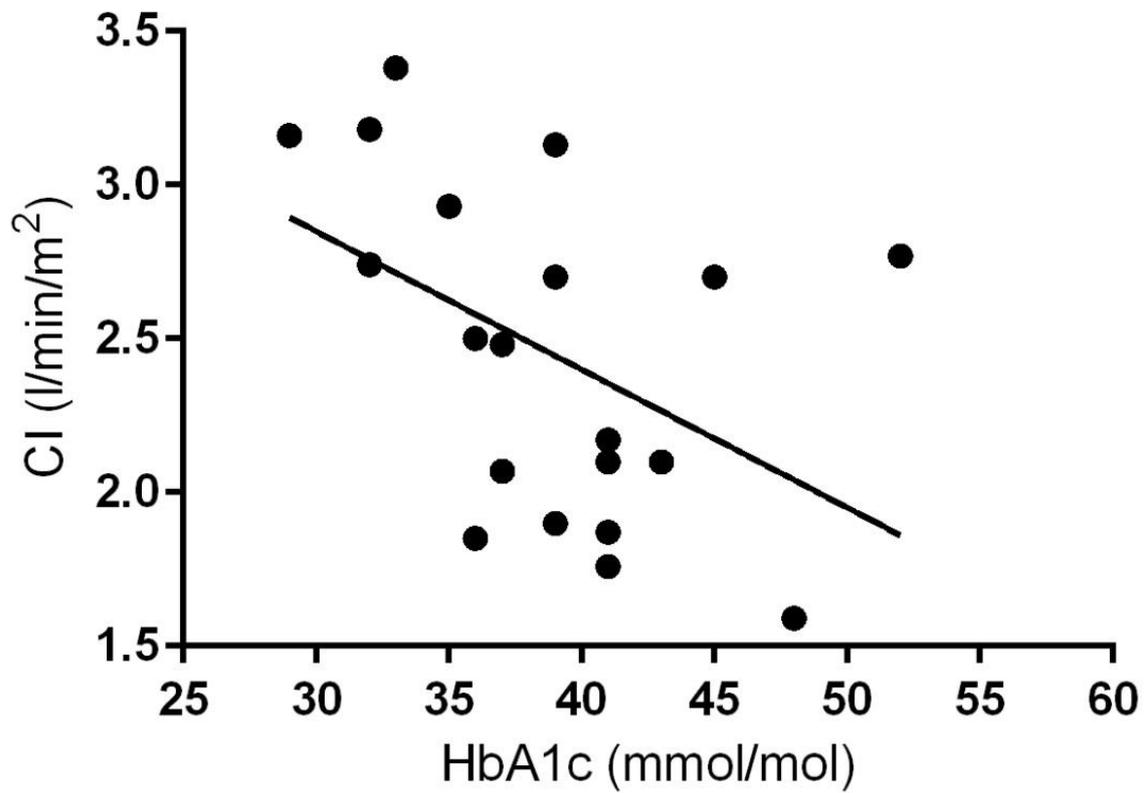


Abbildung 6: Assoziation Baseline-HbA1c-Level mit dem CI bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle bei Patienten ohne residuelle PH

Ein erhöhtes Baseline-HbA1c-Level ist mit $p = 0,04$ statistisch signifikant mit einem erniedrigten CI bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle assoziiert. Der Korrelationskoeffizient beträgt $R = 0,46$.

CI: Cardiac Index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1c.

3.4.2 HbA1c-Level und residuelle pulmonale Hypertonie

Abschließend wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Level und dem Vorliegen einer postoperativen residuellen PH besteht (s. Tab. 12) und somit die HbA1c-Level das postoperative Outcome vorhersagen können. Die durchgeführte univariate logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die HbA1c-Level nicht mit dem Vorhandensein einer residuellen PH assoziiert sind (HR = 1,07 [0,96-1,20]; $p = 0,22$). In die anschließende multivariate logistische Regressionsanalyse wurden folgende Parameter eingeschlossen: HbA1c (wenngleich nicht signifikant), WHO-Funktionsklasse ($p = 0,1$), TAPSE ($p = 0,09$), Nüchtern-Plasma-Glukose ($p = 0,07$), mPAP ($p = 0,11$) sowie Peak VO_2 ($p = 0,03$). Das multivariate Modell zeigte, dass der HbA1c nicht mit dem postoperativen hämodynamischen Ergebnis assoziiert ist (HR = 0,91 [0,76-1,01]; $p = 0,31$). Die Peak VO_2 konnte mit einer HR von 0,78 [0,62-0,99] und einem p -Wert von 0,04 als einziger signifikanter Prädiktor einer residuellen PH identifiziert werden. Alle anderen untersuchten Parameter hingegen konnten sich in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige Prädiktoren des postoperativen Ergebnisses behaupten.

Tabelle 12: HbA1c-Level und Baseline-Parameter als Prädiktoren von postoperativer residueller PH bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse #	
	HR [95% KI]	p-Wert	HR [95% KI]	p-Wert
HbA1c (mmol/mol)	1,07 [0,96-1,20]	0,22	0,91 [0,76-1,01]	0,31
Hb (g/dl)	1,06 [0,76-1,46]	0,74	-	-
Hkt (%)	1,03 [0,92-1,16]	0,60	-	-
Nüchtern-Plasma-Glukose (mg/dl)	1,03 [1,0-1,07]	0,07 *	-	-
Kreatinin (mg/dl)	1,54 [0,22-10,93]	0,67	-	-
GFR (ml/min/m ²)	0,99 [0,97-1,02]	0,53	-	-
NT-pro-BNP (pg/ml)	1,00 [1,00-1,01]	0,43	-	-
mPAP (mmHg)	1,06 [0,99-1,14]	0,11 *	-	-
RAP (mmHg)	1,01 [0,84-1,23]	0,89	-	-
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	1,00 [0,99-1,01]	0,92	-	-
CI (l/min/m ²)	0,50 [0,16-1,62]	0,25	-	-
PAWP (mmHg)	1,03 [0,92-1,16]	0,63	-	-
TAPSE (mm)	0,89 [0,77-1,02]	0,09 *	-	-
PASP (mmHg)	1,02 [0,99-1,05]	0,17	-	-
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	0,78 [0,62-0,98]	0,03 *	0,78 [0,62-0,99]	0,04 *
6-MWD (m)	0,99 [0,99-1,02]	0,25	-	-
WHO-Funktionsklasse			-	-
• II	Referenz			
• III	2,31 [0,48-11,12]	0,30		
• IV	6,00 [0,72-49,84]	0,10 *		
Jamieson-Typ	0,65 [0,32-1,3]	0,22	-	-

Signifikante Ergebnisse im Fettdruck. HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; #: stufenweise rückwärts gerichtete logistische Regressionsanalyse, die Variablen mit einem p-Wert < 0,15 (*) in der univariaten Regressionsanalyse einschließt. Signifikanzniveau der multivariaten Analyse p < 0,05. Für Abkürzungen siehe Tab. 1.

4 Diskussion

Aufgrund der herausragenden Bedeutung der PEA als aktuell einzige kurative Therapieform bei CTEPH-Patienten werden aussagekräftige Biomarker benötigt, die mit dem Schweregrad der CTEPH korrelieren und eine Abschätzung des postoperativen Ergebnisses bei operablen CTEPH-Patienten ermöglichen. In letzter Zeit konnte unter anderem das Plasma-BNP-Level als unabhängiger Prädiktor eines schlechten postoperativen Outcomes identifiziert werden [37; 38]. Interessanterweise wurde bei PAH-Patienten eine Assoziation des HbA1c-Levels mit dem Schweregrad der Erkrankung aufgezeigt [55; 58]. Bisher war jedoch noch unbekannt, ob der Parameter HbA1c auch als Biomarker bei operablen CTEPH-Patienten verwendet werden kann. Die aktuelle Studie untersuchte daraufhin prospektiv bei einer Kohorte von 45 Patienten die Assoziation des HbA1c-Levels mit den Baseline-Parametern sowie dem hämodynamischen Ergebnis bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle. Hierbei zeigte sich eine Assoziation des HbA1c-Levels mit präoperativen hämodynamischen und funktionellen Parametern. Allerdings konnte der HbA1c nicht als unabhängiger Prädiktor des postoperativen Outcomes identifiziert werden.

4.1 Baseline-Parameter und Follow-up-Daten bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle

Die präoperativ erhobenen Patientencharakteristika zeigten mit einem etwas höheren Frauenanteil von 55,6% eine leichte Häufung weiblicher Patienten in unserer Studienpopulation. Gemäß den Daten des internationalen CTEPH-Registers, das zwischen 2007 und 2009 679 neu diagnostizierte CTEPH-Patienten einschloss, sind Frauen und Männer in Europa gleich häufig von CTEPH betroffen. Bei Betrachtung der Subgruppe der operablen CTEPH-Patienten weisen die Daten des CTEPH-Registers einen leichten Überhang männlicher Patienten (53,4%) auf [7]. Auch die Daten des PEA-Registers der Universität San Diego unterstützen die Annahme, dass beide Geschlechter gleich häufig unter CTEPH leiden [69]. Eine japanische Studie hingegen deutet bei einem Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern von 2,6 zu 1 auf eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts bei CTEPH hin [70]. Möglicherweise ist der leicht höhere Frauenanteil in unserer Studie auf unsere spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen und somit Ausdruck einer Selektionsverzerrung. Denkbar wäre auch, dass weibliche Patienten sich öfter als männliche Patienten einer umfassenden Verlaufskontrolle inklusive RHK unterzogen haben.

Das mittlere Alter unserer Studienpopulation betrug $62,7 \pm 12,3$ Jahre, was gut mit den publizierten demographischen Daten des CTEPH-Registers übereinstimmt [7]. Auch das PEA-Register der Universität San Diego und das japanische Register zeigen bei CTEPH-Patienten ein mittleres Patientenalter im höheren Erwachsenenalter jenseits des 50. Lebensjahres [69]. Relevante Komorbiditäten innerhalb unserer Studienpopulation waren arterielle Hypertonie (51,1%), Dyslipidämie (11,1%), KHK (13,3%) und CKD (17,8%). Darüber hinaus war unsere Studienpopulation durch eine präadipöse Stoffwechsellage mit einem mittleren BMI von $27,3 \pm 6,0$ kg/m² gekennzeichnet. Diese Befunde decken sich mit den Ergebnissen anderer PH-Studien, in denen das MS und somit die zentrale Adipositas, arterielle Hypertonie, IR/Diabetes mellitus und Dyslipidämie bereits als Komorbiditäten bei PAH-Patienten [44; 48; 51; 71] und PVH-Patienten [46] beschrieben worden waren. Gemäß den Daten des CTEPH-Registers leiden 16,7% der operablen CTEPH-Patienten an Adipositas, 11,0% an KHK/Z. n. Myokardinfarkt und 5,4% an einem nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 [7]. Eine internationale Studie von Lang et al., die zwischen 2006 und 2010 436 CTEPH-Patienten aus 8 europäischen Zentren einschloss, erzielte vergleichbare Ergebnisse (23,3% Adipositas, 10,6% KHK/Z. n. Myokardinfarkt, 5,3% Diabetes mellitus) [45]. Die Komorbiditäten Dyslipidämie und arterielle Hypertonie waren in beiden Studien nicht Gegenstand der Untersuchung. Die Prävalenz eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 in unserer Studie (6 Patienten bzw. 7% der Studienpopulation, die rückwirkend von der Studie ausgeschlossen wurden) liegt geringfügig höher, als aus den Daten des internationalen CTEPH-Register hervorgeht (5,4%), jedoch niedriger als die durchschnittliche Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2 bei der 20- bis 79-jährigen Bevölkerung Europas (8,5%) [72].

Robbins et al. veröffentlichten eine Graphik, die eine Darstellung der potenziell kausalen Zusammenhänge zwischen dem MS und der Entstehung einer PH liefert. Die Abbildung veranschaulicht sehr gut die Komplexität des Zusammenspiels der verschiedenen Komponenten des MS bei der Pathogenese einer pulmonalvaskulären Erkrankung [46].

Das metabolische Syndrom: Pulmonalvaskuläre Konsequenzen

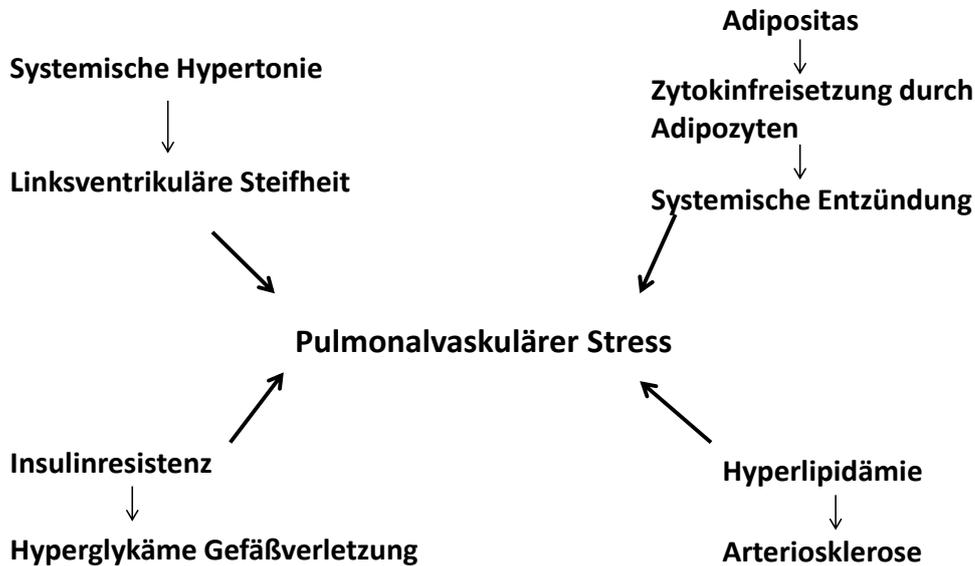


Abbildung 7: Das metabolische Syndrom: Pulmonalvaskuläre Konsequenzen [46].

© In Anlehnung an: Robbins I M, Newman J H, Johnson R F, Hemnes A R, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009; 136:35. With permission from Elsevier.

Die weitergehende Erforschung der Rolle des MS bei der Pathogenese der CTEPH ist von großer Bedeutung für das bessere Verständnis der Erkrankung. Auf den Zusammenhang von CTEPH und Glukosestoffwechselstörung wird im Folgenden näher eingegangen.

Präoperativ war ein Großteil unserer Studienteilnehmer in seiner Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt und befand sich in WHO-Funktionsklasse III (62,2%) oder IV (17,8%). Der kardiopulmonale Belastungstest zeigte eine mittelgradig eingeschränkte Peak VO_2 von $12,4 \pm 4,1$ ml/min/kg [73]. Die durchschnittliche Gehstrecke im 6-MWT war mit $362,2 \pm 133,9$ Metern bei unserer Studienpopulation ebenfalls reduziert, wobei bisher keine optimalen Referenzwerte für die 6-MWD bestehen. Eine von Enright et al. publizierte Studie ergab beim 6-MWT eine mittlere Gehstrecke von 576 Metern für gesunde Männer bzw. 494 Metern für gesunde Frauen [74]. Die Ergebnisse beim 6-MWT hängen allerdings stark von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht der Probanden sowie von Art und Häufigkeit der Ermutigung während des Tests, der

Ganglänge und der Anzahl der Probedurchgänge ab [65]. Trotzdem geben die mehrheitlich diagnostizierten WHO-Funktionsklassen III und IV sowie die schlechten Ergebnisse im kardiopulmonalen Belastungstest und im 6-MWT die typischen präoperativen Befunde eines CTEPH-Patienten mit stark eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit wieder. In ihrer Studie hatten Xi et al. zuvor ebenfalls eine im Durchschnitt mittelgradig eingeschränkte Peak VO_2 ($11,6 \pm 3,5$ ml/min/kg) bei CTEPH-Patienten ermittelt [75]. Suntharalingam et al. zeigten bei ihrem Studienkollektiv eine präoperativ stark verkürzte Gehstrecke im 6-MWT mit im Mittel $252,4 \pm 146,8$ Metern, wobei die Gehstrecke bei den Nicht-PEA-Überlebenden präoperativ signifikant niedriger war als bei den Überlebenden [76]. Sowohl die Daten des internationalen CTEPH-Registers als auch die Ergebnisse des PEA-Registers der Universität San Diego präsentierten die Mehrzahl der CTEPH-Patienten in den WHO-Funktionsklassen III und IV [69].

Mithilfe des RHK konnte die schwere funktionelle Einschränkung unserer Studienpopulation auf eine mittel- bis schwergradige präkapilläre PH mit erhöhten Werten für mPAP, PAWP, RAP, PVR und grenzwertig reduziertem CI zurückgeführt werden. Diese Werte stimmen mit den RHK-Daten des internationalen CTEPH-Registers überein, die eine tendenziell noch stärkere PH mit höherem mPAP und PVR und niedrigerem CI wiedergeben [4]. Auch die TTE zeigte in unserer Studie mit einem geschätzten PASP von $75,4 \pm 24,1$ mmHg einen durchschnittlich deutlich erhöhten pulmonal-arteriellen Druck. Die mittleren TAPSE-Werte, die mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RV-EF) korrelieren, waren in unserer Studienpopulation leicht erniedrigt und deuten somit auf eine systolische Dysfunktion des RV vor PEA hin [66; 77]. Eine Dysfunktion des rechten Herzens sowie erhöhte PVR- und mPAP-Werte und reduzierte CI-Werte sind kennzeichnend für die präoperative Situation von CTEPH-Patienten [78; 79].

Bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle nach PEA zeigte sich eine signifikante Verbesserung der hämodynamischen und funktionellen Parameter. Es konnten eine signifikante Reduktion des mPAP und des PVR sowie eine signifikante Zunahme des CI festgestellt werden. Der in der TTE geschätzte PASP war 1 Jahr nach PEA ebenfalls signifikant niedriger, wohingegen sich die TAPSE nicht verändert hatte. Neben der objektiven Verbesserung der hämodynamischen Parameter zeigten die Patienten postoperativ eine deutliche Verbesserung der funktionellen Belastbarkeit. Dies wurde durch eine signifikante Steigerung der Gehstrecke im 6-MWT und eine signifikante Zunahme der Peak VO_2 beim kardiopulmonalen Belastungstest deutlich. Der Großteil der Patienten konnte 1 Jahr postoperativ den günstigeren WHO-

Funktionsklassen I (19,4%) und II (55,6%) zugeordnet werden. In WHO-Funktionsklasse IV befand sich im Gegensatz zur präoperativen Situation kein Patient mehr. Dies unterstreicht die Effektivität und die herausragende Rolle der PEA bei der CTEPH-Therapie. Zahlreiche Studien haben bereits positive postoperative Ergebnisse mit verbesserten hämodynamischen Parametern, einer gesteigerten körperlichen Leistungsfähigkeit, milderer klinischer Symptomatik und exzellenten Überlebensraten veröffentlicht. Freed et al. stellten in ihrer Studie postoperativ eine signifikante Reduktion des mPAP und PVR sowie eine Erhöhung des CI, eine Verlängerung der Gehstrecke im 6-MWT und eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation fest [80]. Auch die Daten des internationalen CTEPH-Registers zeigten postoperativ bei den meisten Patienten eine signifikante Verbesserung des PVR, der Gehstrecke im 6-MWT sowie der WHO-Funktionsklasse mit einer Verbesserung von NYHA III oder IV auf NYHA I oder II [4]. Corsico et al. konnten ebenfalls exzellente Daten bezüglich Langzeitüberlebens und Verbesserung der funktionellen Parameter (NYHA, CPET, 6-MWT) demonstrieren [81]. Der Vergleich unserer Studienergebnisse mit den Ergebnissen dieser drei Studien zeigte 1 Jahr postoperativ bei unserem Patientenkollektiv leicht höhere Werte für mPAP (versus Freed et al., Corsico et al., int. CTEPH-Register) und PVR (versus Freed et al., int. CTEPH-Register). Die Verbesserung der funktionellen Belastbarkeit war allerdings in allen Studien ähnlich beeindruckend (Verbesserung von mehrheitlich NYHA III und IV auf NYHA I und II) und die postoperative 6-MWD übertraf in unserer Studie diejenige bei Freed et al., während sie mit der 6-MWD bei Corsico et al. sowie beim internationalen CTEPH-Register vergleichbar war [4; 80; 81].

Mit einem mittleren HbA1c-Wert von $39,8 \pm 5,6$ mmol/mol und einer mittleren Nüchtern-Plasma-Glukose von $103,8 \pm 30,4$ mg/dl wiesen unsere Studienteilnehmer präoperativ gemäß den Kriterien der ADA eine beginnende prädiabetische Stoffwechsellage auf [57]. Postoperativ zeigte sich keine signifikante Veränderung der mittleren HbA1c-Werte und mittleren Nüchtern-Plasma-Glukose, die noch leicht oberhalb der Grenzwerte für Normoglykämie lagen. Auffällig war präoperativ eine starke Erhöhung der NT-pro-BNP-Level auf $966,0 [298,7-2286,3]$ pg/ml. Bei der postoperativen Verlaufskontrolle konnte eine signifikante Abnahme der NT-pro-BNP-Level festgestellt werden. Dieser Befund steht im Einklang mit früheren Studien, die eine deutliche Reduktion des BNP-Levels nach PEA aufgezeigt und das BNP-Level als nichtinvasiven Marker der Effektivität der PEA identifiziert hatten [37; 38]. Auch der durchschnittliche Hb-Wert lag 1 Jahr postoperativ signifikant niedriger als der präoperative Hb-Wert. Es bleibt unklar, worauf dieser Befund zurückzuführen ist. Perioperative Blutverluste und Verdünnungseffekte kommen ursächlich so lang nach PEA nicht mehr in Betracht.

Denkbar wäre ein Substrat- oder Kofaktormangel, wie z. B. Eisenmangel, Vitamin-B-12- oder Folsäuremangel.

Präoperativ erhielten 33,3% der Patienten eine pulmonale vasoaktive Therapie, wobei hauptsächlich die Substanzklasse der PDE-5-Inhibitoren, aber auch ERA und Prostazyklin-Analoga eingesetzt wurden. Der Anteil der Patienten, die keine pulmonalen vasoaktiven Medikamente benötigten, erhöhte sich von präoperativ 66,7% auf postoperativ 80%. Bei der Verlaufskontrolle fiel auf, dass fast ausschließlich der sGC-Stimulator Riociguat verwendet wurde, der präoperativ nicht zum Einsatz kam. Dies entspricht der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie, die die Verwendung von Riociguat auf symptomatische inoperable Patienten bzw. Patientengruppen mit postoperativer residueller oder wiederkehrender PH beschränkt [1].

Bei der intraoperativen Bestimmung der Jamieson-Klassifikation anhand der Lokalisation der thromboembolischen Gefäßwandveränderungen wurden 37,2% der Studienteilnehmer Typ 1, 23,3% Typ 2 und 39,5% Typ 3 zugeordnet. Jamieson-Typ 4 ist durch eine distale arterielle Vaskulopathie ohne sichtbare zentrale thromboembolische Komponente gekennzeichnet und wird oftmals als inoperabel klassifiziert, weshalb keiner der eingeschlossenen Studienteilnehmer diesen Typ aufwies. Die Studie von Thistlethwaite et al., die das postoperative Outcome in Abhängigkeit von proximaler und distaler Thrombuslokalisation verglich, fand heraus, dass Jamieson-Typ-3- oder -Typ-4-Patienten eine geringere Reduktion von systolischem pulmonalarteriellem Druck (sPAP) und PVR im RHK, eine geringere Verbesserung einer Trikuspidalinsuffizienz, eine höhere kurzfristige Mortalitätsrate, einen größeren Bedarf an inotropen Medikamenten und eine längere Hospitalisierungsdauer aufweisen. Obgleich die PEA in den pulmonalen Segmentarterien (\geq Jamieson Typ 3) durchgeführt werden kann, haben Patienten mit hauptsächlich distalen Gefäßwandveränderungen somit ein schlechteres Outcome als solche mit proximalen Lokalisationen [63].

4.2 Vergleich residuelle pulmonale Hypertonie versus keine residuelle pulmonale Hypertonie 1 Jahr postoperativ

Erstaunlicherweise zeigte sich bei 24 Patienten und dementsprechend 53,3% aller Studienteilnehmer 1 Jahr postoperativ eine residuelle PH. Damit liegt der prozentuale Anteil an Patienten mit residueller PH in der vorliegenden Studie deutlich höher, als bisherige Studien vermuten lassen. Eine umfassende Literaturrecherche ergab, dass 5-35% aller operierten CTEPH-Patienten postoperativ eine residuelle PH aufweisen [4; 27; 31; 81].

Es ist unklar, woraus der überdurchschnittlich hohe Anteil an Patienten mit residueller PH in unserer Studienpopulation resultiert. Das Auftreten einer residuellen PH wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst und ist unter anderem abhängig vom Schweregrad der präoperativen CTEPH, der Lokalisation der Gefäßwandveränderung sowie dem Auftreten und der Ausprägung einer sekundären mikrovaskulären Arteriopathie [4; 27]. In ihrer Studie zeigten Bondermann et al. zudem eine starke Abhängigkeit der Rate an residueller PH von assoziierten Risikofaktoren wie Splenektomie, ventrikulo-atrialem Shunt, chronischem zentralem Venenkatheter (ZVK), chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Osteomyelitis. 92% der Patienten mit assoziierten Risikofaktoren wiesen eine residuelle PH auf, während dies nur bei 20% der Patienten ohne Risikofaktoren der Fall war [23]. Es ist also denkbar, dass ein großer Anteil unserer Studienpopulation unter diesen oder weiteren noch nicht identifizierten Risikofaktoren litt. Man könnte auch vermuten, dass die Patienten mit residueller PH stärker von einer begleitenden distalen Arteriopathie betroffen waren und somit nicht hinreichend von der chirurgischen Intervention profitieren konnten. Interessanterweise wies bei dem Vergleich der Patientengruppen mit und ohne residuelle PH erstere tendenziell häufiger Jamieson-Typ 1 (43,5% versus 30%) und Jamieson-Typ 2 (26,1% versus 20%) und seltener Jamieson-Typ 3 (30,4% versus 50%) auf. Da Jamieson-Typ 1 und 2 – wie bereits im Vorfeld erläutert – aufgrund der proximalen Lage der thromboembolischen Residuen in der Regel chirurgisch gut behandelt werden können, liegt die Vermutung nahe, dass die residuelle PH größtenteils auf einer sekundären distalen Arteriopathie beruht. Leider wurde postoperativ nicht erfasst, ob die residuelle PH auf eine unvollständige Resektion der thromboembolisch veränderten Pulmonalarterien-Intima zurückgeführt werden kann. Eine erneute Pulmonalisangiographie hätte hier eindeutige Ergebnisse liefern können. Allerdings sah das Studienprotokoll keine direkte Quantifizierung des Ausmaßes der sekundären Arteriopathie 1 Jahr nach PEA mittels Pulmonalisangiographie vor. Es werden weitere Studien benötigt, die sich dieser Fragestellung widmen. Die langjährige Erfahrung und Expertise des thoraxchirurgischen Teams der Kerckhoff-Klinik auf dem Gebiet der PEA lässt jedoch eine unvollständige Resektion bei mehr als der Hälfte der Patienten äußerst unwahrscheinlich erscheinen. Möglicherweise führten die angewandten Auswahlkriterien zu einer Häufung von Patienten, die anfällig dafür sind, eine residuelle PH zu entwickeln. Denkbar ist auch, dass sich symptomatische Patienten mit residueller PH eher einer Follow-up-Untersuchung mit RHK unterzogen haben als solche mit postoperativen PA-Drücken im Normbereich, sodass eine Selektionsverzerrung eine Rolle spielen könnte.

Der Vergleich der funktionellen und der hämodynamischen Parameter bei Patienten mit residueller PH und Patienten mit postoperativen PA-Drücken im Normbereich zeigte einen größeren Anteil an residuellen PH-Patienten in WHO-Funktionsklasse III (45% versus 0%) – entsprechend einer stark eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit – und einen geringeren Anteil in den günstigeren WHO-Funktionsklassen II (45% versus 68,7%) und I (10% versus 31,3%). Auch für die funktionellen Parameter 6-MWD und Peak VO₂ ergaben sich in der residuellen PH-Gruppe schlechtere Ergebnisse, wenngleich dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass auch die Patienten mit residueller PH im Vergleich zu ihrem präoperativen Status durch die chirurgische Intervention eine deutliche Verbesserung ihrer Symptomatik erfahren haben. Zudem scheint die postoperative Sterblichkeitsrate nicht ausschließlich vom Vorliegen einer residuellen PH, sondern auch von anderen Komorbiditäten abhängig zu sein. Freed et al. konnten in ihrer Studie gleiche 5-JÜR für die Patientengruppen mit und ohne residuelle PH demonstrieren [31].

Die Patientenkohorte mit residueller PH wies ein höheres Serumkreatinin und eine niedrigere GFR auf, was auf eine beginnende Nierenschädigung hinweist. Möglicherweise führen bei Patienten mit residueller PH eine längere Krankheitsdauer oder ein hoher Schweregrad der PH langfristig zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Es besteht ein Bedarf an weiterführenden Studien, um zu erfassen, ob die CKD eine grundsätzliche Komorbidität bei CTEPH-Patienten darstellt.

Die HbA1c-Level lagen in der nichtresiduellen PH-Gruppe im Durchschnitt bei $37,6 \pm 2,9$ mmol/mol und somit im Normbereich. Die residuelle PH-Gruppe wies jedoch mit einem durchschnittlichen HbA1c von $40,9 \pm 4,8$ mmol/mol leicht erhöhte prädiabetische Werte auf. Obwohl dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,066 statistisch nicht signifikant war, deutet er doch auf einen Zusammenhang zwischen HbA1c-Level und Höhe der PA-Drücke hin. Die Werte für NT-pro-BNP waren in der nichtresiduellen PH-Gruppe signifikant niedriger als in der Gruppe mit postoperativer residueller PH ($p=0,026$). Hier greift abermals der bereits erläuterte Zusammenhang zwischen BNP-Level und Schweregrad der PH [37].

4.3 Klinische Relevanz des HbA1c

6 Patienten wurden wegen eines bekannten Diabetes mellitus Typ 2 mit OAD und/oder Insulin behandelt und von dieser Studie ausgeschlossen, um einen möglichst reinen Einfluss des HbA1c als Surrogatparameter eines pathologisch veränderten Glukosestoffwechsels zu zeigen, der nicht durch eine bereits bekannte manifeste

Glukosestoffwechselstörung verfälscht wird. Diese relativ niedrige Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2 stimmt mit den aktuellen Daten des internationalen CTEPH-Registers überein, das bei 5,2% aller CTEPH-Patienten bzw. 5,4% der operablen CTEPH-Patienten einen nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ 2 feststellte [7; 45]. In unserer Studie wurde präoperativ bei 24 Patienten (53,3%) ein HbA1c > 39 mmol/mol (durchschnittlich $43,7 \pm 4,5$ mmol/mol) und dementsprechend ein unbekannter Prädiabetes erfasst. Mit einer Prävalenz von über 50% konnte der Prädiabetes somit erstmals als relevante Komorbidität bei operablen CTEPH-Patienten identifiziert werden. Bisher lagen lediglich Studienergebnisse vor, die ein gehäuftes Vorkommen eines Prädiabetes bei PAH-Patienten beschreiben [55]. Bei 5 Patienten (11% der Studienpopulation) wurde ein HbA1c > 47,5 mmol/mol (durchschnittlich $51,0 \pm 1,9$ mmol/mol) registriert. Gemäß der Definition der ADA litten somit zusätzlich zu den 6 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus 5 Patienten unter einem bisher nicht diagnostizierten manifesten Diabetes mellitus [57]. Dies deutet auf einen möglichen Einfluss eines pathologischen Glukosestoffwechsels auf die CTEPH hin. Unsere Daten legen nahe, dass bei allen CTEPH-Patienten eine Diagnostik in Bezug auf einen bislang unerkannten, manifesten Diabetes mellitus und ggf. die Einleitung einer entsprechenden Therapie notwendig ist.

4.3.1 Assoziation HbA1c-Level mit Baseline-Parametern

Die von uns durchgeführte lineare Regressionsanalyse zeigte erstmals bei operablen CTEPH-Patienten eine Assoziation des präoperativen HbA1c-Levels mit einigen Baseline-Parametern.

Es konnte eine signifikante Assoziation des Baseline-HbA1c-Levels mit dem Baseline-RAP hergestellt werden, bei der Patienten mit einem höheren HbA1c-Wert einen signifikant höheren RAP aufwiesen. Dies verdeutlicht einerseits den klinischen Einfluss des HbA1c als Biomarker bei der Erkrankung, andererseits den Einfluss eines gestörten Glukosestoffwechsels auf die pulmonale Zirkulation. Die signifikante Assoziation von HbA1c und RAP deutet darauf hin, dass eine chronische hyperglykämische Stoffwechsellage zu steiferen rechten Ventrikeln und konsekutiv erhöhten rechtsatrialen Drücken und einer stärkeren diastolischen Dysfunktion führt [47]. Abernathy et al. hatten ähnliche Ergebnisse erzielt, als sie beim Vergleich von PH-Patienten mit Diabetes mellitus mit PH-Patienten ohne Diabetes mellitus bei Ersteren signifikant höhere RAP feststellten [47]. Eine Assoziation des MS mit einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion ist seit Längerem bekannt [82]. Widya et

al. konnten zeigen, dass bei Typ-2-Diabetikern der rechte Ventrikel ebenso wie der linke Ventrikel von einer diabetischen Kardiomyopathie betroffen ist. Mithilfe der MRT stellten sie Remodelling-Vorgänge und systolische sowie diastolische Dysfunktion des rechten Ventrikels dar [83].

Auch nach Dichotomisierung unserer Studienpopulation bei einem HbA1c-Wert von 39 mmol/mol gemäß dem Grenzwert für Normoglykämie/Prädiabetes sowie bei einem HbA1c-Wert von 47,5 mmol/mol gemäß dem Grenzwert für Prädiabetes/Diabetes mellitus und erneuter deskriptiver Darstellung blieb der Zusammenhang zwischen HbA1c und RAP bestehen. Sowohl die Patienten mit HbA1c-Werten > 39 mmol/mol als auch die Patienten mit HbA1c-Werten > 47,5 mmol/mol zeigten signifikant höhere RAP als die Vergleichsgruppen mit HbA1c-Werten \leq 39 mmol/mol bzw. \leq 47 mmol/mol.

Neben der Assoziation des HbA1c mit dem RAP ergab diese Studie auch eine signifikante Assoziation des Baseline-HbA1c-Levels mit dem Baseline-CI. Höhere HbA1c-Werte waren signifikant mit niedrigeren CI-Werten und somit einer schlechteren Herzleistung assoziiert. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der gestörte Glukosestoffwechsel eine beeinträchtigte Herzmuskelrelaxation und/oder erhöhte myokardiale Steifigkeit und folglich eine reduzierte Herzleistung bewirkt [83]. Diese myokardiale Steifigkeit wiederum wird durch die Akkumulation fortgeschrittener Glykierungsendprodukte (AGEs) hervorgerufen, die zu einer Kollagen-Quervernetzung mit Verlust der Elastizität und der Compliance des Myokards führt [84]. Nach Dichotomisierung des Patientenkollektivs zeigten sich für die prädiabetische Patientengruppe mit HbA1c-Werten \geq 39 mmol/mol signifikant niedrigere CI-Werte als für die Patientengruppe mit Normoglykämie. Diese Ergebnisse unterstreichen abermals den negativen Einfluss eines gestörten Glukosestoffwechsels auf die Herzleistung.

Außer einer Assoziation des HbA1c mit RAP und CI zeigte diese Studie auch eine signifikante Assoziation des Baseline-HbA1c-Levels mit der Baseline-Peak VO_2 . Patienten mit höheren HbA1c-Werten wiesen eine signifikant niedrigere Peak VO_2 auf. Auch nach Dichotomisierung fanden wir bei Patienten mit HbA1c-Werten > 47,5 mmol/mol eine signifikant niedrigere Peak VO_2 – entsprechend einer stärker eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit – als in der Vergleichsgruppe mit HbA1c-Werten \leq 47,5 mmol/mol. Vermutlich spielt die Glukoseintoleranz, die durch den Biomarker HbA1c repräsentiert wird, bei der Progression der PH und somit der Leistungsabnahme im CPET eine wesentliche Rolle. Die Peak VO_2 wird zur besseren Vergleichbarkeit auf das Körpergewicht normiert (Angabe in ml/min/kg), ist jedoch zahlreichen weiteren Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter, medikamentöser Therapie (z.B. β -Blocker) und dem Vorliegen von pulmonalen, kardiovaskulären und muskuloskelettalen Komorbiditäten unterworfen [68]. Somit lässt sich nicht

abschließend klären, welchen Anteil die Glukosestoffwechselstörung an der Pathogenese der eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit der CTEPH-Patienten hat.

Überraschenderweise zeigte sich abgesehen vom RAP, CI und Peak VO₂ für die weiteren Baseline-Parameter keine signifikante Assoziation mit dem Baseline-HbA1c-Level.

Die separate Untersuchung einer Assoziation des Baseline-HbA1c mit der Differenz der Baseline-Parameter von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ (Δ mPAP, Δ PVR, Δ CI, Δ -6-MWD) ergab eine leichte, aber signifikante Assoziation des Baseline-HbA1c-Levels mit der Δ -6-MWD. Bisherige Studien mit PAH-Patienten hatten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer IR und der Gehstrecke im 6-MWT feststellen können [51].

Ferner untersuchten wir bei allen Patienten mit postoperativ normalisiertem mPAP, ob eine Assoziation der präoperativen HbA1c-Werte mit den funktionellen und hämodynamischen Parametern 1 Jahr postoperativ besteht. Interessanterweise zeigte sich eine Assoziation des präoperativen HbA1c-Levels mit den postoperativen Parametern TAPSE und CI. Patienten mit höheren Baseline-HbA1c-Werten wiesen auch ohne Vorliegen einer postoperativen residuellen PH einen niedrigeren CI sowie eine niedrigere TAPSE auf. Diese Assoziation deutet darauf hin, dass ein gestörter Glukosestoffwechsel auch ohne Vorliegen einer manifesten PH einen negativen Einfluss auf die kardiopulmonale Funktion hat. Möglicherweise führt die pathologische Glukosetoleranz zu einer erhöhten myokardialen Steifigkeit, was wiederum in einem reduzierten Schlagvolumen und chronotroper Inkompetenz sowie einer eingeschränkten Auslenkung der Trikuspidalklappe resultiert. Letztendlich kommt es hierdurch auch ohne Erhöhung der PA-Drücke zu einem erniedrigten CI sowie einer erniedrigten TAPSE.

Die Dichotomisierung der Studienpopulation bei einem HbA1c-Wert von \leq / $>$ 39 mmol/mol sowie bei einem HbA1c-Wert \leq / $>$ 47,5 mmol/mol ergab bei den Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage eine tendenziell, jedoch nicht signifikant kürzere Gehstrecke im 6-MWT. Dies unterstreicht abermals die Beeinflussung der Belastbarkeit durch die Glukosestoffwechsellage, wie sie bereits durch signifikant niedrigere Peak-VO₂-Werte bei diabetischen Patienten zum Ausdruck kam (s.o.). Untersuchungen von Pugh et al. hatten bei PAH-Patienten bereits zuvor eine Assoziation des HbA1c mit der funktionellen Belastbarkeit festgestellt. Ebenso wie in der hier vorliegenden Studie war bei erhöhten HbA1c-Werten eine kürzere Gehstrecke im 6-MWT gemessen worden [55].

Sowohl bei der prädiabetischen als auch bei der diabetischen Patientenkohorte fiel eine leichte Nierenfunktionsstörung mit tendenziell, jedoch nicht signifikant höheren Kreatininwerten und niedrigerer GFR als in den normoglykämien bzw. prädiabetischen Vergleichsgruppen auf. Dieser Befund steht im Einklang mit aktuellen Studienergebnissen, die eine Assoziation des HbA1c-Levels mit der Prävalenz einer chronischen Nierenerkrankung auch unterhalb der Diabetesschwelle aufgezeigt hatten [59]. Dass ein manifester Diabetes mellitus unbehandelt langfristig zur diabetischen Nephropathie führt, gilt seit Langem als gesichert [56].

Alles in allem zeigen unsere Studienergebnisse erstmals bei operablen CTEPH-Patienten eine Assoziation des präoperativen HbA1c-Levels mit hämodynamischen und funktionellen Parametern und verdeutlichen somit den potenziellen Einfluss einer Glukosestoffwechselstörung auf die Entwicklung sowie die Verschlechterung einer CTEPH.

4.3.2 HbA1c-Level und residuelle pulmonale Hypertonie

Um einen Einfluss des Biomarkers HbA1c auf das postoperative Outcome zu demonstrieren, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Überraschenderweise zeigte sich im univariaten sowie multivariaten Modell trotz signifikanter Assoziationen des HbA1c-Levels mit einigen Baseline-Parametern (vgl. Abschnitt 4.3.1) keine Assoziation des HbA1c-Levels mit dem Vorhandensein einer residuellen PH. Dementsprechend konnte diese Studie bei dem von uns selektierten Patientenkollektiv den HbA1c leider nicht als relevanten Prädiktor des postoperativen Outcomes identifizieren. Aufgrund der zum Teil starken Assoziationen mit den Baseline-Parametern sollte der HbA1c jedoch bei anderen Patientenkollektiven mit operabler CTEPH und gegebenenfalls auch bei inoperablen CTEPH-Patienten als möglicher Biomarker näher untersucht werden.

Leider wurde die Ursache der residuellen PH postoperativ nicht systematisch erfasst. Je nachdem, was als Hauptverursacher der residuellen PH angenommen wird, ergeben sich unterschiedliche Erklärungsansätze für unsere Ergebnisse: Eine unvollständige chirurgische Resektion der thromboembolisch veränderten Pulmonalarterien-Intima mit einer gleichzeitig nur marginalen sekundären Arteriopathie würde das häufige Auftreten einer residuellen PH hinreichend gut erklären. Geht man davon aus, dass die sekundäre Arteriopathie der distalen Pulmonalgefäße insbesondere auf eine Störung des Glukosestoffwechsels zurückzuführen ist, erscheint verständlich, dass der HbA1c eine residuelle PH bei unvollständiger PEA nur unzureichend vorhersagen könnte. Die Annahme einer unvollständigen Resektion ist

angesichts der großen Expertise der Thoraxchirurgie in Bad Nauheim (nationales Referenzzentrum) und der Tatsache, dass ein Großteil (60,5%) der Patienten hauptsächlich proximale, chirurgisch gut zugängliche Gefäßverschlüsse aufwies, zwar denkbar, jedoch wenig wahrscheinlich. Geht man hingegen davon aus, dass die distale sekundäre Arteriopathie in unserer Studienpopulation Hauptverursacher der residuellen PH ist, bieten sich folgende Erklärungsansätze: Möglicherweise hat die bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer vorhandene hyperglykämische Stoffwechsellage nur einen additiven Einfluss auf die Entstehung der sekundären Arteriopathie. Eine Fall-Kontroll-Studie von Lang et al. konnte den Diabetes mellitus zwar als bedeutenden Risikofaktor für IPAH, jedoch nicht direkt für CTEPH identifizieren. Für Letztere stellten sich andere Faktoren wie eine vorausgegangene Lungenembolie, Alter und Blutgruppe „Nicht-0“ als relevante Risikofaktoren heraus [45]. Es bleibt jedoch zu bedenken, dass Lang et al. keinen Zusammenhang zwischen dem Biomarker HbA1c und dem Outcome nach PEA herstellten. Die Prävalenz einer manifesten diabetischen Erkrankung mag zwar bei IPAH höher sein; ein Einfluss eines pathologischen Glukosestoffwechsels ist jedoch bei beiden Erkrankungen denkbar. Man könnte spekulieren, dass diverse metabolische, immunologische und entzündliche Störungen gemeinsam die residuelle PH bedingen und somit der prognostische Wert eines einzelnen Biomarkers wie z. B. des HbA1c nur additiv ist. Denkbar wäre auch, dass zwar ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Glukosestoffwechselstörung und einer residuellen PH besteht, dieser jedoch nicht direkt durch den HbA1c wiedergegeben wird. Alternative Marker des Glukosestoffwechsels wie Gelegenheits-Blutzucker (BZ), 2-h-BZ-Wert im oralen Glukose-Toleranztest (OGTT) oder eine IR sind hier möglicherweise geeignetere Parameter. Die IR wird in der Regel als Verhältnis von Plasma-Triglyceriden zu HDL-Cholesterin erfasst [85; 86]. Unsere Studie war allerdings nicht für die Untersuchung des Zusammenhangs von IR und residueller PH konzipiert. Dieser Zusammenhang bedarf weiterhin einer Klärung und seine Erforschung bietet sich für zukünftige klinische Studien an. Erwiesenermaßen spielen rechtsventrikuläre Umbauvorgänge bei der Progression einer PH eine wesentliche Rolle und sind durch die postoperativ verbesserte Hämodynamik teilweise reversibel [28]. Es wäre folglich denkbar, dass sich diese Umbauvorgänge bis zur postoperativen Verlaufskontrolle noch nicht vollständig zurückgebildet hatten und somit die hohe Rate an residueller PH mitbedingt haben.

Wenngleich es uns nicht gelungen ist, den HbA1c als Prädiktor des postoperativen Outcomes zu identifizieren, konnten wir einen anderen Parameter ausfindig machen, der als unabhängiger Prädiktor des postoperativen PEA-Ergebnisses fungiert: Die

Peak VO₂ konnte in der multivariaten Analyse als einziger signifikanter Prädiktor einer residuellen PH identifiziert werden. Für inoperable CTEPH-Patienten konnten Richter et al. bereits zuvor an einem großen Studienkollektiv zeigen, dass die Peak VO₂ mit der Langzeitprognose assoziiert und ein geeigneter Prädiktor der Mortalität ist [87]. Patienten mit einer Baseline-Peak VO₂ ≥ 10,7 ml/min/kg hatten eine signifikant bessere 5-JÜR als solche mit einer Baseline-Peak VO₂ <10,7 ml/min/kg. Die multivariate Analyse identifizierte die Peak VO₂ als Prädiktor der Mortalität (HR = 2,93), wobei sich diese im Gegensatz zu unserer Studie in der rückwärtsgerichteten Regressionsanalyse nicht als unabhängiger signifikanter Prädiktor behaupten konnte [87].

4.4 Studienlimitationen

Die aktuelle Studie weist einige Limitationen auf. Bedingt durch die strengen Ausschlusskriterien, die die Darstellung eines reinen Effekts des HbA1c als Biomarker frei von Komorbiditäten ermöglichten, ergab sich ein relativ geringer Stichprobenumfang von insgesamt 45 Patienten. Insbesondere die Funktion der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim als nationales Referenzzentrum für CTEPH-Patienten führte dazu, dass die 1-Jahres-Verlaufskontrolle teilweise in externen Kliniken durchgeführt wurde, in denen nicht standardmäßig eine RHK-Untersuchung stattfand. Die fehlenden hämodynamischen Daten führten zu einem rückwirkenden Ausschluss und Verlust von 29 Patienten, was den Stichprobenumfang letztendlich auf 45 Patienten reduzierte.

Des Weiteren ist eine Stichprobenverzerrung zu vermuten, da in diese Studie ausschließlich operable CTEPH-Patienten aufgenommen wurden. Nicht operable Patienten, die gemäß aktuellen Literaturangaben mit 20-40% einen nicht zu unterschätzenden Anteil an den CTEPH-Patienten ausmachen [30], wurden nicht in die prospektive Untersuchung eingeschlossen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der Kerckhoff-Klinik bundesweit bereits diagnostizierte CTEPH-Patienten zur PEA zugewiesen werden, während die Primärdiagnostik und Betreuung nicht operabler Patienten in peripheren Zentren stattfindet.

Der Anteil an Patienten mit postoperativer residueller PH lag in unserer Studie mit 53% deutlich höher als die bisher publizierte Literatur vermuten ließ [27; 31]. Es ist unklar, woraus dieser überdurchschnittlich hohe Anteil an Patienten mit residueller PH resultiert. Möglicherweise spielte hier eine Selektionsverzerrung durch die angewandten Auswahlkriterien oder die unterschiedliche Inanspruchnahme einer

Verlaufskontrolle bei Patienten mit und ohne residuelle PH eine Rolle (s. Abschnitt 4.3.2).

4.5 Ausblick und weiterführende Überlegungen

Unsere Studie ist die erste, die den HbA1c als relevanten Biomarker bei operablen CTEPH-Patienten identifizieren und seine klinische Relevanz demonstrieren konnte. Der HbA1c ist als Surrogatparameter einer pathologischen Glukosetoleranz signifikant mit den hämodynamischen Baseline-Parametern RAP, CI und Peak VO₂ assoziiert. Wenngleich der HbA1c sich nicht als unabhängiger Prädiktor des postoperativen Outcomes behaupten konnte, scheint eine chronische Hyperglykämie bzw. ein pathologischer Glukosemetabolismus den Schweregrad der Erkrankung negativ zu beeinflussen. Unsere Daten implizieren, dass in der klinischen Praxis bei allen operablen CTEPH-Patienten routinemäßig der HbA1c bestimmt und in weiterführenden Untersuchungen geprüft werden sollte, ob ein Prädiabetes oder manifester Diabetes mellitus vorliegt. Der HbA1c bietet sich aufgrund der einfachen Handhabung und Reproduzierbarkeit der HbA1c-Testung sowie der Beurteilbarkeit der langfristigen Glukosestoffwechsellage für ein primäres Screening auf Prädiabetes bzw. Diabetes an. Die Identifizierung einer Glukoseintoleranz ist essentiell, weil hierdurch Patienten detektiert werden können, die zusätzlich zur optimalen chirurgischen Therapie von einer Behandlung der Stoffwechselstörung profitieren könnten. Eine konsequente Therapie des Prädiabetes bzw. Diabetes mellitus könnte möglicherweise die myokardiale Compliance verbessern und die Funktion des Myokards langfristig erhalten.

Metabolische und endokrinologische Störungen rücken derzeit im Allgemeinen in den Fokus experimenteller und klinischer PH-Forschung. Eine aktuelle Studie am Tiermodell weist z.B. darauf hin, dass Eisenmangel zu pulmonalvaskulärem Remodelling führt und der Eisenstoffwechsel somit für die pulmonalvaskuläre Homöostase von großer Bedeutung ist [88]. Bei Patienten mit IPAH wurde der Effekt eines Eisenmangels sowie einer bei Eisenmangel durchgeführten Eisentherapie bereits intensiv untersucht. Van Empel et al. demonstrierten in ihrer Studie eine sehr hohe Prävalenz eines Eisenmangels bei IPAH-Patienten (44,8%) und zeigten zudem, dass das Ausmaß des Eisenmangels mit den hämodynamischen Parametern und der WHO-Funktionsklasse in Beziehung steht [89]. Eine Studie zur intravenösen Eisentherapie bei IPAH-Patienten mit Eisenmangel ergab eine signifikante Verbesserung der aeroben Kapazität sowie eine signifikante Verlängerung der maximalen Belastbarkeitsdauer um

51% [90]. Viethen et al. konnten darüber hinaus in ihrer Studie eine signifikante Verbesserung der 6-MWD sowie der Lebensqualität (erfasst im Short Form-36-Gesundheitsfragebogen) nach intravenöser Verabreichung eines Eisenpräparates bei PAH-Patienten mit Eisenmangel nachweisen [91]. Neben einer Störung des Eisenstoffwechsels scheint auch eine Schilddrüsendysfunktion – sowohl im Sinne einer Hyperthyreose als auch einer Hypothyreose – den Erkrankungsverlauf der PH zu beeinflussen [92]. Man könnte spekulieren, dass das Erfassen von vielfältigen Stoffwechselstörungen nicht nur bei Patienten mit PAH, sondern auch bei Patienten mit CTEPH von klinischer Relevanz ist und somit eine optimale metabolische und endokrinologische Einstellung bei der Therapie der CTEPH vonnöten ist.

Unsere Studienergebnisse bieten zahlreiche Anknüpfungsmöglichkeiten für zukünftige Studien. Es besteht ein Bedarf an reinen Prävalenzstudien mit exakter Diagnosestellung eines Prädiabetes oder manifesten Diabetes mellitus bei CTEPH-Patienten. Darüber hinaus werden klinische Studien insbesondere in Kombination mit histopathologischen Untersuchungen im Hinblick auf Glykosylierungen im pulmonalen Gefäßbett benötigt. Es wäre aufschlussreich, histopathologische PEA-Präparate getrennt für verschiedene Patientengruppen, die mithilfe der in dieser Studie angewandten Kriterien der ADA stratifiziert wurden, zu untersuchen. Eine weitere Möglichkeit bieten Interventionsstudien, bei denen der Effekt einer Therapie des Prädiabetes oder Diabetes mellitus bei CTEPH-Patienten untersucht wird. In Anlehnung an die obigen Ausführungen zur Beeinträchtigung der myokardialen Funktion könnte man außerdem eine Kardio-MRT-Studie über die myokardiale Compliance nach einer möglichen therapeutischen Intervention durchführen. Des Weiteren sind zukünftige Studien notwendig, die untersuchen, ob sich alternative Marker des Glukosestoffwechsels wie z. B. IR oder Nüchtern-BZ für die Vorhersage einer postoperativen residuellen PH möglicherweise besser eignen als der HbA1c.

Darüber hinaus sollte aufgrund der zum Teil starken Assoziationen des HbA1c mit den Baseline-Parametern die Rolle des HbA1c als möglicher Biomarker bei anderen Patientenkollektiven mit CTEPH und gegebenenfalls auch bei inoperablen CTEPH-Patienten untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) handelt es sich um eine Form der pulmonalen Hypertonie (PH), die auf dem Boden einzelner oder rezidivierender Lungenembolien entsteht, chronisch progredient verläuft und letztendlich in ein Rechtsherzversagen münden kann. Mit der pulmonalen Endarteriektomie (PEA) steht eine prinzipiell kurative Therapieoption der CTEPH zur Verfügung. Allerdings bleibt bei 5-35% der Patienten postoperativ eine residuelle PH bestehen, die auf thromboembolische Gefäßwandveränderungen in chirurgisch nicht erreichbaren distalen Gefäßabschnitten und/oder auf eine sekundäre Arteriopathie zurückgeführt wird. Bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) konnte das glykierte Hämoglobin A1c (HbA1c) als prognostischer Biomarker identifiziert werden. Die klinische Bedeutung des HbA1c als Biomarker bei operablen CTEPH-Patienten ist bisher jedoch ungeklärt. Ziel dieser Studie ist es, eine Assoziation des HbA1c-Levels mit funktionellen und hämodynamischen Parametern bei operablen CTEPH-Patienten zu untersuchen. Darüber hinaus wird der Frage nachgegangen, ob die präoperativen HbA1c-Level mit dem postoperativen Outcome 1 Jahr nach PEA assoziiert sind und als Prädiktor einer residuellen PH fungieren können.

Methoden: 102 Patienten, die sich während des Zeitraumes März 2013 bis März 2014 in der Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim einer PEA unterzogen haben, wurden prospektiv gescreent und bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Letztendlich konnten 45 Patienten mit vollständigen hämodynamischen Daten sowohl bei Studienbeginn als auch bei den Verlaufskontrollen in die finale Studie eingeschlossen werden. Präoperativ sowie bei den 1-Jahres-Kontrollen wurden bei allen Patienten demographische Daten, relevante Komorbiditäten, medikamentöse Therapie und aktuelle Laborparameter inklusive HbA1c-Level erfasst. Des Weiteren wurden bei jedem Patienten präoperativ und 1 Jahr postoperativ funktionelle sowie hämodynamische Daten mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE), 6-Minuten-Gehtest (6-MWT), kardiopulmonalem Belastungstest (CPET) sowie Rechtsherzkatheter (RHK) erhoben.

Ergebnisse: 45 Patienten (männlich/weiblich: 20/25, Alter: $62,7 \pm 12,3$ Jahre, BMI: $27,3 \pm 6,0$ kg/m²) wurden in die finale Studie eingeschlossen. Zu Studienbeginn litten sie unter einer schweren präkapillären PH [mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP): $43,6 \pm 9,4$ mmHg; pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR): $712,1 \pm 520,4$ dyn*s*cm⁻⁵;

Herzindex (CI): $2,4 \pm 0,5$ l/min/m²] und zeigten die typischen präoperativen Befunde eines CTEPH-Patienten mit stark eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit [6-MWT: $362,2 \pm 133,9$ Meter; maximale Sauerstoffaufnahme (Peak VO₂): $12,4 \pm 4,1$ ml/min/kg; WHO-Funktionsklasse III: 62,2%; WHO-Funktionsklasse IV: 17,8%]. Die Verlaufskontrolle 1 Jahr postoperativ zeigte einen signifikant verbesserten hämodynamischen und funktionellen Status des Patientenkollektivs (mPAP: $28,5 \pm 10,4$ mmHg, $p < 0,001$; PVR: $314,9 \pm 233,7$ dyn*s*cm⁻⁵, $p < 0,001$; CI: $2,6 \pm 0,6$ l/min/m², $p = 0,04$; 6-MWT: $434,7 \pm 124,5$ Meter, $p < 0,001$; Peak VO₂: $14,2 \pm 3,9$ ml/min/kg, $p = 0,03$). In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich erstmals bei operablen CTEPH-Patienten eine Assoziation des präoperativen HbA1c-Levels mit den Baseline-Parametern rechtsatrialer Druck (RAP: $R = 0,37$, $p = 0,023$), CI ($R = 0,47$, $p = 0,001$) und Peak VO₂ ($R = 0,39$, $p = 0,015$) sowie mit der Änderung der 6-MWD von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ (Δ 6-MWD: $R = 0,32$, $p = 0,032$). Allerdings ergab sich in der univariaten sowie multivariaten logistischen Regressionsanalyse trotz signifikanter Assoziation des HbA1c-Levels mit den Baseline-Parametern keine Assoziation des HbA1c-Levels mit dem postoperativen Outcome.

Schlussfolgerung: Dies ist die erste prospektive Studie, die eine Assoziation des HbA1c-Levels mit pulmonalen hämodynamischen und funktionellen Parametern bei operablen CTEPH-Patienten aufzeigt. Es ist uns gelungen, den HbA1c als relevanten Biomarker zu identifizieren und seine klinische Signifikanz zu demonstrieren. Allerdings konnte der HbA1c bei unserem Patientenkollektiv nicht als relevanter Prädiktor des postoperativen Outcomes im Sinne einer residuellen PH identifiziert werden. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein pathologischer Glukosemetabolismus den Schweregrad der Erkrankung negativ beeinflusst. Wenngleich die chirurgische Intervention bei der CTEPH-Therapie Mittel der Wahl ist, könnte die optimale metabolische Einstellung begleitend eine wichtige Rolle spielen. Es werden weiterführende Studien benötigt, die den Zusammenhang zwischen CTEPH und Glukosestoffwechselstörungen im Speziellen sowie zwischen CTEPH und metabolischen und endokrinologischen Störungen im Allgemeinen näher untersuchen. Neben Studien zur Prävalenz eines Prädiabetes/Diabetes mellitus bei CTEPH-Patienten sowie Interventionsstudien bieten sich auch Studien an, die die Eignung alternativer Marker des Glukosestoffwechsels für die Vorhersage einer postoperativen residuellen PH erforschen.

6 Summary

Background: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a type of pulmonary hypertension (PH) caused by single or recurrent pulmonary embolism, which has a chronically progressive course and can eventually result in right heart failure. Pulmonary endarterectomy (PEA) is a curative treatment option for CTEPH. However, residual post-PEA PH occurs in 5-35% of patients and is attributed to changes in the thromboembolic vascular wall in surgically inaccessible distal vessel sections and/or to concomitant small vessel arteriopathy. In patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) glycated hemoglobin A1c (HbA1c) has been identified as a prognostic biomarker. The clinical significance of HbA1c as a biomarker in operable CTEPH patients has not yet been explored. This study aims to investigate the association of HbA1c-levels with pulmonary hemodynamic parameters and exercise capacity in operable CTEPH patients. In addition, it is our purpose to investigate if baseline HbA1c-levels are associated with the outcome one-year post-PEA and can be used as a predictor of residual PH.

Methods: 102 patients, referred to the Department of Thoracic surgery at the Kerckhoff-Clinic in Bad Nauheim between March 2013 and March 2014 to undergo PEA surgery, were prospectively screened and tested for exclusion criteria. Eventually, 45 patients with complete hemodynamic data at baseline and at follow-up were included in the final study. Demographic data, relevant comorbidities, current medication and current laboratory results, including HbA1c-levels, were collected from all patients prior to and one year post-PEA. Furthermore, functional and hemodynamic data, obtained by transthoracic echocardiography (TTE), 6-minute walk test (6-MWT), cardio-pulmonary exercise testing (CPET) and right heart catheterization (RHK), were collected for each patient at baseline and at follow-up.

Results: 45 patients (male/female: 20/25, age: $62,7 \pm 12,3$ years, BMI: $27,3 \pm 6,0$ kg/m²) were included in the final study. At baseline, they had severe precapillary pulmonary hypertension (mean pulmonary artery pressure (mPAP): $43,6 \pm 9,4$ mmHg, pulmonary vascular resistance (PVR): $712,1 \pm 520,4$ dyn*sec*cm⁻⁵, cardiac index (CI): $2,4 \pm 0,5$ l/min/m²) and showed the typical findings of CTEPH patients with severely impaired exercise capacity (6-minute walk distance (6-MWD): $362,2 \pm 133,9$ meter, peak oxygen uptake (peak VO₂): $12,4 \pm 4,1$ ml/min/kg, WHO functional class III: 62,2%, WHO functional class IV: 17,8%).

Results from the follow-up one year post-PEA showed a significant improvement of the hemodynamic and functional status of our cohort (mPAP: $28,5 \pm 10,4$ mmHg, $p < 0,001$; PVR: $314,9 \pm 233,7$ dyn*s*cm⁻⁵, $p < 0,001$; CI: $2,6 \pm 0,6$ l/min/m², $p = 0,04$; 6-MWD: $434,7 \pm 124,5$ meter, $p < 0,001$; peak VO₂: $14,2 \pm 3,9$ ml/min/kg, $p = 0,03$). Linear regression analysis revealed that baseline HbA1c-levels were associated with the baseline right atrial pressure (RAP: $R = 0,37$, $p = 0,023$), CI ($R = 0,47$, $p = 0,001$) and peak VO₂ ($R = 0,39$, $p = 0,015$), as well as with the change in 6-MWD between baseline and one year post-PEA (Δ 6-MWD: $R = 0,32$, $p = 0,032$). However, no association between HbA1c-levels and outcome parameters one year post-PEA was found in univariate and multivariate logistic regression analysis, despite the significant association of HbA1c-levels with baseline parameters.

Conclusion: This is the first prospective study to describe an association of HbA1c-levels with pulmonary hemodynamic parameters and exercise capacity in a selected cohort of operable CTEPH patients. We were able to identify HbA1c as an important biomarker and demonstrate its clinical significance. However, HbA1c could not be identified as a relevant predictor of residual PH in our patient cohort. Our results suggest that an impaired glucose metabolism impacts the severity of the disease negatively. Even though surgical intervention is the treatment of choice in CTEPH therapy, optimal metabolic control could play an additive but important role in treatment. Further studies are needed, which more closely investigate the association between CTEPH and glucose metabolism disorders in particular and metabolic and endocrine disorders in general. In addition to studies on the prevalence of prediabetes/diabetes mellitus in CTEPH patients and intervention studies, the topic also lends itself well for new studies about the suitability of alternative markers of glucose metabolism for the prediction of postoperative residual PH.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
(3-)JÜR	(3-)Jahres-Überlebens-Rate
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke
6-MWT	6-Minuten-Gehtest
ADA	American Diabetes Association
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AGE	Fortgeschrittene Glykierungsendprodukte
APA	Anti-Phospholipid-Antikörper
ApoE	Apolipoprotein E
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor type 2
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
BZ	Blutzucker
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPET	Kardiopulmonaler Belastungstest
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
cTNT	Kardiales Troponin T

CVD	Herz-Kreislauf-Erkrankung
DPG	Diastolischer Druckgradient
EF	Ejektionsfraktion
EIF2AK4	Eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ET	Endothelin
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
H-FABP	Heart-type fatty acid binding protein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR	Hazard ratio
HR-CT	High resolution-Computertomographie
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ICA	Internationale CTEPH-Assoziation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IL	Interleukin
IP-10	Interferon- γ -induziertes Protein-10
IPAH	Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
IR	Insulinresistenz
KHK	Koronare Herzkrankheit

LAC	Lupus-Antikoagulans
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MCP	Monozyten-chemotaktisches-Protein
mPAP	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Metabolisches Syndrom
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NT-pro-BNP	N-terminales Fragment des B-Typ natriuretischen Peptids
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PASP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck (Echokardiographie)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PDE-5-Inhibitor	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
Peak VO ₂	Maximale Sauerstoffaufnahme
PH	Pulmonale Hypertonie
PPAR γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ
PVH	Pulmonalvenöse Hypertonie
PVOD	Pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	Pulmonal-vaskulärer Widerstand
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	Rechter Ventrikel/rechtsventrikulär

RVH	Rechtsventrikuläre Hypertrophie
sGC	Lösliche Guanylatzyklase
sPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck (Rechtsherzkatheter)
SvO ₂	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V/Q-Scan	Ventilations-Perfusions-Szintigraphie
vWF-Ag	Von-Willebrand-Faktor-Antigen
WHO	World Health Organization
WU	Wood Unit
ZVK	Zentraler Venenkatheter

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpopulation	18
Abbildung 2: Jamieson-Klassifikation	21
Abbildung 3a: Assoziation HbA1c-Level mit dem Baseline-Parameter Peak VO ₂	39
Abbildung 3b: Assoziation HbA1c-Level mit dem Baseline-Parameter CI	40
Abbildung 3c: Assoziation HbA1c-Level mit dem Baseline-Parameter RAP	41
Abbildung 4: Assoziation HbA1c-Level mit der Änderung der Gehstrecke im 6-MWT von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ	42
Abbildung 5: Assoziation Baseline-HbA1c-Level mit der TAPSE bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle bei Patienten ohne residuelle PH	43
Abbildung 6: Assoziation Baseline-HbA1c-Level mit dem CI bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle bei Patienten ohne residuelle PH	44
Abbildung 7: Das metabolische Syndrom: Pulmonalvaskuläre Konsequenzen	49

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	2
Tabelle 2: Häodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	4
Tabelle 3: Diagnosekriterien Prädiabetes/Diabetes mellitus	20
Tabelle 4: Baseline-Parameter bei Studienbeginn	25
Tabelle 5: Follow-up-Werte bei der Verlaufskontrolle 1 Jahr postoperativ	28
Tabelle 6: Parameter bei der 1-Jahres-Kontrolle in Abhängigkeit von residueller pulmonaler Hypertonie	31
Tabelle 7: Baseline-Parameter in Abhängigkeit vom HbA1c-Level, eingeteilt nach Grenzwerten für Prädiabetes gemäß der American Diabetes Association	34
Tabelle 8: Baseline-Parameter in Abhängigkeit vom HbA1c-Level, eingeteilt nach Grenzwerten für Diabetes gemäß der American Diabetes Association	35
Tabelle 9: Assoziation Baseline-HbA1c mit Baseline-Parametern in der linearen Regressionsanalyse bei allen CTEPH-Patienten	37
Tabelle 10: Assoziation Baseline-HbA1c mit der Differenz der Baseline-Parameter von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ	37
Tabelle 11: Assoziation Baseline-HbA1c mit den Follow-up-Daten bei CTEPH-Patienten ohne residuelle PH bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle	38
Tabelle 12: HbA1c-Level und Baseline-Parameter als Prädiktoren von postoperativer residueller PH bei der 1-Jahres-Verlaufskontrolle	46

10 Literaturverzeichnis

- 1 Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 2016; 37:67–119.
- 2 Hoeper M M, Bogaard H J, Condliffe R, Frantz R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62:42–50.
- 3 Hoeper M M, Ghofrani H A, Gorenflo M, Grünig E, et al. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Europäische Leitlinien 2009. *Der Kardiologe* 2010; 4:189–207.
- 4 Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011; 141:702–710.
- 5 Simonneau G, Gatzoulis M A, Adatia I, Celermajer D, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62:34–41.
- 6 Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting, Geneva 1975:7–8.
- 7 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124:1973–1981.
- 8 Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130:172–175.
- 9 Pengo V, Lensing A W, Prins M H, Marchiori A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2004; 350:2257–2264.

- 10 Lang I M, Pesavento R, Bonderman D, Yuan J X-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *The European respiratory journal* 2013; 41:462–468.
- 11 Kröger K, Moerchel C, Moysidis T, Santosa F. Incidence rate of pulmonary embolism in Germany: data from the federal statistical office. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2010; 29:349–353.
- 12 Schneider D. PH-Workshop - Chirurgische Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie,Referenten: Prof. Dr. med. Eckhard Mayer, Dr. Thorsten Kramm:1–5.
- 13 Held M, Grün M, Holl R, Walter F, et al. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Latenz bis zur Diagnosesicherung und klinischer Zustand bei Diagnosestellung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2014; 139:1647–1652.
- 14 Wilkens H, Lang I, Blankenburg T, Grohé C, et al. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) 2014. Ein Positionspapier. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2014; 139:155–165.
- 15 Piazza G, Goldhaber S Z. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Current concepts. *The New England journal of medicine* 2011; 364:351–360.
- 16 He J, Fang W, Lv B, He JG, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nuclear medicine communications* 2012; 33:459–463.
- 17 Tunariu N, Gibbs, Simon J R, Win Z, Gin-Sing W, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *The Journal of Nuclear Medicine: official publication of the Society of Nuclear Medicine* 2007; 48:680–684.
- 18 Kim N H, Delcroix M, Jenkins D P, Channick R, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62:92–99.
- 19 Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2013; 41:224–232.
- 20 Fedullo P F, Auger W R, Kerr K M, Rubin L J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 2001; 345:1465–1472.

- 21 Moser K M, Bloor C M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103:685–692.
- 22 Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society* 2010; 19:59–63.
- 23 Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 115:2153–2158.
- 24 Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2000; 15:395–399.
- 25 Bonderman D, Turecek P L, Jakowitsch J, Weltermann A, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis and haemostasis* 2003; 90:372–376.
- 26 Olsson K M, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Deutsches Ärzteblatt international* 2014; 111:856–862.
- 27 Jenkins D P, Madani M, Mayer E, Kerr K, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2013; 41:735–742.
- 28 Iino M, Dymarkowski S, Chaothawee L, Delcroix M, Bogaert J. Time course of reversed cardiac remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic pulmonary thromboembolism. *European radiology: the official journal of the European Society of Radiology* 2008; 18:792–799.
- 29 Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133:859–871.
- 30 Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society* 2010; 19:64–67.
- 31 Freed D H, Thomson B M, Berman M, Tsui, Steven S L, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011; 141:383–387.

- 32 Archer S L. Riociguat for pulmonary hypertension – a glass half full. *The New England journal of medicine* 2013; 369:386–388.
- 33 Ghofrani H A, D'Armini A M, Grimminger F, Hoeper M M, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 2013; 369:319–329.
- 34 Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2012; 5:748–755.
- 35 Rosenthal J L, Jacob M S. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Current heart failure reports* 2014; 11:477–484.
- 36 Kuniyama T, Gerdts J, Groesdonk H, Sata F, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011; 40:154–161.
- 37 Nagaya N, Ando M, Ohkita Y, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *The Annals of thoracic surgery* 2002; 74:180–184.
- 38 Surie S, Reesink H J, van der Plas, Mart N., Hardziyenka M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biomarker for haemodynamic outcome and mortality following pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2012; 15:973–978.
- 39 Lankeit M, Dellas C, Panzenböck A, Skoro-Sajer N, et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2008; 31:1024–1029.
- 40 Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijałkowska A, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108:844–848.
- 41 Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176:1154–1160.
- 42 Zabini D, Heinemann A, Foris V, Nagaraj C, et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *The European respiratory journal* 2014; 44:951–962.

- 43 Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53:1211–1218.
- 44 Poms A D, Turner M, Farber H W, Meltzer L A, McGoon M D. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest* 2013; 144:169–176.
- 45 Lang I M, Simonneau G, Pepke-Zaba J W, Mayer E, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thrombosis and haemostasis* 2013; 110:83–91.
- 46 Robbins I M, Newman J H, Johnson R F, Hemnes A R, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009; 136:31–36.
- 47 Abernethy A D, Stackhouse K, Hart S, Devendra G, et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 2015; 5:117–123.
- 48 Heresi G A, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik R A. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 182:661–668.
- 49 Pugh M E, Hemnes A R. Metabolic and hormonal derangements in pulmonary hypertension: from mouse to man. *International journal of clinical practice. Supplement* 2010; 64:5–13.
- 50 Gopal D M, Santhanakrishnan R, Wang Y-C, Ayalon N, et al. Impaired right ventricular hemodynamics indicate preclinical pulmonary hypertension in patients with metabolic syndrome. *Journal of the American Heart Association* 2015; 4:1–9.
- 51 Zamanian R T, Hansmann G, Snook S, Lilienfeld D, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2009; 33:318–324.
- 52 Hansmann G, de Jesus Perez, Vinicio A, Alastalo T P, Alvira C M, et al. An antiproliferative BMP-2/PPARgamma/apoE axis in human and murine SMCs and its role in pulmonary hypertension. *The Journal of clinical investigation* 2008; 118:1846–1857.
- 53 Hansmann G, Wagner R A, Schellong S, Perez, Vinicio A de Jesus, et al. Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Circulation* 2007; 115:1275–1284.

- 54 Summer R, Fiack C A, Ikeda Y, Sato K, et al. Adiponectin deficiency: a model of pulmonary hypertension associated with pulmonary vascular disease. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 2009; 297:L432-438.
- 55 Pugh M E, Robbins I M, Rice T W, West J, et al. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011; 30:904–911.
- 56 Herold G, et al. *Innere Medizin. Endokrinologie, Diabetes mellitus* 2012;
- 57 American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care* 2015; 38:8–16.
- 58 Belly M J, Tiede H, Morty R E, Schulz R, et al. HbA1c in pulmonary arterial hypertension: a marker of prognostic relevance? *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012; 31:1109–1114.
- 59 Hernandez D, Espejo-Gil A, Bernal-Lopez M R, Mancera-Romero J, et al. Association of HbA1c and cardiovascular and renal disease in an adult Mediterranean population. *BMC nephrology* 2013; 14:151–157.
- 60 Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A Meta-analysis of prospective studies. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164:2147–2155.
- 61 Reidy K, Kang H M, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *The Journal of clinical investigation* 2014; 124:2333–2340.
- 62 Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins D P, Berman M, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *The European respiratory journal* 2014; 44:1635–1645.
- 63 Thistlethwaite P A, Mo M, Madani M M, Deutsch R, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002; 124:1203–1211.
- 64 Levey A S, Inker L A, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014; 63:820–834.

- 65 Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166:111–117.
- 66 Rudski L G, Lai W W, Afilalo J, Hua L, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2010; 23:685-713; quiz 786-8.
- 67 Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European heart journal* 2012; 33:2917–2927.
- 68 Balady G J, Arena R, Sietsema K, Myers J, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122:191–225.
- 69 Lang I M, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130:508–518.
- 70 Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory investigation: official journal of the japanese respiratory society* 2013; 51:134–146.
- 71 McGoon M D, Miller D P. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2012; 21:8–18.
- 72 International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. Sixth edition* 2013:59.
- 73 Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht* 2014;
- 74 Enright P L, Sherrill D L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158:1384–1387.
- 75 Xi Q, Zhao Z, Liu Z, Ma X, et al. The lowest VE/VCO₂ ratio best identifies chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis research* 2014; 134:1208–1213.

- 76 Suntharalingam J, Goldsmith K, Toshner M, Doughty N, et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory medicine* 2007; 101:2254–2262.
- 77 Olschewski H, Hoeper M M, Borst M M, Ewert R, et al. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2007; 96:301–330.
- 78 Mauritz G-J, Vonk-Noordegraaf A, Kind T, Surie S, et al. Pulmonary endarterectomy normalizes interventricular dyssynchrony and right ventricular systolic wall stress. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012; 14:5–13.
- 79 Sato M, Ando M, Kaneko K, Higuchi Y, et al. Respiratory and hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension 1 year after pulmonary endarterectomy. *Annals of vascular diseases* 2013; 6:578–582.
- 80 Freed D H, Thomson B M, Tsui, Steven S L, Dunning J J, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008; 34:525–530.
- 81 Corsico A G, D'Armini A M, Cerveri I, Klersy C, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 178:419–424.
- 82 de las Fuentes, Lisa, Brown A L, Mathews S J, Waggoner A D, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *European heart journal* 2007; 28:553–559.
- 83 Widya R L, van der Meer, Rutger W, Smit, Johannes W A, Rijzewijk L J, et al. Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes care* 2013; 36:457–462.
- 84 Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *Journal of hypertension* 2003; 21:3–12.
- 85 Murguía-Romero M, Jiménez-Flores J R, Sigrist-Flores S C, Espinoza-Camacho M A, et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *Journal of lipid research* 2013; 54:2795–2799.
- 86 Kim-Dorner S-J, Deuster P A, Zeno S A, Remaley A T, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used

as surrogates for insulin resistance? *Metabolism: clinical and experimental* 2010; 59:299–304.

87 Richter M J, Pader P, Gall H, Reichenberger F, et al. The prognostic relevance of oxygen uptake in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The clinical respiratory journal* 2015;

88 Cotroneo E, Ashek A, Wang L, Wharton J, et al. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circulation Research* 2015; 116:1680–1690.

89 Van Empel, V P M, Lee J, Williams T J, Kaye D M. Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart, lung and circulation* 2014; 23:287–292.

90 Ruitter G, Manders E, Happé C M, Schaliij I, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulmonary circulation* 2015; 5:466–472.

91 Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *International journal of cardiology* 2014; 175:233–239.

92 Scicchitano P, Dentamaro I, Tunzi F, Ricci G, et al. Pulmonary hypertension in thyroid diseases. *Endocrine* 2016:1–10.

11 Publikationsverzeichnis

- 1 Haase S, Tiede H, Mayer E, Wiedenroth C, et al. HbA1c-levels in patients with operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2014; 44 (Suppl. 58).
- 2 Richter MJ, Milger K, Haase S, Sommer N, et al. The clinical significance of HbA1c in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PloS one* 2016; 11(3).

12 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, sei an dieser Stelle ganz herzlich gedankt.

Zu besonderem Dank bin ich Prof. Dr. A. Ghofrani verpflichtet, der die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht und mich darüber hinaus wissenschaftlich inspiriert hat.

Dr. M. Richter möchte ich für seine hervorragende Betreuung und seine wissenschaftlichen Anregungen bei der Entstehung dieser Arbeit danken.

Ich danke dem Team der thoraxchirurgischen Ambulanz für die jahrelange gute Zusammenarbeit sowie für die Unterstützung bei der Datensammlung.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten, die sich zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie bereit erklärt haben und somit diese Arbeit erst ermöglicht haben. Ich wünsche ihnen auf diesem Wege alles Gute.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern ihr immer offenes Ohr, ihre Geduld und ihre moralische, seelische und finanzielle Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Zeit meiner Dissertation.

Ich danke meinem Ehemann Coen dafür, dass er mir immer zu Seite steht und mich mit seinem grenzenlosen Optimismus in jeglicher Lebenslage unterstützt.

Abschließend danke ich allen Freunden und Kommilitonen, die mich während der Verfassung dieser Arbeit motiviert und zwischenzeitlich für die nötige Abwechslung gesorgt haben.