

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und
Beatmungsmedizin

des Klinikums Würzburg Mitte, Standort Missioklinik

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg

Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. M. Held

**Häufigkeit und funktionelle Charakterisierung
von Patienten mit CTEPH und CTED
in der Lungenembolie-Nachsorge**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Delia Schmitt

aus Fürth

Würzburg, Oktober 2021

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held

Korreferent: Prof. Dr. med. Thorsten Bley

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.03.2022

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1 Definition und Klassifikationen der pulmonalen Hypertonie.....	1
1.1.2 Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie	5
1.1.3 Diagnostik und Differenzialdiagnostik der pulmonalen Hypertonie.....	6
1.1.4 Behandlung der pulmonalen Hypertonie.....	8
1.2 Die Krankheitsbilder CTEPH und CTED	11
1.2.1 Entstehung der CTEPH und CTED	11
1.2.2 Epidemiologie der CTEPH und CTED	12
1.2.3 Diagnosekriterien der CTEPH und CTED.....	14
1.2.4 Risikofaktoren der CTEPH und CTED	15
1.2.5 Behandlung der CTEPH und CTED	16
1.2.6 Prognose der CTEPH und CTED	19
1.3 Nichtinvasive Diagnostik der PH.....	20
1.3.1 Echokardiographische Hinweise auf eine PH	20
1.3.2 Nutzen der Echokardiographie.....	23
1.3.3 Spiroergometrie	24
1.4 Zielstellung dieser Arbeit.....	29
2 Methodik	31
2.1 Patientenrekrutierung.....	31
2.2 Studienendpunkte	31
2.3 Studienablauf mit Beschreibung der Messmethodik	32
2.3.1 Telefonmonitoring mittels eines Fragebogens	33
2.3.2 Echokardiographie	33
2.3.3 Spiroergometrie	34
2.3.4 Weiterführende leitlinienkonforme PH-Diagnostik	36
2.4 Statistische Auswertung.....	37
3 Ergebnisse	39
3.1 Darstellung des Lungenembolie-Studienkollektivs	39
3.1.1 Anthropometrie	39
3.1.2 Todesursachen der im Studienverlauf verstorbenen Patienten	39

3.1.3 Funktionelle Charakterisierung des Studienkollektivs mittels Echokardiographie und Spiroergometrie	40
3.2 Darstellung der Häufigkeit der Diagnosen CTEPH und CTED	43
3.3 Vergleich der Kollektive CTEPH, CTED und symptomatische, invasiv abgeklärte Non-PH zum Diagnosezeitpunkt	44
3.3.1 Anthropometrie	45
3.3.2 WHO-Funktionsklasse	46
3.3.3 Echokardiographie	47
3.3.4 Spiroergometrie	52
3.3.5 Rechtsherzkatheter	58
3.4 Auswertung mit Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition.....	62
4 Diskussion.....	67
4.1 Interpretation des Studienkollektivs.....	67
4.2 Interpretation der Häufigkeit der CTEPH- und CTED-Diagnosen	69
4.3 Interpretation der Kollektivvergleiche mit der Gruppeneinteilung gemäß aktueller PH-Definition.....	72
4.3.1 Anthropometrie	72
4.3.2 WHO-Funktionsklasse	73
4.3.3 Echokardiographie	74
4.3.4 Spiroergometrie	75
4.3.5 Rechtsherzkatheter	78
4.4 Interpretation der Kollektivvergleiche mit der Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	79
4.5 Limitationen der Arbeit.....	80
5 Zusammenfassung.....	82
6 Literaturverzeichnis.....	83
Appendix	
I Abkürzungsverzeichnis	
II Abbildungsverzeichnis	
III Tabellenverzeichnis	
IV Fragebogen und ergänzende Tabellen zur Studie	
V Danksagung	
VI Lebenslauf	
VII Publikationen	

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Etwa 1 % der Weltbevölkerung leidet an einer pulmonalen Hypertonie (PH). Das Leitsymptom dieser Erkrankung ist eine progrediente Belastungsdyspnoe. Daneben liegen oft weitere Symptome wie Schwäche und Erschöpfung vor, bei fortschreitender Erkrankung auch Synkopen und Atemnot in Ruhe. Da diese Symptome sehr unspezifisch sind, ist es nicht verwunderlich, dass eine PH oft erst nach einer gewissen Latenzzeit diagnostiziert wird [1].

1.1.1 Definition und Klassifikationen der pulmonalen Hypertonie

Zum ersten Mal wurde die PH 1973 in Genf definiert, als dort die erste PH-Weltkonferenz abgehalten wurde. Es wurde festgelegt, dass das Vorliegen eines invasiv gemessenen pulmonal-arteriellen Mitteldrucks (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK), eine PH definiert [2]. Der Anlass für die Konferenz war das massenhafte Auftreten von PH-Fällen infolge der Einnahme von Aminorex, einem Appetitzügler. Neben der hämodynamischen Definition durch den invasiv gemessenen mPAP wurde eine einfache Einteilung der PH in eine primäre (ohne identifizierbare Ursache oder Risikofaktoren) und eine sekundäre (mit identifizierbarer Ursache oder Risikofaktoren) PH vorgenommen [3]. Auf der zweiten PH-Weltkonferenz 1998 in Evian, Frankreich, verfolgte man das Ziel, PH-Erkrankungen mit gleichartigen pathophysiologischen Mechanismen, ähnlicher klinischer Präsentation und vergleichbaren Behandlungsoptionen in Kategorien zusammenzufassen, um darauf aufbauend eine standardisierte Diagnostik und Therapie etablieren zu können. Es entstanden fünf größere Gruppen mit mehreren Untergruppen [3]:

- 1) Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
- 2) Pulmonal-venöse Hypertonie
- 3) PH assoziiert mit Erkrankungen der Lunge oder Hypoxie
- 4) PH durch thromboembolische Erkrankungen
- 5) PH durch Erkrankungen, die sich auf die pulmonalen Gefäße auswirken

Diese Grundstruktur wurde auf den folgenden Weltkonferenzen beibehalten und stetig aktualisiert. Die aktuelle Klassifikation stammt aus dem Jahre 2018 und wurde auf der sechsten PH-Weltkonferenz in Nizza erarbeitet [2]. Sie ist in *Tabelle 1* abgebildet.

Tabelle 1: PH-Klassifikation gemäß der Weltkonferenz Nizza (2018)

Modifiziert nach Simonneau et al. [2]

<p>1 Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)</p> <ul style="list-style-type: none">1.1 Idiopathische PAH1.2 Hereditäre PAH1.3 Medikamentös/toxisch-induzierte PAH1.4 PAH assoziiert mit<ul style="list-style-type: none">1.4.1 Bindegewebserkrankungen1.4.2 HIV-Infektion1.4.3 portaler Hypertonie1.4.4 angeborener Herzerkrankung1.4.5 Schistosomiasis1.5 PAH Langzeit-Responder auf Kalziumkanalblocker1.6 PAH mit venöser/kapillärer Beteiligung1.7 Persistierende PH des Neugeborenen <p>2 PH infolge von Linksherzerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none">2.1 Diastolische Herzinsuffizienz2.2 Systolische Herzinsuffizienz2.3 Klappenvitien2.4 Angeborene/erworbene Ein-/Ausflusstraktobstruktionen <p>3 PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</p> <ul style="list-style-type: none">3.1 Obstruktive Lungenerkrankungen3.2 Restriktive Lungenerkrankungen3.3 Gemischt restriktive/obstruktive Lungenerkrankungen3.4 Hypoxie ohne Lungenerkrankung3.5 Pulmonale Entwicklungsstörungen <p>4 PH infolge pulmonal-arterieller Obstruktionen</p> <ul style="list-style-type: none">4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)4.2 Andere pulmonal-arterielle Obstruktionen <p>5 PH mit unklarer und/oder multifaktorieller Genese</p> <ul style="list-style-type: none">5.1 Hämatologische Erkrankungen5.2 Systemische und metabolische Erkrankungen5.3 Andere5.4 Komplexe angeborene Herzerkrankung

Weiter wird eine präkapilläre von einer postkapillären PH unterschieden. So können die Gruppen 1, 3, 4 und zum Teil 5 der Nizza-Klassifikation als präkapilläre PH zusammengefasst und damit der postkapillären PH (Gruppe 2 und zum Teil 5) gegenüber

gestellt werden [4]. In Gruppe 5 kommen Formen vor, bei denen es sich hämodynamisch sowohl um eine prä- als auch eine postkapilläre PH handeln kann.

In den noch gültigen ESC/ERS-Leitlinien von 2015 [4] wird eine postkapilläre PH durch einen pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (PAWP) > 15 mmHg definiert. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein PAWP ≤ 15 mmHg eine postkapilläre PH infolge einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) nicht ausschließt [5]. Die Empfehlung der sechsten PH-Weltkonferenz von 2018 lautet dahingehend, dass bei Patienten mit einem PAWP von 13 - 15 mmHg und einer hohen bis mittleren Wahrscheinlichkeit für eine HFpEF ein Volumenbelastungstest in Betracht gezogen werden sollte [6]. Zudem kann eine postkapilläre PH in eine isoliert postkapilläre und eine kombiniert post- und präkapilläre PH eingeteilt werden. Bei einer isoliert postkapillären PH müssen laut den ESC/ERS-Leitlinien von 2015 ein diastolischer Druckgradient < 7 mmHg und/oder ein pulmonaler Gefäßwiderstand von ≤ 3 Wood Units (WU, entspricht $240 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$) vorliegen, während bei der kombiniert post- und präkapillären PH diese Parameter erhöht sein müssen [4]. In der neuesten Empfehlung der Experten der sechsten PH-Weltkonferenz spielt die Bestimmung des diastolischen Druckgradienten zur Unterscheidung dieser zwei Gruppen keine Rolle mehr. Der Cutoff des pulmonalen Gefäßwiderstandes wurde zudem für eine isoliert postkapilläre PH auf < 3 WU geändert [7].

Eine präkapilläre PH ist im Gegensatz zur postkapillären PH durch einen PAWP ≤ 15 mmHg gekennzeichnet, wobei die Experten der sechsten PH-Weltkonferenz für die Definition einer präkapillären PH zusätzlich einen pulmonalen Gefäßwiderstand ≥ 3 WU fordern [7].

Die oben genannte PH-Definition durch einen invasiv gemessenen mPAP ≥ 25 mmHg wird demnächst aller Voraussicht nach nicht mehr gültig sein. Die Arbeitsgruppe der sechsten PH-Weltkonferenz spricht sich für eine Senkung des Definitionskriteriums auf > 20 mmHg aus, was sich wahrscheinlich in der nächsten Leitlinie wiederfinden wird [8]. Diese Empfehlung beruht im Wesentlichen auf zwei Gründen. Zum einen legt eine Durchsicht aller verfügbaren Studien zu pulmonaler Hämodynamik bei gesunden Probanden nahe, dass ein normaler invasiv gemessener mPAP ca. $14 \pm 3,3$ mmHg

beträgt [8]. Daraus lässt sich folgern, dass die obere Grenze des Normalwerts, die durch die Addition von zwei Standardabweichungen zum Mittelwert definiert ist, bei 20 mmHg liegt. Demnach sind schon Werte über 20 mmHg pathologisch [8]. Zum anderen zeigen Daten, die seit der fünften PH-Weltkonferenz veröffentlicht wurden, dass die Höhe des invasiv gemessenen mPAP mit der Sterblichkeit korreliert und bereits mPAP-Werte zwischen 21 und 24 mmHg mit einer erhöhten Mortalität einhergehen und somit prognostisch bedeutsam sind [7].

Tabelle 2 zeigt die hämodynamische Definition der PH, wie sie den ESC/ERS-Leitlinien von 2015 zu entnehmen ist [4], sowie die Empfehlungen der sechsten PH-Weltkonferenz [2] und die dazugehörigen klinischen Gruppen (vergleiche *Tabelle 1*).

Tabelle 2: Hämodynamische Definition der PH nach den ESC/ERS-Leitlinien von 2015 sowie nach den Empfehlungen der sechsten PH-Weltkonferenz

Modifiziert nach Galie et al. [4] und Simonneau et al. [2]. Diastolischer Druckgradient (DPG), invasiv gemessener pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP), pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), pulmonale Hypertonie (PH), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)

Definitionen	ESC/ERS-Leitlinien 2015	6. PH-Weltkonferenz	Klinische Gruppen
Pulmonale Hypertonie	mPAP \geq 25 mmHg	mPAP > 20 mmHg	alle
Präkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	mPAP > 20 mmHg PAWP \leq 15 mmHg PVR \geq 3 WU	1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg	2, 5
Isoliert postkapilläre PH	DPG < 7 mmHg und/oder PVR \leq 3 WU	PVR < 3 WU	
Kombiniert postkapilläre PH	DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU	PVR \geq 3 WU	

Eine PH lässt sich nicht nur anhand der zugrundeliegenden Pathophysiologie und der Hämodynamik klassifizieren, sie kann auch anhand der Symptomschwere eingeteilt werden. In Anlehnung an die NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz lassen sich vier Schweregrade unterscheiden, die als WHO-Funktionsklasse I bis IV bezeichnet werden [9]. Diese sind in *Tabelle 3* genauer beschrieben. Diese Einteilung ist von Relevanz, da die WHO-Klasse einen der aussagekräftigsten Parameter für das Überleben darstellt.

Eine Verschlechterung der WHO-Klasse ist ein alarmierender Hinweis auf ein Fortschreiten der Erkrankung und bedarf weiterer Diagnostik [4].

Table 3: Beschreibung der WHO-Funktionsklassen I – IV

Modifiziert nach Galie et al. [9] WHO-Funktionsklasse (WHO FC)

WHO FC	Beschreibung
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität; gewöhnliche Belastung führt zu übermäßiger Luftnot, Ermüdung, Brustschmerzen oder Kreislaufinstabilität
III	Starke Einschränkung der körperlichen Aktivität; schon leichte Belastung führt zu übermäßiger Luftnot, Ermüdung, Brustschmerzen oder Kreislaufinstabilität
IV	Einschränkung bei jeglicher Aktivität; Luftnot und/oder Ermüdung können bereits in Ruhe vorhanden sein; Zeichen des Rechtsherzversagens

1.1.2 Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie

Die PH ist keine seltene Erkrankung, ca. 1 % der Weltbevölkerung ist davon betroffen. Bei den über 65-Jährigen beträgt die Prävalenz sogar um die 10 % [1]. In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie aus Kanada nahm die Prävalenz und Inzidenz der PH in den letzten zwei Jahrzehnten signifikant zu, insbesondere durch eine Zunahme der PH infolge von Linksherzerkrankungen [10]. Diese stellen mit 48 - 80 % der PH-Fälle die häufigste Ursache einer PH dar [11]. *Hoeper et al.* gehen davon aus, dass ca. 50 % der 1,3 Millionen Patienten mit Linksherzerkrankungen in Deutschland eine PH entwickeln [1]. Die zweithäufigste Ursache einer PH stellen mit ca. 30 - 45 % aller PH-Fälle Lungenerkrankungen dar [12]. Dabei sind vor allem Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Lungenfibrose betroffen [1].

Im Gegensatz dazu ist die PAH eine seltene Erkrankung. Im Jahr 2014 lag die Prävalenz in Deutschland laut *Hoeper et al.* bei 25,9 pro einer Million Erwachsener [1], was bei ungefähr 80 Millionen Einwohnern ca. 2.000 PAH-Fälle in Deutschland entspricht. Gemeinhin hielt man die PAH für eine Erkrankung, die insbesondere junge, vor allem weibliche Personen betrifft. Für die hereditäre PAH trifft das immer noch zu, das Geschlechterverhältnis Mann zu Frau der unter 50-Jährigen beträgt 1 zu 2. Wird die gesamte PAH-Gruppe betrachtet, wird die Diagnose jedoch immer häufiger im höheren Lebensalter gestellt. 2014 betrug das Durchschnittsalter in Deutschland bei

Diagnosestellung 65 Jahre [13]. Diese älteren Patienten haben oft kardiale oder pulmonale Komorbiditäten, was eine präzise Unterscheidung zwischen PAH und PH infolge von Linksherz- oder Lungenerkrankungen erschwert [1].

Die Häufigkeit der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) wird im *Kapitel 1.2.2* beschrieben.

1.1.3 Diagnostik und Differenzialdiagnostik der pulmonalen Hypertonie

Finden sich bei klinischem Verdacht auf eine PH echokardiographische Hinweise auf eine PH (siehe *Kapitel 1.3.1*), werden zunächst mittels Basisuntersuchungen wie EKG, Bodyplethysmographie oder Röntgen-Thorax-Untersuchungen Linksherz- und Lungenerkrankungen in Betracht gezogen, die die Ursache für einen Großteil der PH-Fälle darstellen. Wenn diese als Ursache für die PH in Frage kommen und zudem keine Zeichen einer schweren PH bzw. rechtsventrikulären Dysfunktion vorliegen, kann hier die Diagnostik beendet und das Hauptaugenmerk auf die Behandlung der Grunderkrankung gelegt werden [14, 15]. Auf eine RHK-Untersuchung, die formal nötig ist, um eine PH zu diagnostizieren, kann in so einem Fall verzichtet werden, da sich keine therapeutischen Konsequenzen ergeben würden [1]. Eine Ausnahme hiervon stellt das Vorliegen von typischen Risikofaktoren für eine CTEPH dar. In diesem Fall sollte trotz Linksherz- oder Lungenerkrankung ein CTEPH-Ausschluss mittels einer Lungenventilations-/Perfusionsszintigraphie (V/Q-Szintigraphie) erwogen werden. Bei Vorliegen einer schweren PH oder wenn Linksherz- oder Lungenerkrankungen als Ursache der PH nicht in Frage kommen, sollen die Patienten an ein PH-Expertenzentrum geschickt werden und eine V/Q-Szintigraphie erhalten. Zeigen sich in dieser mehrere isolierte segmentale Perfusionsdefekte, ist das Vorliegen einer CTEPH möglich. Zur endgültigen Bestätigung und zur Evaluation der Operabilität werden eine CT-Pulmonalisangiographie, eine RHK-Untersuchung und eine selektive Pulmonalisangiographie durchgeführt. Wenn sich in der V/Q-Szintigraphie keine oder nur diffus inhomogene Perfusionsdefekte zeigen und bei der RHK-Untersuchung eine präkapilläre PH diagnostiziert wird (Definition siehe *Tabelle 2*), ist eine PAH wahrscheinlich. Dies ist insbesondere der Fall, wenn für eine PAH typische Risikofaktoren und PAH-assoziierte Komorbiditäten wie Bindegewebserkrankungen,

HIV-Infektion oder angeborene Herzvitien vorliegen. Mit spezifischen diagnostischen Tests aus z. B. der Hämatologie, Immunologie oder Genetik kann eine präzise Diagnosestellung der PAH-Subgruppe erfolgen [14].

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine CTEPH oder PAH, bei denen klinisch der Verdacht auf eine PH vorliegt, die Echokardiographie jedoch unauffällig ist, soll eine Spiroergometrie erwogen werden, da der Echokardiographie eine PH entgehen kann [14].

Nachfolgend ist in *Abbildung 1* der beschriebene diagnostische Algorithmus bildlich dargestellt. Lediglich bei 6 % der Patienten werden alle empfohlenen Untersuchungen durchgeführt. Fast die Hälfte der Patienten bekommt keine V/Q-Szintigraphie, die zum Ausschluss einer CTEPH erfolgen sollte [14].

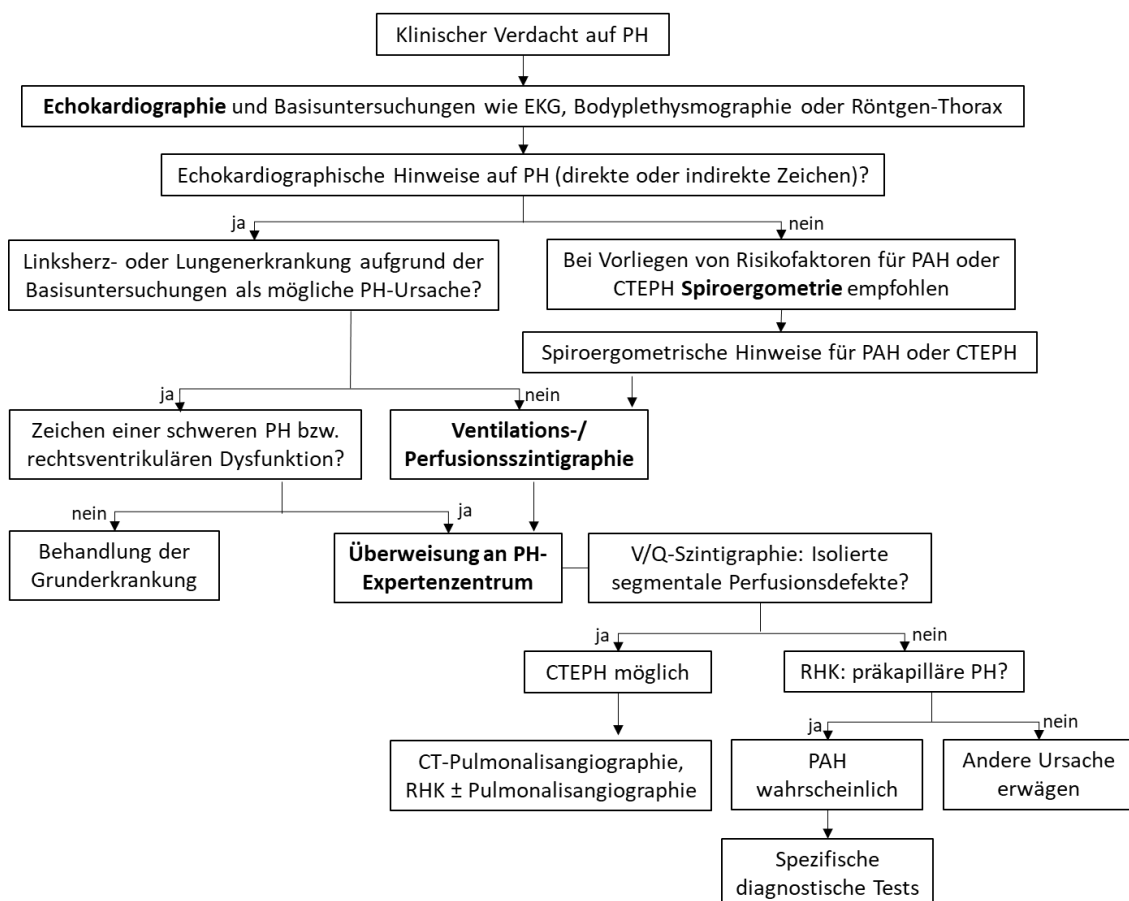


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf PH

Modifiziert nach Kovacs et al. [14]. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), pulmonale Hypertonie (PH), Rechtsherzkatheter (RHK), Lungenventilations-/Perfusionsszintigraphie (V/Q-Szintigraphie)

1.1.4 Behandlung der pulmonalen Hypertonie

Wie in den vorherigen Abschnitten dargestellt, werden unter dem Begriff PH verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlicher Genese zusammengefasst, sodass sich auch die Therapieoptionen je nach PH-Subtyp unterscheiden. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Differenzialdiagnostik, wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, wichtig, um eine PH richtig zu klassifizieren und anschließend leitliniengemäß behandeln zu können [16].

Die Therapie der PAH beinhaltet Allgemeinmaßnahmen, supportive Maßnahmen und den Einsatz gezielter PAH-Medikamente. So wird unter anderem in den ESC/ERS-Leitlinien von 2015 eine Impfung gegen Influenza und Pneumokokken zur Verringerung des Risikos einer Pneumonie empfohlen [4]. Außerdem gibt es eine Empfehlung für eine sichere Kontrazeption, da PAH-Patientinnen eine hohe Schwangerschafts-assoziierte Mortalität aufweisen [17]. Des Weiteren wird zu leichter körperlicher Aktivität geraten, am besten unter geschulter Anleitung, da in Studien gezeigt werden konnte, dass dies sowohl zu einer Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit als auch der Lebensqualität führt [4]. Bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck < 60 mmHg soll unterstützend eine Langzeit-Sauerstoff-Therapie begonnen werden [4]. Bei Patienten mit einer idiopathischen, hereditären oder medikamentös/toxisch-induzierten PAH wird vor Beginn der medikamentösen Therapie eine pulmonale Vasoreagibilitätstestung durchgeführt, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die auf eine Kalziumkanalblocker-Therapie ansprechen [18]. Dies sind allerdings weniger als 5 % der PAH-Patienten [1]. Für alle anderen Patienten stehen folgende Medikamentenklassen zur Verfügung, die in der Regel kombiniert gegeben werden sollen: Phosphodiesterase-5-Hemmer, lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sowie Prostazyklin-Analoga bzw. -Rezeptor-Agonisten [18]. Alle für die PAH zugelassenen Medikamentenklassen führen zu einer Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und damit auch des pulmonal-arteriellen Drucks, was sich in einer Symptomverbesserung bemerkbar macht. Es gibt bisher jedoch kein Medikament, das die PAH heilen kann [19]. Die zur Therapie der PAH verwendeten und zugelassenen Medikamente sind in *Tabelle 4* aufgelistet.

Tabelle 4: Zugelassene Medikamente zur Therapie der PAH

Nach Goldberg et al. [19]

Kalzium- kanalblocker	Phospho- diesterase 5- Inhibitoren	Lösliche Guanylatcyclase- Stimulatoren	Endothelin- Rezeptor- Antagonisten	Prostazyklin- Analoga/-Rezeptor- Agonisten
Amlodipin Nifedipin Diltiazem	Sildenafil Tadalafil	Riociguat	Ambrisentan Bosentan Macitentan	Iloprost Epoprostenol Treprostinil Selexipag

Für die Therapie der PH infolge von Linksherz- und Lungenerkrankungen kommen die oben genannten Medikamente nicht zum Einsatz. In randomisierten, kontrollierten und multizentrischen Studien konnte für diese Medikamente bei Patienten mit PH infolge von Linksherz- bzw. Lungenerkrankungen bisher keine Wirksamkeit nachgewiesen werden bzw. waren manche Medikamente sogar schädlich [20]. Eine Ausnahme bilden nur Patienten mit gleichzeitig bestehender Linksherz- oder Lungenerkrankung und schwerer pulmonaler (arterieller) Hypertonie, bei denen die Linksherz- bzw. Lungenerkrankung nicht das Ausmaß der PH erklärt. Diesen Patienten können PAH-Medikamente verabreicht werden [1]. Ansonsten steht die optimale Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung an erster Stelle. Darunter fallen z. B. die Korrektur von Klappenvitien, die medikamentöse Behandlung einer Herzinsuffizienz und die Kontrolle von kardiovaskulären Risikofaktoren. Zudem ist die Volumenkontrolle ein wichtiger Bestandteil der Therapie einer PH infolge von Linksherzerkrankungen, da eine pulmonale Stauung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [11]. Für Patienten mit PH infolge von Lungenerkrankungen wird eine Langzeit-Sauerstoff-Therapie empfohlen, da die Hauptursache für die Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands und -drucks die alveoläre Hypoxie darstellt, die zu einer pulmonalen Vasokonstriktion führt (Euler-Liljestrand-Mechanismus) [21].

Für die PH-Gruppe mit unklarer oder multifaktorieller Genese wird empfohlen, die zugrundeliegende Erkrankung zu behandeln und PAH-Medikamente nur bei Patienten mit schwerer präkapillärer PH einzusetzen [22]. Auf die Therapie der CTEPH wird im *Kapitel 1.2.5* eingegangen.

Die zukünftige Absenkung des invasiv gemessenen mPAP auf > 20 mmHg als PH-Kriterium hat zunächst keine therapeutischen Konsequenzen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von PAH-Medikamenten wurde bisher in klinischen Studien nur für PAH-Patienten mit einem invasiv gemessenen mPAP ≥ 25 mmHg belegt, sodass eine gezielte medikamentöse PAH-Therapie erst bei einem mPAP ≥ 25 mmHg erfolgen sollte, solange bis es Evidenz für eine Wirksamkeit einer PAH-Therapie bei einem mPAP > 20 mmHg gibt. Bis dahin werden für PAH-Patienten mit einem invasiv gemessenen mPAP zwischen 21 und 24 mmHg lediglich engmaschige Kontrollen empfohlen [7]. Eine Ausnahme stellen Patienten mit Risikofaktoren für eine PAH dar, bei denen eine medikamentöse Therapie bereits ab einem invasiv gemessenen mPAP > 20 mmHg in Betracht gezogen werden sollte. Bei diesen Patienten wird eine PAH, im Gegensatz zur idiopathischen PAH, aufgrund jährlicher Kontrollen häufig in einem frühen Stadium mit einem nur leicht erhöhten mPAP entdeckt [7]. Studien zeigen, dass die Mehrheit dieser Patienten innerhalb weniger Jahren einen invasiv gemessenen mPAP ≥ 25 mmHg entwickeln und PAH-Medikamente in diesem Zusammenhang wirksam sind [23, 24]. Bei einer PH infolge von Linksherzerkrankungen liegen wegen des erhöhten PAWP fast ausschließlich mPAP-Werte ≥ 25 mmHg vor, sodass auch in diesem Fall die neue Definition keine Auswirkungen auf die Therapie haben dürfte, zumal spezifische PH-senkende Medikamente für diese Form nicht zugelassen sind. Auch bei einer PH infolge von Lungenerkrankungen soll primär die Grunderkrankung therapiert und nur bei schwerer PH eine gezielte PH-Medikation erwogen werden. Eine schwere PH liegt bei Zutreffen von zwei der drei folgenden Kriterien vor: invasiv gemessener mPAP > 35 mmHg, Herzindex $< 2,0$ l/min*m² und ein pulmonaler Gefäßwiderstand > 6 WU. Demnach hat die neue PH-Definition auch für eine PH infolge von Lungenerkrankungen hinsichtlich der Therapie keine Bedeutung [7]. Auf die Auswirkungen der Änderung der PH-Definition auf die Erkrankung CTEPH wird im nächsten *Kapitel 1.2* eingegangen.

1.2 Die Krankheitsbilder CTEPH und CTED

1.2.1 Entstehung der CTEPH und CTED

Nach einer akuten Lungenarterienembolie tritt bei einem Teil der Patienten eine CTEPH als Komplikation auf. Diese entsteht durch unvollständige Auflösung und Fibrosierung des Thrombus, der sich dadurch unter Antikoagulation nicht mehr zurückbildet [25]. Während bei einer akuten Lungenarterienembolie die Thromben hauptsächlich aus Erythrozyten und Thrombozyten in einem Fibrinnetz bestehen, die leicht von der Gefäßwand gelöst werden können, enthalten die festhaftenden Thromben bei CTEPH Kollagen, Elastin, Entzündungszellen, Rekanalisationsgefäße und selten Kalzifikationen [26]. Die genaue Pathogenese und weshalb es zu einem fibrotischen Umbau des Thrombus kommt, ist noch unklar. Es wird angenommen, dass unter anderem Entzündungsgeschehen, Infektionen, Inhibition der Gefäßneubildung, zirkulierende Mikropartikel und abnormes Fibrinogen eine Rolle spielen. Es bilden sich netz-, strickleiter- oder ringförmige narbige Stenosen [27]. Dies resultiert in einer Obstruktion proximaler Pulmonalarterien mit einer konsekutiven Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und folglich einem Druckanstieg in der Lungenstrombahn [25].

Die CTEPH ist allerdings nicht nur eine Erkrankung der großen, proximalen Lungengefäße, sondern ist ebenfalls in einer sekundären Mikroangiopathie kleiner nicht-thrombosierter Gefäße begründet. Diese wird als Folge einer Endotheldysfunktion in Kombination mit abnormaler Akkumulation von asymmetrischem Dimethylarginin, vermehrter Proliferation glatter Muskel- und Endothelzellen, Migration von Fibroblasten und glatten Muskelzellen, veränderter Apoptose in Gefäßmuskelzellen und in situ Thrombosen angesehen [28]. Erhöhter Druck und Scherstress durch Hyperperfusion nicht obstruierter Gefäße, Entzündungsgeschehen und die Freisetzung von Zytokinen können Trigger für die Mikroangiopathie sein. Die genauen Zusammenhänge sind, Stand heute, unklar und bedürfen weiterer Erforschung [29]. Für das Vorliegen einer Mikroangiopathie spricht, dass es erstens keine Korrelation zwischen erhöhtem pulmonalen Druck und dem Grad der in der Angiographie sichtbaren Obstruktion gibt, dass es zweitens zu einer Progression der PH trotz Fehlen weiterer wiederholter Embolien kommt und dass drittens der pulmonale Gefäßwiderstand bei

CTEPH signifikant höher als bei akuter Lungenarterienembolie mit vergleichbarem Grad der Obstruktion ist [30]. Außerdem konnten *Stam et al.* in einem Schweinemodell nachweisen, dass es für die Induktion einer CTEPH einer Kombination aus Endotheldysfunktion und wiederholten Embolisierungen bedarf [31]. Das Ausmaß der Mikroangiopathie hat großen Einfluss auf den Schweregrad der CTEPH und das postoperative Outcome [26].

Proximale Obstruktion der Pulmonalarterien und Mikroangiopathie resultieren in einer PH. Diese kann aufgrund einer erhöhten Nachlast zu einem Rechtsherzversagen führen und somit potenziell tödlich verlaufen [32].

Die chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED) ist eine Krankheit, die erst in den letzten Jahren neu definiert wurde. Die Abkürzung CTED steht dabei für „chronic thromboembolic disease“. Die Erkrankung entspricht dem Krankheitsbild der CTEPH ohne Druckerhöhung in der pulmonalen Strombahn in Ruhe [12]. Die genauen Ursachen, warum bei vergleichbarer Perfusionsstörung ein Teil der Patienten eine PH ausbildet und der andere Teil nicht, sind noch ungeklärt [33]. *Coghlan* geht davon aus, dass die Anzahl der obstruierten Segmente zu gering ist, um den pulmonalen Gefäßwiderstand in Ruhe zu beeinträchtigen oder dass sich keine sekundäre Mikroangiopathie ausgebildet hat [34]. Auch *Capone et al.* äußern die Vermutung, dass das Fehlen einer Mikroangiopathie die Ursache für das Fehlen einer PH in CTED-Patienten ist [35]. Dabei ist bisher ungewiss, ob der Trigger für die Mikroangiopathie primär mit dem Grad der Obstruktion oder mit individuellen prädisponierenden Patientenfaktoren in Verbindung steht [34]. Zudem ist ungeklärt, ob die CTED ein frühes Stadium der CTEPH darstellt [36] und ein Progress der CTED zu einer CTEPH möglich ist [34].

1.2.2 Epidemiologie der CTEPH und CTED

Gemeinhin wird in Deutschland von einer CTEPH-Inzidenz von 4 pro einer Million Erwachsener ausgegangen [13, 37]. Damit hat die CTEPH eine ähnliche hohe Inzidenz wie die PAH (zum Vergleich: Inzidenz der PAH 3,9 pro einer Million) [1]. Über die wahre Häufigkeit des Auftretens einer CTEPH nach einer akuten Lungenarterienembolie besteht in der Literatur Uneinigkeit. Es wird von einer Spanne von 0,4 % [38] bis 8,8 %

[39] berichtet, je nach Studienein- und -ausschlusskriterien und damit zugrundeliegender Studienpopulation, den Diagnostikmethoden, mit denen nach einer CTEPH gesucht wird, und genutzter Grenzwerte für eine Fallfindung. Eine höhere Inzidenzrate wird z. B. bei Einschluss von Patienten mit unprovoked oder rezidivierender Lungenarterienembolie beschrieben. Eine niedrigere Inzidenzrate könnte beispielsweise durch Ausschluss von Patienten mit Komorbiditäten bedingt sein [40]. *Kramm et al.* analysierten die Daten von drei großen deutschen CTEPH-Referenzzentren und Daten des CompERA-Registers (ein Register zur Dokumentation der medikamentösen Therapie von PH-Patienten) und fanden eine Inzidenz von 5,7 pro einer Million Erwachsener für Deutschland im Jahr 2016, was ca. 1 % der Patienten nach akuter Lungenarterienembolie entsprechen würde [41]. Es muss jedoch angemerkt werden, dass ca. ein Viertel der CTEPH-Patienten keine klinisch manifeste Lungenarterienembolie in der Vorgeschichte hat [25]. *Pengo et al.* führten in Italien eine prospektive Studie mit einem Follow-Up von bis zu zehn Jahren durch. Sie schildern eine kumulative Inzidenz der CTEPH von 0,0 % drei Monate nach akuter Lungenarterienembolie, 1,0 % nach sechs Monaten, 3,1 % nach einem Jahr und 3,8 % nach zwei Jahren. Danach wurden bei ihnen keine weiteren CTEPH-Fälle diagnostiziert [42].

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei einer Analyse des internationalen CTEPH-Registers bei 63 Jahren. Männer und Frauen erkrankten gleich häufig [43], wobei neue Daten von *Barco et al.* auf ein besseres Langzeit-Überleben von Frauen hinweisen [44].

Generell wird davon ausgegangen, dass die Erkrankung aufgrund ihrer unspezifischen Symptome wie Dyspnoe bei Belastung, Schwäche oder Angina-pectoris-Symptomatik eher unterdiagnostiziert ist [45] und erst spät mit relativ langer Symptom-Diagnose-Latenz erkannt wird. So fanden *Held et al.* eine Latenz von 18 ± 26 Monaten zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung in einer retrospektiven Datenanalyse von 70 CTEPH-Patienten [46].

Während die CTEPH in den letzten Jahren im wissenschaftlichen Fokus stand, ist die CTED wenig erforscht [36]. Es gibt weder über Inzidenz und Prävalenz noch über das

Geschlechterverhältnis und das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung genaue Daten. Nach Erholung von einer akuten Lungenarterienembolie haben bis zu 50 % der Patienten verbleibende Perfusionsdefekte und in etwa genauso viele persistierende Symptome. Eine CTEPH wird allerdings nur bei weniger als 4 % der Patienten diagnostiziert [34]. *Coghlan* äußert deshalb die Vermutung, dass die Anzahl der Patienten mit CTED um einiges größer sein könnte als die CTEPH-Population [34].

1.2.3 Diagnosekriterien der CTEPH und CTED

Bei Verdacht auf eine CTEPH sollte eine V/Q-Szintigraphie durchgeführt werden. Diese kann aufgrund ihrer hohen Sensitivität bei unauffälligem Befund eine CTEPH ausschließen [47, 48]. Zeigen sich Mismatch-Perfusionsausfälle, macht dies eine CTEPH wahrscheinlich. Zur Bestätigung der Diagnose müssen weitere Untersuchungen erfolgen. Der Goldstandard zur Diagnosestellung einer CTEPH stellt dabei die Pulmonalisangiographie dar. Mit der Entwicklung der CT-Angiographie ist diese invasive Untersuchung nicht mehr zwingend erforderlich. Für die Evaluation der Operabilität nach Bestätigung der Diagnose bleibt sie jedoch eine unverzichtbare Untersuchungsmethode [48]. Zudem erfolgt zur exakten Bestimmung des mPAP eine RHK-Untersuchung in Ruhe. Folgende Kriterien müssen zutreffen, um die Diagnose einer CTEPH stellen zu können [48]:

- Antikoagulation über mindestens drei Monate
- Nachweis von Mismatch-Perfusionsausfällen in der V/Q-Szintigraphie
- Nachweis einer präkapillären PH im RHK in Ruhe (siehe *Tabelle 2*)
- Nachweis von chronischen Thromboembolien in einer CT-Angiographie oder Pulmonalisangiographie durch pulmonal vaskuläre Füllungsdefekte, Kaliberschwankungen, intraluminale Gefäßnetze, Gefäßbänder oder Gefäßabbrüche [49]

Die Diagnose CTED kann gestellt werden, wenn sich bei einem symptomatischen Patienten mit objektivierbarer funktioneller Einschränkung in der Bildgebung trotz mindestens dreimonatiger Antikoagulation CTEPH-typische Perfusionsdefekte zeigen, aber keine Ruhe-PH nachweisbar ist [12].

Durch die zukünftige Änderung der PH-Definition (invasiv gemessener mPAP > 20 mmHg als PH-Kriterium statt ≥ 25 mmHg) werden einige Patienten mit einem invasiv gemessenen mPAP von 21 - 24 mmHg, die bisher als CTED-Patienten diagnostiziert wurden, dann als CTEPH-Patienten klassifiziert werden [7].

1.2.4 Risikofaktoren der CTEPH und CTED

In den letzten Jahren konnten einige Risikofaktoren identifiziert werden, die mit der Entwicklung einer CTEPH assoziiert sind. Da die CTEPH als eine chronisch thromboembolische Erkrankung angesehen wird, ist es nicht verwunderlich, dass vorausgegangene und rezidivierende venöse Thromboembolien mit einem erhöhten CTEPH-Risiko assoziiert sind [45, 50, 51]. Klassische hereditäre thrombotische Risikofaktoren, wie Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation oder Antithrombin-Mangel, liegen hingegen nicht vermehrt vor mit Ausnahme von Antiphospholipid-Antikörpern, Lupus-Antikoagulans und erhöhten Werten des Gerinnungsfaktors VIII [26, 29].

Bonderman et al. konnten in ihrer Studie infizierte Schrittmacher, ventrikulo-atriale Shunts und Zustand nach Splenektomie als Assoziationsfaktoren bestätigen. Zudem waren eine Schilddrüsenhormonersatztherapie, Blutgruppe Nicht-Null und maligne Komorbiditäten mit CTEPH assoziiert [50]. Sowohl eine Substitution von L-Thyroxin als auch Blutgruppe Nicht-Null gehen mit erhöhten von-Willebrand-Faktor-Spiegeln einher [29]. Der von-Willebrand-Faktor stabilisiert und aktiviert den Gerinnungsfaktor VIII [26], der einen Risikofaktor für venöse Thromboembolien darstellt [29]. Das erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse durch Malignome wird durch eine Aktivierung der Fibrinolyse und Koagulation, Akute-Phase-Reaktionen, Entzündung und Zytokin-Produktion vermittelt [45].

Während *Guerin et al.* [51] und *Klok et al.* [52] höheres Alter als Risikofaktor titulieren, sehen *Pengo et al.* [42] sowie *Opitz und Ulrich* [45] jüngeres Alter als Risikofaktor an. Des Weiteren werden in der Literatur vereinzelt autoimmune und hämatologische Erkrankungen wie Polyzythämia vera, insuffiziente Antikoagulation, größere Emboli, ischämische Herzerkrankungen, COPD sowie höhere pulmonal-arterielle Drücke und

BNP-Spiegel zum Zeitpunkt der Lungenarterienembolie als Prädiktoren einer CTEPH beschrieben [26, 29, 45, 51, 53].

Klok et al. entwickelten einen CTEPH-Prädiktions-Score, mit dem Patienten ohne größere kardiopulmonale oder fortgeschrittene maligne Komorbiditäten in eine Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe für eine künftige CTEPH-Diagnose eingeordnet werden können [52]. In diesen Score fließen sechs Variablen, die unabhängig voneinander mit einer CTEPH assoziiert sind, mit unterschiedlicher Punktzahl ein:

- unprovizierte Lungenarterienembolie (6 Punkte)
- Hypothyreose (3 Punkte)
- Symptombeginn vor mehr als zwei Wochen vor Lungenarterienembolie-Diagnose (3 Punkte)
- Rechtsherzdysfunktion in der Computertomographie oder der Echokardiographie (2 Punkte)
- Diabetes mellitus (minus 3 Punkte)
- Thrombolyse oder Embolektomie (minus 3 Punkte)

Eine Punktzahl von höchstens 6 Punkten spricht für ein niedriges Risiko. Mehr als 6 Punkte bedeuten ein hohes Risiko. In ihrem Studienkollektiv besaß der Score mit diesem Grenzwert eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 75 %. Der negative prädiktive Wert lag bei 99,6 %, der positive prädiktive Wert bei 10 % [52]. Somit ist bei einem Punktwert von höchstens 6 Punkten die Entwicklung einer CTEPH eher unwahrscheinlich. Eine Validierung des Scores muss noch durch künftige Studien erfolgen.

1.2.5 Behandlung der CTEPH und CTED

Die CTEPH ist von allen PH-Gruppen die einzige Erkrankung, die potenziell heilbar ist [54]. Die Methode erster Wahl stellt für operable Patienten (50 - 70 % der CTEPH-Patienten [1]) die pulmonale Endarteriektomie dar [55]. Die Einstufung als operabel hängt von mehreren Faktoren ab. Es spielt unter anderem die Erreichbarkeit der Obstruktionen, die präoperative Hämodynamik, das allgemeine OP-Risiko aufgrund von Komorbiditäten oder auch die Expertise des chirurgischen Teams eine Rolle [27, 37].

Bei der pulmonalen Endarteriektomie wird während eines künstlich erzeugten Kreislaufstillstands in tiefer Hypothermie die Intima mit dem fibrotisch-thrombotischen Material von der Media getrennt und entfernt [37]. Durch die Entfernung der Obstruktion wird der pulmonale Gefäßwiderstand vermindert und somit auch die Nachlast des rechten Ventrikels. Außerdem wird die bei CTEPH pathologisch vermehrte alveoläre Totraumventilation durch eine verbesserte Perfusion verringert [56]. In der Hälfte der Fälle kann dadurch der pulmonal-arterielle Druck normalisiert werden und 30 % der Patienten haben anschließend nur noch eine geringe PH, die keiner Behandlung bedarf [1]. Die Operation sollte an einem für diesen Eingriff spezialisierten Zentrum durchgeführt werden, da hier die intrahospitale Letalität geringer ist als in einem weniger erfahrenen Zentrum. So beträgt die Letalität an spezialisierten Zentren in Europa mit mehr als 50 pulmonalen Endarteriektomien im Jahr $\leq 3,5$ %. In Zentren, die diesen Eingriff weniger als elf Mal im Jahr durchführen, liegt die Letalität im Vergleich mehr als doppelt so hoch (7,4 %) [37]. Bei einem Großteil der Patienten führt die pulmonale Endarteriektomie zu einer signifikanten Verbesserung ihrer Symptome [37]. Bei 20 - 30 % persistiert jedoch auch nach der Operation die PH. Für diese Patienten und diejenigen, die primär als technisch inoperabel eingestuft werden, ist das Medikament Riociguat zugelassen, das ebenfalls bei der Therapie der PAH zum Einsatz kommt [1, 37, 55]. Riociguat ist ein direkter Stimulator der löslichen Guanylatcyclase und wirkt vasodilatativ [19, 54]. Sollte Riociguat nicht zur gewünschten Besserung führen, empfehlen die Leitlinien, andere für die PAH zugelassene Medikamente off-label zu verwenden [1].

Wenn keine pulmonale Endarteriektomie durchgeführt werden kann, kann zudem eine Ballonangioplastie in Betracht gezogen werden [27, 55]. Bei diesem interventionellen Verfahren werden perkutan mit einem kleinen Ballon intraluminale Stenosen beseitigt. Die Komplikationsrate konnte im Vergleich zu den ersten Durchführungen Anfang des 21. Jahrhunderts mit einer Komplikationsrate von bis zu 10 % deutlich auf unter 1 % gesenkt werden [37]. Auch sind die gefundenen kurz- und mittelfristigen Effekte auf die Hämodynamik und Symptomatik erfolgversprechend. Es liegen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch keine fundierten Langzeitdaten vor [37].

Unabhängig davon, ob eine pulmonale Endarteriektomie durchgeführt wurde oder nicht, wird allen Patienten mit CTEPH eine lebenslange Antikoagulation empfohlen. Zusätzlich können supportiv Diuretika und bei Hypoxämie eine Langzeit-Sauerstoff-Therapie verordnet werden [27].

Abbildung 2 zeigt den therapeutischen Algorithmus bei CTEPH laut den Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016 [27].

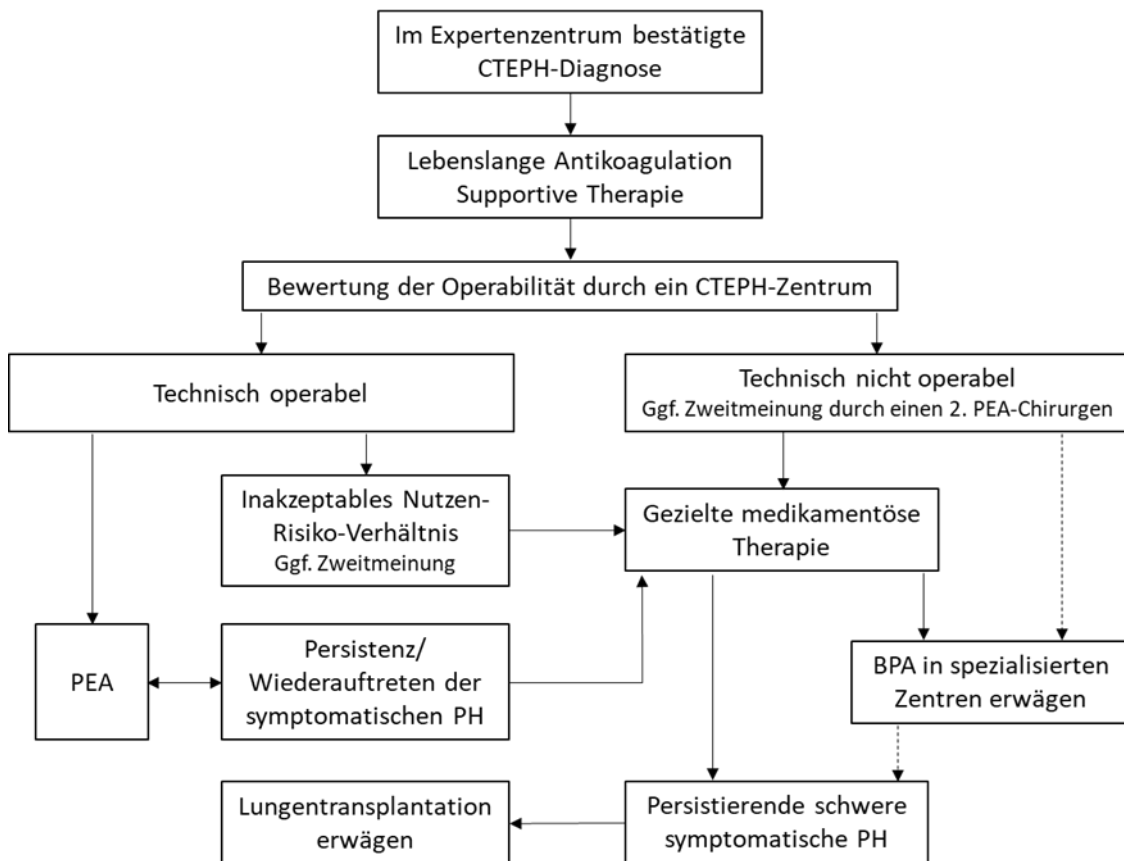


Abbildung 2: Therapeutischer Algorithmus bei CTEPH gemäß den Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016

Modifiziert nach Wilkens et al. [27]. Pulmonale Ballonangioplastie (BPA), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), pulmonale Endarteriektomie (PEA), pulmonale Hypertonie (PH)

CTED-Patienten haben zwar keine PH in Ruhe, jedoch konnte gezeigt werden, dass auch dieses Kollektiv von einer pulmonalen Endarteriektomie profitieren kann und diese zu einer Verbesserung der Symptome, der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung führen kann [7, 33]. Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach pulmonaler Endarteriektomie im CTED-Patientenkollektiv betrug

in einer Studie von *Taboada et al.* 95 % und die Krankenhausmortalität 0 % [33]. Durch die zukünftige PH-Definition wird ein Teil der bisher als CTED klassifizierten Fälle als CTEPH eingeordnet. Dies wird die Therapieentscheidung jedoch kaum beeinflussen, da diese vermehrt unabhängig von der Höhe des invasiv gemessenen mPAP getroffen wird [7]. Allerdings gibt es aufgrund der noch zu geringen Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt keine generelle Empfehlung für eine invasive Therapie bei CTED [57]. Dies mag unter anderem daran liegen, dass zurzeit angenommen wird, dass Patienten mit CTED auch ohne Behandlung eine günstige Prognose haben. Zudem ist zu berücksichtigen, dass eine pulmonale Endarteriektomie, die während eines Kreislaufstillstands in Hypothermie durchgeführt wird, einen komplexen Eingriff darstellt [33]. Außerdem wird in Anlehnung an die Therapie der CTEPH eine verlängerte Antikoagulation empfohlen, wobei bisher noch Evidenz zur Unterstützung einer lebenslangen Antikoagulation bei CTED-Patienten fehlt [58].

1.2.6 Prognose der CTEPH und CTED

Die CTEPH ist eine lebensbedrohliche, aber potenziell heilbare Erkrankung [54]. Ohne adäquate Therapie ist die Prognose allerdings schlecht. Die geschätzte Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem invasiv gemessenen mPAP > 40 mmHg liegt bei 30 %, bei einem invasiv gemessenen mPAP > 50 mmHg sogar bei nur 10 % [59].

Nach erfolgreicher Durchführung einer pulmonalen Endarteriektomie werden hingegen Überlebensraten von über 90 % nach einem Jahr, über 80 % nach fünf Jahren und über 70 % nach sechs bis zehn Jahren berichtet [45]. Der postoperativ gemessene pulmonale Gefäßwiderstand stellt dabei einen unabhängigen Prognosefaktor dar. In einer Studie von *Jamieson et al.* hatten Patienten mit einem postoperativen pulmonalen Gefäßwiderstand $\geq 500 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ eine 30-Tages-Mortalität von 30,6 %, während die Mortalitätsrate bei Patienten mit einem pulmonalen Gefäßwiderstand $< 500 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ nur 0,9 % betrug [60]. Daten von *Skoro-Sajer et al.* zeigen ähnliche Ergebnisse: Patienten mit einem postoperativen pulmonalen Gefäßwiderstand $< 590 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ hatten ein besseres Langzeit-Outcome als Patienten mit höheren Werten [61].

Bei einer CTED wird bisher von einer günstigen Prognose ausgegangen [33]. Langzeitdaten fehlen jedoch bislang, so ist z. B. ungeklärt, ob ein Progress der CTED zu einer CTEPH möglich ist [34].

1.3 Nichtinvasive Diagnostik der PH

1.3.1 Echokardiographische Hinweise auf eine PH

Die Echokardiographie ist die Methode erster Wahl, um nichtinvasiv das Vorliegen einer PH abschätzen zu können [4]. Mittels CW-Doppler kann die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit einer vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRV) bestimmt werden. Mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung lässt sich so der systolische rechtsventrikuläre/rechtsatriale Druckgradient und nach Addition des rechtsatrialen Drucks (RAP) der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP) berechnen, der bei fehlender Pulmonalstenose dem echokardiographisch abgeschätzten sPAP entspricht [62, 63]:

$$\text{echokardiographisch abgeschätzter sPAP} = \text{RVSP} = 4 \times (\text{TRV})^2 + \text{RAP}$$

RAP kann dabei über den Durchmesser und die atemabhängige Veränderung des Durchmessers der Vena cava inferior abgeschätzt werden. Es wird ein normaler RAP von 0 - 5 mmHg bei einem Durchmesser der Vena cava inferior < 2,1 cm, der mehr als 50 % bei forcierter Inspiration kollabiert, angenommen. Ist der Durchmesser der Vena cava inferior > 2,1 cm und kollabiert bei schneller, forcierter Inspiration weniger als 50 % oder bei leiser Inspiration weniger als 20 %, lässt dies auf einen erhöhten Druck im rechten Vorhof von 10 - 20 mmHg schließen [4].

Zum Zeitpunkt der Planung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie „Pulmonale Hypertonie nach Lungenembolie“ (PHNLE-Studie) wurde ein echokardiographisch abgeschätzter sPAP > 35 mmHg als Hinweis auf eine mögliche PH gesehen [64]. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt nun, sich bei der Abschätzung, ob eine PH vorliegt, an der Höhe der TRV zu orientieren. Dies vermeidet insbesondere die Unklarheit, ob angegebene echokardiographisch abgeschätzte sPAP-Werte den rechtsatrialen Druck inkludieren oder nicht [4].

Held et al. konnten zeigen, dass bei ca. 10 % der Patienten mit invasiv bestätigter PH aufgrund einer fehlenden Trikuspidalklappeninsuffizienz keine Bestimmung des echokardiographisch abgeschätzten sPAP möglich ist [63]. Diese Patienten und Patienten, bei denen z. B. aufgrund einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz der echokardiographisch abgeschätzte sPAP fälschlicherweise zu niedrig geschätzt wird, würden bei alleiniger Betrachtung desselben einer PH-Detektion entgehen. Deswegen wird empfohlen, weitere Parameter heranzuziehen, die den Verdacht auf eine PH lenken können [4, 63, 64]. Diese sind in nachfolgender *Tabelle 5* aufgelistet.

Tabelle 5: Echokardiographische Hinweise auf eine PH

Nach *Wilkens et al.* [64] und den ESC/ERS-Leitlinien [4]. Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), Pulmonalarterie (PA), pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit (PRV), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), rechter Ventrikel (RV), Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel (RV/LV), basaler rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD1), rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (RVOT), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus in der Systole (TAPSE), trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV), Vena cava inferior (VCI)

Echokardiographische Hinweise auf eine PH	
sPAP	> 35 mmHg
TRV	> 2,9 m/s
RVD1	> 42 mm
RV/LV (basal)	> 1,0
RA (endsystolisch)	> 18 cm ²
RV-Wanddicke	> 5 mm
LVEI	> 1,1
D-Zeichen	
TAPSE	< 16 mm
RIMP	> 0,4
RVOT-Akzelerationszeit	< 105 ms
Notching	
PRV	> 2,2 m/s
PA-Durchmesser	> 25 mm
VCI-Durchmesser	> 21 mm mit vermindertem inspiratorischen Kollaps

Erhöhte Werte für den basalen rechtsventrikulären Durchmesser (RVD1), für das Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel, für die Fläche des rechten Vorhofs oder für die Wanddicke des rechten Ventrikels sind pathologisch und Zeichen einer Dilatation

und Hypertrophie der rechten Herzkammern infolge eines erhöhten Drucks in der Lungenstrombahn [65].

Das D-Zeichen entsteht durch Abflachung des interventrikulären Septums bei Druck des vergrößerten rechten auf den linken Ventrikel. Normalerweise ist das Septum aufgrund des höheren Drucks im linken Ventrikel nach rechts gewölbt und der linke Ventrikel erscheint im Querschnitt kreisrund. Bei PH und somit erhöhtem Druck im rechten Ventrikel flacht das Septum ab, was als D-Zeichen beschrieben wird. Dadurch ist der Durchmesser des linken Ventrikels, der senkrecht zum Septum gemessen wird (D2), kleiner als der Durchmesser, der parallel zum Septum gemessen wird (D1). Somit ergibt sich für den linksventrikulären Exzentrizitätsindex (LVEI), der durch den Quotienten aus $D1/D2$ berechnet wird, ein Wert > 1 , der damit einen Hinweis auf eine PH darstellt [65].

TAPSE steht für „tricuspid anular plane systolic excursion“ und beschreibt die Bewegung des Trikuspidalklappenannulus in Richtung Apex in der Systole. Eine verminderte Auslenkung ist ein Zeichen einer systolischen rechtsventrikulären Dysfunktion [66].

RIMP, die Abkürzung für „right ventricular index of myocardial performance“, errechnet sich aus dem Quotienten der isovolumetrischen Zeiten zur Ejektionszeit. Ein erhöhter RIMP-Index, gleichbedeutend mit verlängerten isovolumetrischen Zeiten bzw. verkürzter Ejektionszeit, wird als pathologisch angesehen [66].

Die RVOT-Akzelerationszeit beschreibt das Zeitintervall zwischen Beginn des Blutflusses vom rechten Ventrikel in die Lungenarterie und dem Flussmaximum. Eine Verringerung der Akzelerationszeit auf < 105 ms zeigt eine Druckerhöhung in der Lungenstrombahn an. Notching bezeichnet eine Einkerbung im normalerweise parabelförmigen Flussprofil des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) und weist ebenso auf einen erhöhten pulmonal-arteriellen Druck hin [65].

Bei bestehender Pulmonalklappeninsuffizienz kann über die pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit (PRV) der mPAP abgeschätzt werden [65]. Eine $PRV > 2,2$ m/s ist hinweisend auf eine PH [4].

Des Weiteren sind eine weite Pulmonalarterie und eine weite Vena cava inferior, die bei Inspiration vermindert kollabiert, echokardiographische Hinweise auf das Vorliegen einer PH [4].

1.3.2 Nutzen der Echokardiographie

Die Echokardiographie nimmt nicht ohne Grund eine zentrale Rolle bei der Diagnostik einer PH ein. Zwar ist die Echokardiographie eine Untersuchung, die stark von der Erfahrung des Durchführenden abhängt und deren Aussagekraft bei signifikanten Begleiterkrankungen oft limitiert ist [62]. Allerdings kann sie schnell und kostengünstig nichtinvasiv Hinweise auf eine PH liefern [62, 64].

Weiterhin ist sie hilfreich in der Differenzialdiagnostik der PH. Während bei einer präkapillären PH die rechten Herzkammern in ihrer Größe dominierend sind, sind bei einer PH infolge von Linksherzerkrankungen typischerweise die linken Herzkammern vergrößert, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion vermindert oder Zeichen einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion zu erheben. Gegebenenfalls kann sich in der Echokardiographie auch die zugrundeliegende Ursache, z. B. eine Mitral- oder Aortenklappenpathologie, darstellen [62, 67]. Kürzlich veröffentlichte Daten legen nahe, dass bei Patienten mit Linksherzerkrankung und vermuteter PH das Verhältnis aus der Fläche des rechten und linken Vorhofs Hinweise darauf geben kann, ob eher eine isolierte oder kombinierte postkapilläre PH vorliegt, und damit die Entscheidung vereinfachen kann, welche Patienten einer invasiven Diagnostik zugeführt werden sollten [68].

Des Weiteren liefern echokardiographische Parameter auch prognostische Hinweise. Folgende in *Tabelle 6* aufgelistete Werte sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [62].

Tabelle 6: Prognostisch ungünstige echokardiographische Parameter

Nach Grünig et al. [62]. Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus in der Systole (TAPSE)

Prognostisch ungünstige Parameter	
TAPSE	< 1,6 cm
LVEI	> 1,7
RA	> 27 cm ²
RIMP	> 0,83
Perikarderguss	vorhanden

Für die Diagnose einer PH ist der invasiv gemessene mPAP ausschlaggebend [2]. Dieser kann über die PRV bei Pulmonalklappeninsuffizienz oder über die Akzelerationszeit im RVOT in der Echokardiographie abgeschätzt werden [65]. *Held et al.* untersuchten, inwiefern die nichtinvasiv bestimmten echokardiographischen Parameter mit den invasiv gemessenen Werten des RHK übereinstimmen [63]. Sie fanden Korrelationen für den nichtinvasiv abgeschätzten und den invasiv gemessenen mPAP zwischen 0,54 und 0,80, sodass eine alleinige Echokardiographie unter Verzicht eines RHK zur genauen Bestimmung des mPAP und Diagnosestellung nicht ausreicht [63].

1.3.3 Spiroergometrie

Neben der Echokardiographie ist auch die Spiroergometrie eine wichtige nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Früherkennung, Differenzialdiagnostik und Verlaufsbeurteilung einer PH [69]. So wird von der Kölner Konsensus-Konferenz empfohlen, bei klinischem Verdacht auf eine CTEPH oder PAH trotz unauffälliger Echokardiographie eine Spiroergometrie durchzuführen, da der Echokardiographie in manchen Fällen das Vorliegen einer PH entgehen kann [14].

Held et al. konnten zeigen, dass eine Spiroergometrie Hinweise auf eine mögliche CTEPH trotz unauffälliger Echokardiographie geben kann. Sie beschrieben folgende in *Tabelle 7* aufgeführten Cutoff-Werte zur Unterscheidung von CTEPH-Patienten und Patienten ohne PH [70].

Tabelle 7: Vorgeschlagene spiroergometrische Cutoff-Werte zur Unterscheidung von CTEPH-Patienten und Patienten ohne PH

Nach Held et al. [70]. An der anaeroben Schwelle (AT), Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid ($EqCO_2$), Atemäquivalent für Sauerstoff (EqO_2), alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz für Sauerstoff ($P(A-a)O_2$), kapilläre-endtidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid ($P(c-ET)CO_2$), endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck ($PET CO_2$), Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zur CO_2 -Abgabe (VE/VCO_2 -Slope)

Parameter	Cutoff-Werte
EqO_2 (AT)	> 30,5
$EqCO_2$ (AT)	> 35,5
VE/VCO_2 -Slope	> 37,5
$PET CO_2$ (AT)	< 31,33 [mmHg]
$P(A-a)O_2$	> 36,97 [mmHg]
$P(c-ET)CO_2$	> 5,18 [mmHg]

Die höchste Sensitivität hatte dabei in ihrem Studienkollektiv die kapilläre-endtidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid ($P(c-ET)CO_2$) mit einer Sensitivität von 85,7 % bei einer Spezifität von 88,2 %. Durch Verwendung eines Scores aus den vier Parametern $P(A-a)O_2$, $P(c-ET)CO_2$, $PET CO_2$ (AT) und VE/VCO_2 -Slope konnte sogar eine Spezifität von 92,2 % erreicht werden [70]. Im Folgenden wird eine kurze Erklärung zu den genannten Parametern gegeben.

EqO_2 (AT) und $EqCO_2$ (AT) sind die Atemäquivalente für Sauerstoff (O_2) bzw. Kohlenstoffdioxid (CO_2) an der anaeroben Schwelle und beschreiben, welche Menge an Atemvolumen bewegt werden muss, um einen Liter O_2 aufzunehmen bzw. einen Liter CO_2 abzuatmen. Somit sind sie ein Maß für die Effizienz der Atmung. Physiologisch steigt die Effizienz der Atmung zu Beginn der Belastung und die Werte sinken, da es zu einer vermehrten Rekrutierung zusätzlicher pulmonaler Gefäße kommt und so die effektive Gasaustauschfläche vergrößert wird. Dadurch kann mit einem Atemzug mehr O_2 aufgenommen bzw. CO_2 abgegeben werden. Nach Erreichen eines Optimums wird die Atmung wieder ineffizienter, da nun das komplette kapilläre Gefäßbett schon am Gasaustausch beteiligt ist und bei weiterer Erhöhung des Atemminutenvolumens nur die Totraumventilation zunimmt [71].

Zusätzlich zu den Atemäquivalenten kann als weiterer Parameter der Atemeffizienz der VE/VCO₂-Slope bestimmt werden, also die Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zur CO₂-Abgabe [71].

PET CO₂ (AT) steht für den endexpiratorischen CO₂-Partialdruck an der anaeroben Schwelle. Da unter Belastung vermehrt CO₂ anfällt, das abgeatmet wird, steigt PET CO₂ bei Gesunden unter Belastung zunächst an, während bei pulmonal vaskulären Erkrankungen eher ein Abfall zu verzeichnen ist. Als Normwerte werden Ruhewerte von 36 - 42 mmHg angesehen, die unter maximaler Belastung um ca. 3 - 8 mmHg ansteigen [71].

P(A-a)O₂ (auch als AaDO₂ bezeichnet) ist die Abkürzung für alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz für O₂. Je höher der Wert, desto schlechter ist der O₂-Übertritt aus der Alveole ins Blut. Physiologisch sind Werte von ca. 10 - 15 mmHg, die unter Belastung auf höchstens 25 mmHg ansteigen sollten [71]. Werte über 35 mmHg sind hinweisend auf eine mögliche Gasaustauschstörung [72].

P(c-ET)CO₂ beschreibt die Partialdruckdifferenz zwischen kapillärem und endexpiratorischem CO₂. Häufiger wird die Formulierung P(a-ET)CO₂ verwendet, also die Partialdruckdifferenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem CO₂. Normalerweise ist der endexpiratorische CO₂-Partialdruck um ca. 2 mmHg geringer als der arterielle. Bei maximaler Belastung wird der endexpiratorische CO₂-Partialdruck jedoch größer als der arterielle, sodass P(a-ET)CO₂ negativ wird (ca. -4 mmHg). Positive P(a-ET)CO₂-Werte unter Belastung sind Hinweise darauf, dass das entstehende CO₂ nicht ausreichend abgeatmet werden kann, was bei einer Verteilungsstörung oder einem vergrößerten alveolären Totraum vorkommt [71].

Weitere häufig in der Spiroergometrie bestimmte Parameter, die sowohl eine Einschätzung der Leistungsfähigkeit als auch der Art der funktionellen Einschränkung des Patienten geben, sind VO₂ peak, maximale Leistung, O₂-Puls und Atemreserve unter maximaler Belastung. VO₂ peak ist die maximale O₂-Aufnahme. Physiologisch steigt VO₂ unter Belastung um ca. 8,5 - 11 ml/min/W [72] durch eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens sowie einer steigenden Differenz zwischen der arteriellen und

venösen O₂-Konzentration (C(a-v)O₂). Eine VO₂ peak < 85 % des berechneten Sollwerts bedeutet bei Ausbelastung eine global eingeschränkte Leistungsfähigkeit [71]. Auch die maximale Leistung gibt Hinweise auf die Leistungsfähigkeit, ist im Gegensatz zu VO₂ peak aber stärker vom verwendeten Belastungsprotokoll abhängig. Der O₂-Puls beschreibt die O₂-Aufnahme pro Herzschlag und ist abhängig von Schlagvolumen und C(a-v)O₂. Bei kardialer Einschränkung kann das Schlagvolumen unter Belastung weniger gesteigert werden, sodass der O₂-Puls unter Belastung schon frühzeitig ein Plateau erreicht. Auch Anämie, Hypoxämie, Trainingsmangel oder pulmonal vaskuläre Erkrankungen können zu einem erniedrigten O₂-Puls führen [71]. Die Atemreserve wird aus der Differenz der maximalen willkürlichen Minutenventilation sowie dem gemessenen Atemminutenvolumen unter maximaler Belastung ermittelt und wird zur einfacheren Interpretation in Prozent der maximalen willkürlichen Minutenventilation angegeben [73].

Scheidl et al. konnten in einer retrospektiven Studie mit einem kleinen hochselektierten Patientenkollektiv zeigen, dass CTEPH- und PAH-Patienten anhand der P(c-ET)CO₂ unterschieden werden können. So war ein Wert über 7,0 mmHg in Ruhe bzw. unter Belastung hinweisend auf eine CTEPH mit einer Spezifität von 95 % bzw. 90 % und einer Sensitivität von 75 % bzw. 88 % [74]. Prospektive Studien mit einem weniger vorselektierten Patientengut sind notwendig, um die Nützlichkeit der P(c-ET)CO₂ im diagnostischen Algorithmus zu beurteilen.

Akizuki et al. untersuchten ebenfalls CTEPH- und PAH-Patienten. Sie stellten fest, dass die Änderung der Gasaustauschparameter im Sitzen und Liegen wertvolle Hinweise liefern kann [75]. Sie berechneten die Differenz durch Subtraktion der im Sitzen gemessenen Werte von den im Liegen gemessenen. Physiologisch führt eine liegende Position zu einer vermehrten Lungenperfusion und zu einem verbesserten Ventilations-/Perfusions-Match. Dadurch steigt die Atemeffizienz im Liegen, was sich in einem erhöhten PET CO₂-Wert im Liegen und einem verminderten VE/VCO₂-Wert zeigt. Ein Δ PET CO₂ < 0 mmHg (und somit höheren Werten im Sitzen als im Liegen) konnte mit einer Sensitivität von 89 % und einer Spezifität von 100 % eine PH aufdecken. Im Vergleich von CTEPH- und PAH-Patienten war ein Δ VE/VCO₂ > 0,8 hinweisend auf eine

CTEPH (Sensitivität 78 %, Spezifität 88 %). Während in der PAH-Gruppe VE/VCO_2 im Liegen abnahm, stieg der Wert in der CTEPH-Gruppe. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die bei CTEPH ausgeprägteren intrapulmonalen Shunts. Im Liegen nimmt der Shuntfluss zu und führt zu einer ineffizienteren CO_2 -Abgabe, was sich in einem erniedrigten PET CO_2 -Wert sowie einem erhöhten VE/VCO_2 -Wert zeigt, der in einem erhöhten $\Delta VE/VCO_2$ resultiert. Die Analyse des Gasaustauschs in verschiedenen Positionen könnte somit in den nächsten Jahren als neuartige Methode eine wichtige Rolle im PH-Screening und der Erkennung einer CTEPH einnehmen [75].

McCabe et al. verglichen CTEPH- und CTED-Patienten. Sie fanden bei CTEPH-Patienten eine signifikant vergrößerte Totraumventilation und eine erhöhte $AaDO_2$ bei maximaler Belastung im Vergleich zu CTED-Patienten [76]. Eine Totraumventilation von über 45 % des Atemzugvolumens unter maximaler Belastung wies mit einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 83 % auf eine CTEPH hin. Eine $AaDO_2 > 32$ mmHg unter maximaler Belastung hatte dieselbe Sensitivität bei einer Spezifität von 67 %. Patienten mit Komorbiditäten wie COPD, Adipositas oder linksventrikulärer Dysfunktion wurden aus der Studie ausgeschlossen, sodass diese Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf alle Patienten mit CTED bzw. CTEPH übertragen werden können. Außerdem wurde kein RHK unter Belastung durchgeführt, sodass unklar bleibt, ob die spiroergometrischen Befunde Veränderungen einer belastungsassoziierten PH darstellen [76].

Held et al. untersuchten die Belastungsfähigkeit und deren limitierenden Faktoren bei CTED-Patienten [77]. Sie fanden eine vergleichbare funktionelle Einschränkung im Hinblick auf den Gasaustausch und die Atemeffizienz wie bei CTEPH-Patienten. CTED-Patienten zeigten eine verminderte O_2 -Aufnahme und maximale Leistung, niedrigere PET CO_2 -Werte an der anaeroben Schwelle und höhere Atemäquivalente, höhere Werte für VE/VCO_2 -Slope, $AaDO_2$ und $P(c-ET)CO_2$ im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne PH sowie ähnliche Werte wie Patienten mit CTEPH. Lediglich $AaDO_2$ war in der CTEPH-Kohorte im Vergleich zur CTED-Gruppe signifikant stärker erhöht [77].

1.4 Zielstellung dieser Arbeit

Wie in den vorherigen Kapiteln dargelegt, ist die CTED ein Erkrankungsbild, das erst in den letzten Jahren neu beschrieben und definiert wurde [12]. Bisher wurde die CTED unzureichend charakterisiert. Es gibt bislang keine Auswertung einer prospektiven Studie, die ein größeres Patientenkollektiv nach einer akuten Lungenarterienembolie systematisch über einen bestimmten Zeitraum nachsorgt und dabei das Hauptaugenmerk auf die Analyse der CTEPH- und CTED-Patienten legt. Die vorliegende Arbeit hat folgende Ziele:

1. Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, wie häufig eine CTEPH bzw. CTED nach akuter Lungenarterienembolie in der durchgeführten PHNLE-Studie innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren auftrat.
2. Da Patienten mit CTEPH und CTED zunächst Symptome unter Belastung entwickeln [77], kommt insbesondere der Spiroergometrie als Belastungsuntersuchung eine wichtige Rolle zu, um frühzeitig pathologische Veränderungen zu detektieren und eine Belastungseinschränkung zu objektivieren. Daher stellt sich die Frage, wie häufig CTEPH und CTED spiroergometrisch trotz unauffälliger Echokardiographie zu detektieren waren.
3. Zudem sollen die Kollektive mit CTEPH und CTED funktionell charakterisiert werden. Dazu werden sie mittels Einteilung in die WHO-Klassen, der Echokardiographie und Spiroergometrie untereinander und mit einer symptomatischen Gruppe, bei der invasiv mittels RHK eine PH sowie szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurden („Non-PH“-Gruppe), verglichen. Die WHO-Klasse gibt einen guten Überblick über die Symptomschwere und damit die Einschränkung der Lebensqualität [4]. Die Echokardiographie und Spiroergometrie sind zwei Untersuchungsmethoden, die einfach durchzuführen und aufgrund ihrer fehlenden Invasivität ohne größere Gefährdung für die Patienten sind [62, 64]. Außerdem werden die Daten der RHK-Untersuchung dieser drei Gruppen dargestellt.

Im Anhang werden die Ergebnisse der dieser Arbeit zugrundeliegenden PHNLE-Studie mit 400 eingeschlossenen Patienten übersichtlich in Tabellenform dargestellt.

Ein größeres Wissen über die Krankheitsbilder der CTEPH und CTED mit ihren funktionellen Einschränkungen kann zu einer früheren Diagnose und somit zu einer frühzeitigeren Therapie führen. Dadurch können die Symptome der Patienten gebessert bzw. die Erkrankung in manchen Fällen komplett geheilt werden. Ein weiterer Grund, warum eine frühzeitige pulmonale Endarteriektomie angestrebt werden sollte, ist, dass eine längere Latenz zwischen akuter Lungenarterienembolie und operativem Eingriff einen Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhausmortalität darstellt [78]. Im besten Fall wird durch eine frühzeitige Therapie auch eine mögliche Progression einer CTED in eine CTEPH verhindert.

2 Methodik

2.1 Patientenrekrutierung

Die PHNLE-Studie ist eine Studie zur Nachbeobachtung von Patienten mit Lungenarterienembolie der Missioklinik in Würzburg. In diese prospektive Kohortenstudie wurden 400 Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2016 in der Missioklinik eine neu aufgetretene Lungenarterienembolie gemäß der Lungenembolie-ESC-Leitlinie [79] diagnostiziert wurde, eingeschlossen. Einschlusskriterium war allein eine neu diagnostizierte Lungenarterienembolie bei volljährigen Patienten. Ein Ausschlusskriterium waren lediglich kognitive Einschränkungen mit konsekutiver Unfähigkeit, die Fragen des Fragebogens zu beantworten. Folglich waren Patienten mit Rezidivereignissen explizit nicht ausgeschlossen. Komorbiditäten wie maligne Tumoren stellten ebenfalls kein Ausschlusskriterium dar. Sie wurden bei Studieneinschluss erfasst, um eine Auswertung möglicher Prädiktoren einer PH zu ermöglichen. Da dies den Umfang der vorliegenden Arbeit übersteigen würde, wurde auf diese Auswertung hier verzichtet. Ebenso war der Auslöser der Lungenarterienembolie unerheblich für den Studieneinschluss, sodass sowohl Daten von Patienten mit idiopathischer als auch provoziertes Lungenarterienembolie vorliegen. Von allen eingeschlossenen Patienten wurde, nachdem sie über die Studie aufgeklärt worden waren, eine Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie, die im Einklang mit der Helsinki-Deklaration steht, erhielt von der Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg ein positives Ethikvotum (Aktenzeichen AZ-160/10).

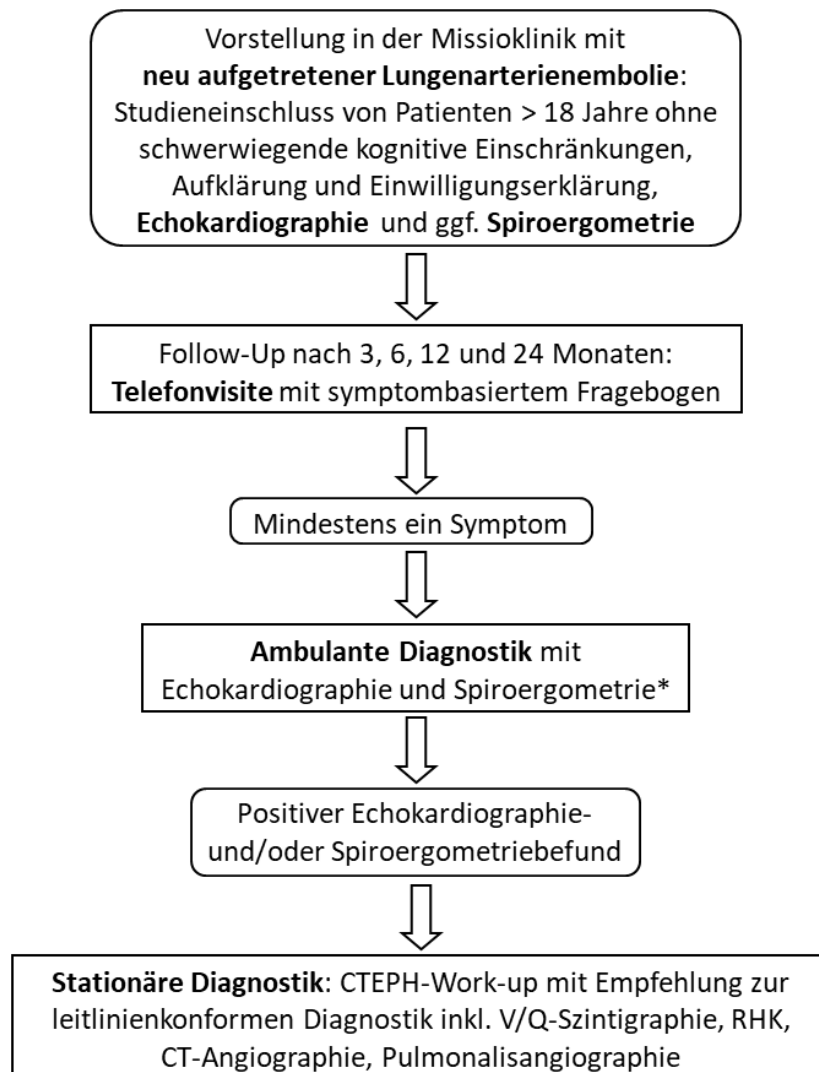
2.2 Studienendpunkte

Ziel der Studie war es, Patienten, die eine CTEPH entwickeln, frühzeitig zu identifizieren, da diese durch eine entsprechende Therapie geheilt werden können. Bei Patienten mit der gesicherten Diagnose einer CTEPH wurde auf weitere Telefonvisiten verzichtet. Außerdem wurden Patienten, bei denen im Laufe der Studie eine Non-CTEPH-PH der Gruppe I, II oder III der Nizza-Klassifikation diagnostiziert wurde, im Anschluss nicht

mehr telefonisch kontaktiert. Patienten mit CTED-Diagnosen wurden dagegen weiter nachgesorgt. Die Nachsorge erstreckte sich über insgesamt zwei Jahre.

2.3 Studienablauf mit Beschreibung der Messmethodik

Abbildung 3 zeigt den Studienablauf von der Vorstellung in der Missioklinik mit neu aufgetretener Lungenarterienembolie bis hin zur stationären PH-Abklärung als Flowchart.



*bis Februar 2013 wurde eine Spiroergometrie nur durchgeführt, wenn die Echokardiographie unauffällig war

Abbildung 3: Studiendesign der PHNLE-Studie als Flowchart

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Rechtsherzkatheter (RHK), Lungen ventilations-/Perfusionsszintigraphie (V/Q-Szintigraphie)

2.3.1 Telefonmonitoring mittels eines Fragebogens

Nach Studieneinschluss wurden die Patienten jeweils nach drei (Telefonvisite V1), sechs (Telefonvisite V2), zwölf (Telefonvisite V3) und 24 Monaten (Telefonvisite V4) telefonisch kontaktiert und anhand eines standardisierten Fragebogens zu folgenden Symptomen befragt: Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, thorakales Druckgefühl oder thorakaler Schmerz, Schwindel und Synkope. Zusätzlich wurde ab Oktober 2013 erfasst, ob eine Antikoagulation besteht, ob es darunter zu Blutungen gekommen ist und ob Lungenarterienembolie-Rezidive aufgetreten sind. Für den Zeitraum davor wurde versucht, die Daten rückwirkend zu erheben. Zudem wurde das WHO-Stadium anhand der genannten Symptome ermittelt. Der Fragebogen ist im Anhang aufgeführt. Wenn mindestens ein Symptom vorlag, wurde zur ambulanten Vorstellung in der PH-Ambulanz mit Echokardiographie und Spiroergometrie geraten und dazu ein Termin vereinbart.

2.3.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde mit dem Gerät Vivid7® (GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) der aktuellen Leitlinie folgend von Ärzten der PH-Ambulanz der Missioklinik durchgeführt [80]. Folgende Parameter wurden für die Auswertung betrachtet, da sie, wie in den *Kapiteln 1.3.1* und *1.3.2* beschrieben, Hinweise auf eine PH und die Prognose geben können und zudem bei der Mehrzahl der Patienten bestimmt wurden: echokardiographisch abgeschätzter sPAP [mmHg], TAPSE [cm], Fläche des rechten Vorhofs [cm²], RVD1 [cm], RIMP sowie LVEI.

Der echokardiographisch abgeschätzte sPAP wurde über die TRV mittels vereinfachter Bernoulli-Gleichung berechnet (siehe *Kapitel 1.3.1*). Die TAPSE wurde im M-Mode als Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus in der Systole gemessen. Im apikalen 4-Kammerblick erfolgte endsystolisch die Messung der Fläche des rechten Vorhofs und enddiastolisch die Vermessung des RVD1 auf Höhe der geöffneten Trikuspidalklappenspitzen, während der LVEI in der parasternalen kurzen Achse über die Diameter D1 und D2 bestimmt wurde (siehe *Kapitel 1.3.1*). RIMP wurde mit dem PW-Doppler über die im RVOT gemessene Ejektionszeit (ET) sowie der Zeit von Trikuspidalklappenschluss bis -öffnung (t) mit der Formel $RIMP = (t - ET) / ET$ berechnet.

Als Hinweis auf eine PH wurden, wie in der Literatur beschrieben [4, 64], folgende in *Tabelle 8* aufgelisteten echokardiographischen Werte angesehen.

Tabelle 8: Erhobene Parameter der Echokardiographie mit Cutoff-Werten für Hinweise auf eine PH

Abkürzung	Bedeutung	Hinweis auf PH
sPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck	> 35mmHg
RA	Fläche des rechten Vorhofs	> 18 cm ²
TAPSE	Auslenkung des Trikuspidalklappenanus in der Systole	< 1,6 cm
RVD1	Basaler rechtsventrikulärer Durchmesser	> 4,2 cm
LVEI	Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex	> 1,1
RIMP	Rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex	> 0,4

Lagen solche Echokardiographiebefunde vor, wurde die Echokardiographie unter Berücksichtigung des Gesamtbefundes als „positiv“ und damit verdächtig auf das Vorliegen einer PH bewertet.

2.2.3 Spiroergometrie

Bis Februar 2013 wurde eine Spiroergometrie nach auffälliger Telefonvisite ausschließlich nach unauffälliger Echokardiographie durchgeführt. Ab März 2013 erfolgte in der Regel eine Spiroergometrie, da sich die Relevanz der Spiroergometrie in der nichtinvasiven Diagnostik der PH herausgestellt hatte.

Die Spiroergometrie erfolgte mit dem Ergospirometrie-System MasterScreen CPX (CareFusion, Höchberg, Deutschland) sowie dem Fahrrad E-Bike basic PC plus (GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) und wurde entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin durchgeführt [81]. Die Untersuchung bestand aus einer zweiminütigen Aufzeichnung in Ruhe sowie zweiminütiger Aufzeichnung im Leerlauf und einer anschließenden Belastungsphase mit Rampenprotokoll mit Steigerung der Leistung um 25 Watt alle zwei Minuten. Kriterien, die zum Abbruch führten, waren limitierende Symptome des Patienten wie starke Dyspnoe, Angina pectoris, periphere Erschöpfung oder Beinschmerzen. Luftdruck und Temperatur wurden kontinuierlich gemessen, das Atemminutenvolumen, die Atemfrequenz sowie der O₂- und CO₂-Anteil in der Expirationsluft bei jedem Atemzug. Der aerob-anaerobe Übergang, in dieser Arbeit auch als anaerobe Schwelle bezeichnet,

wurde durch den tiefsten Punkt der EqO₂-Kurve festgelegt. Aufgrund der einfacheren Handhabung wurden die kapillären Blutgase anstelle der arteriellen gemessen und damit die alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für O₂ (AcDO₂) sowie die kapilläre-enttidale Partialdruckdifferenz für CO₂ (P(c-ET)CO₂), jeweils unter Maximalbedingungen, bestimmt.

Zur Charakterisierung der Patientenkollektive wurden folgende in *Tabelle 9* aufgelisteten Parameter für die Auswertung betrachtet.

Tabelle 9: Untersuchte spiroergometrische Parameter

Abkürzung	Bedeutung	Einheit
VO ₂ peak (% pred.)	Maximal erreichte O ₂ -Aufnahme während der Untersuchung in Prozent vom Sollwert	%
WR	Work rate, maximale Leistung	W
VE/VCO ₂ -Slope	Atemeffizienz	-
EqCO ₂ (AT)	Atemäquivalent für CO ₂ an der anaeroben Schwelle	-
EqO ₂ (AT)	Atemäquivalent für O ₂ an der anaeroben Schwelle	-
PET CO ₂ (Ruhe)	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck in Ruhe	mmHg
PET CO ₂ (AT)	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck an der anaeroben Schwelle	mmHg
PET CO ₂ (max.)	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck bei maximaler Belastung	mmHg
AcDO ₂	Alveolo-kapilläre O ₂ -Partialdruckdifferenz bei Maximalbelastung	mmHg
P(c-ET)CO ₂	kapilläre-enttidale Partialdruckdifferenz für CO ₂ bei Maximalbelastung	mmHg
O ₂ -Puls (% pred.)	O ₂ -Aufnahme pro Herzschlag bei Maximalbelastung in Prozent vom Sollwert	%
BR	Breathing reserve, Atemreserve	%

Eine Perfusionsstörung wurde bei einer P(c-ET)CO₂ > 5,18 mmHg und eine Gasaustauschstörung bei einer AcDO₂ > 36,97 mmHg angenommen, jeweils unter maximaler Belastung. Als kardiozirkulatorische Limitierung wurde ein O₂-Puls < 90 % gesehen, wenn zugleich die AcDO₂ < 36,97 mmHg und der VE/VCO₂-Slope > 37,5 betrug. Bei einem VE/VCO₂-Slope < 37,5 wurde bei Vorliegen eines verminderten O₂-Pulses stattdessen von einem Trainingsmangel ausgegangen. Eine ventilatorische Limitierung lag bei einer Atemreserve < 20 % vor.

Die Spiroergometrie wurde unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik als „positiv“ bewertet, wenn das Vorliegen einer funktionell relevanten Perfusionsstörung angenommen wurde. Dies war der Fall bei erhöhten P(c-ET)CO₂-Werten in Zusammenschau mit weiteren Spiroergometrieparametern, die Hinweise auf eine gestörte Lungenperfusion geben können, wie ein PET CO₂ (AT) < 31,33 mmHg, ein EqO₂ (AT) > 30,5 oder ein EqCO₂ (AT) > 35,5.

2.3.4 Weiterführende leitlinienkonforme PH-Diagnostik

Bei Auffälligkeiten in der Echokardiographie oder der Spiroergometrie mit Hinweisen auf eine PH wurde eine leitlinienkonforme PH-Diagnostik [4, 14, 48] empfohlen.

Dazu wurde eine V/Q-Szintigraphie mit einem TechnegasGenerator® (Tetley Medical Limited, Australien) und einer E Cam Variable® (Siemens Medical Solutions Inc., Hoffman Estates, Illinois, USA) durchgeführt. Bei Mismatch-Befunden zwischen der pulmonalen Perfusion und Ventilation erfolgte eine CT-Angiographie (Activion 16, Toshiba Medical Systems, Neuss, Deutschland) oder eine Pulmonalisangiographie (Integris Allura; Philips Medical Systems, Best, Niederlande, digitale Filmspeicherung) zur Bestätigung des Vorliegens von chronischen thromboembolischen Perfusionsausfällen und Prüfung der Operabilität.

Außerdem wurde eine RHK-Untersuchung mit einem Swan Ganz Katheter (Smith Medical, Grasbrunn, Deutschland) durchgeführt und die Messung mit einem IntelliVue Monitorsystem aufgezeichnet (MP70 (M8007A), Philips Medizinsysteme, Böblingen, Deutschland). Bei einem mPAP < 25 mmHg wurde bei Patienten mit Mismatch-Befunden in der V/Q-Szintigraphie im Anschluss die RHK-Messung unter ansteigender Belastung (25W/2min) bei 50 Watt Fahrradergometrie wiederholt.

Anhand dieser Untersuchungsergebnisse wurde gemäß den Definitionskriterien (siehe *Kapitel 1.1.1, 1.1.3 und 1.2.3*) die Diagnosen CTEPH, PAH, PH infolge von Lungenerkrankungen und postkapilläre PH gestellt. Zeigte sich bei Vorliegen von Mismatch-Befunden in der V/Q-Szintigraphie erst im RHK unter Belastung ein inadäquater Anstieg des mPAP von mehr als 3 mmHg pro 1 Liter Herzzeitvolumenzunahme auf über 25 mmHg, wurde die Diagnose CTED mit

belastungsassoziierter PH gestellt. Wenn die V/Q-Szintigraphie Mismatch-Perfusionsausfälle passend zu einer CTEPH aufzeigte, allerdings weder im Ruhe- noch im Belastungs-RHK ein Anstieg des mPAP zu verzeichnen war, wurde eine CTED ohne belastungsassoziierte PH diagnostiziert. Dies war auch der Fall, wenn bei Patienten keine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden konnte.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden zunächst in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst. Nach Beendigung der Datenerhebung erfolgte die statistische Auswertung mit IBM SPSS Statistics 23. Diese wurde selbstständig unter Beratung einer wissenschaftlichen Mitarbeiterin des Lehrstuhls für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg durchgeführt.

Für die funktionelle Charakterisierung des gesamten Studienkollektivs wurden die bei Studieneinschluss erhobenen Echokardiographie- und Spiroergometriebefunde ausgewertet. Für den Vergleich der Gruppen CTEPH, CTED und Non-PH wurden die WHO-Klassen-Einteilung sowie die Echokardiographie- und Spiroergometriebefunde herausgesucht, welche zur invasiven Abklärung führten. Wurde z. B. bei einem Patienten im Rahmen des Nachbeobachtungszeitpunktes V2 die Diagnose CTEPH gestellt, wurden für die Auswertung die Untersuchungsergebnisse von V2 hergenommen.

Die anthropometrischen Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Für Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI) wurde auf Signifikanz mittels einfaktorieller Varianzanalyse geprüft, für die Geschlechter- und die WHO-Klassen-Verteilung wurde aufgrund geringer Häufigkeiten ein exakter Fisher-Test zur Signifikanzprüfung verwendet. Die meisten funktionellen Daten waren nicht normalverteilt. Aus diesem Grund wurden sie als Median und Interquartilsabstand dargestellt. Zur Beurteilung der Signifikanz wurde zunächst ein Kruskal-Wallis-Test angewendet. Zeigte dieser signifikante Unterschiede zwischen den drei verglichenen Gruppen, wurden im nächsten Schritt post-hoc-Analysen durchgeführt, um herauszufinden, welche Gruppen sich unterscheiden. Dabei wurde die angepasste

Signifikanz verwendet, um das Signifikanzniveau nicht verändern zu müssen. Signifikanz wurde angenommen bei p-Werten $< 0,05$. Um die RHK-Daten der CTED-Gruppe in Ruhe und unter Belastung zu vergleichen, wurde ein Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben durchgeführt. Für die Echokardiographie und Spiroergometrie wurde zudem ermittelt, wie oft bestimmte Cutoff-Werte über- bzw. unterschritten wurden und mittels exaktem Fisher-Test auf Signifikanz geprüft. Da SPSS für den Fisher-Test standardmäßig keinen Post-hoc-Test anbietet, wurden bei signifikant unterschiedlichen Werten jeweils zwei Gruppen ausgewählt und erneut ein Fisher-Test durchgeführt. Die sich ergebenden p-Werte wurden anschließend manuell adjustiert, indem sie aufgrund der drei Vergleiche mit der Zahl 3 multipliziert wurden, damit auch für die Post-hoc-Tests das Signifikanzniveau von 0,05 erhalten blieb.

Wie in der Einleitung beschrieben, empfahl die sechste PH-Weltkonferenz, die Definition der PH zu ändern. Demnach ist eine PH durch einen invasiv gemessenen mPAP > 20 mmHg definiert anstatt eines mPAP ≥ 25 mmHg. Somit werden einige CTED-Patienten mit einem invasiv gemessenen mPAP von 21 - 24 mmHg dann als CTEPH-Patienten klassifiziert werden müssen. Um zu untersuchen, ob sich die Definitionsänderung der PH auf unsere Ergebnisse auswirkt, wurden abschließend die Gruppenvergleiche ein zweites Mal mit veränderter Gruppenzugehörigkeit durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung des Lungenembolie-Studienkollektivs

3.1.1 Anthropometrie

Wie in *Tabelle 10* zu erkennen ist, waren von den 400 in die Studie eingeschlossenen Patienten 184 männlich und 216 weiblich (46,0 % vs. 54,0 %). Im Durchschnitt waren sie $64,0 \pm 17,0$ Jahre alt, wobei der jüngste Patient 18, der älteste 92 Jahre alt war. Sie waren im Mittel $170,1 \pm 9,7$ cm groß, wogen $83,7 \pm 19,4$ kg und hatten somit einen BMI von $29,0 \pm 6,1$ kg/m².

27 Patienten (6,8 %) sind aus der Studie vorzeitig ausgetreten und 43 Patienten (10,8 %) sind im 2-Jahreszeitraum der Studie verstorben. Die Daten der ausgetretenen und verstorbenen Patienten wurden bis zu ihrem Ausscheiden aus der Studie ausgewertet.

Tabelle 10: Anthropometrische Daten bei Studieneinschluss und 2-Jahres-Mortalität des Gesamtkollektivs

Body Mass Index (BMI), Anzahl (n), Standardabweichung (SD)

	n	%
Patientenkollektiv	400	100
Geschlecht m/w	184/216	46,0/54,0
Verstorben	43	10,8
Studienaustritt	27	6,8
	Mittelwert \pm SD	
Alter [Jahre]	$64,0 \pm 17,0$	
Größe [cm]	$170,1 \pm 9,7$	
Gewicht [kg]	$83,7 \pm 19,4$	
BMI [kg/m²]	$29,0 \pm 6,1$	

3.1.2 Todesursachen der im Studienverlauf verstorbenen Patienten

Die Todesursache war bei mehr als der Hälfte der verstorbenen Patienten ein Malignom, bei vier Patienten war eine Pneumonie ursächlich und je zwei Patienten sind an einer Sepsis, einer kardialen Ursache bzw. einer intrakraniellen Blutung verstorben. Die weiteren Todesursachen, die bei je einem Patienten vorlagen, waren Nierenversagen, Mesenterialinfarkt, pulmonales Aspergillom und schwere PH infolge einer Lungenerkrankung. Diese sind im folgenden Kreisdiagramm (*Abbildung 4*) unter

„Sonstiges“ zusammengefasst. Bei sechs Patienten fehlt die Information über die Todesursache.

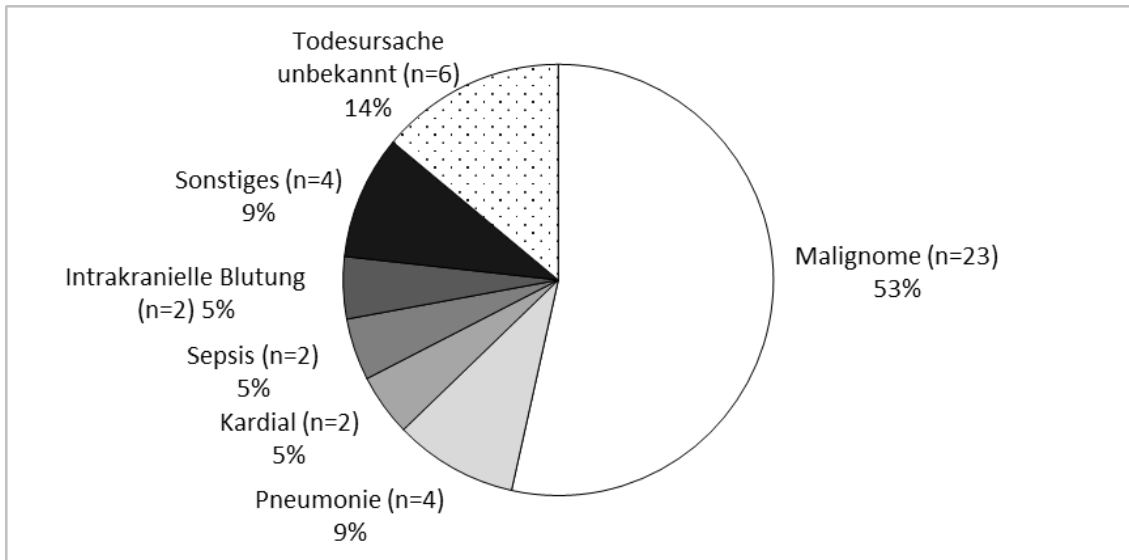


Abbildung 4: Todesursachen im Studienkollektiv im 2-Jahreszeitraum
Anzahl (n)

3.1.3 Funktionelle Charakterisierung des Studienkollektivs mittels Echokardiographie und Spiroergometrie

Bei Studieneinschluss wurde bei 395 Patienten eine Echokardiographie und bei 53 eine Spiroergometrie durchgeführt. Ein Patient verstarb vor der Durchführung der Echokardiographie und bei vier Patienten konnte im Nachhinein nicht mehr festgestellt werden, wieso keine Echokardiographiedaten vorliegen.

Die erhobenen echokardiographischen und spiroergometrischen Parameter sind in *Tabelle 11* als Median und Interquartilsabstand angegeben. *Tabelle 12* zeigt den Anteil der Patienten, die bei Studieneinschluss, also Primärdiagnose der Lungenarterienembolie, in der Echokardiographie bzw. Spiroergometrie pathologische Werte aufwiesen.

Tabelle 11: Echokardiographische und spiroergometrische Daten des Studienkollektivs bei Studieneinschluss

In Prozent vom berechneten Sollwert (% pred.), alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für Sauerstoff (AcDO₂), an der anaeroben Schwelle (AT), Atemreserve (BR), Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid (EqCO₂), Atemäquivalent für Sauerstoff (EqO₂), Interquartilsabstand (IQR), linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), bei maximaler Belastung (Max.), Anzahl (n), Sauerstoffpuls (O₂-Puls), kapilläre-enttidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid (P(c-ET)CO₂), endexpiratorischer CO₂-Partialdruck (PET CO₂), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), basaler rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD1), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus in der Systole (TAPSE), Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zur CO₂-Abgabe (VE/VCO₂-Slope), maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak), Leistung (WR)

	n	Median (IQR)
Echokardiographie (n=395)		
sPAP [mmHg]	209	35,0 (17,0)
TAPSE [cm]	369	2,3 (0,6)
RA [cm ²]	305	14,8 (7,7)
RVD1 [cm]	199	3,5 (0,9)
RIMP	225	0,2 (0,2)
LVEI	194	1,0 (0,0)
Spiroergometrie (n=53)		
VO ₂ peak [% pred.]	53	83,0 (37,0)
WR [Watt]	49	86,0 (48,5)
VE/VCO ₂ -Slope	46	35,0 (15,0)
EqO ₂ (AT)	34	29,5 (14,3)
EqCO ₂ (AT)	34	31,0 (11,0)
PET CO ₂ (Ruhe) [mmHg]	48	30,0 (7,4)
PET CO ₂ (Referenz) [mmHg]	34	30,4 (6,7)
PET CO ₂ (AT) [mmHg]	40	32,7 (10,6)
PET CO ₂ (Max.) [mmHg]	47	31,4 (11,2)
AcDO ₂ [mmHg]	52	30,3 (17,2)
P(c-ET)CO ₂ [mmHg]	46	5,1 (5,0)
O ₂ -Puls [% pred.]	52	101,5 (43,5)
BR [%]	51	35,0 (21,0)

Tabelle 12: Häufigkeiten der Patienten mit pathologischen echokardiographischen bzw. spiroergometrischen Parametern bei Studieneinschluss

Alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für Sauerstoff (AcDO₂), Atemreserve (BR), linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), Anzahl (n), Sauerstoffpuls (O₂-Puls), kapilläre-endtidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid (P(c-ET)CO₂), pulmonale Hypertonie (PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), basaler rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD1), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus in der Systole (TAPSE), Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zur CO₂-Abgabe (VE/VCO₂-Slope), maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak)

		n	%
Echokardiographie (n = 395)			
sPAP	> 35 mmHg	103	26,1
	> 50 mmHg	30	7,6
	> 60 mmHg	9	2,3
TAPSE	< 1,6 cm	40	10,1
RA	> 18 cm ²	96	24,3
RVD1	> 4,2 cm	39	9,9
RIMP	> 0,4	50	12,7
LVEI	> 1,1	24	6,1
Rechtsherzbelastungszeichen		198	50,1
Spiroergometrie (n = 53)			
VO ₂ peak	< 85 %	29	54,7
P(c-ET)CO ₂	> 5,18 mmHg	22	41,5
<i>Perfusionsstörung</i>			
AcDO ₂	> 36,97 mmHg	12	22,6
<i>Gasaustauschstörung</i>			
O ₂ -Puls	< 90 %	18	34
davon AaDO ₂ normal			
- mit VE/VCO ₂ -Slope	> 37,5	2	3,8
<i>Kardiozirkulatorische Limitierung</i>			
- mit VE/VCO ₂ -Slope	< 37,5	8	15,1
<i>Trainingsmangel</i>			
BR	< 20 %	11	20,8
<i>Ventilatorische Limitierung</i>			

Die Hälfte der Patienten zeigte bei Studieneinschluss Zeichen der Rechtsherzbelastung. Dabei wiesen über ein Viertel aller Patienten (26,1 %) einen echokardiographisch abgeschätzten sPAP > 35 mmHg auf. Bei 30 Patienten (7,6 %) überstieg der echokardiographisch abgeschätzte sPAP 50 mmHg, bei neun Patienten (2,3 %) sogar 60 mmHg. Bei einer nachträglichen Betrachtung zeigte sich, dass sechs der 30 Patienten

mit einem sPAP > 50 mmHg und drei der neun Patienten mit einem sPAP > 60 mmHg im Studienverlauf als CTEPH-Fälle diagnostiziert wurden.

In der Spiroergometrie bei Studieneinschluss zeigten 54,7 % eine verminderte VO₂ peak < 85 %. 41,5 % hatten eine erhöhte P(c-ET)CO₂ > 5,18 mmHg, was ein Zeichen für eine Perfusionsstörung ist, und bei 22,6 % war die AcDO₂ > 36,97 mmHg erhöht, was auf eine Gasaustauschstörung hinweist. Der O₂-Puls zeigte sich bei 34,0 % vermindert. Dies kann ein Hinweis auf eine kardiozirkulatorische Limitierung sein, insbesondere wenn zugleich die AcDO₂ im Normbereich liegt und der VE/VCO₂-Slope > 37,5 ist. Das war bei zwei Patienten (3,8 %) der Fall. Bei eingeschränktem O₂-Puls mit normaler AcDO₂ und erniedrigtem VE/VCO₂-Slope < 37,5 wird dagegen von einem Trainingsmangel ausgegangen. Dies traf bei acht Patienten zu (15,1 %). Eine verminderte Atemreserve < 20 %, die auf eine ventilatorische Limitierung schließen lässt, fand sich bei 20,8 %.

3.2 Darstellung der Häufigkeit der Diagnosen CTEPH und CTED

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die gestellten PH-Diagnosen zu den verschiedenen Zeitpunkten und die Gesamtanzahl der einzelnen PH-Diagnosen.

Tabelle 13: Häufigkeiten der gestellten PH-Diagnosen über den Studienverlauf

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), pulmonale Hypertonie-Gruppen exklusiv CTEPH (Non-CTEPH-PH), pulmonale Hypertonie (PH), Visite 1 nach 3 Monaten (V1), Visite 2 nach 6 Monaten (V2), Visite 3 nach 12 Monaten (V3), Visite 4 nach 24 Monaten (V4)

	Einschluss	V1	V2	V3	V4	Gesamt
CTEPH	0	15	2	0	0	17
CTED	0	12	4	8	3	27
- mit PH unter Belastung	0	7	2	7	3	19
- ohne PH unter Belastung	0	5	2	1	0	8
Präkapilläre Non-CTEPH-PH	1	10	0	0	1	12
Postkapilläre Non-CTEPH-PH	2	8	2	4	0	16
PH-Diagnosen gesamt	3	45	8	12	4	72

Insgesamt wurden in der PHNLE-Studie 72 PH-Diagnosen (18 %) gestellt. Darunter befinden sich 17 CTEPH-Diagnosen (4,25 %) und 27 CTED-Diagnosen (6,75 %). 19 CTED-

Patienten (4,75 %) wiesen dabei eine belastungsassoziierte PH auf. Außerdem wurden 28 Non-CTEPH-PH Diagnosen gestellt, wobei drei Diagnosen schon bei Studieneinschluss und 25 im Studienverlauf gestellt wurden. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die 400 Studienpatienten.

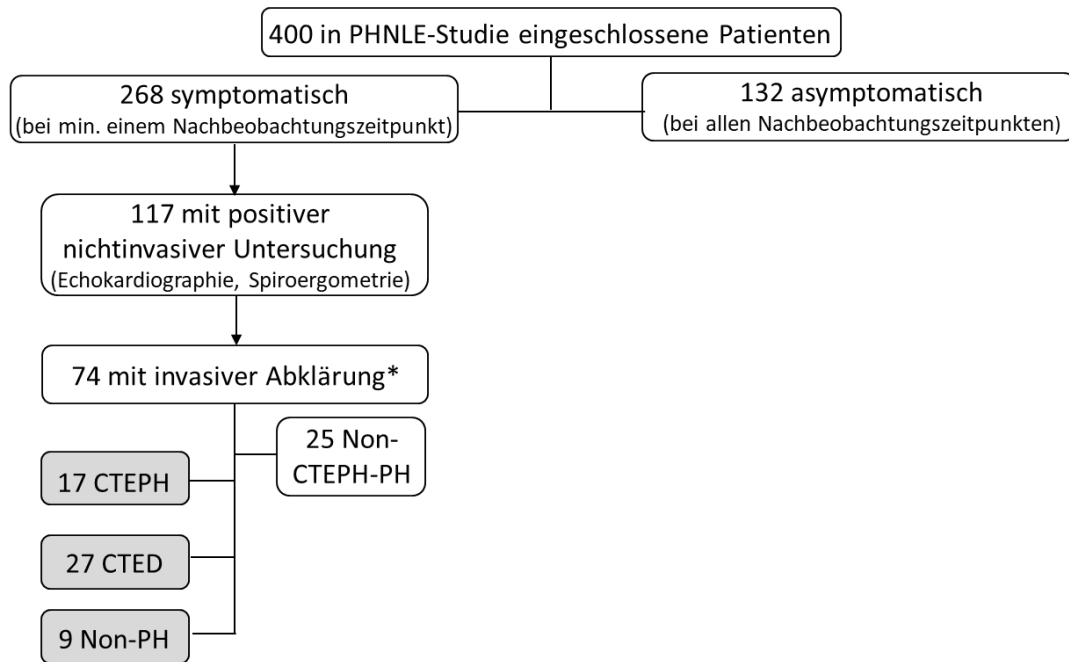
Die CTEPH-Diagnosen wurden fast ausschließlich zum Zeitpunkt V1 nach drei Monaten gestellt (15 von 17 CTEPH-Diagnosen). Zu den Zeitpunkten V3 und V4 nach einem bzw. zwei Jahren nach Lungenarterienembolie wurde keine CTEPH mehr detektiert. Auch der Großteil der CTED-Diagnosen erfolgte zum Zeitpunkt V1 (12 CTED-Diagnosen). Allerdings wurde im Gegensatz zur CTEPH ebenfalls nach einem (8 CTED-Diagnosen) und zwei Jahren (3 CTED-Diagnosen) eine CTED diagnostiziert.

Betrachtet man die absolute Häufigkeit der CTEPH- und CTED-Diagnosen im Vergleich zu den 400 in die Studie eingeschlossenen Patienten, erhält man eine relative Häufigkeit für die Entwicklung einer CTEPH innerhalb von zwei Jahren nach akuter Lungenarterienembolie von 4,25 % und für die Entwicklung einer CTED von 6,75 %.

3.3 Vergleich der Kollektive CTEPH, CTED und symptomatische, invasiv abgeklärte Non-PH zum Diagnosezeitpunkt

Für den Vergleich wurden drei Gruppen gebildet: eine CTEPH-Gruppe mit 17 Patienten, eine CTED-Gruppe mit 27 Patienten und eine Non-PH-Gruppe, bestehend aus neun Patienten, bei denen mittels invasiver Diagnostik eine PH sowie thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurden, nachdem sie im Follow-Up Symptome angegeben hatten und die nichtinvasiven Untersuchungen den Verdacht auf eine PH erhärtet hatten. *Abbildung 5* zeigt bildlich, wie sich die Diagnosegruppen ergaben.

Die zwei Hauptursachen, warum trotz positiver nichtinvasiver Untersuchung einige Patienten keine invasive Abklärung erhielten, waren eine Ablehnung der invasiven Diagnostik durch den Patienten und eine fehlende medizinische Indikation. Letzteres war z. B. der Fall in palliativen Situationen, wenn eine Abklärung eines Tumorleidens im Vordergrund stand, wenn die Symptome und Untersuchungsbefunde ausreichend durch eine Grunderkrankung erklärbar waren oder wenn sich bei gebesserter Symptomatik nur diskrete Hinweise auf eine pulmonale Perfusionsstörung zeigten.



* 4 Patienten mit 2 PH-Diagnosen:
 3 Patienten mit CTED mit belastungsassoziierter PH + belastungsassoziierter postkapillärer PH
 1 Patient mit CTEPH + postkapillärer PH

Abbildung 5: Diagnosegruppen, die sich im Verlauf der Studie ergaben

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), pulmonale Hypertonie-Gruppen exklusiv CTEPH (Non-CTEPH-PH), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), pulmonale Hypertonie (PH)

3.3.1 Anthropometrie

Die drei Gruppen CTEPH, CTED und symptomatische, invasiv abgeklärte Non-PH unterschieden sich nicht signifikant in ihren anthropometrischen Daten. In allen Gruppen war der Anteil der Frauen höher als der der Männer. Die CTEPH-Gruppe war mit $74,8 \pm 7,4$ Jahren tendenziell, aber nicht signifikant, älter als die CTED-Gruppe ($66,4 \pm 12,3$ Jahre) und Non-PH-Gruppe ($62,2 \pm 25,2$ Jahre). Der durchschnittliche BMI lag in allen drei Gruppen im Bereich Übergewicht nahe zur Grenze Adipositas Grad I. Die genauen Zahlen zeigt *Tabelle 14*.

Tabelle 14: Anthropometrie der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe bei Studieneinschluss

Body Mass Index (BMI), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Anzahl (n), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Standardabweichung (SD)

	CTEPH		CTED		Non-PH		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Geschlecht (m/w)	7/10	41,2/58,8	11/16	40,7/59,3	2/7	22,2/77,8	0,646
	Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD		
Alter [Jahren]	74,8 ± 7,4		66,4 ± 12,3		62,2 ± 25,2		0,063
Größe [cm]	168,2 ± 9,2		168,8 ± 10,5		166,1 ± 10,9		0,788
Gewicht [kg]	83,7 ± 16,6		83 ± 15,6		79,3 ± 23,1		0,817
BMI [kg/m²]	29,5 ± 5,5		29,1 ± 4,4		28,4 ± 6,4		0,873

3.3.2 WHO-Funktionsklasse

Der überwiegende Anteil der drei Gruppen befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der WHO-Klasse II (64,7 bzw. 63,0 bzw. 44,4 %). Nur je ein Patient aus der CTEPH- und CTED-Gruppe präsentierte sich mit Symptomen passend zu WHO-Klasse IV (entsprechend 5,9 und 3,7 %). In der Non-PH-Gruppe war der Anteil der Patienten in WHO-Klasse IV mit 33,3 % deutlich höher. Es gab insgesamt keine signifikanten Unterschiede in der WHO-Klassen-Verteilung zwischen den drei Gruppen CTEPH, CTED und Non-PH. Diese ist in *Tabelle 15* zahlenmäßig und in *Abbildung 6* graphisch dargestellt.

Tabelle 15: WHO-Funktionsklasse der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Anzahl (n), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), WHO-Funktionsklasse (WHO FC)

WHO FC II/III/IV	CTEPH	CTED	Non-PH	p-Wert
n	11/5/1	17/9/1	4/2/3	0,203
%	64,7/29,4/5,9	63,0/33,3/3,7	44,4/22,2/33,3	

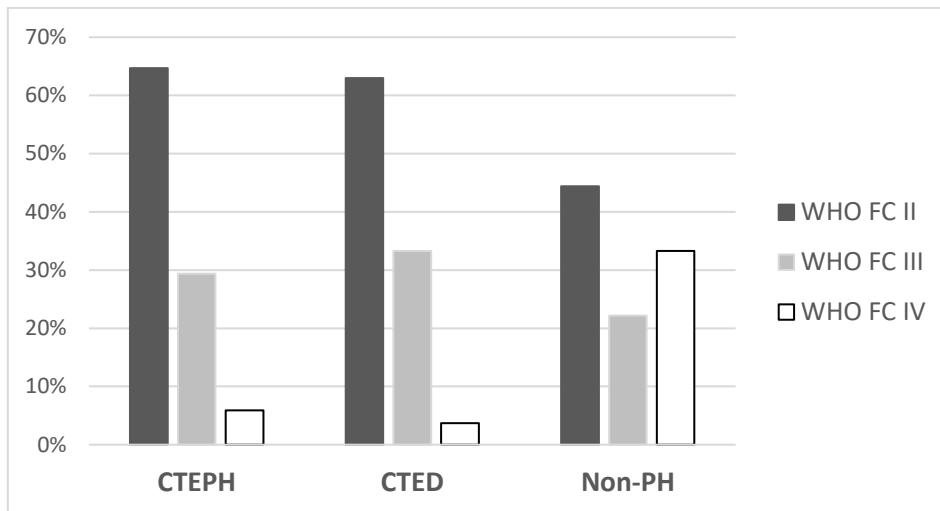


Abbildung 6: WHO-Klassen-Verteilung der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 27) und Non-PH-Gruppe (n = 9) zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), WHO-Funktionsklasse (WHO FC)

3.3.3 Echokardiographie

Die CTEPH-Gruppe wies die höchsten Werte für den echokardiographisch abgeschätzten sPAP, die Fläche des rechten Vorhofs und RIMP auf. Dabei war sowohl der echokardiographisch abgeschätzte sPAP mit 49,9 mmHg als auch die Vorhoffläche mit 18,8 cm² statistisch signifikant gegenüber der CTED-Gruppe mit 29,7 mmHg (p = 0,001) bzw. 14,5 cm² (p = 0,021) erhöht, nicht jedoch gegenüber der Non-PH-Gruppe. Die TAPSE war in der CTEPH-Gruppe mit 2,0 cm am kleinsten, während die CTED und Non-PH-Gruppe ähnliche Werte zeigten (2,4 bzw. 2,5 cm). Die CTED-Gruppe zeigte die kleinsten Werte für den echokardiographisch abgeschätzten sPAP und die Fläche des rechten Vorhofs. Dies war signifikant im Vergleich zur CTEPH-Gruppe (siehe oben), nicht allerdings im Vergleich zur Non-PH-Gruppe. RVD1 und LVEI waren in allen drei Gruppen annähernd gleich groß.

Eine Übersicht der echokardiographischen Werte der drei Gruppen zeigt *Tabelle 16*. Die Ergebnisse der bei signifikant unterschiedlichen Werten durchgeführten Post-hoc-Analyse sind in *Tabelle 17* dargestellt. In *Abbildung 7* werden die Daten mittels Boxplots graphisch dargestellt.

Tabelle 16: Vergleich der echokardiographischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Interquartilsabstand (IQR), linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), Anzahl (n), nicht auswertbar (n. a.), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), basaler rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD1), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus in der Systole (TAPSE). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	n (CTEPH/ CTED/Non-PH)	CTEPH Median (IQR)	CTED Median (IQR)	Non-PH Median (IQR)	p-Wert
sPAP [mmHg]	10/12/4	49,9 (20,8)	29,7 (9,0)	43,5 (17,3)	0,002
TAPSE [cm]	17/27/9	2,0 (1,0)	2,4 (0,7)	2,5 (0,5)	0,352
RA [cm ²]	17/25/9	18,8 (6,5)	14,5 (4,3)	15,0 (1,0)	0,022
RVD1 [cm]	14/13/8	3,7 (0,7)	3,7 (0,6)	3,8 (0,9)	0,935
RIMP	11/17/3	0,5 (0,5)	0,3 (0,2)	0,3 (n. a.)	0,660
LVEI	15/20/8	1,0 (0,1)	1,0 (0,0)	1,0 (0,1)	0,098

Tabelle 17: P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Echokardiographie-Werte

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	CTEPH – CTED	CTED – Non-PH	CTEPH – Non-PH
sPAP	0,001	0,365	0,919
RA	0,021	1,000	0,240

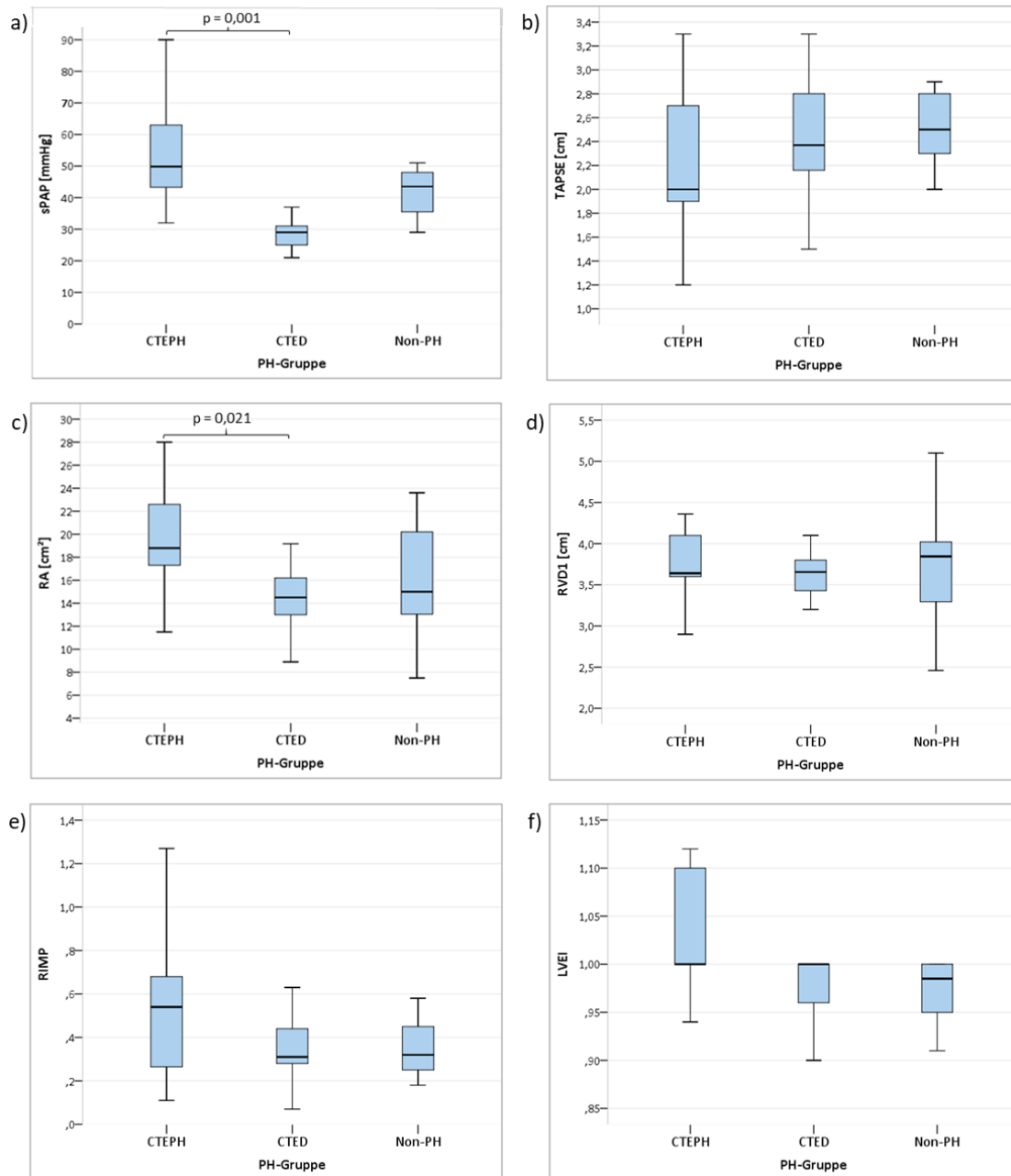


Abbildung 7: Vergleich der echokardiographischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

a) sPAP der CTEPH- (n = 10), CTED- (n = 12) und Non-PH-Gruppe (n = 4). b) TAPSE der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 27) und Non-PH-Gruppe (n = 9). c) RA der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 25) und Non-PH-Gruppe (n = 9). d) RVD1 der CTEPH- (n = 14), CTED- (n = 13) und Non-PH-Gruppe (n = 8). e) RIMP der CTEPH- (n = 11), CTED- (n = 17) und Non-PH-Gruppe (n = 3). f) LVEI der CTEPH- (n = 15), CTED- (n = 20) und Non-PH-Gruppe (n = 8). Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), pulmonale Hypertonie (PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), basaler rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD1), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus in der Systole (TAPSE). Darstellung als Boxplots, Angabe des Medians und Interquartilsabstands

Tabelle 18 listet die Häufigkeiten der pathologischen echokardiographischen Parameter der drei Gruppen auf. Die Ergebnisse der bei signifikant unterschiedlichen Werten durchgeführten Post-hoc-Analyse zeigt *Tabelle 19*. *Abbildung 8* stellt die Daten graphisch als Säulendiagramm dar.

Tabelle 18: Vergleich der Häufigkeiten pathologischer echokardiographischer Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung *Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), Anzahl (n), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), basaler rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD1), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus in der Systole (TAPSE)*. P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	CTEPH		CTED		Non-PH		p-Wert
	n	%*	n	%*	n	%*	
Echokardiographie durchgeführt	17	100	27	100	9	100	0,106
sPAP > 35 mmHg	9	52,9	2	7,4	3	33,3	0,001
TAPSE < 1,6 cm	3	17,6	2	7,4	0	0,0	0,452
RA > 18 cm²	11	64,7	5	18,5	3	33,3	0,014
RVD1 > 4,2 cm	3	17,6	2	7,4	1	11,1	1,000
RIMP > 0,4	6	35,3	6	22,2	1	11,1	0,763
LVEI > 1,1	2	11,8	1	3,7	0	0,0	0,575
Echokardiographie positiv	12	70,6	14	51,9	4	44,4	0,426

**in Prozent von den durchgeführten Echokardiographien jeder Gruppe*

Tabelle 19: P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Häufigkeiten der pathologischen echokardiographischen Parameter

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	CTEPH – CTED	CTED – Non-PH	CTEPH – Non-PH
sPAP > 35 mmHg	0,006	0,189	1,515
RA > 18 cm²	0,024	1,947	0,654

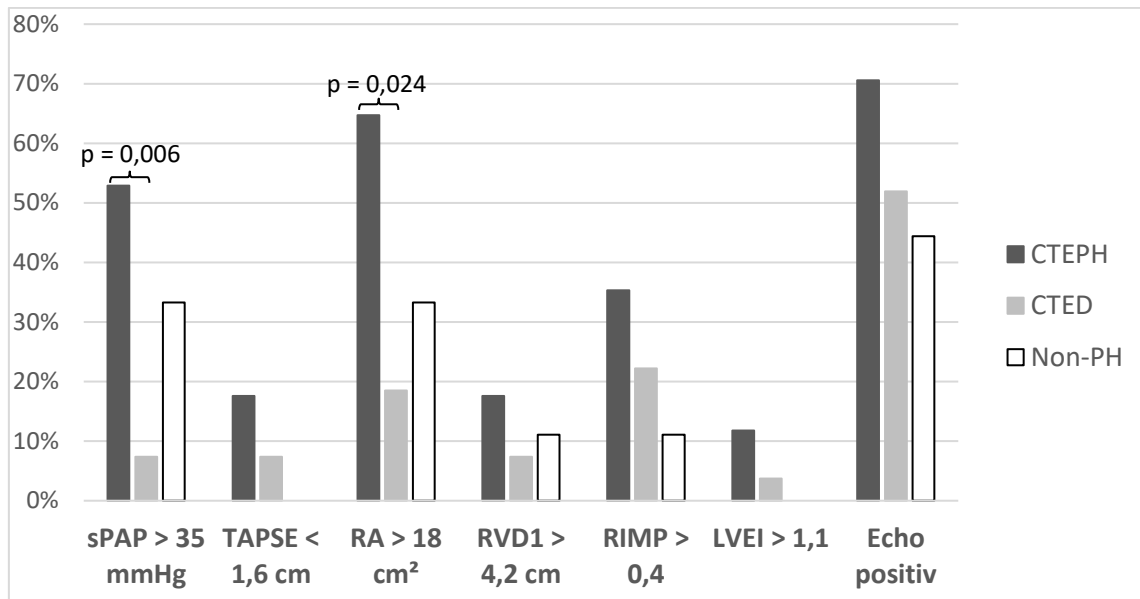


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeiten pathologischer echokardiographischer Parameter in der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 27) und Non-PH-Gruppe (n = 9) zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), basaler rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD1), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), Auslenkung des Trikuspidalklappenanusulus in der Systole (TAPSE)

Der echokardiographisch abgeschätzte sPAP war in der CTEPH-Gruppe bei neun von 17 Patienten (52,9 %) über 35 mmHg erhöht, bei sieben (41,2 %) konnte er nicht bestimmt werden und bei einem Patienten (5,9 %) war er kleiner als 35 mmHg. Dies war signifikant unterschiedlich im Vergleich zur CTED-Gruppe (p = 0,002). In dieser Gruppe wiesen zwei von 27 Patienten (7,4 %) einen erhöhten echokardiographisch abgeschätzten sPAP auf, bei 15 (55,6 %) war er nicht bestimmbar und zehn Patienten (37,0 %) zeigten einen sPAP im Normbereich. Im Vergleich dazu war der echokardiographisch abgeschätzte sPAP in der Non-PH-Gruppe bei drei von neun Patienten (33,3 %) erhöht. Am häufigsten war in der CTEPH-Gruppe der rechte Vorhof auf über 18 cm² vergrößert (64,7 %). Die anderen Parameter (sPAP, TAPSE, RVD1, RIMP und LVEI) waren weniger oft pathologisch, allerdings häufiger als in der CTED- und Non-PH-Gruppe. Signifikant waren die Unterschiede in der Verteilung der Parameter ober- und unterhalb der vorher festgelegten Cutoff-Werte beim echokardiographisch abgeschätzten sPAP und der

Fläche des rechten Vorhofs im Vergleich der CTEPH- und der CTED-Gruppe. Während in der CTEPH-Gruppe bei 64,7 % der rechte Vorhof größer als 18 cm² war, war dies in der CTED-Gruppe lediglich bei 18,5 % der Fall ($p = 0,008$). Insgesamt zeigte die Echokardiographie bei 70,6 % der CTEPH-Patienten, bei 51,9 % der CTED- und bei 44,4 % der Non-PH-Patienten Rechtsherzbelastungszeichen und wurde damit als „positiv“ und damit verdächtig auf das Vorliegen einer PH gewertet.

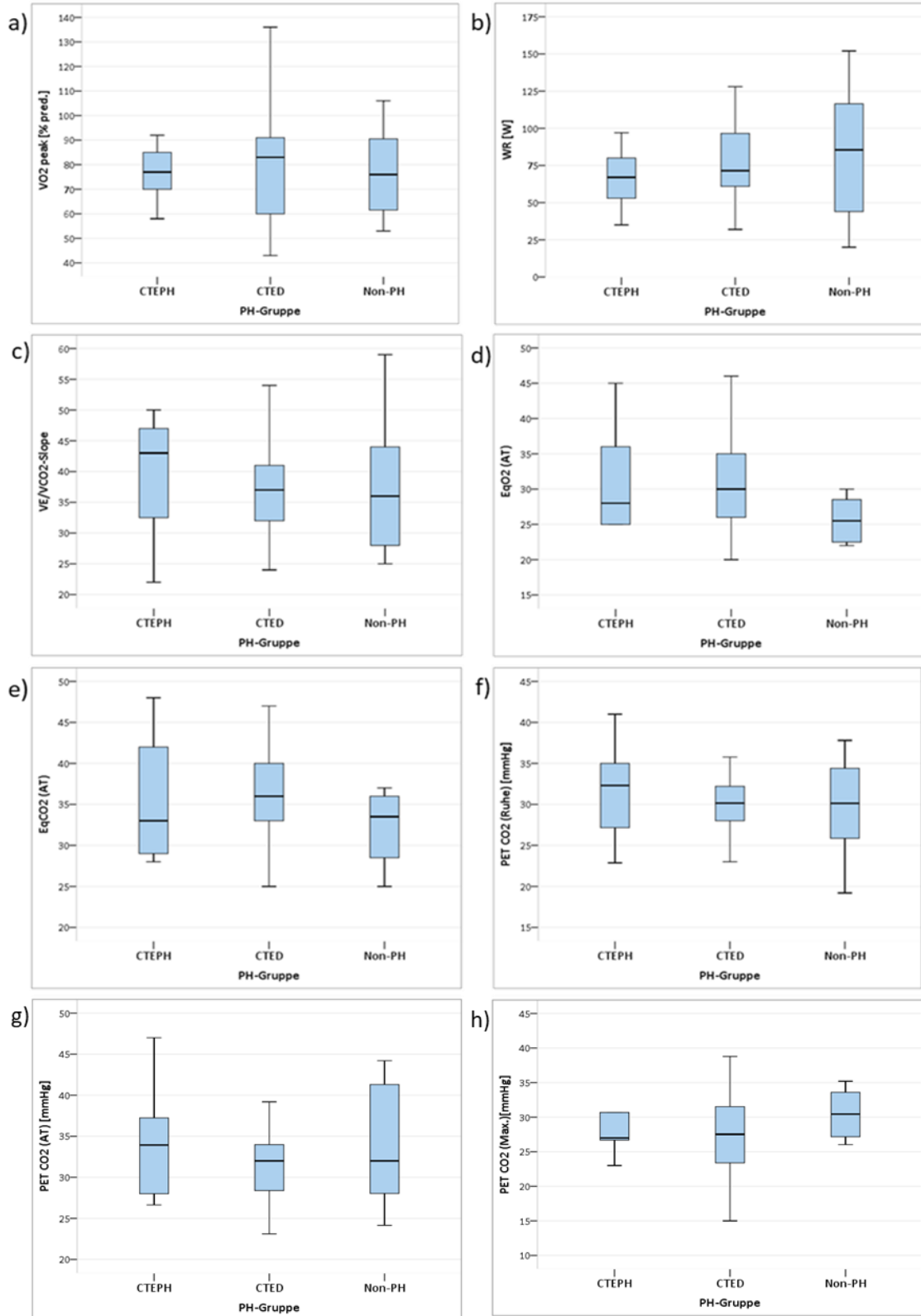
3.3.4 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wurde bei 13 von 17 CTEPH-Patienten, 26 von 27 CTED-Patienten und acht von neun Non-PH-Patienten durchgeführt. Eine Übersicht über die spiroergometrischen Werte zeigt *Tabelle 20*. In *Abbildung 9* werden die Daten mittels Boxplots graphisch dargestellt.

Tabelle 20: Vergleich der spiroergometrischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

In Prozent vom berechneten Sollwert (% pred.), alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für Sauerstoff (AcDO₂), an der anaeroben Schwelle (AT), Atemreserve (BR), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid (EqCO₂), Atemäquivalent für Sauerstoff (EqO₂), Interquartilsabstand (IQR), bei maximaler Belastung (Max.), Anzahl (n), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Sauerstoffpuls (O₂-Puls), kapilläre-enttidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid (P(c-ET)CO₂), endexpiratorischer CO₂-Partialdruck (PET CO₂), Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zur CO₂-Abgabe (VE/VCO₂-Slope), maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak), Leistung (WR)

	n (CTEPH/ CTED/Non-PH)	CTEPH Median (IQR)	CTED Median (IQR)	Non-PH Median (IQR)	p-Wert
VO ₂ peak [% pred.]	13/26/8	77,0 (19,0)	83,0 (34,2)	76,0 (35,0)	0,792
WR [W]	13/24/8	67,0 (30,0)	71,5 (36,3)	85,5 (87,8)	0,392
VE/VCO ₂ -Slope	8/26/8	43,0 (18,3)	37,0 (9,5)	36,0 (20,0)	0,656
EqO ₂ (AT)	9/25/8	28,0 (13,0)	30,0 (9,0)	25,5 (7,0)	0,203
EqCO ₂ (AT)	9/25/8	33,0 (15,0)	36,0 (7,5)	33,5 (8,3)	0,503
PET CO ₂ (Ruhe) [mmHg]	13/26/8	32,3 (8,6)	30,2 (4,4)	30,1 (9,3)	0,699
PET CO ₂ (AT) [mmHg]	10/25/7	33,9 (10,3)	32,0 (5,9)	32,0 (14,6)	0,582
PET CO ₂ (Max.) [mmHg]	13/25/8	27,0 (9,0)	27,5 (9,3)	30,5 (7,6)	0,297
AcDO ₂ [mmHg]	12/26/5	36,5 (22,0)	28,8 (18,9)	14,9 (28,9)	0,235
P(c-ET)CO ₂ [mmHg]	12/26/8	6,4 (5,2)	6,1 (6,3)	3,4 (11,6)	0,640
O ₂ -Puls [% pred.]	13/25/8	84,0 (32,0)	101,0 (42,5)	80,5 (47,8)	0,118
BR [% pred.]	13/26/8	30,0 (19,5)	27,5 (33,3)	45,5 (15,0)	0,419



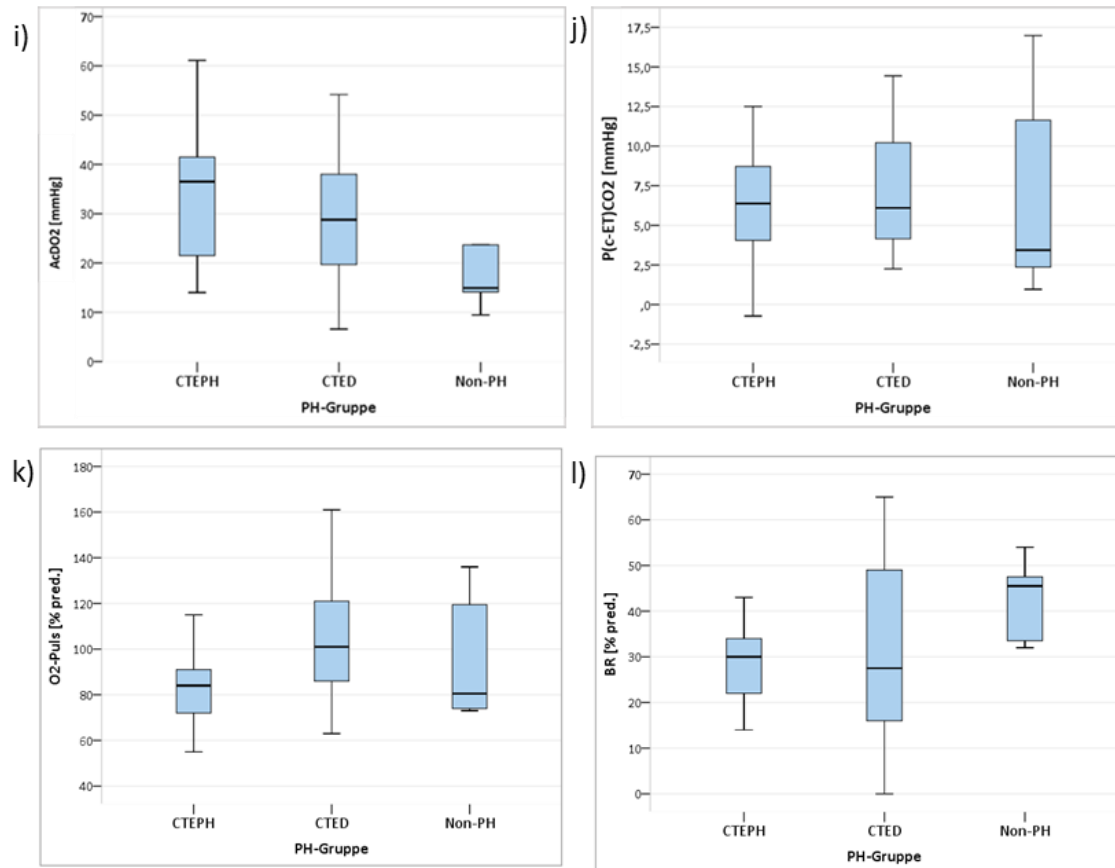


Abbildung 9: Vergleich der spiroergometrischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

a) VO_2 peak der CTEPH- ($n = 13$), CTED- ($n = 26$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). b) WR der CTEPH- ($n = 13$), CTED- ($n = 24$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). c) VE/VCO_2 -Slope der CTEPH- ($n = 8$), CTED- ($n = 26$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). d) EqO_2 (AT) der CTEPH- ($n = 9$), CTED- ($n = 25$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). e) $EqCO_2$ (AT) der CTEPH- ($n = 9$), CTED- ($n = 25$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). f) $PET CO_2$ (Ruhe) der CTEPH- ($n = 13$), CTED- ($n = 26$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). g) $PET CO_2$ (AT) der CTEPH- ($n = 10$), CTED- ($n = 25$) und Non-PH-Gruppe ($n = 7$). h) $PET CO_2$ (Max.) der CTEPH- ($n = 13$), CTED- ($n = 25$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). i) $AcDO_2$ der CTEPH- ($n = 12$), CTED- ($n = 26$) und Non-PH-Gruppe ($n = 5$). j) $P(c-ET)CO_2$ der CTEPH- ($n = 12$), CTED- ($n = 26$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). k) O_2 -Puls der CTEPH- ($n = 13$), CTED- ($n = 25$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). l) Atemreserve der CTEPH- ($n = 13$), CTED- ($n = 26$) und Non-PH-Gruppe ($n = 8$). Alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für Sauerstoff ($AcDO_2$), Atemreserve (BR), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid an der anaeroben Schwelle ($EqCO_2(AT)$), Atemäquivalent für Sauerstoff an der anaeroben Schwelle ($EqO_2(AT)$), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Sauerstoffpuls in Prozent vom berechneten Sollwert (O_2 -Puls [% pred.]), kapilläre-enttidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid ($P(c-ET)CO_2$), endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck an der anaeroben Schwelle ($PET CO_2$ (AT)), endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck bei maximaler Belastung ($PET CO_2$ (Max.)), endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck in Ruhe ($PET CO_2$ (Ruhe)), pulmonale Hypertonie (PH), Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zur CO_2 -Abgabe (VE/VCO_2 -Slope), maximale Sauerstoffaufnahme in Prozent vom berechneten Sollwert (VO_2 peak [% pred.]), Leistung (WR). Darstellung als Boxplots, Angabe des Medians und Interquartilsabstands

Alle drei Gruppen wiesen eine verminderte VO_2 peak auf. Die $P(c-ET)CO_2$ war sowohl in der CTEPH- als auch in der CTED-Gruppe mit 6,4 mmHg bzw. 6,1 mmHg vergleichbar erhöht, während die $P(c-ET)CO_2$ in der Non-PH-Gruppe 3,4 mmHg betrug. Die $AcDO_2$ war in der CTEPH-Gruppe am höchsten und in der Non-PH-Gruppe am kleinsten. Der O_2 -Puls war in der CTEPH- und Non-PH-Gruppe vermindert, während er in der CTED-Gruppe im Normbereich lag. Bezüglich EqO_2 (AT) und $EqCO_2$ (AT) wies die CTED-Gruppe leicht höhere Werte als die anderen beiden Gruppen auf. $PET CO_2$ war in Ruhe in allen drei Gruppen vermindert. Unter maximaler Belastung stieg $PET CO_2$ in der Non-PH-Gruppe minimal, während $PET CO_2$ in der CTEPH- und CTED-Gruppe abfiel. Die Atemreserve lag in allen drei Gruppen im Median über 20 %.

Bei jeweils 53,8 % der CTEPH- und CTED-Patienten sowie 75,0 % der Non-PH-Patienten konnte eine eingeschränkte O_2 -Aufnahme mit einer VO_2 peak < 85 % beobachtet werden. Fast drei Viertel der CTED-Patienten zeigten aufgrund erhöhter $P(c-ET)CO_2$ -Werte Hinweise auf eine Perfusionsstörung. In der CTEPH-Gruppe hatten 53,8 % und in der Non-PH-Gruppe 37,5 % eine $P(c-ET)CO_2 > 5,18$ mmHg. Hinweise auf eine Gasaustauschstörung aufgrund einer $AcDO_2 > 36,97$ mmHg fanden sich bei 46,2 % der CTEPH-, 30,8 % der CTED- und 12,5 % der Non-PH-Patienten. EqO_2 (AT) und $EqCO_2$ (AT) waren in der CTEPH- und CTED-Gruppe häufiger als in der Non-PH-Gruppe erhöht. In der CTEPH-Gruppe konnte bei jeweils drei Patienten (23,1 %) eine kardiozirkulatorische Limitierung und aufgrund einer verminderten Atemreserve eine ventilatorische Limitierung festgestellt werden. Ein sog. Trainingsmangel lag bei keinem CTEPH-Patienten vor. In der CTED-Gruppe fand sich bei 34,6 % eine ventilatorische Limitierung, bei 11,5 % die für einen Trainingsmangel angenommene Parameterkonstellation und bei 7,7 % eine kardiozirkulatorische Limitierung. Zusammenfassend betrachtet wurde die Spiroergometrie bei 80 % der CTED-Patienten als positiv und damit verdächtig auf das Vorliegen einer funktionell relevanten Perfusionsstörung angesehen. Alle Unterschiede in den drei Gruppen CTEPH, CTED und Non-PH waren statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeiten der pathologischen spiroergometrischen Parameter in den drei Gruppen zeigt *Tabelle 21*. In *Abbildung 10* sind die Daten graphisch mittels Säulendiagramm dargestellt.

Tabelle 21: Vergleich der Häufigkeiten pathologischer spiroergometrischer Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung Alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für Sauerstoff ($AcDO_2$), an der anaeroben Schwelle (AT), Atemreserve (BR), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Atemäquivalent für Kohlendioxid ($EqCO_2$), Atemäquivalent für Sauerstoff (EqO_2), Anzahl (n), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Sauerstoffpuls (O_2 -Puls), kapilläre-enttidale Partialdruck-Differenz für Kohlendioxid ($P(c-ET)CO_2$), endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck (PET CO_2), Steigung des Verhältnisses von Atem-Minuten-Volumen zur CO_2 -Abgabe (VE/VCO_2 -Slope), maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 peak)

	CTEPH		CTED		Non-PH		p-Wert
	n	%*	n	%*	n	%*	
Spiroergometrie durchgeführt	13	76,5**	26	96,3**	8	88,9**	0,106
VO_2 peak < 85 %	7	53,8	14	53,8	6	75,0	0,614
VE/VCO_2-Slope > 37,5	6	46,2	11	42,3	3	37,5	0,368
EqO_2 (AT) > 30,5	4	30,8	12	46,2	1	12,5	0,253
$EqCO_2$ (AT) > 35,5	4	30,8	15	57,7	2	25,0	0,227
PET CO_2 (AT) < 31,33 mmHg	3	23,1	11	42,3	3	37,5	0,828
$AcDO_2$ > 36,97 mmHg	6	46,2	8	30,8	1	12,5	0,464
$P(c-ET)CO_2$ > 5,18 mmHg	7	53,8	19	73,1	3	37,5	0,165
O_2-Puls < 90 %	9	69,2	9	34,6	5	62,5	0,133
Trainingsmangel	0	0,0	3	11,5	1	12,5	0,482
Kardiozirkulatorische Limitierung	3	23,1	2	7,7	1	12,5	0,438
BR < 20 %	3	23,1	9	34,6	1	12,5	0,555
Spiroergometrie positiv	9	69,2	21	80,8	5	62,5	0,480
<i>*in Prozent von allen durchgeführten Spiroergometrien einer Gruppe</i>							
<i>** in Prozent von der Gruppengröße: CTEPH 17, CTED 27, Non-PH 9</i>							

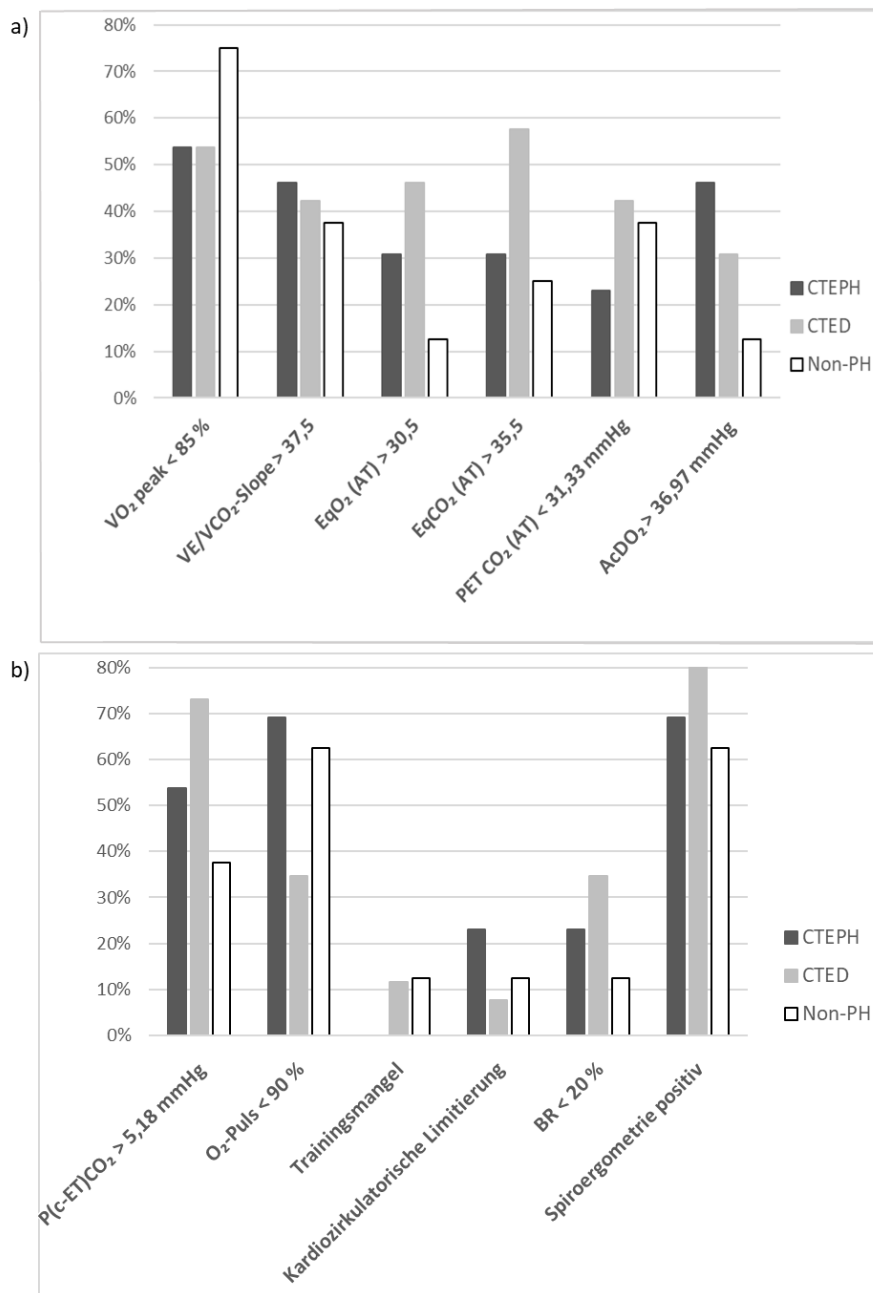


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Häufigkeiten pathologischer spiroergometrischer Parameter in der CTEPH- (n = 13), CTED- (n = 26) und Non-PH-Gruppe (n = 8) zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

a) Teil 1. b) Teil 2. Alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für Sauerstoff (AcDO₂), an der anaeroben Schwelle (AT), Atemreserve (BR), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid (EqCO₂), Atemäquivalent für Sauerstoff (EqO₂), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Sauerstoffpuls (O₂-Puls), kapilläre-enttidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid (P(c-ET)CO₂), endexpiratorischer CO₂-Partialdruck (PET CO₂), Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zur CO₂-Abgabe (VE/VCO₂-Slope), maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak). Angabe in Prozent von allen durchgeführten Spiroergometrien einer Gruppe

3.3.5 Rechtsherzkatheter

Eine RHK-Untersuchung wurde bei allen 17 CTEPH-Patienten, bei 26 von 27 CTED-Patienten und allen neun Non-PH-Patienten durchgeführt. Bei einem CTED-Patienten wurde auf einen solchen bei unauffälligem Echokardiographiebefund verzichtet.

Tabelle 22 zeigt die Werte der RHK-Untersuchung in Ruhe. Die Ergebnisse der bei signifikant unterschiedlichen Werten durchgeführten Post-hoc-Analyse sind in *Tabelle 23* dargestellt. In *Abbildung 11* werden die Daten der RHK-Untersuchung in Ruhe graphisch mittels Boxplots wiedergegeben.

Tabelle 22: Rechtsherzkatheter-Daten in Ruhe der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

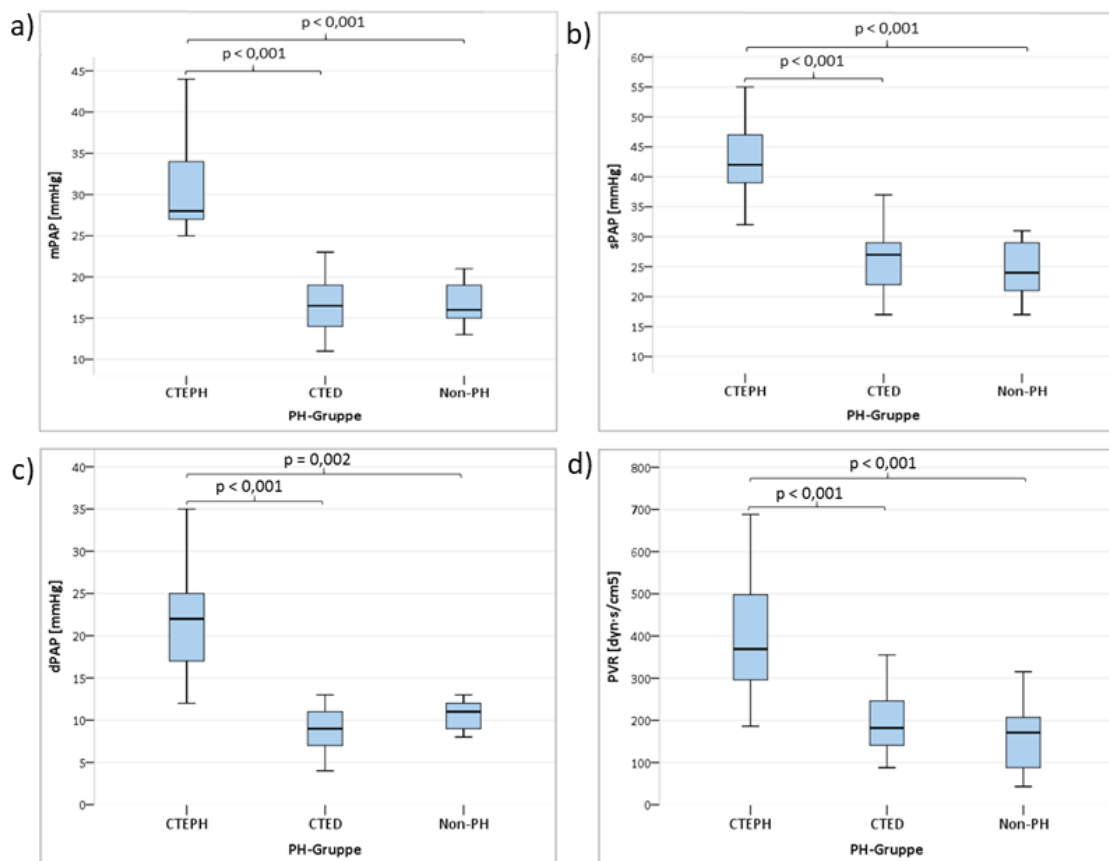
Herzindex (CI), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), diastolischer pulmonal-arterieller Druck (dPAP), Herzzeitvolumen (HZV), Interquartilsabstand (IQR), Anzahl (n), pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), zentraler Venendruck (ZVD). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	n (CTEPH/ CTED/Non-PH)	CTEPH Median (IQR)	CTED Median (IQR)	Non-PH Median (IQR)	p-Wert
mPAP [mmHg]	17/26/9	28,0 (8,0)	16,5 (5,0)	16,0 (5,0)	< 0,001
sPAP [mmHg]	17/26/9	42,0 (10,0)	27,0 (7,5)	24,0 (9,0)	< 0,001
dPAP [mmHg]	17/26/9	22,0 (9,0)	9,0 (4,8)	11,0 (4,0)	< 0,001
PVR [dyn*s/cm⁵]	17/25/9	369,0 (321,5)	182,0 (114,0)	171,0 (158,5)	< 0,001
HZV [l/min]	17/25/9	4,8 (2,1)	4,5 (1,5)	4,8 (3,2)	0,598
CI [l/min/m²]	17/25/9	2,5 (1,0)	2,5 (0,5)	2,9 (0,8)	0,183
PAWP [mmHg]	17/25/9	9,0 (7,0)	5,0 (6,5)	7,0 (7,0)	0,042
ZVD [mmHg]	17/25/8	8,0 (5,5)	5,0 (4,0)	5,0 (3,3)	0,002

Tabelle 23: P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Rechtsherzkatheter-Werte in Ruhe

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), diastolischer pulmonal-arterieller Druck (dPAP), pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), zentraler Venendruck (ZVD). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	CTEPH – CTED	CTED – Non-PH	CTEPH – Non-PH
mPAP	< 0,001	1,000	< 0,001
sPAP	< 0,001	1,000	< 0,001
dPAP	< 0,001	1,000	0,002
PVR	< 0,001	1,000	< 0,001
PAWP	0,037	1,000	0,556
ZVD	0,002	1,000	0,074



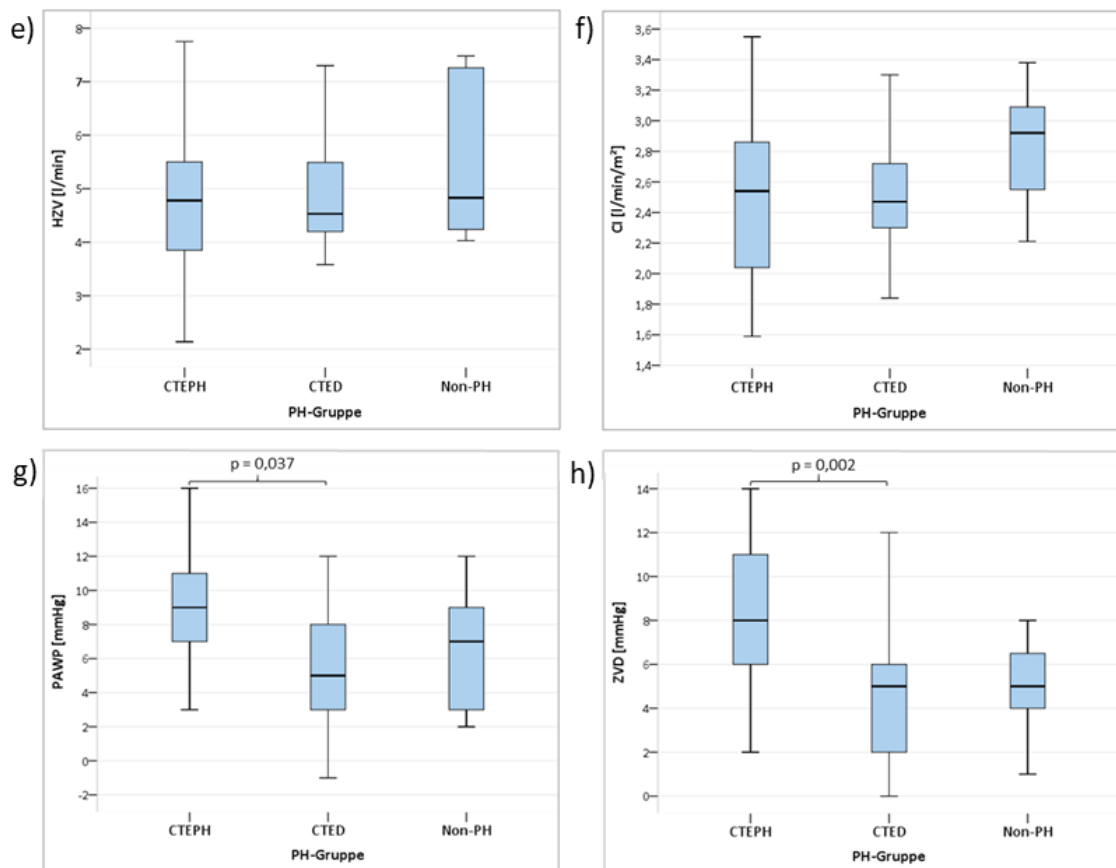


Abbildung 11: Vergleich der Rechtsherzkatheter-Werte in Ruhe der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung

a) mPAP der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 26) und Non-PH-Gruppe (n = 9). b) sPAP der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 26) und Non-PH-Gruppe (n = 9). c) dPAP der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 26) und Non-PH-Gruppe (n = 9). d) PVR der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 25) und Non-PH-Gruppe (n = 9). e) HZV der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 25) und Non-PH-Gruppe (n = 9). f) CI der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 25) und Non-PH-Gruppe (n = 9). g) PAWP-Werte der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 25) und Non-PH-Gruppe (n = 9). h) ZVD der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 25) und Non-PH-Gruppe (n = 8). Herzindex (CI), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), diastolischer pulmonal-arterieller Druck (dPAP), Herzzeitvolumen (HZV), pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), pulmonale Hypertonie (PH), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), zentraler Venendruck (ZVD). Darstellung als Boxplots, Angabe des Medians und Interquartilsabstands

Im RHK zeigte die CTEPH-Gruppe die höchsten Druckwerte mit einem mittleren mPAP von 28,0 mmHg, einem mittleren sPAP von 42,0 mmHg und einem mittleren dPAP von 22,0 mmHg. Die CTED-Gruppe wies ähnlich hohe Druckwerte wie die Non-PH-Gruppe auf. So betrug in der CTED-Gruppe der invasiv gemessene mPAP 16,5 mmHg, in der Non-PH-Gruppe 16,0 mmHg. Auch bezüglich des pulmonalen Gefäßwiderstandes wiesen die

CTED- und Non-PH-Gruppe vergleichbare Werte auf (182 dyn*s/cm^5 bzw. 171 dyn*s/cm^5), während dieser in der CTEPH-Gruppe mit 369 dyn*s/cm^5 doppelt so hoch war. Die Werte für das Herzzeitvolumen und den Herzindex waren in allen drei Gruppen ähnlich. PAWP war in allen Gruppen kleiner 15 mmHg . Der mittlere zentrale Venendruck (ZVD) betrug in der CTED- und Non-PH-Gruppe 5 mmHg und in der CTEPH-Gruppe 8 mmHg .

Die CTEPH-Gruppe unterschied sich signifikant von der CTED-Gruppe in allen untersuchten Parametern bis auf das Herzzeitvolumen und den Herzindex. Von der Non-PH-Gruppe unterschied sich die CTEPH-Gruppe in den Druckwerten sowie dem pulmonalen Gefäßwiderstand. CTED- und Non-PH-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der analysierten Parameter.

Ein Belastungs-RHK wurde nur bei Patienten ohne Ruhe-PH durchgeführt, wenn Mismatch-Befunde in der V/Q-Szintigraphie nachweisbar waren. Somit liegen keine Daten von CTEPH- oder Non-PH-Patienten vor. Jedoch können die Werte der CTED-Gruppe analysiert werden. In dieser Gruppe wurde bei 24 von 27 Patienten eine Belastungsuntersuchung durchgeführt. Bei zwei Patienten konnte diese aufgrund von Gelenkbeschwerden nicht erfolgen, bei einem anderen Patienten wurde bei unauffälligem Echokardiographiebefund generell auf einen RHK verzichtet. Der mittlere invasiv gemessene mPAP stieg von $16,5$ auf $35,0 \text{ mmHg}$, sPAP von $27,0$ auf $52,5 \text{ mmHg}$ und dPAP von $9,0$ auf $21,5 \text{ mmHg}$. Der mittlere pulmonale Gefäßwiderstand stieg von $182,0 \text{ dyn*s/cm}^5$ auf $199,5 \text{ dyn*s/cm}^5$ leicht an. Das Herzzeitvolumen verdoppelte sich annähernd von $4,5 \text{ l/min}$ auf $8,6 \text{ l/min}$ unter Belastung. Bei 19 Patienten betrug das Verhältnis aus mPAP-Anstieg und der Zunahme des Herzzeitvolumens mehr als 3 mmHg/l . In *Tabelle 24* werden die RHK-Werte der CTED-Kohorte in Ruhe und unter Belastung verglichen.

Tabelle 24: Vergleich der Rechtsherzkatheter-Daten der CTED-Gruppe unter Belastung mit den Ruhewerten, Zeitpunkt der Diagnosestellung der CTED

Herzindex (CI), diastolischer pulmonal-arterieller Druck (dPAP), Herzzeitvolumen (HZV), Interquartilsabstand (IQR), Anzahl (n), nicht auswertbar (n. a.), pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP), pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), zentraler Venendruck (ZVD). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	n (Ruhe/Belastung)	Ruhewerte Median (IQR)	Unter Belastung Median (IQR)	p-Wert
mPAP [mmHg]	26/24	16,5 (5,0)	35,0 (11,8)	< 0,001
sPAP [mmHg]	26/24	27,0 (7,5)	52,5 (18,3)	< 0,001
dPAP [mmHg]	26/24	9,0 (4,8)	21,5 (8,8)	< 0,001
PVR [dyn*s/cm ⁵]	25/20	182,0 (114,0)	199,5 (164,8)	0,575
HZV [l/min]	25/22	4,5 (1,5)	8,6 (2,7)	< 0,001
CI [l/min/m ²]	25/17	2,5 (0,5)	4,5 (1,3)	< 0,001
PAWP [mmHg]	25/19	5,0 (6,5)	11,0 (4,0)	< 0,001
ZVD [mmHg]	25/3	5,0 (4,0)	6,0 (n. a.)	0,317

3.4 Auswertung mit Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

In unserem Kollektiv gab es vier CTED-Patienten, die nach der zukünftigen PH-Definition als CTEPH-Patienten klassifiziert werden. Alle entstammen der Untergruppe CTED mit belastungsassoziiertes PH. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gruppenvergleiche mit Einteilung gemäß der zukünftigen PH-Definition in den *Tabellen 25 bis 33* dargestellt sowie im Anschluss kurz auf die sich ergebenden Änderungen im Vergleich zur Vorauswertung eingegangen.

Tabelle 25: Anthropometrie der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe bei Studieneinschluss, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Body Mass Index (BMI), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Anzahl (n), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Standardabweichung (SD)

	CTEPH		CTED		Non-PH		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Geschlecht (m/w)	8/13	38,1/61,	10/13	43,5/56,5	2/7	22,2/77,8	0,536
	Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD		
Alter [Jahren]	73,1 ± 8,6		66,5 ± 12,7		62,2 ± 25,2		0,118
Größe [cm]	167,4 ± 8,6		169,6 ± 11,0		166,1 ± 10,9		0,624
Gewicht [kg]	84,1 ± 15,5		82,5 ± 16,4		79,3 ± 23,1		0,785
BMI [kg/m²]	30,0 ± 5,4		28,6 ± 4,2		28,4 ± 6,4		0,595

Tabelle 26: WHO-Funktionsklasse der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Anzahl (n), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), WHO-Funktionsklasse (WHO FC)

WHO FC II/III/IV	CTEPH	CTED	Non-PH	p-Wert
n	12/8/1	16/6/1	4/2/3	0,090
%	57,1/38,1/4,8	69,6/26,1/4,3	44,4/22,2/33,3	

Tabelle 27: Vergleich der echokardiographischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Interquartilsabstand (IQR), linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI), Anzahl (n), nicht auswertbar (n. a.), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex (RIMP), basaler rechtsventrikulärer Durchmesser (RVD1), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus in der Systole (TAPSE). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	n (CTEPH/ CTED/Non-PH)	CTEPH Median (IQR)	CTED Median (IQR)	Non-PH Median (IQR)	p-Wert
sPAP [mmHg]	12/10/4	49,9 (20,2)	29,7 (7,0)	43,5 (17,3)	0,003
TAPSE [cm]	21/23/9	2,0 (1,0)	2,4 (0,6)	2,5 (0,5)	0,243
RA [cm ²]	21/21/9	18,8 (7,1)	14,4 (4,1)	15,0 (1,0)	0,010
RVD1 [cm]	16/11/8	3,7 (0,8)	3,7 (0,7)	3,8 (0,9)	0,971
RIMP	13/15/3	0,4 (0,4)	0,3 (0,2)	0,3 (n. a.)	0,724
LVEI	19/16/8	1,0 (0,1)	1,0 (0,0)	1,0 (0,1)	0,189

Tabelle 28: P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Echokardiographie-Werte zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Fläche des rechten Vorhofs (RA), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	CTEPH – CTED	CTED – Non-PH	CTEPH – Non-PH
sPAP	0,002	0,263	1,000
RA	0,008	1,000	0,265

Tabelle 29: Vergleich der spiroergometrischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

In Prozent vom berechneten Sollwert (% pred.), alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für Sauerstoff (AcDO₂), an der anaeroben Schwelle (AT), Atemreserve (BR), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid (EqCO₂), Atemäquivalent für Sauerstoff (EqO₂), Interquartilsabstand (IQR), bei maximaler Belastung (Max.), Anzahl (n), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Sauerstoffpuls (O₂-Puls), kapilläre-enttidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid (P(c-ET)CO₂), endexpiratorischer CO₂-Partialdruck (PET CO₂), Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zur CO₂-Abgabe (VE/VCO₂-Slope), maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak), Leistung (WR). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	n (CTEPH/ CTED/Non-PH)	CTEPH Median (IQR)	CTED Median (IQR)	Non-PH Median (IQR)	p-Wert
VO₂ peak [% pred.]	17/22/8	77,0 (21,5)	84,5 (34,3)	76,0 (35,0)	0,643
WR [W]	16/21/8	68,5 (26,0)	72,0 (38,0)	85,5 (87,8)	0,534
VE/VCO₂-Slope	12/22/8	42,5 (19,3)	37,0 (8,5)	36,0 (20,0)	0,652
EqO₂ (AT)	13/21/8	31,0 (12,0)	29,0 (9,5)	25,5 (7,0)	0,151
EqCO₂ (AT)	13/21/8	33,0 (13,0)	36,0 (7,0)	33,5 (8,3)	0,533
PET CO₂ (Ruhe) [mmHg]	17/22/8	30,6 (7,1)	30,2 (4,3)	30,1 (9,3)	0,937
PET CO₂ (AT) [mmHg]	14/21/7	32,2 (9,4)	32,0 (5,5)	32,0 (14,6)	0,868
PET CO₂ (Max.) [mmHg]	17/21/8	27,0 (6,9)	27,5 (8,6)	30,5 (7,6)	0,364
AcDO₂ [mmHg]	16/22/5	36,5 (21,3)	27,8 (18,1)	14,9 (28,9)	0,13
P(c-ET)CO₂ [mmHg]	16/22/8	6,4 (6,7)	6,1 (6,0)	3,4 (11,6)	0,615
O₂-Puls [% pred.]	17/21/8	84,0 (27,5)	110,0 (45,5)	80,5 (47,8)	0,033
BR [% pred.]	17/22/8	28,0 (18,0)	28,0 (35,5)	45,5 (15,0)	0,415

Tabelle 30: P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Spiroergometrie-Werte zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), Sauerstoffpuls (O₂-Puls). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	CTEPH – CTED	CTED – Non-PH	CTEPH – Non-PH
O₂-Puls	0,034	0,422	1,000

Tabelle 31: Rechtsherzkatheter-Daten in Ruhe der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Herzindex (CI), chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), diastolischer pulmonal-arterieller Druck (dPAP), Herzzeitvolumen (HZV), Interquartilsabstand (IQR), Anzahl (n), pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), zentraler Venendruck (ZVD). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	n (CTEPH/ CTED/Non-PH)	CTEPH Median (IQR)	CTED Median (IQR)	Non-PH Median (IQR)	p-Wert
mPAP [mmHg]	21/22/9	28,0 (7,0)	15,5 (3,0)	16,0 (5,0)	< 0,001
sPAP [mmHg]	21/22/9	40,0 (11,0)	25,0 (8,0)	24,0 (9,0)	< 0,001
dPAP [mmHg]	21/22/9	19,0 (10,0)	9,0 (5,0)	11,0 (4,0)	< 0,001
PVR [dyn*s/cm ⁵]	21/21/9	355,0 (342,5)	179,0 (112,0)	171,0 (158,5)	< 0,001
HZV [l/min]	21/21/9	4,7 (2,0)	4,7 (1,3)	4,8 (3,2)	0,582
CI [l/min/m ²]	21/21/9	2,5 (0,9)	2,5 (0,4)	2,9 (0,8)	0,176
PAWP [mmHg]	21/21/9	9,0 (4,5)	4,0 (4,5)	7,0 (7,0)	0,007
ZVD [mmHg]	21/21/8	7,0 (5,0)	4,0 (4,0)	5,0 (3,3)	0,004

Tabelle 32: P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Rechtsherzkatheter-Werte in Ruhe, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), diastolischer pulmonal-arterieller Druck (dPAP), pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP), Patientengruppe, die im Follow-Up symptomatisch war und PH-verdächtige Befunde in den nichtinvasiven Untersuchungen zeigte, bei der jedoch invasiv eine PH mittels RHK und szintigraphisch thromboembolische Residuen ausgeschlossen wurde (Non-PH), pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), zentraler Venendruck (ZVD). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	CTEPH – CTED	CTED – Non-PH	CTEPH – Non-PH
mPAP	< 0,001	1,000	< 0,001
sPAP	< 0,001	1,000	< 0,001
dPAP	< 0,001	0,673	0,004
PVR	< 0,001	1,000	0,001
PAWP	0,005	0,921	0,475
ZVD	0,004	1,000	0,147

Tabelle 33: Vergleich der Rechtsherzkatheter-Daten der CTED-Gruppe unter Belastung mit den Ruhewerten, Zeitpunkt der Diagnosestellung der CTED, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Herzindex (CI), diastolischer pulmonal-arterieller Druck (dPAP), Herzzeitvolumen (HZV), Interquartilsabstand (IQR), Anzahl (n), nicht auswertbar (n. a.), pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP), pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP), zentraler Venendruck (ZVD). P-Werte, die für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sprechen, sind grau hinterlegt

	n (Ruhe/Belastung)	Ruhewerte Median (IQR)	Unter Belastung Median (IQR)	p-Wert
mPAP [mmHg]	22/20	15,5 (3,0)	32,0 (5,8)	< 0,001
sPAP [mmHg]	22/20	25,0 (8,0)	50,5 (16,3)	< 0,001
dPAP [mmHg]	22/20	9,0 (5,0)	20,0 (9,0)	< 0,001
PVR [dyn*s/cm⁵]	21/16	179,0 (112,0)	188,5 (89,0)	0,959
HZV [l/min]	21/18	4,7 (1,3)	8,8 (2,9)	< 0,001
CI [l/min/m²]	21/14	2,5 (0,4)	4,5 (1,4)	0,001
PAWP [mmHg]	21/16	4,0 (4,5)	11,5 (4,0)	0,001
ZVD [mmHg]	21/3	4,0 (4,0)	6,0 (n. a.)	0,317

Durch die neue Gruppeneinteilung gemäß der zukünftigen PH-Definition haben sich die anthropometrischen Daten der drei Gruppen nicht wesentlich verändert. Von den vier CTED-Patienten, die nach der zukünftigen PH-Definition als CTEPH-Patienten klassifiziert werden, befanden sich drei in der WHO-Funktionsklasse III. Im Vergleich zur Vorauswertung hat sich die WHO-Funktionsklassen-Verteilung jedoch nicht signifikant verändert. Auch die echokardiographische Auswertung ergab im Vergleich zur Vorauswertung keine Unterschiede. So waren die Werte für den echokardiographisch abgeschätzten sPAP und die Fläche des rechten Vorhofs in der CTEPH-Gruppe im Vergleich zur CTED-Kohorte weiterhin signifikant erhöht. In der Spiroergometrie zeigte sich mit der neuen Gruppeneinteilung nun ein signifikanter Unterschied zwischen der CTEPH- und CTED-Gruppe im O₂-Puls. Dieser war in der CTEPH-Gruppe mit 84,0 mmHg signifikant geringer als in der CTED-Gruppe mit 110,0 mmHg. Weitere Änderungen ergaben sich in der Auswertung der Spiroergometrie-Daten nicht. Auch die Auswertung der RHK-Daten sowohl in Ruhe als auch unter Belastung zeigte keine Veränderungen im Vergleich zur Vorauswertung.

4 Diskussion

4.1 Interpretation des Studienkollektivs

Insgesamt wurden 400 Patienten in die Studie aufgenommen und damit ein relativ großes Studienkollektiv untersucht. Die meisten Studien, die die Nachsorge nach akuter Lungenarterienembolie analysieren, haben eine deutlich kleinere Kollektivgröße, z. B. die Studien von *Pengo et al.* (n = 223) [42], *Guerin et al.* (n = 146) [51], *Poli et al.* (n = 239) [38], *Tosun et al.* (n = 112) [82] oder *Dentali et al.* (n = 91) [39]. Im Verlauf der Studiennachsorge sind 43 Patienten (10,8 %) verstorben, zum Großteil malignomassoziiert, und 27 (6,8 %) aus der Studie ausgetreten. Dies ist ein größerer Anteil als bei *Poli et al.* [38], der eine Mortalitätsrate von 1,3 % ausweist. Allerdings wurden in dieser Studie Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, vorherigen venösen Thromboembolien und Komorbiditäten, die mit einer PH assoziiert sein können, ausgeschlossen, was die geringere Sterberate begründen könnte. Bei *Guerin et al.* [51], *Coquoz et al.* [83] und *Tosun et al.* [82] sind ähnlich viele Patienten im Verlauf der Studie verstorben, welche aus den jeweiligen weiteren Analysen ausgeschlossen wurden. Mit dem Ziel, dass unser Studienkollektiv möglichst repräsentativ das gesamte Patientengut nach akuter Lungenarterienembolie darstellen sollte und um somit einen Selektions-Bias zu vermeiden, wurden in unserer Studie sowohl Patienten, die verstorben sind, als auch solche, die im Verlauf der Studie baten, nicht weiter an der telefonischen Nachverfolgung teilzunehmen, bis zu ihrem Ausscheiden aus der Studie in den Analysen berücksichtigt.

Mit einem Anteil von 54 % Frauen war das weibliche Geschlecht etwas häufiger vertreten als das männliche. Damit ist die Geschlechterverteilung ähnlich zu der in den Arbeiten von *Pengo et al.* (58 % Frauen) [42], *Guerin et al.* (59 % Frauen) [51] oder *Dentali et al.* (57 % Frauen) [39]. Das durchschnittliche Alter ist mit 64,0 Jahren ähnlich dem des Studienkollektivs von *Dentali et al.* (63,9 Jahre) [39] und nur geringfügig höher als in den Studienpopulationen von *Pengo et al.* (60,8 Jahre) [42], *Guerin et al.* (61 Jahre) [51], *Poli et al.* (59 Jahre) [38] oder *Coquoz et al.* (61,2 Jahre) [83]. Dies könnte wiederum an den Studieneinschlusskriterien liegen, da bei den genannten Studien im Gegensatz

zu unserer Studie unter anderem folgende Patienten ausgeschlossen wurden: (1) Patienten mit Komorbiditäten, die zu einer PH nicht-thromboembolischer Genese führen können und (2) Patienten, die eine aktive Tumorerkrankung, vorbestehende Luftnot oder eine Lebenserwartung kleiner als sechs Monaten hatten.

Der durchschnittliche BMI in unserem Studienkollektiv lag mit 29,0 kg/m² im Bereich des Übergewichts an der oberen Grenze zu Adipositas Grad I und ist damit etwas höher als der Durchschnitts-BMI der Erwachsenen in Deutschland (26,0 kg/m², Stand 2017 [84]), aber ähnlich dem BMI des Studienkollektivs von *Coquoz et al.* mit einem BMI von 28 kg/m² [83].

Die echokardiographischen Parameter des Gesamtkollektivs lagen im Median im Normbereich, wobei der echokardiographisch abgeschätzte sPAP mit 35 mmHg an der oberen Grenze lag. Bei den 30 Patienten mit einem echokardiographisch abgeschätzten sPAP > 50 mmHg und insbesondere den neun Patienten, bei denen der sPAP 60 mmHg überstieg, ist ein akut auf chronisches Lungenembolie-Geschehen denkbar. Das bedeutet, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits eine CTEPH bestand, auf die sich eine akute Lungenembolie aufgesetzt hat. Es wird davon ausgegangen, dass der rechte Ventrikel akut nur einen Druck bis zu 40 mmHg aufbauen kann. Höhere Drücke sind vermutlich nur bei einer chronischen Anpassungsreaktion möglich [51, 85]. Von den 30 Patienten mit einem echokardiographisch abgeschätzten sPAP > 50 mmHg bei Studieneinschluss wurden 20 % im Studienverlauf als CTEPH-Fälle klassifiziert, von den 9 Patienten mit einem sPAP > 60 mmHg sogar 33,3 %. Es scheint, je höher der echokardiographisch abgeschätzte sPAP beim akuten Lungenembolieereignis ist, desto höher ist das Risiko für eine spätere CTEPH-Diagnose. Das ist in Einklang mit Ergebnissen von *Guerin et al.* [51]. Das mag jedoch auch daran liegen, dass bei diesen Patienten mit einem erhöhtem sPAP bei Studieneinschluss bereits eine CTEPH beim Akutereignis vorlag.

Die Spiroergometrie, welche bei Diagnose einer akuten Lungenarterienembolie nicht zur Standarddiagnostik gehört, wurde bei Studieneinschluss nur bei einer Minderheit durchgeführt, da sie im Zentrum für Lungengefäßerkrankungen der Missioklinik zum Zeitpunkt der Diagnose einer Lungenarterienembolie nur bei Patienten durchgeführt

wurde, die zu diesem Zeitpunkt keine Rechtsherzbelastung hatten. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten, die eine Spiroergometrie erhielten, zeigte sich eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit, wobei bei ca. 40 % aller Patienten spiroergometrische Zeichen einer pulmonalen Perfusionsstörung nachweisbar waren, welche durch die kürzlich stattgefundenene Lungenarterienembolie zu erklären sind. Im Vergleich dazu war nur ein geringer Teil der Patienten kardiozirkulatorisch limitiert (3,8 %), was auf Begleiterkrankungen mit eingeschränkter Auswurfleistung wie eine höhergradige Herzinsuffizienz oder eine höhergradige Aortenklappenstenose zurückgeführt werden kann [86]. Eine ventilatorische Limitierung war bei ca. 20 % der Patienten nachweisbar, was auf Begleiterkrankungen wie interstitielle Lungenerkrankungen oder COPD hinweisen kann [86], während bei ca. 15 % der Patienten, die eine Spiroergometrie erhielten, eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit aufgrund eines Trainingsmangels anzunehmen war.

4.2 Interpretation der Häufigkeit der CTEPH- und CTED-Diagnosen

Mit dem beschriebenen Lungenarterienembolie-Nachsorgeprogramm über einen Zeitraum von zwei Jahren konnten wir bei 17 Patienten eine CTEPH und bei 27 Patienten eine CTED diagnostizieren. Dies entspricht einer CTEPH-Inzidenz von 4,25 % bzw. einer CTED-Inzidenz von 6,75 % innerhalb von zwei Jahren nach akuter Lungenarterienembolie. Für die CTED liegen in der Literatur bisher keine vergleichbaren Zahlen vor. Die Anzahl der CTEPH-Fälle ist vergleichbar mit den Ergebnissen von *Pengo et al.* [42] und *Guerin et al.* [51], die eine CTEPH-Inzidenz von 3,8 % bzw. 4,8 % innerhalb von zwei Jahren beschreiben. Andere Autoren wie *Coquoz et al.* [83] oder *Poli et al.* [38] berichten von einer deutlich geringeren CTEPH-Inzidenz (0,8 % bzw. 0,4 %). Diese schlossen aber einige Patienten mit schweren Komorbiditäten aus, sodass dadurch womöglich CTEPH-Patienten unentdeckt blieben. Außerdem wurden bei *Poli et al.* ausschließlich Patienten mit erstmaliger Lungenarterienembolie ohne vorherige venöse Thromboembolien eingeschlossen. Rezidivierende venöse Thromboembolien werden in der Literatur allerdings als ein Risikofaktor für eine CTEPH beschrieben [45, 50, 51]. *Tosun et al.* [82] und *Dentali et al.* [39] fanden hingegen eine höhere Inzidenz von 7,1 %

bzw. 8,8 % innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach akuter Lungenarterienembolie. In beiden Studien wurde die Diagnose CTEPH jedoch allein mittels Echokardiographie gestellt und nicht mittels RHK validiert, sodass hier falsch positive Befunde vorliegen könnten. Patienten in der Studie von *Dentali et al.* wurden zudem nicht systematisch mittels CT-Angiographie oder Pulmonalisangiographie untersucht, sodass die thromboembolische Ursache der PH nicht endgültig nachgewiesen wurde. Weiterhin beinhaltet die beschriebene Inzidenz von *Dentali et al.* auch asymptomatische CTEPH-Patienten, diese machten 50 % der CTEPH-Diagnosen aus [39].

Asymptomatische CTEPH-Patienten wurden in unserer Studie nicht diagnostiziert, da nur symptomatische Patienten auf das Vorliegen einer CTEPH untersucht wurden. Dies ist aus ökonomischen, organisatorischen und insbesondere aus medizinischen Gründen sinnvoll. Bei asymptomatischen Patienten stellt sich die Frage, inwiefern eine CTEPH-Diagnose überhaupt eine therapeutische Konsequenz hätte. Dadurch, dass die Patienten in regelmäßigen Abständen telefonisch kontaktiert wurden, konnte frühzeitig das Auftreten neuer Symptome erkannt und eine weitere Abklärung eingeleitet werden. Ein weiterer Grund, warum uns CTEPH-Diagnosen entgangen sein könnten, ist, dass bei einzelnen Patienten ein bestehender Verdacht auf eine CTEPH nicht weiter abgeklärt wurde. Dies war der Fall bei Patienten mit schweren Erkrankungen, bei denen eine PH-Diagnose keine therapeutische Konsequenz ergeben hätte, und bei Patienten, die eine invasive Untersuchung ablehnten.

Andererseits könnte die zusätzlich zur Echokardiographie durchgeführte Spiroergometrie dazu beitragen, dass die CTEPH-Inzidenz im Studienkollektiv höher ausfiel, als wenn lediglich eine Echokardiographie bei den symptomatischen Patienten zur Erhärtung eines PH-Verdachts durchgeführt worden wäre. Der alleinigen Echokardiographie kann bei Fehlen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz eine PH entgehen [63]. Die Spiroergometrie kann in diesem Fall Hinweise auf Perfusionsstörungen geben, die bei CTEPH vorliegen, auch wenn hämodynamische Parameter in frühen CTEPH-Stadien noch nicht stark beeinträchtigt sein sollten.

Außerdem kann eine CTED, bei der definitionsgemäß keine PH vorliegt, nicht in der Echokardiographie erkannt werden, sodass hier die Spiroergometrie die einzige

nichtinvasive Untersuchung ist, die überhaupt den Verdacht auf eine CTED lenken kann. Die Implementierung der Spiroergometrie in den Studienablauf kann somit als großer Pluspunkt der hier vorgelegten Studie angesehen werden. In keiner der bisher publizierten Studien wurde eine Analyse von Spiroergometriedaten präsentiert.

In der Literatur wird von einer erheblichen Symptom-Diagnose-Latenz bei der Diagnose einer CTEPH berichtet [46]. Mit unserem Studienprogramm wurde ein Großteil der CTEPH-Diagnosen (88 %) im Anschluss von V1, also nach dem dreimonatigen Follow-Up gestellt, die restlichen nach V2, dem sechsmonatigen Follow-Up. Danach wurden keine weiteren CTEPH-Fälle diagnostiziert. Damit könnte dieses Nachsorgeprogramm zur frühzeitigen Detektion einer CTEPH beitragen. Die kumulative Inzidenz für eine CTEPH lag bei 3,75 % nach drei Monaten und 4,25 % nach sechs Monaten. *Pengo et al.* beschreiben eine kumulative Inzidenz von 0 %, 1 %, 3,1 % und 3,8 % nach drei, sechs, zwölf bzw. 24 Monaten für die Entwicklung einer CTEPH [42]. Damit wurden die CTEPH-Patienten in dieser Studie etwas später als in unserer entdeckt. Das ist ebenfalls bei *Yang et al.* der Fall, die eine kumulative Inzidenz von 0,8 %, 1,3 % und 1,7 % nach einem, zwei bzw. drei Jahren vorfanden [87].

Die früheren Diagnosen in unserer Studie könnten wie die höhere Inzidenz auf die zusätzlich zur Echokardiographie durchgeführte Spiroergometrie zurückzuführen sein. Wahrscheinlich kann durch die Spiroergometrie eine CTEPH in einem frühen Stadium detektiert werden, in welchem mildere Funktionseinschränkungen nachweisbar sind, und damit zu einer frühzeitigen Diagnosestellung sowie Therapie beitragen.

Ein weiterer Grund für die frühere Diagnosestellung wie auch die höhere Inzidenz könnte sein, dass Patienten bei Studieneinschluss bereits eine vorbestehende CTEPH hatten, wie es auch von *Guerin et al.* [51] vermutet wird. Die Lungenarterienembolie würde somit ein akut auf chronisches Geschehen darstellen. Für diese Hypothese spricht zum einen, dass eine Honeymoon-Phase nach akuter Lungenarterienembolie mit folgender Entwicklung einer CTEPH beschrieben wurde. In dieser Honeymoon-Phase erfahren die Patienten zunächst eine Besserung ihrer Symptome, bevor sich eine entwickelnde CTEPH klinisch manifestiert [88]. Da Patienten in unserer Studie schon drei Monate nach Lungenembolie ohne vorherige Honeymoon-Phase eine CTEPH-Diagnose

erhielten, könnten diese eine vorbestehende CTEPH bei Studieneinschluss gehabt haben. Zum anderen spricht für oben genannte Hypothese, dass einige Patienten bereits beim Lungenarterienembolie-Ereignis einen deutlich höheren echokardiographisch abgeschätzten sPAP aufwiesen, als es für ein alleiniges akutes Geschehen typisch wäre. Der rechte Ventrikel kann akut vermutlich nur einen Druck von bis zu 40 mmHg aufrechterhalten, höhere Drücke scheinen Zeichen der Adaptation auf ein chronisches Geschehen zu sein [51, 85]. Bei einer nachträglichen Betrachtung der CTEPH-Patienten zeigte sich, dass unter ihnen sechs einen echokardiographisch abgeschätzten sPAP über 50 mmHg und drei davon sogar einen sPAP über 60 mmHg bei Einschluss aufwiesen. Hier könnte demnach eine vorbestehende CTEPH-Erkrankung vorliegen. Bei *Pengo et al.* [42] sowie *Yang et al.* [87] wurden Patienten mit vorbestehender Luftnot oder vorheriger Lungenarterienembolie ausgeschlossen, sodass es wahrscheinlich ist, dass damit auch Patienten mit einem „akut auf chronischen Geschehen“ aus ihren Studien ausgeschlossen wurden.

Auch die Mehrheit der CTED-Diagnosen wurde innerhalb der ersten sechs Monate gestellt (59 %, entsprechend 44 % nach V1 und 15 % nach V2). Da aber ebenfalls nach einem und zwei Jahren noch CTED-Patienten entdeckt wurden (30 bzw. 11 %), könnte es sich lohnen, Patienten nach Lungenarterienembolie über einen längeren Zeitraum als zwei Jahre nachzusorgen, um auch später auftretende CTED-Fälle zu detektieren.

4.3 Interpretation der Kollektivvergleiche mit der Gruppeneinteilung gemäß aktueller PH-Definition

4.3.1 Anthropometrie

Die drei Gruppen CTEPH, CTED und Non-PH unterschieden sich nicht signifikant in ihren anthropometrischen Daten. In allen Gruppen war das weibliche Geschlecht etwas häufiger vertreten, wie es auch im Gesamtkollektiv der Fall war. Mit knapp 78 % lag der Frauenanteil in der Non-PH-Gruppe am höchsten, was der Grund für die etwas geringere Durchschnittsgröße und das geringere Durchschnittsgewicht im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen sein könnte. Die durchschnittliche Größe sowie das durchschnittliche Gewicht und somit auch der BMI waren in der CTEPH- und CTED-

Kohorte annähernd identisch. Lediglich bezüglich des Alters gab es einen Unterschied zwischen den drei Kollektiven. Die CTEPH-Patienten waren mit einem durchschnittlichen Alter von 74,8 Jahren tendenziell, allerdings nicht signifikant, älter als die CTED- und Non-PH-Patienten mit 66,4 bzw. 62,2 Jahren. Dies ist in Einklang mit Daten von *Guerin et al.* [51] und *Klok et al.* [52], die ebenfalls eine Assoziation von höherem Alter mit der Entwicklung einer CTEPH beschreiben. So ist das CTEPH-Kollektiv von *Guerin et al.* mit durchschnittlich 74 Jahren genauso alt wie unser Kollektiv. Im Gegensatz dazu beträgt das Durchschnittsalter des CTEPH-Kollektivs von *Pengo et al.* nur 48,6 Jahre und ist damit signifikant jünger als die Kontrollgruppe, sodass *Pengo et al.* jüngeres Alter als Risikofaktor für eine CTEPH ansehen [42]. Ein möglicher Erklärungsansatz für das jüngere Alter der CTEPH-Patienten bei *Pengo et al.* könnte sein, dass diese Arbeitsgruppe Patienten mit vorbestehender Luftnot aus der Studie ausschloss. Damit könnten Patienten mit unerkannter, bereits zum Zeitpunkt der Lungenarterienembolie bestehender CTEPH sowie Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten aus der Studie ausgeschlossen worden sein, während sie in unserer Studie eingeschlossen wurden und damit zu einem höheren Altersdurchschnitt beigetragen haben könnten. Das jüngere Alter der CTED-Gruppe im Vergleich zur CTEPH-Gruppe könnte womöglich ein Zeichen dafür sein, dass die CTED eine Frühform der CTEPH darstellen könnte. Eine Nachsorge der CTED-Patienten über einen längeren Zeitraum ist notwendig, um den Verlauf der Hämodynamik bei CTED über Jahre beurteilen zu können.

4.3.2 WHO-Funktionsklasse

Zwischen den drei Gruppen CTEPH, CTED und Non-PH gab es keine signifikanten Unterschiede in der WHO-Klassen-Verteilung. Die Tatsache, dass die Non-PH-Gruppe nur aus Patienten mit invasiv ausgeschlossener PH besteht, erklärt, warum auch in dieser Gruppe keine Patienten mit der WHO-Funktionsklasse I zu finden sind, da nur symptomatische Patienten einer weiteren Abklärung und somit einem invasiven Ausschluss einer PH zugeführt wurden. Es ist möglich, dass asymptomatische CTEPH- und CTED-Patienten der WHO-Funktionsklasse I in unserer Studie nicht entdeckt wurden. Der Ansatz, alle Patienten nach akuter Lungenarterienembolie unabhängig ihrer Symptome auf eine PH zu screenen, ist jedoch kostenintensiv und medizinisch

nicht sinnvoll, da bei asymptomatischen Patienten die therapeutische Konsequenz fehlt. Da sich der Großteil der CTEPH- und CTED-Patienten in der WHO-Funktionsklasse II befand, kann angenommen werden, dass diese Patienten in unserer Studie frühzeitig beim Auftreten erster Symptome entdeckt wurden. Die Tatsache, dass auch die Non-PH-Patienten, die invasiv untersucht wurden, in nicht unerheblichem Maße der WHO-Klasse II zuzuordnen sind, zeigt, dass die klinische Einschätzung, die zur Selektion von Lungenembolie-Nachsorge-Patienten für weitere Diagnostik führt, anspruchsvoll ist. Der Anteil der Patienten, die sich in WHO-Funktionsklasse IV befanden, war in der Non-PH-Gruppe deutlich höher als in der CTEPH- und CTED-Gruppe. Da eine PH in dieser Gruppe als Ursache für die Ruhedyspnoe ausgeschlossen wurde, müssen in dieser Gruppe vermehrt Komorbiditäten vorliegen, die für die schwere Symptomatik verantwortlich sind. Aus der ähnlichen WHO-Klassen-Verteilung der CTEPH- und CTED-Patienten lässt sich schließen, dass beide Patientengruppen vergleichbare Einschränkungen der körperlichen Aktivität erfahren. Das spricht dafür, auch bei CTED-Patienten ohne Ruhe-PH nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eine pulmonale Endarteriektomie oder Ballonangioplastie durchzuführen, da diese die Symptomlast der Patienten reduzieren können [33].

4.3.3 Echokardiographie

Die CTEPH-Kohorte war erwartungsgemäß durch einen erhöhten echokardiographisch abgeschätzten sPAP charakterisiert, während dieser in der CTED-Gruppe normwertig war. Erstaunlicherweise zeigte die Non-PH-Gruppe einen ähnlich hohen sPAP wie die CTEPH-Gruppe. Dies hebt hervor, dass die Echokardiographie lediglich zur Abschätzung des sPAP, nicht aber zur endgültigen Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie verwendet werden kann.

Als Zeichen der Druckbelastung der rechten Herzkammern war die Fläche des rechten Vorhofs der CTEPH-Kohorte signifikant vergrößert im Vergleich zu der der CTED-Gruppe. Außerdem war in der CTEPH-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen die TAPSE niedriger und RIMP erhöht, sodass bei CTEPH von einer rechtsventrikulären Dysfunktion ausgegangen werden kann. Im Gegensatz dazu scheint die Funktion des rechten Ventrikels bei CTED noch normal zu sein, was auf das Fehlen einer PH

zurückzuführen sein dürfte. Hier wäre es interessant weiterzuverfolgen, ob sich die Befunde bei CTED-Patienten über einen längeren Zeitraum von mehreren Jahren bzw. Jahrzehnten signifikant verschlechtern. Vorstellbar wäre, dass, wie von *Coghlan* [34] spekuliert wird, eine sich erst sekundär ausbildende Mikroangiopathie für die Druck- und Rechtsherzbelastung ursächlich ist.

Bei insgesamt 70 % der CTEPH-Patienten gab die Echokardiographie Hinweise auf eine PH. Bei den übrigen 30 % war somit allein die Spiroergometrie dafür verantwortlich, dass eine invasive Diagnostik erfolgt ist, was den Stellenwert der Spiroergometrie in der Diagnostik der CTEPH unterstreicht. Ein erhöhter echokardiographisch abgeschätzter sPAP konnte nur bei knapp der Hälfte der CTEPH-Patienten festgestellt werden, bei über 40 % war er aufgrund einer fehlenden Trikuspidalklappeninsuffizienz nicht messbar. Das bestätigt die Empfehlung von *Held et al.* [63], weitere echokardiographische Parameter, die indirekt Hinweise auf eine Rechtsherzbelastung geben, für die Beurteilung einer PH heranzuziehen. Am aussagekräftigsten war in unserem Kollektiv dabei die Fläche des rechten Vorhofs. Diese war bei CTEPH-Patienten signifikant häufiger auf über 18 cm² vergrößert als bei CTED-Patienten. Die Fläche des rechten Vorhofs sollte deswegen bei einer echokardiographischen Untersuchung immer gemessen werden, um auch bei echokardiographisch nicht bestimmbar sPAP einen möglichen Hinweis auf eine PH nicht zu übersehen.

In der CTED-Gruppe war die Echokardiographie bei ca. 50 % auffällig. Der echokardiographisch abgeschätzte sPAP war hierbei selten auffällig und lag lediglich bei zwei Patienten über 35 mmHg. Bei den übrigen 50 % der CTED-Patienten war allein der Spiroergometriebefund Anlass für eine invasive Abklärung. Deswegen stellt die Spiroergometrie eine wichtige Untersuchung dar, um Hinweise auf eine CTED zu erhalten.

4.3.4 Spiroergometrie

In der Spiroergometrie konnten wir keine signifikant unterschiedlichen Funktionsdaten zwischen CTEPH- und CTED-Patienten nachweisen. Somit kann angenommen werden, dass CTEPH- und CTED-Patienten gleichartig funktionell limitiert sind, obwohl bei CTED

(noch) keine PH vorliegt. In allen drei Gruppen konnte eine objektive Leistungseinschränkung durch eine VO_2 peak $< 85\%$ nachgewiesen werden. Auch die Non-PH-Gruppe wies eine ähnlich stark verminderte VO_2 peak wie die anderen beiden Gruppen auf. Dies könnte daran liegen, dass nur symptomatische Patienten, deren Echokardiographie- und/oder Spiroergometriebefunde auffällig im Hinblick auf eine PH waren, eine invasive Abklärung erhielten, wodurch die Non-PH-Gruppe womöglich aus einem größeren Anteil vorerkrankter Patienten bestand.

In der CTED-Gruppe lagen wie in der CTEPH-Gruppe spiroergometrische Zeichen einer pulmonalen Perfusionsstörung vor, insbesondere angezeigt durch erhöhte $P(c-ET)CO_2$ -Werte. Im Gegensatz dazu war die $P(c-ET)CO_2$ in der Non-PH-Gruppe normwertig. Somit lässt sich schlussfolgern, dass bei normwertiger $P(c-ET)CO_2$ die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CTEPH oder CTED eher als gering zu betrachten ist, während man bei erhöhter $P(c-ET)CO_2$ einen stärkeren Verdacht auf das Vorliegen einer CTEPH oder CTED haben sollte. Als alleinige Differenzierung zwischen CTEPH bzw. CTED und Non-PH ist die Betrachtung der $P(c-ET)CO_2$ jedoch nicht ausreichend, da der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war und auch in der Non-PH-Gruppe 37,5 % eine $P(c-ET)CO_2 > 5,18$ mmHg bzw. 26,9 % der CTED-Patienten und 46,2 % der CTEPH-Patienten keine erhöhte $P(c-ET)CO_2$ aufwiesen. Diese würden bei alleiniger Betrachtung der $P(c-ET)CO_2$ zu falsch positiven bzw. falsch negativen Befunden im Hinblick auf das Vorliegen einer CTEPH oder CTED führen. Um den Verdacht auf eine CTEPH bzw. CTED zu stärken bzw. abzuschwächen, ist die $P(c-ET)CO_2$ allerdings durchaus relevant. Bei beachtlichen 73,1 % der CTED-Patienten konnte die Spiroergometrie Zeichen einer pulmonalen Perfusionsstörung durch eine $P(c-ET)CO_2 > 5,18$ mmHg nachweisen.

Auch hinsichtlich einer Gasaustauschstörung zeigten die CTED- und CTEPH-Gruppe deutlich höhere $AcDO_2$ -Werte als die Non-PH-Gruppe. Dabei war wie bei *Held et al.* [77] und *McCabe et al.* [76] $AcDO_2$ im CTEPH-Kollektiv am stärksten erhöht, was darauf hinweist, dass in dieser Gruppe die Gasaustauschstörung am schwerwiegendsten sein dürfte. Für eine Bestätigung dieser Hypothese und um eine mögliche Ursache dafür zu finden sind weitere Studien erforderlich.

Die Atemäquivalente für O₂ und CO₂ zeigten im Median die höchsten Werte in der CTED-Gruppe. Prozentual waren sie sowohl in der CTED- als auch in der CTEPH-Gruppe häufiger erhöht als in der Non-PH-Gruppe. Dies ist ein Zeichen für eine ineffizientere Ventilation bei CTED und CTEPH, da mehr Atemvolumen bewegt werden muss, um einen Liter O₂ aufnehmen bzw. einen Liter CO₂ abatmen zu können. Die ineffiziente Abatmung von CO₂ zeigt sich auch im fehlenden Anstieg von PET CO₂ unter Belastung in der CTEPH- und CTED-Gruppe und stellt damit indirekt einen Hinweis auf eine mögliche Perfusionsstörung dar.

Die Atemreserve lag wie bei *Held et al.* [77] in allen drei Gruppen über 20 %, sodass die funktionelle Leistungseinschränkung im Mittel nicht auf eine ventilatorische Limitierung zurückzuführen ist. Der O₂-Puls war in der CTEPH- und Non-PH-Gruppe, nicht jedoch in der CTED-Gruppe, vermindert. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass bei CTEPH der Gasaustausch stärker eingeschränkt ist als bei CTED, wofür ebenfalls die höhere AcDO₂ sprechen würde. Eine weitere Ursache für einen verminderten O₂-Puls könnte ein inadäquater Anstieg des Herzzeitvolumens unter Belastung sein. Eine kardiozirkulatorische Limitierung bei vermindertem O₂-Puls ist bei normwertiger AcDO₂ wahrscheinlich, insbesondere bei Vorliegen einer VE/VCO₂-Slope > 37,5. Dies war bei ca. jedem Vierten CTEPH-Patienten der Fall. Ist die VE/VCO₂-Slope nicht erhöht, spricht dies eher für einen Trainingsmangel anstatt für eine echte kardiozirkulatorische Limitierung. Hierbei handelt es sich nicht um einen Trainingsmangel im sportwissenschaftlichen Sinne, sondern vielmehr um einen „Alltagstrainingsmangel“ in Folge einer Dekonditionierung durch körperliche Schonung nach Lungenarterienembolie. Initial führt empfundene Luftnot zur Minderbelastbarkeit und Minderung des Aktivitätsniveaus. Wenn dieses nicht wieder gesteigert wird, obwohl das auslösende Ereignis, die Lungenembolie, überwunden ist, kommt es zu einer Dekonditionierung. Damit so ein „Alltagstrainingsmangel“, der in unserem Studienkollektiv bei etwa jedem achten CTED- und Non-PH-Patienten vermutet wurde, möglichst verhindert wird, sollte den Patienten nach der Akutphase einer Lungenembolie zu leichter körperlicher Aktivität, am besten unter geschulter Anleitung, geraten werden.

Insgesamt zeigten CTED- und CTEPH-Patienten eine ähnliche funktionelle Leistungseinschränkung mit Zeichen von Perfusionsstörung, Gasaustauschstörung (wobei diese bei CTEPH stärker ausgeprägt zu sein scheint) und ineffizienter Ventilation. Dies ist im Einklang mit Ergebnissen von *Held et al.* [77], die ebenfalls in der CTED-Gruppe eine der CTEPH-Gruppe ähnlich stark verminderte VO_2 peak und eine verminderte maximal erbrachte Leistung sowie erhöhte Werte für $AaDO_2$, $P(c-ET)CO_2$ und die Atemäquivalente vorfanden.

Im Gegensatz dazu berichten *McCabe et al.* [76] in einem kleineren Studienkollektiv von signifikanten Unterschieden zwischen der CTEPH- und CTED-Gruppe im Hinblick auf $AaDO_2$ bei maximaler Belastung, VE/VCO_2 -Slope, $EqCO_2$ (AT) und $PET CO_2$ (AT) sowie Totraumvolumenanteil. Dies können wir in der Form nicht bestätigen. Jedoch zeigt die CTED-Gruppe bei *McCabe et al.* ebenfalls signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe, sodass auch hier angenommen werden kann, dass CTED-Patienten eine signifikante Leistungseinschränkung im Gegensatz zur Kontrollgruppe ohne PH (die allerdings nicht invasiv untersucht wurde) aufweisen.

Zusammengenommen war die Spiroergometrie bei über 80 % der CTED-Patienten auffällig. Aus den häufigen auffälligen Befunden lässt sich schließen, dass die Durchführung einer Spiroergometrie zur Detektion einer CTED sinnvoll ist.

4.3.5 Rechtsherzkatheter

Wie zu erwarten, war die CTEPH-Gruppe durch eine Ruhe-PH mit einem invasiv gemessenen $mPAP \geq 25$ mmHg und einen massiv erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand gekennzeichnet. Da im Mittel der invasiv gemessene $mPAP$ der CTEPH-Gruppe bei 28 mmHg lag, kann von einem geringen PH-Schweregrad ausgegangen werden, was für eine Detektion der CTEPH-Patienten in einem Frühstadium spricht. Die CTED- und Non-PH-Gruppe wiesen dagegen normale pulmonale Druckwerte in Ruhe sowie einen im Vergleich zur CTEPH-Gruppe halb so hohen pulmonalen Gefäßwiderstand auf. Die kardiale Funktion, ausgedrückt durch den Herzindex und das Herzzeitvolumen, war in allen drei Gruppen annähernd gleich mit Medianwerten, die an der unteren Grenze des Normbereiches lagen. Auch der PAWP war in allen drei Gruppen

nicht erhöht, sodass keine postkapilläre PH-Komponente vorlag. Der ZVD war in der CTEPH-Gruppe signifikant höher als in der CTED-Gruppe, was auf den erhöhten pulmonalen Druck zurückzuführen sein wird. In Ruhe zeigte die CTED-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zur Non-PH-Gruppe.

Unter Belastung stieg in der CTED-Gruppe der invasiv gemessene mPAP im Vergleich zur Herzzeitvolumenzunahme überproportional stark an. Der invasiv gemessene mPAP unter Belastung war im Vergleich zu den Ruhewerten signifikant erhöht. Außerdem kam es unter Belastung zu einer leichten Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands anstatt wie physiologisch zu einem Abfall [89]. Diese Beobachtungen sprechen für eine pathologische Reaktion der Lungengefäße unter Belastung. Aufgrund der chronisch thromboembolischen Obstruktion der Lungengefäße und/oder der sekundären Mikroangiopathie kommt es vermutlich zu keiner ausreichenden Rekrutierung und Dilatation der Lungengefäße. Das wiederum macht sich bei einem Anstieg des Herzzeitvolumens in einem pulmonalen Druckerhöhung bemerkbar und kann somit für die Belastungssymptomatik der Patienten verantwortlich sein. Dies ist in Einklang mit Ergebnissen von *van Kan et al.* [89]. Bei 19 Patienten betrug das Verhältnis aus mPAP-Anstieg und Zunahme des Herzzeitvolumens mehr als 3 mmHg/l, sodass bei diesen Patienten eine belastungsassoziierte PH vorliegt.

Bei einem CTED-Patienten wurde bei unauffälligem Echokardiographiebefund auf eine RHK-Untersuchung verzichtet. Stand heute würden wir bei jedem Patienten eine invasive Abklärung empfehlen, da der Echokardiographie eine PH entgehen kann [70].

4.4 Interpretation der Kollektivvergleiche mit der Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition

Vier CTED-Patienten aus der Untergruppe CTED mit belastungsassoziiierter PH wurden entsprechend der zukünftigen PH-Definition als CTEPH-Patienten klassifiziert. Der Vergleich der Ergebnisse der neuen Gruppeneinteilung zeigte keine Unterschiede zum Vergleich der ursprünglichen Einteilung. Lediglich der O₂-Puls in der Spiroergometrie war in der CTEPH-Gruppe signifikant vermindert im Vergleich zur CTED-Gruppe. Diese Tendenz war bereits beim Vergleich beider Kollektive gemäß der ursprünglichen

Einteilung zu erkennen. Somit ergeben sich durch die zukünftige PH-Definition keine großen Änderungen in unseren Ergebnissen.

4.5 Limitationen der Arbeit

Die Limitationen der Arbeit sind zum einem, dass die Daten aus nur einem Lungenarterienembolie-Zentrum stammen, sodass ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Allerdings wurden in der hier vorgelegten Arbeit und der PHNLE-Studie keine Patienten bei Diagnose der Lungenarterienembolie aufgrund von Alter oder Komorbiditäten von der Nachverfolgung und damit der weiteren Analyse ausgeschlossen, sodass ein relevanter Selektions-Bias eher unwahrscheinlich ist.

Zum anderen sind die verglichenen PH-Gruppen sehr klein, was eine mögliche Ursache dafür sein kann, dass sich die CTEPH- und CTED-Gruppe in den meisten Ergebnissen nicht statistisch signifikant von der Non-PH-Gruppe unterscheiden. Jedoch handelt es sich hier um ein Lungenarterienembolie-Nachsorgeprogramm, sodass sich die CTEPH- und CTED-Zahlen als Resultat ergeben haben. Die Zahl der eingeschlossenen Lungenembolie-Patienten ist, wie im *Kapitel 4.1* dargelegt, höher als in anderen Studien. Weitere Studien mit einem größeren PH-Kollektiv sollten durchgeführt werden, um die sich hier abzeichnenden Ergebnisse zu bestätigen. Eine Ursache für die geringe Gruppengröße der Non-PH-Gruppe ist, dass nur Patienten mit invasivem Ausschluss einer PH für diese Gruppe ausgewählt wurden. Damit ist diese Gruppe nicht repräsentativ für alle Patienten nach Lungenarterienembolie ohne PH, da asymptomatische Patienten ohne invasive PH-Abklärung in dieser Gruppe nicht vertreten sind. Auf der anderen Seite kann man nur so sicher ausschließen, dass sich in der Non-PH-Gruppe asymptomatische PH-Patienten befinden.

Auch wurden nur Patienten, die bei der Telefonvisite Symptome angaben, weiterer Diagnostik zugeführt. Somit ist es möglich, dass asymptomatische CTEPH- oder CTED-Patienten nicht entdeckt wurden und somit, wie in *Kapitel 4.2* beschrieben, die Inzidenz für CTEPH und CTED gegebenenfalls unterschätzt wurde. Allerdings ist ein PH-Screening bei allen Patienten nach akuter Lungenarterienembolie unabhängig ihrer Symptome organisatorisch und ökonomisch herausfordernd und medizinisch wenig

sinnvoll, da sich bei asymptomatischen Patienten ohne Leidensdruck die Frage nach der Relevanz einer PH-Diagnose stellt, wenn sich daraus keine therapeutischen Konsequenzen ergeben.

Des Weiteren ist der Datensatz nicht vollständig. So waren nicht immer alle Patienten zu den einzelnen Telefonvisiten zu erreichen oder eine telefonische Anamneseerhebung aufgrund von Schwerhörigkeit oder einer sich im Verlauf manifestierenden Demenz eingeschränkt, weswegen von diesen Patienten Daten zu ihren Symptomen sowie eventuell notwendigen Folgeuntersuchungen nicht vorhanden sind. Weiterhin fehlen von manchen Patienten Untersuchungsergebnisse. Anfangs wurde z. B. nur bei unauffälliger Echokardiographie eine Spiroergometrie durchgeführt, sodass nicht von allen ambulant gekommenen Patienten eine solche vorliegt.

Auch im Hinblick auf die Charakterisierung des Lungenarterienembolie-Gesamtkollektivs gibt es Einschränkungen, da nur von einem kleinen Teil der Patienten eine Spiroergometrie bei Studieneinschluss existiert. Zudem wurde in individuellen Fällen trotz formal auffälliger Werte in der Echokardiographie bzw. Spiroergometrie auf eine invasive Abklärung verzichtet, wenn sich daraus aufgrund von schwerwiegenden Komorbiditäten keine therapeutische Konsequenz ergeben hätte oder wenn das Gesamtbild aus Klinik und Befunden keine invasive Abklärung rechtfertigte. Somit können uns hier PH-Patienten entgangen sein. Allerdings scheinen unsere Inzidenzwerte im Vergleich mit anderen Studien wie von *Pengo et al.* [42] und *Guerin et al.* [51] plausibel zu sein. Ein Vorteil unserer Studie im Vergleich zu den zwei genannten ist sicherlich, dass keine Patienten aufgrund von Komorbiditäten ausgeschlossen wurden und dass zusätzlich zur Echokardiographie eine Spiroergometrie durchgeführt wurde, um mögliche PH-Patienten und CTED-Patienten zu entdecken. Da CTED-Patienten definitionsgemäß keine PH haben, können sie einer Echokardiographie entgehen und nur durch eine auffällige Spiroergometrie entdeckt werden. Als weitere große Stärke der Arbeit kann angesehen werden, dass nicht nur die CTEPH- und CTED-Patienten eine RHK-Untersuchung zur Diagnosesicherung hatten, sondern ebenso die Patienten der Non-PH-Gruppe.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der prospektiven PHNLE-Studie mit 400 eingeschlossenen Patienten mit dem Hauptaugenmerk auf CTEPH- und CTED-Erkrankungen ausgewertet. Dabei handelt es sich um die erste Auswertung einer Studie, welche die Häufigkeit von CTED analysiert. Im Studienkollektiv fand sich eine CTEPH-Inzidenz von 4,25 % und eine CTED-Inzidenz von 6,75 % nach zwei Jahren. Die CTEPH-Diagnosen wurden fast ausschließlich zum Nachbeobachtungszeitpunkt drei Monate nach dem Lungenembolie-Ereignis gestellt, sodass angenommen werden kann, dass durch die Nachsorge CTEPH-Patienten in einem Frühstadium entdeckt wurden. Dafür spricht auch ein geringer PH-Schweregrad der CTEPH-Gruppe. Ein alternativer Erklärungsansatz für die frühe Diagnosestellung ist, dass viele Fälle vorlagen, bei denen die akute Lungenembolie sich auf eine bereits bestehende, noch nicht erkannte CTEPH aufgesetzt haben könnte. CTED-Patienten wurden dagegen auch zwei Jahre nach Studieneinschluss noch detektiert. Für die funktionelle Charakterisierung wurden die CTEPH- und CTED-Gruppe untereinander und mit einer Non-PH-Gruppe, bei der eine PH sowie thromboembolische Residuen invasiv ausgeschlossen wurden, verglichen. Es zeigte sich, dass CTED-Patienten sowohl hinsichtlich ihrer WHO-Funktionsklasse als auch in der objektiven Beurteilung ihrer Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie ähnlich funktionell eingeschränkt sind wie CTEPH-Patienten mit spiroergometrischen Zeichen einer Perfusionsstörung, Gasaustauschstörung und ineffektiven Ventilation. Echokardiographisch wiesen CTEPH-Patienten definitionsgemäß einen signifikant höheren sPAP und als Folge der Druckbelastung ebenfalls einen signifikant vergrößerten rechten Vorhof im Vergleich zur CTED-Kohorte auf. Bei ca. 30 % der CTEPH- und 50 % der CTED-Patienten war bei unauffälliger Echokardiographie allein der Spiroergometriebefund Anlass für eine invasive Diagnostik, sodass die Spiroergometrie als sinnvolle nichtinvasive Untersuchungsmethode in der CTEPH- und CTED-Abklärung angesehen werden kann. Durch die kürzlich von der PH-Weltkonferenz vorgeschlagene PH-Definition durch einen mPAP > 20 mmHg stiegen zwar die CTEPH- und sanken die CTED-Zahlen um vier Patienten, in der funktionellen Analyse ergaben sich allerdings keine relevanten Änderungen.

6 Literaturverzeichnis

1. Hoeper, M.M., et al., *Pulmonary Hypertension*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(5): p. 73-84.
2. Simonneau, G., et al., *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2019. **53**(1).
3. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
4. Galie, N., 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)*. Eur Heart J, 2016. **37**(1): p. 67-119.
5. Hoeper, M.M., et al., *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D42-50.
6. Vachiery, J.L., et al., *Pulmonary hypertension due to left heart disease*. Eur Respir J, 2019. **53**(1).
7. Rosenkranz, S., et al., *[Hemodynamic Definition of Pulmonary Hypertension: Commentary on the Proposed Change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension]*. Dtsch Med Wochenschr, 2019. **144**(19): p. 1367-1372.
8. Condon, D.F., et al., *The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new*. F1000Res, 2019. **8**.
9. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2009. **30**(20): p. 2493-537.
10. Wijeratne, D.T., et al., *Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2018. **11**(2): p. e003973.
11. Rosenkranz, S., et al., *Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272**: p. 53-62.
12. Opitz, C., *Pulmonale Hypertonie: Was ist neu?* Deutsches Ärzteblatt, 2017. **114**(13).
13. Hoeper, M.M., et al., *A global view of pulmonary hypertension*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(4): p. 306-22.
14. Kovacs, G., et al., *Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272S**: p. 11-19.
15. Kovacs, G., et al., *Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik*. Dtsch Med Wochenschr 2016. **141**: p. 10-18.
16. Opitz, C., et al., *[ESC guidelines 2015 pulmonary hypertension: diagnosis and treatment]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(24): p. 1764-1769.
17. Regitz-Zagrosek, V., et al., *2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy*. Eur Heart J, 2018. **39**(34): p. 3165-3241.
18. Hoeper, M.M., et al., *Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. International Journal of Cardiology, 2018. **272**: p. 37-45.

19. Goldberg, A.B., W. Mazur, and D.K. Kalra, *Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies*. Cardiovasc Diagn Ther, 2017. **7**(4): p. 405-417.
20. Thomas, C.A., et al., *Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium*. Pulm Ther, 2020. **6**(1): p. 9-22.
21. Weitzenblum, E., A. Chaouat, and R. Kessler, *Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Pneumonol Alergol Pol, 2013. **81**(4): p. 390-8.
22. Weatherald, J., L. Savale, and M. Humbert, *Medical Management of Pulmonary Hypertension with Unclear and/or Multifactorial Mechanisms (Group 5): Is There a Role for Pulmonary Arterial Hypertension Medications?* Curr Hypertens Rep, 2017. **19**(11): p. 86.
23. Valerio, C.J., et al., *Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(4): p. 1074-84.
24. Coghlan, J.G., et al., *Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis*. Eur Respir J, 2018. **51**(4).
25. Olsson, K.M., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(50): p. 856-62.
26. Simonneau, G., et al., *The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir Rev, 2017. **26**(143).
27. Wilkens, H., et al., *[Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**: p. 62-69.
28. Lang, I.M., et al., *Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding*. Eur Respir J, 2013. **41**(2): p. 462-8.
29. Lang, I.M. and M. Madani, *Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Circulation, 2014. **130**(6): p. 508-18.
30. Delcroix, M., et al., *Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2013. **41**(1): p. 224-32.
31. Stam, K., et al., *Exercise facilitates early recognition of cardiac and vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in swine*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018. **314**(3): p. H627-H642.
32. Newnham, M., et al., *The ADAMTS13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2019. **53**(3).
33. Taboada, D., et al., *Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease*. Eur Respir J, 2014. **44**(6): p. 1635-45.
34. Coghlan, J.G., *Balloon pulmonary angioplasty: does it have a role in CTED?* Pulm Circ, 2018. **8**(1): p. 1-4.
35. Capone, C., et al., *Radiological differences between chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)*. Eur Radiol, 2021.
36. Wiedenroth, C.B., et al., *Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease*. Pulm Circ, 2018. **8**(1): p. 1-6.
37. Wilkens, H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272**: p. 69-78.
38. Poli, D., et al., *Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism*. J Thromb Thrombolysis, 2010. **30**(3): p. 294-299.
39. Dentali, F., et al., *Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism*. Thromb Res, 2009. **124**(3): p. 256-258.

40. Held, M., et al., *A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study.* BMC Pulm Med, 2014. **14**: p. 141.
41. Kramm, T., et al., *Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany.* Clin Res Cardiol, 2018. **107**(7): p. 548-553.
42. Pengo, V., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism.* N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2257-2264.
43. Pepke-Zaba, J., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry.* Circulation, 2011. **124**(18): p. 1973-81.
44. Barco, S., et al., *Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry.* J Thromb Haemost, 2020. **18**(1): p. 151-161.
45. Opitz, I. and S. Ulrich, *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Swiss Med Wkly, 2018. **148**: p. w14702.
46. Held, M., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis.* Dtsch Med Wochenschr 2014. **139**(33): p. 1647–1652.
47. Kim, N.H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Eur Respir J, 2019. **53**(1).
48. Kharat, A., et al., *Modern diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Thromb Res, 2018. **163**: p. 260-265.
49. Ruggiero, A. and N.J. Screatton, *Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art.* Clin Radiol, 2017. **72**(5): p. 375-388.
50. Bonderman, D., et al., *Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Eur Respir J, 2009. **33**(2): p. 325-31.
51. Guerin, L., et al., *Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism.* Thromb Haemost, 2014. **112**(3): p. 598-605.
52. Klok, F.A., et al., *Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism.* J Thromb Haemost, 2016. **14**(1): p. 121-8.
53. Martinez, C., et al., *Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following venous thromboembolism, a population-based cohort study in England.* Pulm Circ, 2018. **8**(3): p. 1-10.
54. Hoeper, M.M., *Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Eur Respir Rev, 2015. **24**(136): p. 272-82.
55. Williams, T.J. and D. McGiffin, *'Surgery first' if cure is your aim in CTEPH.* Respirology, 2020.
56. van der Plas, M.N., et al., *Pulmonary endarterectomy improves dyspnea by the relief of dead space ventilation.* Ann Thorac Surg, 2010. **89**(2): p. 347-352.
57. Galie, N., et al., *An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension.* Eur Respir J, 2019. **53**(1).
58. Konstantinides, S.V., *Chronic thromboembolic disease following pulmonary embolism: more work ahead.* Eur Respir J, 2020. **55**(4).
59. Gopalan, D., M. Delcroix, and M. Held, *Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Eur Respir Rev, 2017. **26**(143).
60. Jamieson, S.W., et al., *Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases.* Ann Thorac Surg, 2003. **76**(5): p. 1457-62; discussion 1462-4.

61. Skoro-Sajer, N., et al., *Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy*. Thorax, 2014. **69**(2): p. 116-22.
62. Grunig, E., et al., *Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011*. Int J Cardiol, 2011. **154 Suppl 1**: p. 3-12.
63. Held, M., M. Linke, and B. Jany, [*Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension*]. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(30): p. 1511-7.
64. Wilkens, H., et al., [*Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--a position paper*]. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139 Suppl 4**: p. S155-65.
65. Held, M. *Echokardiografie bei pulmonaler Hypertonie*. Available from: <https://www.cme-kurs.de/kurse/echokardiografie-bei-pulmonaler-hypertonie/>.
66. Huber, G. and F. Glaser, *Guidelines Rechtsherz*. J Kardiol, 2014. **21** (1–2): p. 38–48.
67. D'Alto, M., et al., *Strengths and weaknesses of echocardiography for the diagnosis of pulmonary hypertension*. Int J Cardiol, 2018. **263**: p. 177-183.
68. Pfeuffer-Jovic, E., et al., *Impact of the new definition of pulmonary hypertension according to world symposium of pulmonary hypertension 2018 on diagnosis of post-capillary pulmonary hypertension*. Int J Cardiol, 2021.
69. Dumitrescu, D. and S. Rosenkranz, [*The role of cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension*]. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133 Suppl 6**: p. 176-9.
70. Held, M., et al., *Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography*. Respiration, 2014. **87**(5): p. 379-87.
71. Dumitrescu, D. and S. Rosenkranz, *Atlas Spiroergometrie und pulmonale Hypertonie*. 2011, Freiburg: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH.
72. American Thoracic Society and American College of Chest Physicians, *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(2): p. 211-77.
73. Wonisch, M., et al., *Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie*. J Kardiol, 2003. **10**(9): p. 383-390.
74. Scheidl, S.J., et al., *Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients*. Eur Respir J, 2012. **39**(1): p. 119-24.
75. Akizuki, M., et al., *Non-invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension*. Respirology, 2019.
76. McCabe, C., et al., *Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism*. Thromb Res, 2013. **132**(6): p. 659-65.
77. Held, M., et al., *Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease*. Respiration, 2016. **91**(6): p. 503-9.
78. Mayer, E., et al., *Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **141**(3): p. 702-10.
79. Konstantinides, S.V., et al., *2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2014. **35**(43): p. 3033-69, 3069a-3069k.
80. Rudski, L.G., 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*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.

81. Meyer, F.J., et al., [*Exercise testing in respiratory medicine*]. *Pneumologie*, 2013. **67**(1): p. 16-34.
82. Tosun, H., et al., *The Incidence and Related Risk Factors of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism*. *Turk Thorac J*, 2016. **17**(2): p. 53-58.
83. Coquoz, N., et al., *Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism*. *Eur Respir J*, 2018. **51**(4).
84. *Body-Mass-Index (im Durchschnitt und Verteilung der Bevölkerung auf Body-Mass-Index-Gruppen (in Prozent))*. 2019 03.09.2019]; Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/2/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_30/D.002/3246.
85. McIntyre, K.M. and A.A. Sasahara, *The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease*. *Am J Cardiol*, 1971. **28**(3): p. 288-94.
86. Vonbank, K., *Die Rolle der Spiroergometrie in der differentialdiagnostischen Abklärung der Dyspnoe: Praxisbeispiele mit Erklärung*. *J Pneumolog*, 2018. **6**(1): p. 6-9.
87. Yang, S., et al., *Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism*. *J Thorac Dis*, 2015. **7**(11): p. 1927-38.
88. Moser, K.M., W.R. Auger, and P.F. Fedullo, *Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension*. *Circulation*, 1990. **81**(6): p. 1735-43.
89. van Kan, C., et al., *Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. **152**(3): p. 763-71.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz für Sauerstoff bei Maximalbelastung
AcDO ₂	Alveolo-kapilläre Partialdruckdifferenz für Sauerstoff bei Maximalbelastung
BMI	Body Mass Index
C(a-v)O ₂	Differenz der arteriellen und venösen Sauerstoffkonzentration
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTED	Chronisch thromboembolische Erkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EqCO ₂ (AT)	Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid an der anaeroben Schwelle
EqO ₂ (AT)	Atemäquivalent für Sauerstoff an der anaeroben Schwelle
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
LVEI	Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
mPAP	Pulmonal-arterieller Mitteldruck
O ₂	Sauerstoff
P(a-ET)CO ₂	Arterielle-endtidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid bei Maximalbelastung
P(c-ET)CO ₂	Kapilläre-endtidale Partialdruckdifferenz für Kohlenstoffdioxid bei Maximalbelastung
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck, <i>engl.</i> pulmonary arterial wedge pressure
PET CO ₂	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
PET CO ₂ (AT)	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck an der anaeroben Schwelle
PH	Pulmonale Hypertonie
PHNLE-Studie	„Pulmonale Hypertonie nach Lungenembolie“-Studie
PRV	Pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit
RHK	Rechtsherzkatheter
RIMP	Rechtsventrikulärer myokardialer Leistungsindex, <i>engl.</i> right ventricular index of myocardial performance
RVD1	Basaler rechtsventrikulärer Durchmesser
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, <i>engl.</i> right ventricular outflow tract
sPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
TAPSE	<i>Engl.</i> tricuspid anular plane systolic excursion
TRV	Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit
V/Q-Szintigraphie	Lungenventilations-/Perfusionsszintigraphie
VE/VCO ₂ -Slope	Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen zu Kohlenstoffdioxidabgabe
VO ₂ peak	Maximale Sauerstoffaufnahme
ZVD	Zentraler Venendruck

II Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf PH	7
<i>Abbildung 2:</i> Therapeutischer Algorithmus bei CTEPH	18
<i>Abbildung 3:</i> Studiendesign der PHNLE-Studie als Flowchart	32
<i>Abbildung 4:</i> Todesursachen im Studienkollektiv im 2-Jahreszeitraum	40
<i>Abbildung 5:</i> Diagnosegruppen, die sich im Verlauf der Studie ergaben	45
<i>Abbildung 6:</i> WHO-Klassen-Verteilung der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 27) und Non-PH-Gruppe (n = 9) zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	47
<i>Abbildung 7:</i> Vergleich der echokardiographischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	49
<i>Abbildung 8:</i> Graphische Darstellung der Häufigkeiten pathologischer echokardiographischer Parameter in der CTEPH- (n = 17), CTED- (n = 27) und Non-PH-Gruppe (n = 9) zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	51
<i>Abbildung 9:</i> Vergleich der spiroergometrischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	54
<i>Abbildung 10:</i> Graphische Darstellung der Häufigkeiten pathologischer spiroergometrischer Parameter in der CTEPH- (n = 13), CTED- (n = 26) und Non-PH-Gruppe (n = 8) zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	57
<i>Abbildung 11:</i> Vergleich der Rechtsherzkatheter-Werte in Ruhe der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	60

III Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> PH-Klassifikation gemäß der Weltkonferenz Nizza (2018)	2
<i>Tabelle 2:</i> Hämodynamische Definition der PH.....	4
<i>Tabelle 3:</i> Beschreibung der WHO-Funktionsklassen I – IV.....	5
<i>Tabelle 4:</i> Zugelassene Medikamente zur Therapie der PAH.....	9
<i>Tabelle 5:</i> Echokardiographische Hinweise auf eine PH.....	21
<i>Tabelle 6:</i> Prognostisch ungünstige echokardiographische Parameter	24
<i>Tabelle 7:</i> Vorgeschlagene spiroergometrische Cutoff-Werte zur Unterscheidung von CTEPH-Patienten und Patienten ohne PH	25
<i>Tabelle 8:</i> Erhobene Parameter der Echokardiographie mit Cutoff-Werten für Hinweise auf eine PH.....	34
<i>Tabelle 9:</i> Untersuchte spiroergometrische Parameter	35
<i>Tabelle 10:</i> Anthropometrische Daten bei Studieneinschluss und 2-Jahres- Mortalität des Gesamtkollektivs	39
<i>Tabelle 11:</i> Echokardiographische und spiroergometrische Daten des Studienkollektivs bei Studieneinschluss.....	41
<i>Tabelle 12:</i> Häufigkeiten der Patienten mit pathologischen echokardiographischen bzw. spiroergometrischen Parametern bei Studieneinschluss	42
<i>Tabelle 13:</i> Häufigkeiten der gestellten PH-Diagnosen über den Studienverlauf.....	43
<i>Tabelle 14:</i> Anthropometrie der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe bei Studieneinschluss	46
<i>Tabelle 15:</i> WHO-Funktionsklasse der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	46
<i>Tabelle 16:</i> Vergleich der echokardiographischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	48
<i>Tabelle 17:</i> P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Echokardiographie-Werte	48
<i>Tabelle 18:</i> Vergleich der Häufigkeiten pathologischer echokardiographischer Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung.....	50
<i>Tabelle 19:</i> P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Häufigkeiten der pathologischen echokardiographischen Parameter	50
<i>Tabelle 20:</i> Vergleich der spiroergometrischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	52

<i>Tabelle 21:</i> Vergleich der Häufigkeiten pathologischer spiroergometrischer Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	56
<i>Tabelle 22:</i> Rechtsherzkatheter-Daten in Ruhe der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung	58
<i>Tabelle 23:</i> P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Rechtsherzkatheter-Werte in Ruhe.....	59
<i>Tabelle 24:</i> Vergleich der Rechtsherzkatheter-Daten der CTED-Gruppe unter Belastung mit den Ruhewerten, Zeitpunkt der Diagnosestellung der CTED	62
<i>Tabelle 25:</i> Anthropometrie der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe bei Studieneinschluss, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition.....	62
<i>Tabelle 26:</i> WHO-Funktionsklasse der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	63
<i>Tabelle 27:</i> Vergleich der echokardiographischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	63
<i>Tabelle 28:</i> P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Echokardiographie-Werte zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	63
<i>Tabelle 29:</i> Vergleich der spiroergometrischen Parameter der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	64
<i>Tabelle 30:</i> P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Spiroergometrie-Werte zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	64
<i>Tabelle 31:</i> Rechtsherzkatheter-Daten in Ruhe der CTEPH-, CTED- und Non-PH-Gruppe zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	65
<i>Tabelle 32:</i> P-Werte der Post-hoc-Analyse der signifikant unterschiedlichen Rechtsherzkatheter-Werte in Ruhe, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	65
<i>Tabelle 33:</i> Vergleich der Rechtsherzkatheter-Daten der CTED-Gruppe unter Belastung mit den Ruhewerten, Zeitpunkt der Diagnosestellung der CTED, Gruppeneinteilung gemäß zukünftiger PH-Definition	66

IV Fragebogen und ergänzende Tabellen zur Studie

Fragebogen

PHNLE-Studie (Pulmonale Hypertonie nach Lungenembolie)

Studienzentrum Missioklinik
Innere Medizin
Chefarzt Priv.-Doz. Dr. M. Held
Salvatorstraße 7
97076 Würzburg

Patientendaten	Datum der Befragung _____
Name, Vorname	<input type="radio"/> V1 (3 Monate)
Geburtsdatum	<input type="radio"/> V2 (6 Monate)
Einschlussdatum	<input type="radio"/> V3 (12 Monate)
Identifikationsnummer	<input type="radio"/> V4 (24 Monate)

Fragebogen zur Erfassung der Symptome

1. Besteht Luftnot unter Ruhebedingungen? Ja Nein
2. Besteht Luftnot unter Belastungsbedingungen? Ja Nein
3. Besteht ein Druckgefühl im Brustkorb? Ja Nein
4. Besteht ein Schwindel? Ja Nein

Wenn ja

- „Schwarzwerden vor den Augen“?
- Drehschwindel?
- Schwankschwindel?

5. Hatten Sie seit der letzten Befragung einen Zustand der Bewusstlosigkeit? Ja Nein

Einbestellung nötig? (mindestens eine Frage mit „Ja“ beantwortet)

- Ja Nein

Termin am: _____

Abgelehnt? Gründe: _____

Ergänzende Fragen:

6. War dies Ihre erste Lungenembolie? Ja Nein
Falls nein, wann früher? _____
7. Nehmen Sie noch Ihre Medikation zur Blutverdünnung? Ja Nein
Welches Präparat nehmen Sie ein? _____
Falls nein, wann wurde sie abgesetzt? _____
Wurde sie abgesetzt und wieder angesetzt? Falls ja, wann? _____ Ja Nein
8. Kam es in der Zwischenzeit zum erneuten Auftreten einer Lungenembolie? Ja Nein
Falls ja, wann? _____
Kam es in der Zwischenzeit zum erneuten Auftreten einer Thrombose? Ja Nein
Falls ja, wann? _____
9. Kam es nach der Lungenembolie zum Auftreten einer unerwünschten Blutung? Ja Nein
Falls ja, welche Art von Blutung lag vor:
 - Blutung im Magen-Darm-Trakt?
 - Blutung im Gehirn?
 - Sonstiges?
10. Wurden Sie wegen einer solchen Blutung stationär im Krankenhaus aufgenommen? Ja Nein
Haben Sie aufgrund einer Blutung eine Bluttransfusion erhalten? Ja Nein

Fragebogenergebnisse

	V1: 3 Monate n (%)	V2: 6 Monate n (%)	V3: 12 Monate n (%)	V4: 24 Monate n (%)
Telefonvisiten	370	335	310	281
positiv	182 (49,2 %)	127 (37,9 %)	148 (47,7 %)	131 (46,6 %)
Ruhedyspnoe	15 (8,2 %)*	9 (7,1 %)*	10 (6,8 %)*	10 (7,6 %)*
Belastungsdyspnoe	160 (87,9 %)*	117 (92,1 %)*	136 (91,9 %)*	117 (89,3 %)*
Thorakales Druckgefühl	61 (33,5 %)*	43 (33,9 %)*	47 (31,8 %)*	35 (26,7 %)*
Schwindel	46 (25,3 %)*	30 (23,6 %)*	39 (26,4 %)*	39 (29,8 %)*
Synkope	7 (3,8 %)*	5 (3,9 %)*	7 (4,7 %)*	8 (6,1 %)*

*in Prozent der positiven Telefonvisiten

WHO-Funktionsklasse

	V1: 3 Monate n (%)	V2: 6 Monate n (%)	V3: 12 Monate n (%)	V4: 24 Monate n (%)
Anzahl der befragten Patienten	370 (100 %)	335 (100 %)	310 (100 %)	281 (100 %)
WHO FC I	199 (53,8 %)	215 (64,2 %)	166 (53,5 %)	157 (55,9 %)
WHO FC II	119 (32,2 %)	89 (26,6 %)	113 (36,5 %)	93 (33,1 %)
WHO FC III	37 (10,0 %)	22 (6,6 %)	21 (6,8 %)	21 (7,7 %)
WHO FC IV	15 (4,1 %)	9 (2,7 %)	10 (3,2 %)	10 (3,5 %)

Echokardiographiedaten

	V1: 3 Monate n (%)	V2: 6 Monate n (%)	V3: 12 Monate n (%)	V4: 24 Monate n (%)
durchgeführt	162	69	117	101
Positiv (im Hinblick auf PH)	43 (26,5 %)	10 (14,5 %)	22 (18,8 %)	15 (14,9 %)
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>
sPAP [mmHg]	30,0 (19,2)	29,0 (11,5)	26,2 (11,5)	24,5 (7,9)
TAPSE [cm]	2,4 (0,6)	2,5 (0,6)	2,5 (0,6)	2,4 (0,5)
RA [cm ²]	14,5 (5,9)	13,8 (4,9)	13,9 (5,5)	13,9 (3,8)
RVD1 [cm]	3,4 (0,9)	3,5 (0,9)	3,2 (1,0)	3,0 (1,0)
RIMP	0,3 (0,2)	0,4 (0,3)	0,3 (0,3)	0,3 (0,2)
LVEI	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)

Spiroergometriedaten

	V1: 3 Monate n (%)	V2: 6 Monate n (%)	V3: 12 Monate n (%)	V4: 24 Monate n (%)
durchgeführt	138	56	99	87
positiv	34 (24,6 %)	14 (25,0 %)	26 (26,3 %)	26 (29,9 %)
	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Median (IQR)</i>
VO ₂ peak [% pred.]	85,0 (29,3)	91,0 (27,0)	86,0 (25,0)	86,0 (26,0)
VO ₂ peak [ml/min/kg]	15,6 (6,9)	16,4 (6,5)	15,7 (6,5)	16,6 (6,1)
WR [W]	85,0 (47,0)	93,5 (41,3)	92,5 (50,0)	92,0 (44,3)
VE/VCO ₂ -Slope	32,0 (10,0)	31,0 (9,0)	31,0 (7,8)	33,0 (8,3)
EqO ₂ (AT)	28,0 (6,0)	28,0 (5,0)	27,0 (6,8)	28,0 (7,0)
EqCO ₂ (AT)	32,0 (8,4)	32,0 (7,0)	32,0 (7,5)	33,5 (7,0)
PET CO ₂ (Ruhe) [mmHg]	30,8 (5,7)	31,0 (5,9)	30,6 (7,1)	29,2 (6,0)
PET CO ₂ (Ref.) [mmHg]	32,6 (6,0)	33,3 (5,0)	32,2 (6,8)	31,4 (5,7)
PET CO ₂ (AT) [mmHg]	34,3 (6,6)	34,8 (5,4)	34,0 (6,8)	33,2 (5,6)
PET CO ₂ (Max.) [mmHg]	31,3 (7,8)	31,6 (6,5)	31,9 (6,9)	31,2 (5,8)
AaDO ₂ [mmHg]	21,8 (17,0)	21,0 (17,7)	19,6 (14,3)	20,0 (15,0)
P(a-ET)CO ₂ [mmHg]	3,7 (5,0)	4,2 (4,0)	4,2 (4,1)	5,3 (4,6)
O ₂ -Puls [% pred.]	96,0 (30,0)	103,5 (36,3)	94,0 (33,3)	105,0 (41,0)
BR [%]	36,0 (22,0)	31,5 (20,8)	37,0 (25,0)	34,5 (23,0)

Gründe für die nicht wahrgenommene ambulante Diagnostik

	V1	V2	V3	V4
Ablehnung des Patienten	16	34	22	18
Stark reduzierter AZ, aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich zu kommen	3	0	1	1
Terminabbruch	1	0	1	0
Vor kurzem erst abgeklärt	0	18	4	3
Keine therapeutische Konsequenz	0	2	1	2
Vorher verstorben	0	1	0	1
Im CT kein thromboembolischer Residuennachweis	0	1	0	0
Andere Erkrankung, die Symptome erklärt	0	1	1	5

Gründe, warum keine Spiroergometrie durchgeführt wurde

	V1	V2	V3	V4
Ablehnung des Patienten	1	4	3	5
Durchführung nicht möglich aufgrund von Komorbiditäten/Symptomen	10	7	13	7
Echokardiographie schon positiv	11	2	3	0
Unauffällige Spiroergometrie beim Niedergelassenen	1	0	0	0
Nicht verwertbar, vorzeitiger Abbruch	0	1	0	1
V.a. kardiovaskuläre Genese	1	0	0	0
Dyspnoe durch Herzinsuffizienz erklärt	0	0	0	1

Gründe, warum keine stationäre Diagnostik erfolgt ist

	V1	V2	V3	V4
Echokardiographie und/oder Spiroergometrie positiv	62	21	39	31
Stationäre Diagnostik erfolgt bei *	46	10	17	11
<i>Gründe, warum keine stationäre Diagnostik erfolgt ist</i>				
Medizinisch nicht indiziert	5	6	12	11
Ablehnung des Patienten	10	5	10	8
Vorher verstorben	1	0	0	0
*Anmerkung: 10 Patienten erhielten 2x eine stationäre Diagnostik, sodass insgesamt 74 Patienten invasiv untersucht wurden				

V Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei allen bedanken, die mich auf unterschiedlichste Art und Weise bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Insbesondere gilt mein Dank meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held für die Zeit und Energie, die er in dieses Nachsorgeprojekt gesteckt hat, die Ideen zur Auswertung sowie seine Anregungen, konstruktive Kritik und Unterstützung. Vielen Dank, dass ich dieses tolle Lungenembolie-Nachsorgeprogramm mitbetreuen durfte. Ich freue mich auf eine weitere produktive Zusammenarbeit.

Zudem geht mein Dank an Prof. Dr. med. Thorsten Bley für die zügige Durchführung der Plagiatsprüfung.

Außerdem danke ich dem gesamten Team der PH-Ambulanz, ohne welches dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre. Hier gilt mein Dank auch allen Studienpatienten für ihre Teilnahme und mitgebrachte Zeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Gudrun Hübner bedanken, die jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen und immerzu motivierende Worte für mich hatte.

Zudem danke ich meinen Brüdern und meinem Freund dafür, dass sie für die kleinen Word-Probleme immer einen Lösungsvorschlag parat hatten. Danke auch an meine Korrekturleser Miri, Tante Sieglinde und Kai, die bereit waren, diese ohne medizinische Vorkenntnisse sicherlich nicht leichte Kost zu lesen.

Zu guter Letzt gilt ein besonderer Dank meiner Familie und meinem Freund. Vielen Dank für euer Vertrauen, eure Geduld und eure bedingungslose Unterstützung in allen erdenklichen Situationen.

VII Publikationen

Pfeuffer-Jovic E, Weiner S, Wilkens H, **Schmitt D**, Frantz S, Held M. *Impact of the new definition of pulmonary hypertension according to world symposium of pulmonary hypertension 2018 on diagnosis of post-capillary pulmonary hypertension*. Int J Cardiol, 2021. Doi: 10.1016/j.ijcard.2021.04.006