

**Aus der Medizinischen Klinik des Missionsärztlichen Instituts Würzburg,
Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin.**

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

**Symptomorientiertes Telefonmonitoring zur Frühdiagnose
von chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie
(CTEPH) nach Lungenembolie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Alexander Hesse

aus Herne

Würzburg, Mai 2020

Referent: Prof. Dr. med. Berthold Jany

Koreferent: Prof. Dr. med. Ralph Kickuth

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.08.2020

Der Promovend ist Arzt

Teile der Arbeit wurden bereits an anderer Stelle veröffentlicht:

Matthias Held, Alexander Hesse, Franziska Gött, Regina Holl, Gudrun Hübner, Philipp Kolb, Heinz Jakob Langen, Tobias Romen, Franziska Walter, Hans Joachim Schäfers, Heinrike Wilkens and Berthold Jany. **A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study.** BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:141.

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde nur die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige beider Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1 Definition der Lungenarterienembolie und Anatomie der Lunge	1
1.1.1 Inzidenz	2
1.1.2 Symptomatik	3
1.1.3 Diagnostik	4
1.1.4 Therapie.....	12
1.1.5 Langzeitkomplikationen.....	14
1.1.6 Frühsterblichkeit.....	14
1.1.7 Langzeitsterblichkeit	15
1.2 Definition der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH).....	16
1.2.1 Definition der pulmonalen Hypertonie	17
1.2.2 Nizza-Klassifikation.....	17
1.2.3 Inzidenz der CTEPH nach Lungenarterienembolien	17
1.2.4 Symptomatik	18
1.2.5 Pathogenese.....	19
1.2.6 Diagnostik der CTEPH.....	19
1.2.7 Prognose.....	26
1.2.8 Therapie.....	27
2. Fragestellung	29
3. Patientenrekrutierung und Methoden	30
4. Ergebnisse	34
4.1 Anthropometrische Daten der Lungenarterienemboliepatienten.....	34
4.2 Komorbiditäten der Patienten.....	35
4.3 Ergebnisse der Echokardiografie bei Einschluss in die Studie.....	36
4.4 Ergebnisse der Spiroergometrie bei Einschluss in die Studie	37
4.5 Ergebnisse der Telefonbefragungen	38
4.6 Ergebnisse der Echokardiografie bei V1	40
4.7 Ergebnisse der Spiroergometrie bei V1	41
4.8 Ergebnisse der Echokardiografie bei V2	42
4.9 Ergebnisse der Spiroergometrie bei V2.....	43

4.10	Ergebnisse der Echokardiografie bei V3	44
4.11	Ergebnisse der Spiroergometrie bei V3	45
4.12	Patienten mit gesicherter CTEPH.....	46
4.12.1	Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung	47
4.12.2	Ergebnisse der CTEPH-Patienten in Einzeldarstellung	48
4.13	Therapien der CTEPH-Patienten	49
5.	Diskussion	51
6.	Zusammenfassung	61
7.	Anhang	63
8.	Literaturverzeichnis	64
9.	Webverzeichnis	72
10.	Abkürzungsverzeichnis.....	73

1. Einleitung

Die Nachsorge von Patienten mit einem Zustand nach einer akuten Lungenarterienembolie (LAE) stellt in Deutschland aktuell noch eine große Lücke dar. Die Entwicklung einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) wird oftmals unterschätzt (Ali *et al.*, 2012). Da die CTEPH jedoch unabhängig von Alter, Geschlecht und aktueller Symptomatik des Patienten ein Krankheitsbild mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität darstellt, soll die Möglichkeit einer frühen Detektion mittels eines symptomorientierten Monitorings in dieser Arbeit aufgezeigt werden. LAE als Voraussetzung für die Entwicklung einer CTEPH stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar. Die zunächst schnelle Einleitung einer geeigneten Diagnostik und Primärversorgung der LAE ist ein entscheidender Faktor in der Versorgung des Patienten. Die klinische Mortalität der LAE, welche bei unbehandelten Patienten annähernd 30 % beträgt, kann durch eine rasche Therapie auf bis zu 8 % gesenkt werden (Carson *et al.*, 1992).

1.1 Definition der Lungenarterienembolie und Anatomie der Lunge

Die Lungen finden sich als paarige Organe im Thorax in unmittelbarer Nachbarschaft zum Herzen. Durch die stark ausgeprägte Blutversorgung durch Vasa publica zur Bewerkstelligung des Gasaustausches einerseits und Vasa privata zur Versorgung des Organs andererseits gehört die Lunge zu einem der am besten mit Blut versorgten Organe. Von einer LAE wird gesprochen, wenn eines oder mehrere pulmonalarterielle Gefäße durch einen Embolus teilweise oder vollständig verschlossen werden. Unter einem Embolus versteht man ein über den Blutkreislauf angeschwemmtes Blutgerinnsel, welches in den meisten Fällen seine Entstehung in den tiefen Beinvenen hat und dort im Rahmen einer tiefen Beinvenenthrombose entsteht. Verschiedene Faktoren können die Entstehung einer LAE erhöhen. Neben dem Alter des Patienten stehen weitere Aspekte wie eine bereits stattgefundenene LAE, neurologische Erkrankungen, Immobilität, Thrombophilie, akutes Herz- und Lungenversagen, inhalatives Zigarettenrauchen sowie eine medikamentös-hormonelle Therapie im

Vordergrund (Torbicki *et al.*, 2008; Golomb *et al.*, 2014). Das Vorkommen von mindestens zwei Risikofaktoren potenziert die Wahrscheinlichkeit, an einer LAE zu erkranken erheblich (Fesenko *et al.*, 2013). Des Weiteren sind chirurgische Eingriffe ohne Thromboembolieprophylaxe mit einer Erhöhung des Thrombose- und LAE-Risikos verbunden und können dieses auf bis zu 50 % anheben (Gudipati *et al.*, 2014).

Dass eine LAE oftmals erst ab einem Obstruktionsgrad der Lungenstrombahn von 30 % - 50 % klinisch auffällig wird, lässt sich durch das Vorhandensein der vielen Kollateralen im Lungenkreislauf erklären, da die Verlegung eines Gefäßes häufig durch andere, nicht obstruierte Gefäße kompensiert werden kann. Tiefe Thrombosen der Beinvenen und eine darauf folgende LAE werden dadurch des Öfteren erst durch einen rasanten klinischen Verlauf detektiert (Stein *et al.*, 1995).

1.1.1 Inzidenz

Die LAE ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach vaskulären Ischämien und Schlaganfällen (Stein *et al.*, 1994). Die Inzidenz liegt bei 0,6 - 1,45 / 1000 Personen / Jahr bzw. bei bis zu 60 / 100.000 Fällen (Mabrouk *et al.*, 2014). Auffällig ist außerdem die exponentielle Zunahme der Inzidenz einer LAE mit steigendem Alter des Patienten (Nordstrom *et al.*, 1998). Ungefähr 65 % der Patienten sind bei Diagnose 60 Jahre und älter. Das mittlere Alter liegt bei 62 Jahren. Bei Menschen, welche das 80. Lebensjahr überschritten haben, liegt zudem ein achtfach erhöhtes Risiko im Vergleich zu denjenigen unter 50 Jahren vor (Torbicki *et al.*, 2008; Nordstrom *et al.*, 1998). Stein *et al.* untersuchten die Inzidenz der LAE bezogen auf Alter, Geschlecht und Rasse der Patienten. Es zeigte sich, dass mit einem Patientenalter von mehr als 50 Jahren eine höhere Inzidenz einer LAE auftrat. Dabei überwog das weibliche Geschlecht. Bei Patienten jünger als 50 Jahre zeigten sich keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Auch die Therapie mit Ovulationshemmern bei Frauen erhöhte nicht die Inzidenz einer LAE. Der Vergleich der Inzidenzen in Bezug auf die Hautfarbe der Patienten zeigte nur geringe Unterschiede zwischen afroamerikanischer und weißer Bevölkerung (Stein *et al.*, 1999).

1.1.2 Symptomatik

Typische Symptome bei den von einer LAE betroffenen Patienten sind Dyspnoe (80 %), Tachypnoe (70 %) und pleuritische (stechende), teils auch einseitig ausgebildete Thoraxschmerzen, bevorzugt bei Inspiration (52 %). Des Weiteren können eine Tachykardie (26 %) sowie Husten (20 %) und Hämoptysen (11 %) auftreten, Letztere als einen möglichen Hinweis auf einen pulmonalen Infarkt. Fieber (7 %), Zyanose (11 %) und Jugularvenenstauungen als ein Zeichen einer akuten Rechtsherzbelastung können das klinische Bild komplettieren. Synkopen finden sich bei 19 % der Patienten mit bestätigter LAE. Im schlimmsten Fall präsentieren sich die Patienten mit einem akut dekompensierten Cor pulmonale. Bei bis zu 30 % der Fälle entsteht eine LAE ohne einen prädisponierenden Faktor, was die primäre Diagnostik erschweren kann (Torbicki *et al.*, 2008).

Mithilfe von standardisierten *Scores*, dem Genfer-Score einerseits, sowie dem Wells-Score andererseits (siehe hierzu **Tabelle 1** und **Tabelle 2** auf Seite 4), lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer LAE abschätzen. Risikofaktoren, Symptome und klinische Zeichen werden darin eingeschätzt und mit Punkten bewertet, sodass ein Gesamtrisiko für den Patienten ermittelt werden kann, welches sich in gering, mittelhoch und hoch unterteilt. In diese *Scores* gehen Komorbiditäten ebenso mit ein wie das Alter des Patienten, stattgefundene Voroperationen und klinische Zeichen wie die aktuelle Herzfrequenz (Torbicki *et al.*, 2008).

Tabelle 1: Genfer-Score	
Faktor	Punkte
Alter > 65 Jahre	1
stattgefundene LAE oder Beinvenenthrombose	3
chirurgischer Eingriff im letzten Monat	2
malignes Geschehen	2
Symptome	
einseitiger Beinschmerz	3
Hämoptysen	2
Klinische Zeichen	
Puls zwischen 75-94 / min	3
Puls > 95 / min	5
Wadendruckschmerz und Ödeme	4
Wahrscheinlichkeit	
gering	0-3
mittelhoch	4-10
hoch	> 11

Tabelle 2: Wells-Score	
Faktor	Punkte
stattgefundene LAE oder Beinvenenthrombose	1,5
kürzlich chirurgischer Eingriff oder Immobilisation	1,5
malignes Geschehen	1
Symptome	
Hämoptysen	1
Klinische Zeichen	
Puls > 100 / min	1,5
Zeichen einer Thrombose	3
Einschätzung	
andere Diagnose weniger wahrscheinlich	3
Wahrscheinlichkeit	
gering	0-1
mittelhoch	2-6
hoch	> 7

1.1.3 Diagnostik

Mit Anwendung der oben beschriebenen *Scores* lässt sich das Risiko und die Wahrscheinlichkeit, an einer LAE erkrankt zu sein für den Patienten in gering, mittelgradig und hoch unterteilen. Alleine die Betrachtung des klinischen Zustandes des Patienten reicht jedoch nicht aus, um eine Diagnose sicher stellen zu können. Vielmehr ist es das Ziel, die klinische Vortestwahrscheinlichkeit zu erhöhen. Diagnostische Tests sind im Anschluss durchzuführen. Im Folgenden werden mehrere diagnostische Tests vorgestellt.

Der Test auf **D-Dimere** zielt auf die Messung von abgebautem Fibrin im Blut ab. Erhöhte Spiegel weisen auf eine Aktivierung der Fibrinolyse hin und können somit indirekte Hinweise für das Vorliegen von Thromboembolien bzw. Thrombosen geben. Sollte der Test auf D-Dimere negativ ausfallen, so ist eine LAE primär ausgeschlossen. Ein positiver Titer kann jedoch eine Thrombose oder eine Embolie nicht sicher

bestätigen, weil der positive prädiktive Wert für diesen Test sehr gering ist (Torbicki *et al.*, 2008). Erhöhte Titer der D-Dimere können auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, so zum Beispiel bei Entzündungen und Infektionen, Krebserkrankungen, Aortendissektionen oder auch bei Frakturen. Der Test ist diagnostisch nicht reliabel genug, um ihn als alleiniges Wertungskriterium anzuwenden. Positive D-Dimer-Spiegel, vor allem ein Monat nach dem Absetzen der antikoagulativen Maßnahmen weisen auf ein stark erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten mit einer stattgefundenen LAE und Thrombosen hin. Bei klinischem Verdacht auf eine venöse Thrombose und dem Nachweis pathologischer D-Dimer-Spiegel kommt eine thorakale, kontrastmittelgestützte **Computertomografie (CT)** zum Einsatz, um die LAE zu bestätigen (Torbicki *et al.*, 2008). Bei klinisch sehr instabilen Patientin mit positiver Anamnese bezüglich des Auftretens von embolischen Geschehnissen sowie dem hochgradigem Verdacht auf eine akute LAE, beispielsweise aufgrund einer stark erhöhten Punktzahl in den oben beschriebenen *Scores* (siehe Seite 4), kann und sollte ohne größere Verzögerung der Ausschluss einer LAE erfolgen. Bei gesicherter LAE kann das Risiko der Frühmortalität über die Beobachtung der Vitalzeichen und die Anwendung des Schockindex, sowie über die Identifikation einer Rechtsherzbelastung abgeschätzt werden. Hierzu dient sowohl die transthorakale Echokardiografie als auch die Bestimmung bestimmter Biomarker. Die Quantifizierung des *Brain-Natriuretic-Peptid (BNP)*-Serumspiegels und seiner Vorstufe Nt-proBNP (N-terminales-proBNP) kann die Schwere einer hämodynamischen Belastung abschätzen. Ein weiterer Biomarker ist die Höhe des Troponins im Serum. Es bildet gemeinsam mit Aktin, Myosin und Tropomyosin die kontraktile Einheit des Muskels. Es wird immer dann in das Blut freigesetzt, wenn es zu einem Schaden des Muskels gekommen ist und somit die Enzyme aus dem Zellinneren in das Serum ausgeschüttet werden (Torbicki *et al.*, 2008).

Ein **Kompressionsultraschall der Beinvenen** kann zur Diagnostik einer tiefen Venenthrombose beitragen, da diese in 90 % der Fälle ursächlich für die Entstehung einer LAE ist. Ein positives Ergebnis eines Ultraschalls findet sich bei 20 % der untersuchten Patienten mit LAE. Es sollte somit als ein ergänzendes Mittel zur Diagnostik eingesetzt werden (Torbicki *et al.*, 2008).

Die Belastung des rechten Ventrikels sowie die Trikuspidalklappeninsuffizienz als Folge des erhöhten Druckes im rechten Ventrikel können eine pulmonale Gefäßobstruktion vermuten lassen, jedoch können diese Zeichen auch bei anderen kardialen oder respiratorischen Erkrankungen vorkommen, sodass die Sensitivität bei elektiv durchgeführten Echokardiografien lediglich bei 60 - 70 % liegt (Torbicki *et al.*, 2008; Bova *et al.*, 2003). Sie wird somit vorwiegend zur prognostischen Stratifizierung bei geringem Gesamtrisiko für eine Embolie oder bei hämodynamisch instabilen Patienten zur Darstellung von indirekten Zeichen des pulmonalen Hochdruckes und der rechtsventrikulären Überlastung eingesetzt. Sollte der Patient einen hochgradig instabilen Zustand entwickeln oder keine weiteren diagnostischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen, so kann die Diagnose der LAE alleine aufgrund der klinischen Konstellation mit akut aufgetretener Symptomatik und echokardiografisch erfasster Rechtsherzbelastung mit und ohne Nachweis von Thromben in Extremitätenvenen oder dem Herzen mittels der Echokardiografie gestellt werden (Torbicki *et al.*, 2008).

Einen Sonderfall stellt die Schwangerschaft dar, da erhöhte D-Dimere dort regelhaft vorkommen. Es wäre sodann beim Nachweis einer Rechtsherzbelastung, einem Thrombusnachweis in der Kompressionsultraschalluntersuchung und positiven D-Dimer-Spiegeln in der Schwangerschaft von einer LAE auszugehen, ohne dies mit einer ergänzenden Bildgebung wie z.B. CT oder **Ventilations-Perfusions-Szintigrafie** bestätigen zu müssen. Eine etwaige Strahlenbelastung und somit eine mögliche Belastung für das ungeborene Kind bliebe somit aus.

Das **Elektrokardiogramm (EKG)**, welches schnell und kostengünstig sowie auch in der Regel aufgrund der breiten Verfügbarkeit durchgeführt werden kann, gibt die Option, kardiale Ursachen des Thoraxschmerzes belegen zu können. Typische Zeichen im EKG bei einer akuten LAE sind die Abflachungen der T-Welle in den Ableitungen V1 - V4, ein S1 - Q3 - T3-Muster sowie ein neu aufgetretener (inkompletter) Rechtsschenkelblock. Als ergänzendes diagnostisches Mittel sollte das EKG nicht zuletzt aufgrund der Einschätzung der kardialen Belastung und Bestimmung der Herzfrequenz angewendet werden (Torbicki *et al.*, 2008). Ein Beispiel für ein EKG bei akuter LAE ist in **Abbildung 1** auf Seite 7 dargestellt.



Abbildung 1: EKG bei akuter LAE; aus der Klinik für Innere Medizin, Missionsärztliche Klinik Würzburg

Die Zahl diagnostizierter Lungenarterienembolien und somit die Nachweishäufigkeit einer LAE sind durch den häufigeren Einsatz der CT gestiegen (De Monaco *et al.*, 2008). Durch bessere Geräte mit höheren Auflösungen lassen sich pulmonale Gefäße im Optimalfall bis in subsegmentale Äste verfolgen (Torbicki *et al.*, 2008). Dieser technische Fortschritt macht die CT zu einem wichtigen Pfeiler in der Detektion einer LAE. Die Untersuchung findet statt unter Verwendung von jodhaltigem, nicht-ionischem Kontrastmittel. In Deutschland sind aufgrund der besseren Verträglichkeit nur noch nicht-ionische Kontrastmittel zugelassen. Unter anderem ist bekannt, dass sich ionische Kontrastmittel mit einer Endothelschädigung an den Gefäßen manifestieren können bzw. durch die Provokation eines Broncho- und auch Vasospasmus den Gefäßwiderstand im pulmonalen Kreislauf kurzfristig erhöhen kann. Insbesondere bei bekannter, pulmonaler Hypertonie sollte dieses Risiko beachtet werden (Web 1). Generell wird das Kontrastmittel intravenös über einen liegenden Venenzugang, maschinell und mit einer hohen Flussrate von bis zu 4 ml / min, appliziert. Die Untersuchung wird in Rückenlage ausgeführt, der Patient bekommt für die Dauer des Topogrammes zur Einzeichnung des Untersuchungsbereichs sowie für die Dauer des Scans ein Atemkommando um entsprechende Veratmungsartefakte zu verhindern und die Bildqualität dadurch zu verbessern. Der Start des Scans erfolgt bolusgetriggert. Es wird zur Planung des Scans von einem medizinisch-technischen Assistenten (MTA) ein Triggerpunkt im Pulmonalishauptstamm ausgewählt, in dem während der Gabe des Kontrastmittels repetitive Messungen durchgeführt werden. Dies wird vom Gerät solange wiederholt bis ein optimaler Kontrast im pulmonalarteriellen Gefäß vorliegt.

Wenn das der Fall ist, startet der *Scan*. Technisch misst das Gerät repetitiv *Hounsfield-Units* (HU) im gesetzten Triggerpunkt, bis ein Schwellenwert übertroffen ist. Bei den HU handelt es sich um errechnete Dichtewerte, welche bei sich wiederholenden Messungen durch das Gerät ansteigen, je höher der Anteil des röntgenpositiven Kontrastmittels an eben dieser Stelle ist. Durch Anwendung dieses Standarduntersuchungsprotokolls soll ein optimales CT erstellt werden, um die Fragestellung nach einer akuten LAE dem anfordernden Arzt beantworten zu können (Reiser *et al.*, 2004).

Aufgrund der Strahlenbelastung und einer eventuellen Kontraindikation gegen eine intravenöse Kontrastmittelapplikation, zum Beispiel bei bestehender (latenter oder manifester) Hyperthyreose oder einer insuffizienten glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Sinne einer Nierenfunktionsstörung bzw. erhöhter Nierenretentionsparameter, ist der Einsatz jedoch zu diskutieren (Reiser *et al.*, 2004). Die Indikation sollte hier entsprechend streng gestellt werden. Bei einer latenten Hyperthyreose kann die vorangegangene Verabreichung von Perchlorat eine Option darstellen, um die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels zu ermöglichen. Perchlorat ist ein einwertiges Anion, welches mit Iodid um den Natrium-Iodid-Symporter konkurriert und damit die Aufnahme von Iod in die Schilddrüse hemmen soll. Eine manifeste Hyperthyreose stellt laut Leitlinien eine absolute Kontraindikation für eine Kontrastmittelgabe dar. Nach Möglichkeit sollte er vorherige endokrinologische Beratung erfolgen (Web 1). Die weitere, bereits andiskutierte insuffiziente GFR sollte vor Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels ebenfalls nicht gänzlich außer Acht gelassen werden, da die Gabe dessen die bereits beeinträchtigte Nierenfunktion noch weiter herabsetzen kann. Im besten Fall liegt die GFR bei mehr als $60 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$, um eine Kontrastmittelapplikation bedenkenlos zu ermöglichen (Web 1). Eine Überwachung der Nierenretentionsparameter im Verlauf sollte von den behandelnden Ärzten angeordnet werden, um auf eine eventuelle Verschlechterung der Nierenfunktion schnell reagieren zu können. Ultima Ratio wäre die Einleitung eines Nierenersatzverfahrens im Sinne einer Dialyse in der Nachsorge nach Anwendung eines kontrastmittelgestützten CT. Dies sollte nur erwogen werden, wenn sich die Nierenfunktion immer weiter verschlechtert. Es handelt sich hierbei um eine Komplikation, über die der Patient aufgeklärt werden sollte. Des Weiteren können Allergien gegen das verwendete

Kontrastmittel eine ernst zu nehmende Komplikation darstellen, welche schnellen Handlungsbedarf erfordert. Sollte eine Allergie bekannt sein, so kann die Gabe einer Prophylaxe im Vorfeld der Untersuchung gegeben werden (Reiser *et al.*, 2004).

Auf eine eventuelle Einnahme des Medikaments Metformin zur Therapie der Diabetes mellitus muss gesondert geachtet werden, da die gleichzeitige Einnahme in Kombination mit jodhaltigen, intravenös applizierten Kontrastmitteln ein zusätzliches Risiko für die Entstehung einer Niereninsuffizienz oder eine Laktatazidose darstellen kann, wenn eine vorbestehende, bereits herabgesetzte Nierenfunktion vorliegt (GFR von weniger als 60 ml / min / 1,73 m²).

Die folgende **Abbildung 2** zeigt das Bild einer akuten, zentralen LAE des rechten Pulmonalishauptstammes mit subtotaler Obstruktion des Gefäßlumens mit hierfür typischer Kontrastmittelaussparung. Außerdem zeigt sich eine akute LAE links in den hier teilerfassten Gefäßabschnitten. Begleitend zeigt sich ein Pleuraerguss rechts.

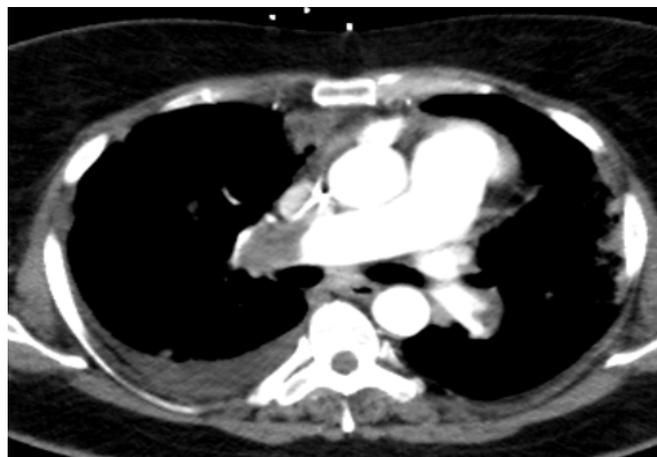


Abbildung 2: CT im Weichteilfenster nach intravenöser Kontrastmittelgabe mit Darstellung einer akuten, zentralen LAE rechts; Computertomografie aus dem Institut für Radiologie, Missionsärztliche Klinik Würzburg

Zeichen der LAE in der CT sind ein partieller Füllungsdefekt im Sinne einer Kontrastmittelumspülung, weichteildichten Struktur in einem pulmonalarteriellen Gefäß. Es kann zu einer Vergrößerung der hilären Strukturen, zu Parenchymveränderungen im

Sinne einer Minderdurchblutung, zu Atelektasen aufgrund einer Minderdurchblutung, zu einem konsekutiven Zwerchfellhochstand sowie auch zu einem entzündlichen Infiltrat im Sinne einer Infarktpneumonie kommen. Dieses Infiltrat tritt in diesem Fall bevorzugt als Infiltrat „der letzten Wiese“ auf und manifestiert sich in der Lungenperipherie pleuraständig als breit aufsitzendes Infiltrat und wird als „*Hamptomhump*“ bezeichnet (Reiser *et al.*, 2008).

Ein wichtiger Punkt ist die Unterscheidung zwischen einer zentralen und einer peripheren LAE. Eine periphere LAE muss nicht immer einen fulminanten Verlauf nach sich ziehen, doch kann sie trotzdem ebenso den Ausgangspunkt eines chronischen Geschehens darstellen. Diese Befunde können sehr klein sein und sollten vom Radiologen nicht übersehen werden. Beispiele hierfür zeigen sich in den folgenden Abbildungen (Abbildung 3 bis 5).

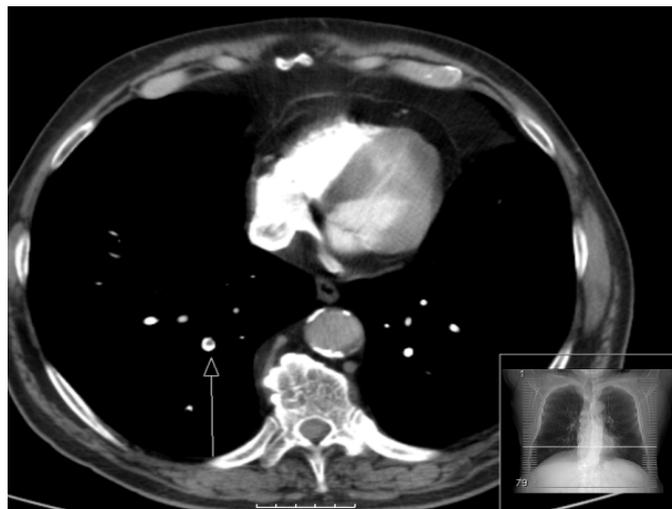


Abbildung 3: CT im Weichteilfenster nach intravenöser Kontrastmittelgabe mit Darstellung einer peripheren LAE rechts; Computertomografie aus dem Institut für Radiologie, Missionsärztliche Klinik Würzburg



Abbildung 4

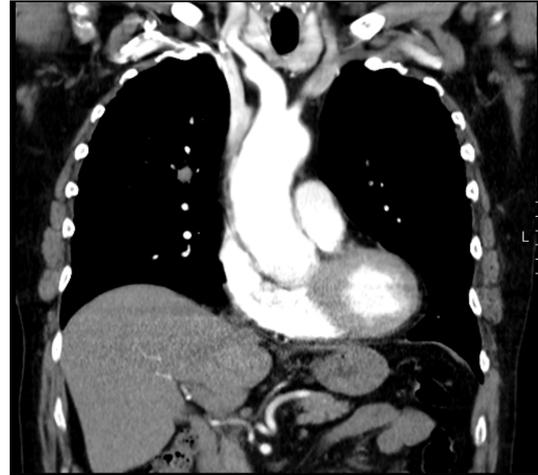
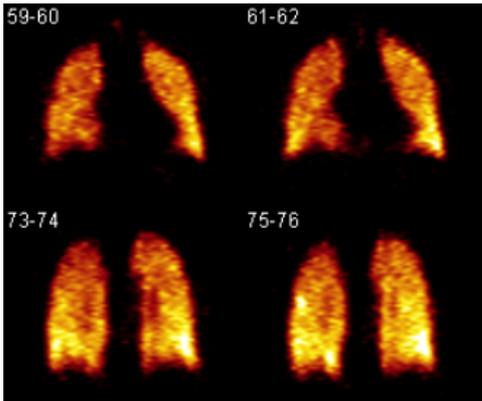


Abbildung 5

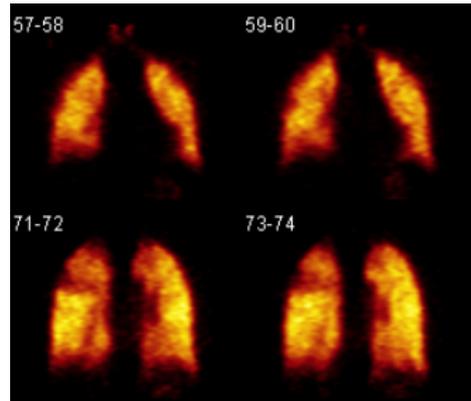
Abbildung 4 und 5: CTs im Weichteilfenster nach intravenöser Kontrastmittelgabe mit Darstellung einer subzentralen LAE rechts; die linke Abbildung in axialer Schnitfführung, die rechte Abbildung in der coronaren Rekonstruktion; Computertomografien aus dem Institut für Radiologie, Missionsärztliche Klinik Würzburg

Bei bestehender Kontraindikation für eine CT (siehe oben) kann des Weiteren eine Ventilations-Perfusions-Szintigrafie zum Einsatz kommen. Einerseits wird hierbei die Ventilation des Patienten mithilfe der Inhalation von Xenon-133-Gas in einer Bildgebung und andererseits die Lungenperfusion nach Injektion von Technetium-99 dargestellt (Torbicki *et al.*, 2008). Diese beiden Verfahren werden deshalb miteinander kombiniert, da die Beurteilung der Perfusion alleine nicht ausreichen würde. Durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus werden nur diejenigen Lungenabschnitte perfundiert, welche auch zur gleichen Zeit ventiliert werden (Silbernagl *et al.*, 2004). Dadurch wird physiologischerweise sichergestellt, dass nur solche Areale mit Blut durchströmt werden, welche auch wirklich mit Sauerstoff aufgesättigt wurden. Sollte sich in der Darstellung der Perfusion ein nicht oder schlecht durchbluteter Bereich der Lunge zeigen, so kann durch die Gegendarstellung mithilfe der Ventilation die Spezifität des Verfahrens angehoben und beurteilt werden, ob es sich bei dem fraglichen Bereich tatsächlich um eine Minderperfusion aufgrund einer Embolie handelt. Ein Bildbeispiel findet sich auf Seite 12 in den **Abbildungen 6** und **7**. Der positive prädiktive Wert des Verfahrens liegt bei 88 %, die *number needed to treat* (NNT) kann des Weiteren durch

gleichzeitige Beurteilung der klinischen Situation des Patienten gesenkt werden (Torbicki *et al.*, 2008). Unter der NNT versteht man den Wert bzw. die Zahl an gedachten Behandlungen, welche nötig ist, um gegenüber einer alternativen Methode einen einzelnen erfolgreichen Ausgang zu erreichen.



Ventilation (Abbildung 6)



Perfusion (Abbildung 7)

Abbildung 6 und 7: Bilder einer Ventilations-Perfusions-Szintigrafie bei Erstdiagnose einer akuten LAE mit keilförmigem Perfusionsausfall im Oberfeld rechts; Bilder aus dem Institut für Radiologie, Missionsärztliche Klinik Würzburg

1.1.4 Therapie

Nach der Diagnose einer LAE stellt sich die Frage nach der Kreislaufbeeinträchtigung des Patienten, da die häufigste Todesursache nach einer akuten LAE das rechtsventrikuläre Versagen darstellt (Torbicki *et al.*, 2008). Die Kontrolle der Vitalparameter zur Überwachung des Patienten, die Gabe von Sauerstoff über eine nasale Sonde zur Behandlung und Prophylaxe einer Hypoxie, sowie die kontrollierte Applikation von Volumen stehen im Vordergrund. Zu hohe Dosen und zu schnelle Applikationen von Volumen können jedoch die Kreislaufsituation sogar akut verschlechtern. Die sofortige Einleitung einer parenteralen Antikoagulation mit intravenösem, unfraktioniertem Heparin, subkutanem niedermolekularem Heparin oder subkutanem Fondaparinux ist ein zentraler Bestandteil der initialen Therapie eines

Patienten mit dem hochgradigen Verdacht auf eine LAE. Unfraktioniertes Heparin sollte bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer Niereninsuffizienz niedermolekularem Heparin oder dem Faktor-X-Inhibitor Fondaparinux vorgezogen werden. Die Gabe des Antikoagulans sollte ohne Verzögerung durch diagnostische Schritte erfolgen. Des Weiteren wird ein unmittelbarer und mit dem parenteralen Antikoagulans überlappender Beginn mit einem oralen Antikoagulans angestrebt. Der Zielwert der *International Normalized Ratio* (INR) liegt bei einer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten zwischen 2,0 und 3,0 (Torbicki *et al.*, 2008). Sofern keine absoluten Kontraindikationen vorliegen zu denen Schlaganfälle, zentralnervöse Schäden, bekannte gastrointestinale oder andere Blutungen, Ischämien in den letzten sechs Monaten, sowie Traumata oder Operationen in den vergangenen drei Wochen gehören, um fatale Blutungskomplikationen zu vermeiden. Gerade bei vital bedrohten oder Hochrisiko-Patienten stellt die Thrombolyse die Erstlinientherapie dar. Meyer *et al.* untersuchten in der PEITHO-Studie die Auswirkungen einer Fibrinolyse bei einer LAE mittleren Risikos. Dabei wurde die Wirkung von Tenecteplase und Heparin mit der Wirkung eines Placebos in Kombination mit Heparin in einer doppel-blinden Studie miteinander verglichen (Meyer *et al.*, 2014). Es wird darin die Ansicht untermauert, dass das Risiko einer Blutung, insbesondere einer Hirnblutung, deutlich erhöht ist, jedoch das Risiko einer hämodynamischen Dekompensation vermieden werden kann, nämlich um 3 % im Vergleich zur Placebogruppe (Meyer *et al.*, 2014). Im Falle einer vorliegenden Kontraindikation für eine Thrombolyse oder bei der Situation einer nicht lysierbaren Embolie liegt mit der chirurgischen Embolektomie als Notfalleingriff eine operative Option vor. Die Mortalität dieser Operation liegt bei weniger als 7 %, wenn sie in einem geeigneten Zentrum durchgeführt wird (Malekan *et al.*, 2012). Die Nachbehandlung mit einem oralen Antikoagulans wird in der Regel für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten empfohlen. Bei einer länger andauernden Behandlung über einen Zeitraum von sechs bis 12 Monaten ist das Risiko eines thrombotischen Rezidives nicht höher (Tullett *et al.*, 2013). Nachdem die Therapie bereits überlappend zum parenteralen Antikoagulans erfolgt wird in der Folge ein Optimum des INR von 2,5 angestrebt, sofern mit oralen Vitamin-K-Antagonisten therapiert wird (Torbicki *et al.*, 2008).

1.1.5 Langzeitkomplikationen

Als wichtige Langzeitkomplikation ist das Rezidiv einer LAE und einer tiefen Beinvenenthrombose zu nennen. Die Fünfjahres-Inzidenz für Rezidiv-Thrombosen der Beinvenen liegt bei 22 %, wobei das Risiko für ein Rezidiv dreimal erhöht ist, wenn es sich bei dem Erstereignis um eine LAE handelte (den Exter *et al.*, 2013). Das höchste Risiko für ein thromboembolisches Rezidiv besteht für Patienten mit einer initial unprovokierten, idiopathischen Thromboembolie (Kyrle *et al.*, 2013).

Das Vorliegen von residuellem, thromboembolischem Material in den pulmonalen Arterien nach mehr als drei Monaten der Antikoagulation bezeichnet man als inkomplette Resolution, wobei zum Teil mehr als 50 % der Patienten in der apparativen Bildgebung sechs Monate nach Primärdiagnose einer LAE noch immer Perfusionsdefekte aufweisen (Klok *et al.*, 2012). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder inhalatives Zigarettenrauchen erhöhen insgesamt das Risiko eines thromboembolischen Rezidives deutlich (den Exter *et al.*, 2013).

1.1.6 Frühsterblichkeit

Die Gesamtmortalität nach einer akuten LAE wird drei Monate nach Erstereignis in einer Studie in Italien mit 12,5 % angegeben (Bertoletti *et al.*, 2013). Im Jahre 2010 lag die Mortalitätsrate, exemplarisch in Australien, bei 53,1 pro 100.000 Einwohnern (Shirayev *et al.*, 2013). Bei hämodynamisch instabilen Patienten, so laut einer Studie aus den Niederlanden, kann die Mortalität sogar 30 % oder mehr betragen (den Exter *et al.*, 2013). Aufgrund der durchschnittlichen Letalitätsrate von 11 % innerhalb der ersten zwei Krankheitswochen unterstreichen diese Zahlen den ernstzunehmenden Charakter der akuten LAE, sodass ein frühes therapeutisches Handeln notwendig ist (Konstantinidis *et al.*, 2009).

1.1.7 Langzeitsterblichkeit

Klok *et al.* untersuchten in einer Langzeitstudie über 6,5 Jahre Patienten mit einer stattgefundenen LAE. Die Mortalität lag dabei bei 29,9 %, jedoch gehen dabei nur 8,7 % der Todesfälle auf eine LAE zurück. 10 % der Patienten verstarben aufgrund einer malignen Grunderkrankung und weitere 11 % aufgrund einer anderen Grunderkrankung. Von den 29,9 % der verstorbenen Patienten zeigen Klok *et al.* des Weiteren eine zeitliche Dynamik auf aus der hervorgeht, dass von den insgesamt verstorbenen Patienten 71 % ein Jahr nach der LAE verstarben. Am Ende des zweiten Jahres waren es 82 %. Nach Beendigung des dritten Jahres 92 % und nach dem vierten, vollendeten Jahr waren es gar 95 % der Patienten (Klok *et al.*, 2010).

1.2 Definition der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)

Bei der CTEPH handelt es sich um eine Form der pulmonalen Hypertonie, die durch die chronischen Folgen thromboembolischer Ereignisse verursacht wird. Bei der CTEPH kommt es neben der inkompletten Resolution des Thrombus im pulmonalarteriellen Kreislauf zu einem bindegewebigen Umbau des nicht aufgelösten, thrombotischen Materials mit der Bildung einer Neo-Intima (Wilkens *et al.*, 2011). Dabei handelt es sich um eine fibrotische Schicht innerhalb des Gefäßlumens, welche zu einer Verkleinerung des Durchmessers führt (Quarck *et al.*, 2012).

Oftmals findet sich eine CTEPH bei Patienten mit einem Zustand nach rezidivierenden Embolien (Olschewski *et al.*, 2011). Bis zu 74,8 % der Patienten mit einer CTEPH hatten in der Vergangenheit eine venöse Thrombose (Lang *et al.*, 2013; Pepke-Zaba *et al.*, 2011). Neben einer zentralen wird eine periphere CTEPH beschrieben (Torbicki *et al.*, 2008; Wilkens *et al.*, 2011). Die Ausprägung kann von den Hauptstämmen der Pulmonalarterien bis hin zu subsegmentalen Ästen sein (Torbicki *et al.*, 2008). Zusätzlich zur Fibrosierung stellt auch das *Remodelling* in den Gefäßen einen Pathomechanismus dar, welcher zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie beiträgt (Klok *et al.*, 2012). Das *Remodelling* kann durch verschiedene Umstände, wie beispielsweise eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) potenziert werden und somit einen fortschreitenden fibrösen Umbau des Gefäßes nach sich ziehen, welcher ab einem gewissen Punkt nicht mehr reversibel ist (Klok *et al.*, 2012).

Die CTEPH ist möglicherweise unterdiagnostiziert und es besteht in vielen Fällen eine lange Latenz zwischen Beginn der Erkrankung und Diagnosestellung. Das führt dazu, dass eine adäquate Therapie erst verzögert beginnen kann (Ali *et al.*, 2012).

1.2.1 Definition der pulmonalen Hypertonie

Eine chronische pulmonale Hypertonie wird als Zustand definiert, bei dem der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) auf mindestens 25 mmHg erhöht ist. Die Diagnose wird mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt. Die Bedeutung eines Anstieges des pulmonalarteriellen Mitteldrucks unter Belastung bei normaler Ruhehämodynamik ist durch wissenschaftliche Daten noch nicht abschließend belegt und charakterisiert (Galie *et al.*, 2009).

1.2.2 Nizza-Klassifikation

Die Nizza-Klassifikation ist eine Klassifikation zur Einteilung der pulmonalen Hypertonie. Sie wurde 2013 im Rahmen des fünften Weltsymposiums in Nizza, Frankreich, neu festgelegt und löste die bis dato geltende *Dana-Point*-Klassifikation von 2008 ab. Demnach wird die pulmonale Hypertonie nach der Ätiologie in fünf Klassen unterteilt. Die CTEPH ist seitdem als eigenständige Klasse definiert. Bei der **Klasse 1** handelt es sich um die pulmonalarterielle Hypertonie als Vaskulopathie, die entweder idiopathisch, assoziiert mit anderen Erkrankungen, erblich bedingt oder medikamentös-toxisch verursacht sein kann. Bei der **Klasse 2** liegt ursächlich eine Grunderkrankung der linken Herzkammer oder der Herzklappen vor. Die **Klasse 3** umfasst Formen der pulmonalen Hypertonie auf dem Boden einer Lungenerkrankung. Die CTEPH stellt die **Klasse 4** der Nizza-Klassifikation dar. Die **Klasse 5** umfasst die pulmonale Hypertonie in Folge von Systemerkrankungen, multifaktorieller Genese und für die Bedeutung noch nicht genau charakterisierten Störungen (Galie *et al.*, 2009, Web 3).

1.2.3 Inzidenz der CTEPH nach Lungenarterienembolien

Die Angaben zur Inzidenz dieser Erkrankung sind uneinheitlich (Haythe *et al.*, 2012). Sie schwanken je nach durchgeführter Studie zwischen 0,97 und 8,8 % (Pengo *et al.*, 2004; Dentali *et al.*, 2009; Klok *et al.*, 2010). Ursache für die unterschiedlichen Inzidenzzahlen sind verschiedene Einschlusskriterien für die zu untersuchenden

Patienten sowie die Schwierigkeit, die Symptome einer CTEPH von einer Episode einer akuten (Rezidiv-) LAE zu unterscheiden. Sollten Patienten mit bereits stattgefundenen oder unprovoked LAE in die jeweiligen Studien mit eingeschlossen worden sein, so wäre dementsprechend eine höhere Inzidenz zu erwarten (Korkmaz *et al.*, 2012). Pengo *et al.* gaben eine Inzidenz der CTEPH von 3,1 % nach einem Jahr und 3,8 % nach zwei Jahren an, wobei die Mehrzahl der Patienten nach einem Intervall von 12 Monaten nach dem Erstereignis detektiert wurden (Pengo *et al.*, 2004). Nach dem Zeitraum von 24 Monaten bestätigte sich jedoch bei keinem weiteren Patienten eine CTEPH. Auch Korkmaz *et al.* beschrieben eine Diagnosestellung innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose (Korkmaz *et al.*, 2012). Die Inzidenz von bis zu 8,8 % in den ersten zwei Jahren nach einer LAE sollte die CTEPH als mögliche Differentialdiagnose in die diagnostischen Überlegungen mit einfließen lassen und somit zu erhöhter Wachsamkeit in der Nachsorge der Patienten führen (Ali *et al.*, 2012). Andererseits wurde die verzögerte Entwicklung einer CTEPH nach einer initialen, sogenannten „Honeymoon-Periode“ nach akuter LAE beschrieben (Moser *et al.*, 1990). Diese „Honeymoon-Periode“ beschreibt die Phase zwischen der initialen LAE und der Entstehung einer CTEPH mit nahezu kompletter Beschwerdefreiheit. Hinzu kommt, dass nur 70 % der Patienten mit einer CTEPH eine symptomatische LAE oder tiefe Beinvenenthrombose in der Vorgeschichte vorzuweisen haben (Bonderman *et al.*, 2009).

1.2.4 Symptomatik

Die Symptome einer beginnenden CTEPH stellen sich schleichend ein und sind oft unspezifisch (den Exter *et al.*, 2013). Die Patienten beklagen Dyspnoe und Angina pectoris sowie Schwindel mit eventuellen Synkopen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder abdominellen Spannungsgefühlen (den Exter *et al.*, 2013; Galie *et al.*, 2009). In fortgeschrittenen Stadien können sich die Patienten bei gleichzeitig erhöhter Rechtsherzbelastung mit Jugularvenenstauung sowie peripheren Ödemen oder Aszites vorstellen (Galie *et al.*, 2009).

1.2.5 Pathogenese

Die Pathogenese der CTEPH ist komplex und multifaktoriell. Nach bisherigem Verständnis entsteht die Erkrankung auf dem Boden thromboembolischer Ereignisse. Bedingt durch eine inkomplette Thrombusresolution kommt es zu einer Strombahnocclusion. Dies führt zu einem Druckanstieg in den pulmonalarteriellen Gefäßen, der seinerseits noch verstärkt wird, indem der initiale Druckanstieg zum *Remodelling* auch nicht occludierter Gefäße führt, welches den Druck insgesamt weiter ansteigen lässt (Bonderman *et al.*, 2009). Die Bildung einer Thrombose kann durch Defekte in der Gerinnungskaskade, den Thrombozyten oder den endothelialen Zellen verstärkt werden. Histologisch finden sich in untersuchten Geweben von Thrombendarteriektomien inflammatorische Geschehnisse. Assoziationen mit Thrombophilien zeigen sich bei 10 % der Patienten, Antiphospholipid-Antikörper bei 20 %. Erhöhte Plasmaspiegel von Faktor VIII liegen bei 39 % der Patienten vor (Galie *et al.*, 2009). Zudem stellt sich die Frage nach Risikofaktoren zur Entwicklung einer CTEPH, wobei neben chronisch-entzündlichen Veränderungen nicht zuletzt Malignome zu nennen sind (Bonderman *et al.*, 2009). Des Weiteren können eine stattgefundene Splenektomie, ventrikuloatriale Shunts zur Therapie eines Hydrocephalus oder etwa eine chronische Osteomyelitis das Risiko für eine CTEPH erhöhen (Lang *et al.*, 2013).

1.2.6 Diagnostik der CTEPH

Patienten mit dem Verdacht auf eine CTEPH sollten in einem Zentrum für CTEPH vorgestellt und diagnostisch beurteilt werden (Wilkens *et al.*, 2014). Die Anamnese steht in Bezug auf die Abschätzung von Risikofaktoren des Patienten sowie Vorerkrankungen in einem zentralen Kontext der Diagnostik. Risikofaktoren können abgefragt und symptomorientierte Fragen an den Patienten gerichtet werden. Des Weiteren ergänzt die körperliche Untersuchung die Anamnese. Jedoch stehen bei der CTEPH oft unspezifische Symptome wie Jugularvenenstauungen oder Ödeme im Vordergrund, die deshalb als unspezifisch gelten, da diese bei vielen anderen Erkrankungen in ähnlichem Ausmaß auftreten können. In der Folge werden eine Reihe diagnostischer Methoden vorgestellt.

Das **EKG** zeigt in 87 % der Fälle eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, aufgrund der geringen Sensitivität von 55 % lässt ein Fehlen dieses Zeichens jedoch keinen Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie zu (Galie *et al.*, 2009). In einer konventionellen Röntgenuntersuchung des Thorax sind 50 % der Patienten auffällig. In diesem Falle mit pulmonalarteriellen Stauungszeichen. Es zeigen sich hierbei prominente, hiläre Strukturen beidseits als Zeichen einer starken Gefäßfüllung. Peripher in den Lungenabschnitten zeigen sich zudem betonte Gefäße sowie sogenannte *Kerley*-Linien. Das morphologische Korrelat ist ein erhöhter Flüssigkeitsaustritt in das Interstitium. Insbesondere *Kerley*-B-Linien kommen beim Bild einer Lungenstauung vor (Galie *et al.*, 2009). Zudem kann sich das rechte Herz prominent darstellen. Entsprechende Röntgenaufnahmen sind in den folgenden Abbildungen (**Abbildung 8** und **9**) dargestellt.

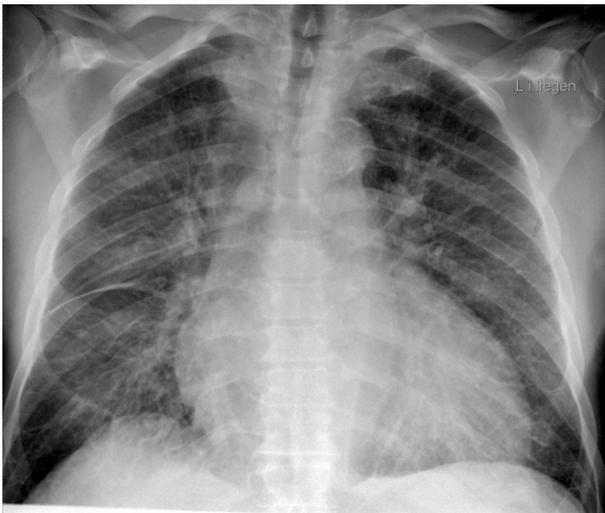


Abbildung 8

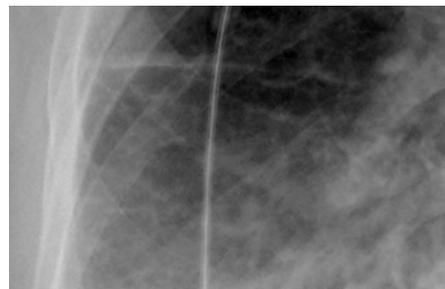


Abbildung 9

Abbildung 8 und 9: Links eine Röntgenuntersuchung des Thorax als Liegendaufnahme im a.p.-Strahlengang mit dem radiologischen Bild einer pulmonalen Stauung; rechts ein Ausschnitt in Vergrößerung mit den für die pulmonale Stauung typischen *Kerley*-Linien; aus dem Institut für Radiologie, Missionsärztliche Klinik Würzburg

Die **Echokardiografie** hat als weitere, nicht-invasive Methode ihren Stellenwert in der Diagnostik. Als Vorteil dieser Untersuchung ist die breite Verfügbarkeit von Ultraschallgeräten an erster Stelle zu nennen. Dabei wird der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) anhand des Grades des trikuspidalen Refluxes bei Vorhandensein einer Trikuspidalklappeninsuffizienz über die maximale Refluxgeschwindigkeit der Regurgitation abgeschätzt (vergleiche **Abbildung 10** und **11**).

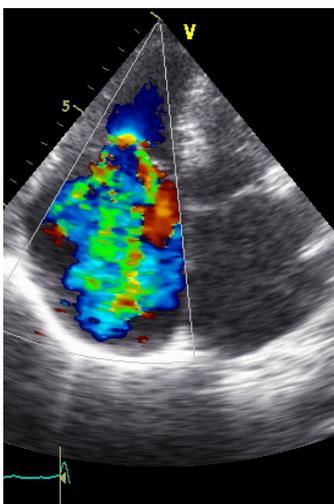


Abbildung 10



Abbildung 11

Abbildung 10 und 11: Echokardiografische Bilder einer akuten Trikuspidalklappeninsuffizienz mit deutlichem Reflux über die Trikuspidalklappe als Zeichen einer akuten Rechtsherzbelastung; Klinik für Innere Medizin, Missionsärztliche Klinik Würzburg

Nach der vereinfachten *Bernoulli*-Gleichung [$\Delta p = 4 \times V_{\max}^2$] lässt sich der Druckgradient zwischen dem rechten Ventrikel und dem Vorhof errechnen. Durch Abschätzung und Addition des rechtsatrialen Druckes kann der rechtsventrikuläre systolische Druck errechnet werden. Beim Fehlen einer Pulmonalklappenstenose entspricht dieser dem sPAP (Held *et al.*, 2014). Bei Patienten mit einem schweren Reflux über der Trikuspidalklappe kann der sPAP unterschätzt werden (Galie *et al.*, 2009). In der Erkennung der pulmonalen Hypertonie (PH) kann die Echokardiografie in 10 % der Fälle trotz vorliegender PH negativ ausfallen und ist somit nicht immer zur

Detektion einer pulmonalen Hypertonie geeignet (Held *et al.*, 2014). Auch bei der Untersuchung von PH-Risiko-Patienten erwies sich die Echokardiografie alleine als nicht ausreichend sensitiv (Coghlan *et al.*, 2014). Zudem sind Sensitivität mit 60 % und Spezifität mit 74 % in der Detektion der PH bei Patienten mit Lungenerkrankungen eingeschränkt und nicht immer dazu in der Lage, eine PH zu detektieren (Fisher *et al.*, 2007).

Mittels der kontrastmittelunterstützten CT lassen sich mit einer Sensitivität von 51 % und Spezifität von 99 % thromboembolische Veränderungen detektieren, wenngleich die Sensitivität deutlich geringer ist als die der Lungenperfusions-Ventilations-Szintigrafie (Tunariu *et al.*, 2007). Dabei liegt die Sensitivität bei 96 - 97,4 % und die Spezifität bei 90 - 95 %. Die Strahlenbelastung dieser Untersuchung ist dabei jedoch nicht zu vernachlässigen (Tunariu *et al.*, 2007; siehe unten). Die folgende Abbildung zeigt das Bild einer eher älter imponierenden LAE rechts mit hier randständigem Thrombus, welcher nahezu fest an der Gefäßwand zu haften scheint. Das ist ein wichtiges Unterscheidungskriterium verglichen mit dem Bild einer akuten LAE, in der das thrombotische Material typischerweise zentraler im Gefäß liegt. Dies wird in den folgenden Abbildungen auf Seite 23 dargestellt (**Abbildung 12** und **13**).



Abbildung 12

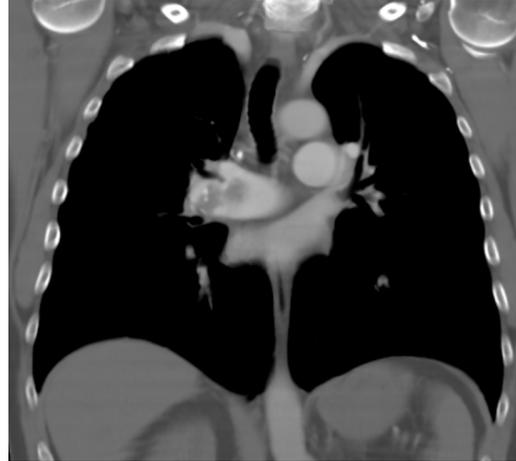


Abbildung 13

Abbildung 12 und 13: CTs im Weichteilfenster nach intravenöser Kontrastmittelgabe mit Darstellung einer älteren, zentralen LAE rechts; die linke Abbildung in der axialen Schnittführung, die rechte Abbildung in der coronaren Rekonstruktion; Computertomografien aus dem Institut für Radiologie, Missionsärztliche Klinik Würzburg

Die folgenden Abbildungen (**Abbildung 14 und 15**) auf der folgenden Seite zeigt das CT-morphologische Bild einer typischen Mosaikperfusion bei bekannter CTEPH mit verminderter Dichte des Lungenparenchyms in den Regionen geringerer Perfusion. Allerdings ist der Befund weniger eindrücklich als in der Ventilations-Perfusions-Szintigrafie. Es lassen sich jedoch trotz allem deutlich die Areale geringerer Perfusion abgrenzen.



Abbildung 14

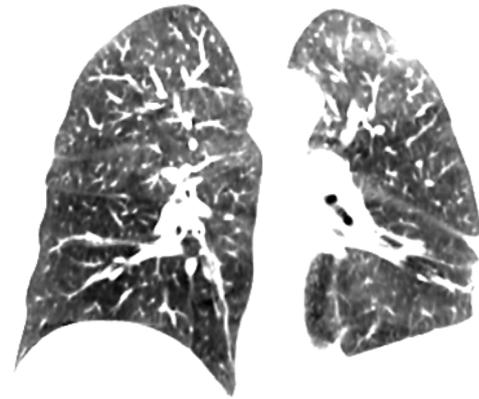


Abbildung 15

Abbildung 14 und 15: CTs im Lungenfenster mit dem CT-morphologischen Bild einer Mosaikperfusion; die linke Abbildung in der axialen Schnittführung, die rechte Abbildung in der coronaren Rekonstruktion; Computertomografien aus dem Institut für Radiologie, Missionsärztliche Klinik Würzburg

Des Weiteren sollte auf die Weite des Pulmonalishauptstammes geachtet werden. Eine Weite von mehr als 29 mm sowie ein größerer Diameter verglichen mit dem Diameter der Aorta ascendens kann ein Hinweis auf das Vorliegen einer PH sein. Auch die Rechtsherzdilatation sowie der Rückstau von Kontrastmittel in die prominente V. cava inferior sollte als ein mögliches Zeichen der PH gedeutet werden (Web 2).

Falls die CT negativ ausfällt besteht die Indikation zu einer **Ventilations-Perfusions-Szintigrafie**, welche mit einer höheren Sensitivität und Spezifität überzeugt (Torbicki *et al.*, 2008; Tunariu *et al.*, 2007). Bei dieser kombinierten Untersuchung wird einerseits die Perfusion der Lunge mittels radioaktiv markierten Albumins untersucht, um dann im zweiten Abschnitt der Untersuchung die Ventilation mittels eines radioaktiv markierten Edelgases zu überprüfen. Die Strahlenbelastung durch radioaktiv markierte Substanzen und Gammakamera sind bei dieser Methode als Nachteil zu nennen, jedoch erzielt die Szintigrafie im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Detektion der CTEPH (Tunariu *et al.*, 2007).

Bei der **Rechtsherzkatheteruntersuchung** stellt ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) von mehr als 25 mmHg das entscheidende Kriterium zur Diagnose einer CTEPH dar (Galie *et al.*, 2009). Falls die Messung des mPAP einen Wert kleiner bzw. gleich 15 mmHg ergeben sollte, müssen postkapilläre Ursachen der PH ausgeschlossen werden. Da jedoch nicht jeder Patient mit einem nachweisbaren Perfusionsdefekt tatsächlich eine PH aufweist, muss diese mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigt werden, da der alleinige Nachweis eines Perfusionsausfalles von begrenztem Wert ist (Tunariu *et al.*, 2007). Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung wird jedoch bei einer akuten LAE nicht durchgeführt. Es handelt sich um einen elektiven Eingriff im weiteren Verlauf der Krankheitsgeschichte des Patienten.

Die **Spiroergometrie** als nichtinvasive und funktionelle Diagnostik ist in den Leitlinien der PH nicht erwähnt, jedoch in einem Positionspaper aus dem Jahre 2014 (Galie *et al.*, 2009; Wilkens *et al.*, 2014). Sie stellt eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik dar. Es geht dabei um die Frage, ob Ventilation und Perfusion gleichermaßen beeinträchtigt sind. Patienten mit einer gesicherten CTEPH fielen unter Belastung durch eine Hyperventilation und einem verminderten, endtidal gemessenen Partialdruck des Kohlenstoffdioxides (PetCO₂) auf. Dyspnoe als Leitsymptom lässt sich unter Belastung verstärkt provozieren (Scheidl *et al.*, 2012). Des Weiteren kann eine frühzeitige Routineuntersuchung unter Belastung mittels Spiroergometrie den Progress einer pulmonalen Hypertonie und einer CTEPH detektieren (Dumitrescu *et al.*, 2010). Sollten also die Ergebnisse der Echokardiografie und der Spiroergometrie den Verdacht auf eine CTEPH lenken, so besteht die Indikation zu weiterführenden, bildgebenden Verfahren (Wilkens *et al.*, 2014).

Dumitrescu *et al.* haben ein Konzept entwickelt, um eine pulmonale Hypertonie (PH) in frühen Stadien mittels einer Spiroergometrie zu detektieren. Des Weiteren haben sie bei Patienten ohne klinischen Verdacht auf eine PH an einem Risikokollektiv von Patienten mit Sklerodermie und PH niedrigere Werte für das PetCO₂ und höhere Werte für das VE / VCO₂-Slope gefunden als bei Patienten mit PH in Folge einer linksventrikulären Dysfunktion (Dumitrescu *et al.*, 2008). Scheidl *et al.* haben die Unterscheidung zwischen PH und CTEPH spezifiziert, indem sie herausstellten, dass die endtidalen Kohlenstoffdioxidgradienten in Ruhe und unter Belastung während einer

Spiroergometrie bei Patienten mit einer CTEPH signifikant geringer sind als bei Patienten mit einer reinen PH. Da der pulmonale Blutfluss vom Grad der Obstruktion in den Gefäßen abhängt, lassen sich vor allem unter Belastung pathologische Werte messen (Scheidl *et al.*, 2012). Eine negative Echokardiografie, welche in Ruhe durchgeführt wird, reicht nicht aus, um eine CTEPH auszuschließen. Held *et al.* haben mittels *Cut-Off*-Werten die Spiroergometrie als Diagnosemöglichkeit der CTEPH angewandt, um auch bei negativer Echokardiografie die Diagnose einer CTEPH stellen zu können (Held *et al.*, 2014). Die Analyse bestimmter Werte unter Belastung kann herangezogen werden. Eine Unterscheidung zwischen einer CTEPH und einer idiopathischen pulmonalen Hypertonie (IPAH) ist jedoch mit Hilfe der Spiroergometrie nicht möglich. Bei der CTEPH sind die Werte in der Regel deutlicher verändert als bei der IPAH (Dumitrescu *et al.*, 2008).

1.2.7 Prognose

Die Langzeitprognose der CTEPH ist unbehandelt schlecht (Korkmaz *et al.*, 2012; Seyfahrt *et al.*, 2010; Condliffe *et al.*, 2008). Sie ist abhängig vom pulmonalarteriellen Druck und deutlich schlechter als die Prognose einer akuten oder subakuten LAE (Sutton *et al.*, 1977; Kunihara *et al.*, 2011). Das wurde bereits 1977 von Sutton *et al.* festgestellt. Auf einen initialen sPAP von 30 mmHg folgte in jedem Fall eine Progression des Befundes. Die 5-Jahre-Überlebensrate lag bei pulmonalen Druckwerten zwischen 30 und 40 mmHg bei 50 %, bei Werten zwischen 41 und 50 mmHg bei 30 % und bei Werten über 50 mmHg bei nur ungefähr 10 % und hat somit eine Prognose, die ähnlich zu der einer malignen Erkrankung ist (Riedel *et al.*, 1982).

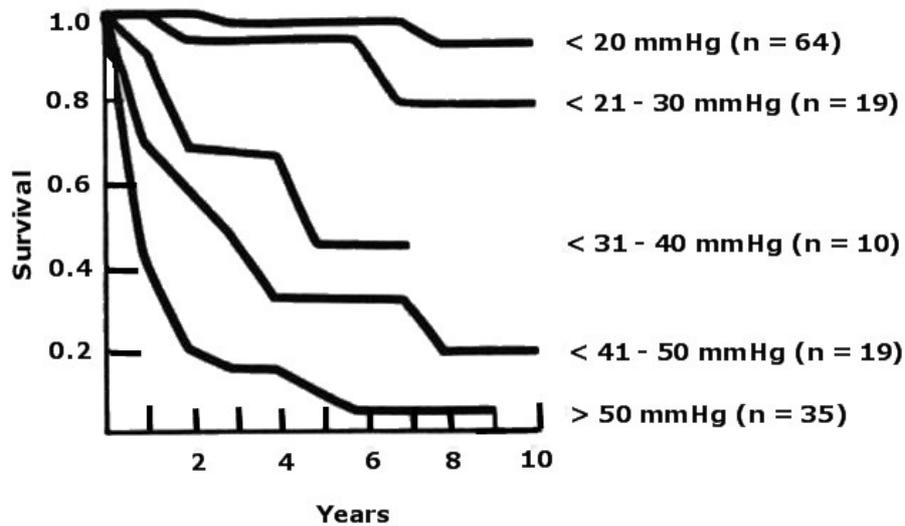


Abbildung 16: Diagramm der Überlebensrate bei gesicherter CTEPH in Abhängigkeit von der Zeit (Simonneau *et al.*)

Bei nicht-operierten Patienten liegt die 3-Jahres-Mortalität bei 30 %, bei operativ versorgten Patienten liegt sie bei 11 % (Simonneau *et al.*, 2013). Dies ist in **Abbildung 16** in einem Diagramm dargestellt.

1.2.8 Therapie

Zur Therapie der CTEPH besteht die Indikation zur lebenslangen oralen Antikoagulation (Wilkens *et al.*, 2004). Darüber hinaus muss bei jedem Patienten die technische Operabilität geprüft werden, da es nach Durchführung einer pulmonalen Thrombendarterektomie in 65 - 95 % der Fälle zur Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik kam (Wilkens *et al.*, 2011; Jenkins *et al.*, 2013). Diese Prüfung sollte in einem Zentrum erfolgen, in dem pro Jahr mehr als 30 - 50 Endarteriektomien mit einer Letalität von weniger als 7 % durchgeführt werden (Wilkens *et al.*, 2014). Nach Ausschluss der Operabilität durch eine zweite Meinung eines erfahrenen Zentrums stellt die medikamentöse Therapie eine Option bei nicht operablen Patienten dar. Ein zugelassenes Medikament ist dabei Riociguat. Es wurde gezeigt, dass mit Hilfe von

Riociguat die Sensitivität der Guanylat-Cyclase erhöht wird und somit ein vasodilatatorischer Effekt erreicht werden kann (Wilkins *et al.*, 2014). In der CHEST-1-Studie, bei dem über einen Zeitraum von 16 Wochen der Effekt von Riociguat erprobt wurde, zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest im Vergleich zu einem Placebo (Ghofrani *et al.*, 2013). Dadurch konnte die Prognose der CTEPH verbessert werden (Pepke-Zaba *et al.*, 2013). Neben lebenslangen, antikoagulativen Maßnahmen kann der Einsatz von vasodilatativen Substanzen das Gesamtüberleben erhöhen (Pepke-Zaba *et al.*, 2013; Seyfahrt *et al.*, 2010). Der Arzneistoff Sildenafil kann über die Hemmung der Phosphodiesterase-5 in der insbesondere glatten Muskulatur dazu beitragen, dass ein vasodilatatorischer Effekt eintritt und hierdurch das Gesamtüberleben erhöht werden kann (Ghofrani *et al.*, 2003). Condliffe *et al.* stellten heraus, dass sich die Prognose nicht nur bei operierten, sondern auch bei medikamentös eingestellten Patienten verbessert (Condliffe *et al.*; 2008). Supportive Sauerstofftherapien sowie eine Einstellung auf ein Herzglykosid bei Tachyarrhythmia absoluta sowie der Einsatz von Diuretika ergänzen ebenso wie eine Infektionsprophylaxe die Basistherapie der PH, stellen jedoch keine spezifische Therapie der CTEPH dar.

Eine strukturierte LAE-Nachsorge existiert zurzeit weder in Deutschland noch im Rest Europas flächendeckend. Diese würde jedoch Sinn machen, um Patienten mit einer sich entwickelnden oder bereits bestehenden CTEPH sicherer und schneller diagnostizieren zu können und früher einer Therapie zuzuführen. Je später die Therapie der CTEPH beginnt, desto schlechter ist die klinische Entwicklung des Patienten mit höheren Komplikationsraten und einem schlechterem *Outcome* (Condliffe *et al.*; 2008).

2. Fragestellung

In dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob eine symptomorientierte und auf einem Telefonmonitoring basierte Nachsorge von Patienten geeignet ist, die Entwicklung einer CTEPH nach einer akuten LAE zu diagnostizieren. Aufgrund der geschilderten Komplikation der CTEPH nach einer LAE ist es sinnvoll, ein Nachsorgeprogramm zu etablieren, welches die Folgeerkrankung der CTEPH erkennen und so eine schnelle, effektive Therapie anbieten kann. Eine symptomorientierte Nachsorge soll hier im Fokus stehen, da die CTEPH aufgrund des fortschreitenden Verlaufs Symptome aufweist, welche die Lebensqualität einschränken.

Des Weiteren soll herausgearbeitet werden, ob eine Spiroergometrie die Echokardiografie in der Nachsorge der Patienten als diagnostisches Mittel sinnvoll ergänzen kann. Es geht hierbei vor allem um die Auswirkungen der CTEPH bei Belastung des Patienten.

3. Patientenrekrutierung und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine prospektive Erhebung von Daten. Für die wissenschaftliche Untersuchung wurde ein Ethikvotum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg eingeholt. Das dazugehörige Aktenzeichen lautet **AZ-160/10**. Der Beginn dieser prospektiven Studie war im Januar 2011. Das Kollektiv setzt sich aus Patienten zusammen, welche in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg stationär aufgrund einer neu diagnostizierten LAE behandelt wurden. Die Studie war zum Zeitpunkt der Dissertationsniederlegung noch nicht abgeschlossen, sondern lief mit dem Ziel der Erhebung von Langzeitdaten für den Zeitraum von mehr als 24 Monaten nach Erstdiagnose einer LAE weiter. Alle Patienten mit neu diagnostizierter LAE wurden identifiziert und mündlich sowie schriftlich über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Nach ausreichender Bedenkzeit wurde die Einwilligung des Patienten eingeholt und schriftlich dokumentiert. In der folgenden Abbildung (**Abbildung 17**) wird der Studienalgorithmus dargelegt.

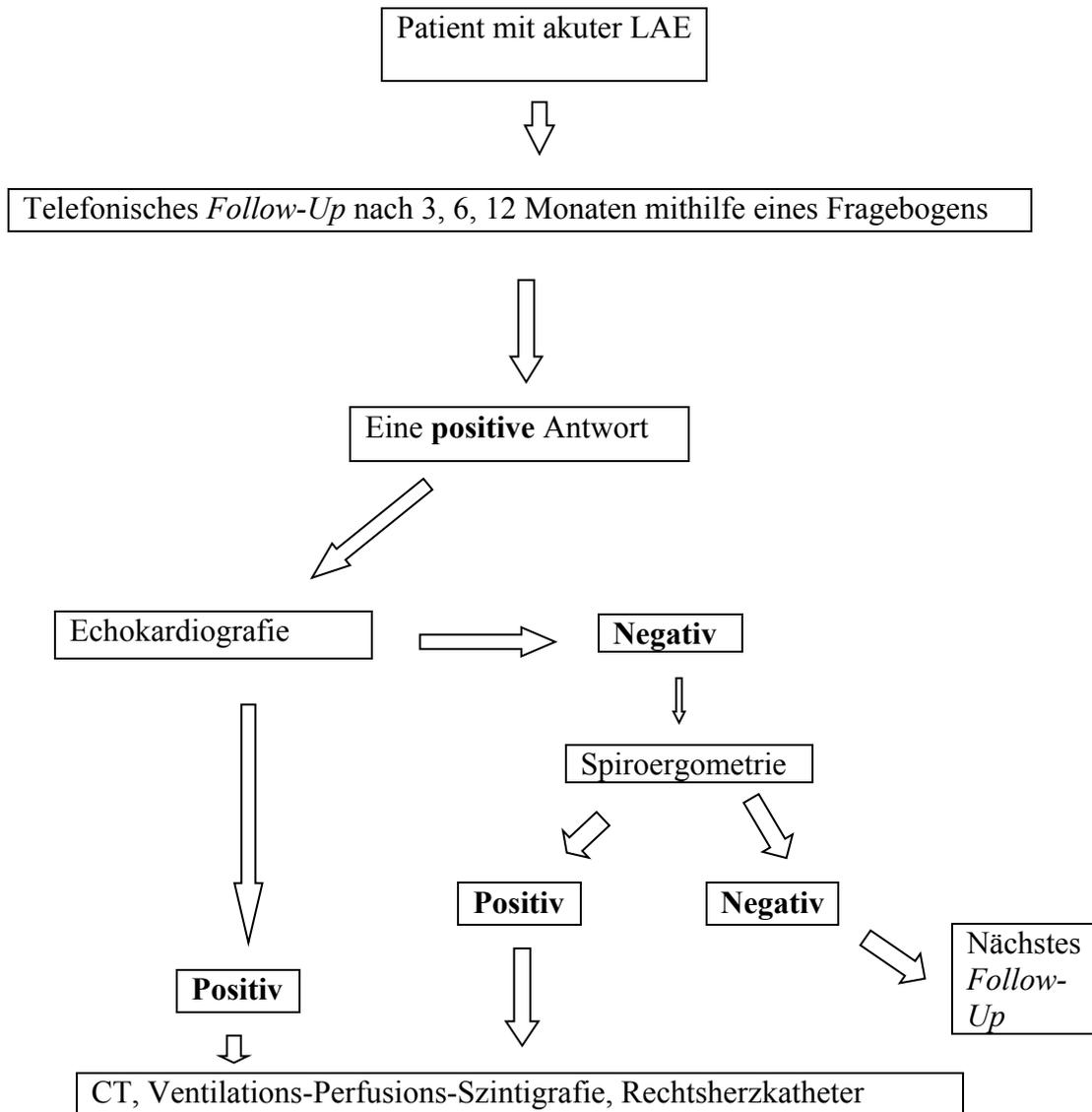


Abbildung 17: Studienalgorithmus

Als Ausschlusskriterien galten ein Patientenalter unter 18 Jahren und eine fehlende kognitive Fähigkeit, der Teilnahme an der Studie zuzustimmen. Komorbiditäten und Vorerkrankungen führten nicht zum Ausschluss aus der Studie.

Baseline-Untersuchung:

Im Rahmen der stationären Behandlung erhielten alle Patienten mit gesicherter LAE eine Echokardiografie (Vivid7, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) orientiert an den Leitlinien (Torbicki *et al.*, 2008; Rudski *et al.*, 2010). Wenn es der Allgemeinzustand zuließ, wurde eine ergänzende Spiroergometrie (*Masterscreen CPX*, *CareFusion*, Höchberg, Deutschland; *E-Bike basic PC plus*, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) durchgeführt, sofern die Echokardiografie ein negatives Ergebnis ergab. Die Untersuchung wurde nach den Leitlinien der *American Thoracic Society* (ATS) durchgeführt und beinhaltete eine zweiminütige Aufzeichnung der Messwerte in Ruhe sowie eine Aufzeichnung mit dem Treten der Pedale ohne Belastung (*American Thoracic Society*, 2003). Anschließend wurde die Belastung um jeweils 25 Watt alle zwei Minuten gesteigert, bis der Abbruch der Untersuchung wegen Erschöpfung des Patienten notwendig oder die benötigten Daten aufgezeichnet waren.

Follow-Up-Untersuchung:

Die Patienten wurden einem Stufensystem zugeführt, indem sie nach 3 (V1), 6 (V2), und 12 (V3) Monaten telefonisch kontaktiert und mittels eines Fragebogens symptomorientiert befragt wurden. In diesem wurden die Patienten systematisch nach dem Vorhandensein von verschiedenen Symptomen befragt. Es ging um die Frage nach Dyspnoe, sowohl in Ruhe als auch unter Belastung, dem Auftreten von Angina pectoris und Schwindel mit begleitenden Synkopen. Sollte eines dieser fünf Symptome als positiv bewertet worden sein, so wurde der Patient ambulant einbestellt. Es befindet sich ein Exemplar des Fragebogens im Anhang dieser Arbeit (siehe Anhang).

Bei der anschließenden Vorstellung in der Ambulanz wurde eine Echokardiografie durchgeführt. Positiv wurde diese dann gewertet, wenn sich ein sPAP > 35 mmHg zeigte. Die Echokardiografie wurde, wenn sie negativ war, durch eine Spiroergometrie ergänzt. Hatte es der Zustand des Patienten nicht zugelassen eine Spiroergometrie durchzuführen, wurde darauf verzichtet. Gründe dafür waren z.B. Ruhedyspnoe, Adipositas oder auch eine weit fortgeschrittenen Arthrose. Sofern die Echokardiografie oder die Spiroergometrie als positiv gewertet wurden, wurde eine Empfehlung zur

weiterführenden Diagnostik ausgesprochen. Diese beinhaltete eine Ventilations-Perfusions-Szintigrafie (Technegas-Generator, Australien; *E Cam Variable*, Siemens Medical Solutions, *Illionois, USA*), eine Computertomografie (*Activion 16*, *Toshiba Medical Systems*, Neuss, Deutschland) und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (Ganz-Katheter, *Smith Medical*, Grasbrunn, Deutschland). Ein anschließender Therapievorschlag wurde für den jeweiligen Patienten multidisziplinär erarbeitet. Bei Vorliegen einer negativen Echokardiografie und Spiroergometrie wurde der Patient einem weiteren *Follow-Up* mit telefonischer Kontaktaufnahme und Erhebung eines Fragebogens zum nächsten Termin zugeführt. Sollte sich eine CTEPH in einer Untersuchung bestätigt haben, so wurde der jeweilige Patient nicht erneut im Rahmen des *Follow-Up* telefonisch kontaktiert.

Alle Daten zu den jeweiligen Untersuchungen wurden fortlaufend in einer Tabelle erfasst. Die Patienten konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen die Studie verlassen oder sich gegen die Empfehlung einer ambulanten oder stationären Diagnostik entscheiden. Die Daten bis zum Austritt des Patienten aus der Studie oder dessen Tod werden zur Auswertung verwendet.

4. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Auswertung dargelegt. Mit einbezogen wurden dabei zum einen die Daten aller Patienten bei Primärdiagnose der akuten LAE und zum anderen die Ergebnisse der telefonischen Befragungen und eventuellen Nachuntersuchungen der Patienten 3, 6 und 12 Monate nach Einschluss in die Studie. Die Auswertung gliedert sich in die Analyse der anthropometrischen Daten, die Ergebnisse der Telefonbefragungen zu den einzelnen Zeitpunkten, die daraus folgenden ambulanten Einbestellungen der im Fragebogen als positiv gewerteten Patienten sowie die Auswertung der echokardiografischen und spiroergometrischen Befunde zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten auf. Es folgen dann anschließend die Ergebnisse der gesicherten CTEPH-Patienten im Detail.

Alle in den folgenden Tabellen angegebenen Daten bzw. Messwerte sind Abkürzungen und sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.1 Anthropometrische Daten der Lungenarterienemboliepatienten

Die anthropometrischen Daten der Lungenarterienemboliepatienten werden in der folgenden **Tabelle 3** dargelegt.

Tabelle 3: Anthropometrische Daten der Lungenarterienemboliepatienten bei Einschluss in die Studie				
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Mittelwert \pm SD	Min / Max
Geschlecht (m / w)	76 / 94	44,7 / 55,3		
Alter (Jahre)	170		65,6 \pm 16,9	18 / 92
Grösse (cm)	145*		170,1 \pm 9,2	147 / 190
Gewicht (kg)	145*		82,6 \pm 18,2	50 / 146
BMI (kg / m ²)	145*		28,4 \pm 5,8	17,5 / 51,4

BMI: Body-Mass-Index in kg/m²

*Bei den Angaben von Größe, Gewicht und BMI waren nur von insgesamt 145 Patienten Angaben vorhanden.

Insgesamt wurden 170 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, wovon 76 männlich und 94 weiblich waren (44,7 % / 55,3 %). Das mittlere Alter lag bei Diagnosestellung der LAE bei $65,6 \pm 16,9$ Jahren, wobei der älteste Patient ein Alter von 92 Jahren, der jüngste Patient ein Alter von 18 Jahren hatte. Bei 145 der insgesamt 170 Patienten wurden die Basisparameter Größe, Gewicht und daraus resultierender *Body-Mass-Index* BMI (kg / m^2) dokumentiert. Der Mittelwert der Größe lag hierfür bei $170,1 \pm 9,2$ (Max: 190 / Min: 147), des Gewichtes bei $82,6 \pm 18,2$ (Max: 146 / Min: 50) und des BMI bei $28,5 \pm 5,8$ (51,4 / 17,5). Bei der Betrachtung des BMI fiel der Mittelwert im Bereich der Präadipositas (25,0-30,0) auf (Abbasi *et al.*, 2013).

4.2 Komorbiditäten der Patienten

In **Tabelle 4** sind die Komorbiditäten der Patienten, aufgeteilt in V1, V2 und V3, dargestellt.

Tabelle 4: Komorbiditäten der Patienten mit positivem Telefonmonitoring in V1, V2 und V3			
	V1	V2	V3
positives Telefonmonitoring (n)	46	23	17
Komorbiditäten			
Vorhofflimmern	3	2	1
KHK	6	4	2
Klappenvitium	1	0	0
Art. Hypertonie	14	10	3
Herzinsuffizienz	0	0	0
Asthma bron.	3	0	1
COPD	5	2	3
Lungenfibrose	3	3	0
Malignom	8	4	3
sonstige Erkrankung	29	18	13
keine Komorbiditäten	7	3	0

Positives Telefonmonitoring soll in diesem Zusammenhang bedeuten, dass die Patienten eine positive Antwort im Fragebogen auf eine der gestellten Fragen abgegeben haben (siehe Anhang und Methodenteil).

4.3 Ergebnisse der Echokardiografie bei Einschluss in die Studie

Es finden sich im Folgenden (Tabelle 5) die Ergebnisse der Echokardiografie bei Einschluss der Patienten in die Studie und stationärem Aufenthalt bei LAE.

Tabelle 5: Basisdaten der Echokardiografie bei Einschluss in die Studie			
	Häufigkeit (n)	Mittelwert ± SD	Min / Max
	170		
sPAP (mmHg)	170	37,2 ± 12,5	8 / 84
TAPSE (mm)	160	23,42 ± 5,92	7 / 30,7
TEI rechts	100	0,34 ± 0,34	0,01 / 3,16
LVEI	105	1 ± 0,12	0,65 / 1,56
RVIT (cm)	98	3,6 ± 7,9	2,1 / 7,3
RA (cm ²)	140	16,1 ± 6	7,6 / 40,4
E / E'	142	8,3 ± 3,2	1 / 20,3
Positiv / Negativ	85 / 85		

Richtwerte Echokardiografie: SPAP > 35 mmHg; TAPSE > 20 mm; RA > 20 cm²; RVIT > 4 cm; LVEI > 1; E/E' > 15; TEI > 0,4; Das Kriterium, ob eine Echokardiografie als positiv gewertet wurde, war der SPAP > 35 mmHg. Alle Werte kleiner als dieser Grenzwert galten als negatives Wertungskriterium für die Spiroergometrie.

Bei Diagnosestellung der LAE wurde während des stationären Aufenthaltes bei jedem Patienten eine Echokardiografie durchgeführt (n = 170). Das Kriterium, ob eine Echokardiografie als positiv gewertet wurde, war der sPAP > 35 mmHg. Alle Werte kleiner als dieser Grenzwert galten als negatives Wertungskriterium und es wurde eine Spiroergometrie empfohlen. Bei 85 Patienten zeigten sich nach Echokardiografiekriterien Zeichen für eine Rechtsherzbelastung. Bei den 85 weiteren Patienten lag ein negatives Untersuchungsergebnis vor. Eine Spiroergometrie wurde hingegen nur bei 35 Patienten durchgeführt, da der körperliche Allgemeinzustand des

Patienten nicht in jedem Fall eine Spiroergometrie zuließ. Von den 35 durchgeführten Untersuchungen zeigten 11 Patienten Zeichen einer pulmonalen Perfusionsstörung.

4.4 Ergebnisse der Spiroergometrie bei Einschluss in die Studie

In **Tabelle 6** finden sich die Daten der Spiroergometrien bei Einschluss.

Tabelle 6: Basisdaten der Spiroergometrie bei Einschluss in die Studie			
	Häufigkeit (n)	Mittelwert ± SD	Min / Max
	35		
VO ² -peak (% v. S.)	35	81,7 ± 26,7	38 / 163
VO ² Max (ml / min / kg)	35	17 ± 7,2	8,1 / 46
Leistung Max (% v. S.)	30	93,3 ± 41,2	32 / 222
VE/VCO ² -slope	28	39,9 ± 15,5	3,1 / 72
EQO ²	31	33,2 ± 10,4	21 / 68
EQCO ²	32	36,4 ± 10,1	25 / 65
PetCO ² Ruhe (mmHg)	33	30,1 ± 5,3	16,6 / 39,4
PetCO ² Ref. (mmHg)	35	30,4 ± 6,6	15,2 / 39,7
PetCO ² AT (mmHg)	29	32,2 ± 7,2	19,2 / 42,5
AaDO ² (mmHg)	34	29,9 ± 13,7	12 / 67
PaETCO ² (mmHg)	28	4,5 ± 3,2	-7,5 / 12
Positiv / Negativ*	11 / 24		

Richtwerte Spiroergometrie: Perfusionsstörung (ja / nein); VO₂-peak (%v.S.) < 90 %; Leistung Max (% v.S.) < 90 %; AaDO₂ > 35 mmHg; VE/VCO₂slope > 35; EQO₂ > 25; EQCO₂ > 35; PETCO₂ < 31; PaETCO₂ > 5,1 mmHg.

*Das Kriterium, ob eine Spiroergometrie als positiv oder negativ gewertet wurde, war das Auftreten von Perfusionsstörungen unter Belastung.

4.5 Ergebnisse der Telefonbefragungen

Im Weiteren, **Tabelle 7**, werden die Resultate der einzelnen Telefonbefragungen nach 3 (V1), 6 (V2) und 12 (V3) Monaten dargestellt.

Tabelle 7: Telefonvisiten V1, V2, V3 nach 3, 6, 12 Monaten			
	Anrufe V1	Anrufe V2	Anrufe V3
Häufigkeit (n)	136 / 170	107 / 170	62 / 170
Positiv nach Fragebogen (n)	47 / 136 (34,6 %)	26 / 107 (24,3 %)	16 / 62 (25,8 %)
Negativ nach Fragebogen (n)	89 / 136 (65,4 %)	81 / 107 (75,7 %)	46 / 62 (74,2 %)
Nicht durchgeführt (n)*	34 / 170 (20 %)	63 / 170 (37 %)	108 / 170 (63,5 %)
Ambulante Einbestellung (n)	47	27* ²	17* ²
Echokardiografie positiv nach SPAP > 35 mmHg (n)	9 / 47 (19,1 %)	3 / 26 (11,5 %)	2 / 17 (11,8 %)
Spiroergometrie bei SPAP < 35mmHg	35	15	9
Spiroergometrie positiv (n)	13 / 35 (37,1 %)	4 / 15 (26,7 %)	2 / 9 (22,2 %)
Empfehlung zur erweiterten Diagnostik (n)	22	8	4
CTEPH gesichert (n)	10	1	0

* Nicht durchgeführt, da der Patient den Zeitpunkt für die Telefonvisite noch nicht erreicht hat.

*² Ein Patient wurde aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes bei Einschluss und V1 standardmäßig einbestellt.

Beim 3-Monats-Telefonmonitoring V1 wurden zum Zeitpunkt der Auswertung 136 Patienten telefonisch kontaktiert. Dabei hatten 47 (34,5 %) Patienten im standardisierten Fragebogen mindestens eines der Symptome bejaht. Die übrigen 89 (65,5 %) Patienten erwiesen sich im Telefonmonitoring als negativ. Bei den weiteren 34 Patienten wurde das Monitoring V1 noch nicht durchgeführt, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht drei Monate in die Studie eingeschlossen waren. 47 Patienten wurden aufgrund der Symptomatik ambulant einbestellt. Es erwiesen sich 9 Echokardiografien und 13 von 35 (37,1 %) Spiroergometrien bei Patienten mit einem sPAP > 35 mmHg in der

Echokardiografie als positiv. Es wurden in der Folge 22 Patienten stationär einbestellt und bei 10 Patienten wurde eine CTEPH gesichert. Somit war die Mehrzahl der CTEPH bereits nach dem ersten Telefonmonitoring V1 nach 3 Monaten gesichert.

Die 6-Monats-Telefonnachsorge V2 war bei 107 Patienten durchgeführt worden, 26 (24,3 %) davon hatten dabei einen positiven Fragebogen vorzuweisen, wovon alle ambulant einbestellt wurden. Des Weiteren wurde 1 Patient aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes zusätzlich einbestellt. Es erwiesen sich in der Folge 3 Echokardiografien und 4 Spiroergometrien als positiv im Sinne der Studie, woraufhin 8 Patienten stationär einbestellt wurden. Gesichert wurde die Diagnose der CTEPH bei 1 Patienten.

Beim telefonischen Anruf in V3, 12 Monate nach LAE, hatten 16 von 62 (25,8 %) Patienten Beschwerden laut Fragebogen. Da ein Patient zusätzlich routinemäßig einbestellt wurde, wurden 17 Patienten zur Diagnostik in die Ambulanz gebeten. Es zeigten sich 2 Echokardiografien und 2 Spiroergometrien als positiv. Nach empfohlener, stationärer Behandlung und Diagnostik von diesen 4 Patienten wurde jedoch keine weitere CTEPH diagnostisch gesichert.

Insgesamt diagnostizierten wir durch unser Nachsorgeprogramm bei 11 von 170 (6,5 %) der insgesamt eingeschlossenen Patienten und 10,5 % der bisher nachuntersuchten Patienten eine CTEPH. Bei 3 von 11 gesicherten CTEPH-Patienten stellte sich zudem die Echokardiografie als negativ dar, wobei sich in der ergänzenden Spiroergometrie ein positives und somit auf eine CTEPH verdächtiges Untersuchungsergebnis zeigte.

4.6 Ergebnisse der Echokardiografie bei V1

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der ambulant durchgeführten Echokardiografien und Spiroergometrien dargestellt, welche bei den nach positivem Telefonmonitoring einbestellten Patienten durchgeführt wurden. Von den 46 ambulant einbestellten Patienten wurde bei allen eine Echokardiografie durchgeführt. 21 Patienten wurden als positiv gewertet, 25 als negativ. Von 33 Spiroergometrien wurden 14 (42,4 %) als positiv und 19 (57,6 %) als negativ interpretiert.

Tabelle 8: Ergebnisse der Echokardiografie bei V1			
	Häufigkeit (n)	Mittelwert ± SD	Min / Max
	46		
sPAP (mmHg)	19	43,9 ± 19,4	24 / 90
TAPSE (mm)	45	23,8 ± 5,23	12 / 36
TEI rechts	27	0,41 ± 0,32	0,04 / 1,27
LVEI	41	0,98 ± 0,11	0,7 / 1,31
RVIT	36	3,5 ± 0,7	2,2 / 5,2
RA (cm ²)	44	15,3 ± 4,7	7,1 / 27,3
E / E'	42	8,8 ± 3,5	3,3 / 23,1
Positiv / Negativ*	21 / 25		

Richtwerte Echokardiografie: SPAP > 35 mmHg; TAPSE > 20 mm; RA > 20 cm²; RVIT > 4 cm; LVEI > 1; E/E' > 15; TEI > 0,4;

*Das Kriterium, ob eine Echokardiografie als positiv gewertet wurde, war der SPAP > 35 mmHg. Alle Werte kleiner als dieser Grenzwert galten als negatives Wertungskriterium für die Echokardiografie.

4.7 Ergebnisse der Spiroergometrie bei V1

In der Folge die Ergebnisse der Spiroergometrie bei V1 in **Tabelle 9**.

Tabelle 9: Ergebnisse der Spiroergometrie bei V1			
	Häufigkeit (n)	Mittelwert ± SD	Min / Max
	34		
VO ² -peak (% v. S.)	34	80,3 ± 18,8	43 / 127
VO ² Max (ml / min / kg)	34	14,9 ± 5	6 / 30
Leistung Max (% v. S.)	34	81,5 ± 35,3	22 / 182
VE/VCO ² -slope	33	36,7 ± 8,6	26 / 58
EQO ²	31	29,2 ± 6,1	20 / 43
EQCO ²	32	33,7 ± 6,6	35 / 48
PetCO ² Ruhe (mmHg)	34	31,9 ± 4,8	23,5 / 42,8
PetCO ² Ref. (mmHg)	34	33 ± 5,1	23,5 / 45,7
PetCO ² AT (mmHg)	34	34 ± 5,4	26,4 / 46,5
AaDO ² (mmHg)	33	27,9 ± 13,6	10 / 57,8
PaETCO ² (mmHg)	27	4,7 ± 2,4	-1,2 / 10
Positiv / Negativ*	14 / 20		

Richtwerte Spiroergometrie: Perfusionsstörung (ja / nein); VO₂-peak (% v.S.) < 90 %; Leistung Max (% v.S.) < 90 %; AaDO₂ > 35 mmHg; VE/VCO₂slope > 35; EQO₂ > 25; EQCO₂ > 35; PETCO₂ < 31; PaETCO₂ > 5,1 mmHg.

*Das Kriterium, ob eine Spiroergometrie als positiv oder negativ gewertet wurde, war das Auftreten von Perfusionsstörungen unter Belastung.

4.8 Ergebnisse der Echokardiografie bei V2

In **Tabelle 10** sind die Ergebnisse der Echokardiografie bei V2 abgebildet.

Tabelle 10: Ergebnisse der Echokardiografie bei V2			
	Häufigkeit (n)	Mittelwert \pm SD	Min / Max
	24		
sPAP (mmHg)	9	32,3 \pm 9,1	18 / 50
TAPSE (mm)	22	24,36 \pm 4,92	12 / 38
TEI rechts	13	0,41 \pm 0,32	0,04 / 1,3
LVEI	18	0,94 \pm 0,08	0,7 / 1
RVIT	14	3,4 \pm 0,9	1 / 4,67
RA (cm ²)	23	14,2 \pm 4,3	3,9 / 20,6
E / E'	18	7,8 \pm 2,6	3,1 / 13,4
Positiv / Negativ*	5 / 19		

Richtwerte Echokardiografie: SPAP > 35 mmHg; TAPSE > 20 mm; RA > 20 cm²; RVIT > 4 cm; LVEI > 1; E/E' > 15; TEI > 0,4;

*Das Kriterium, ob eine Echokardiografie als positiv gewertet wurde, war der SPAP > 35 mmHg. Alle Werte kleiner als dieser Grenzwert galten als negatives Wertungskriterium für die Echokardiografie.

4.9 Ergebnisse der Spiroergometrie bei V2

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Spiroergometrie bei V2 dargestellt. 4 Patienten waren körperlich nicht dazu in der Lage eine Spiroergometrie durchzuführen.

Tabelle 11: Ergebnisse der Spiroergometrie bei V2			
	Häufigkeit (n)	Mittelwert \pm SD	Min / Max
	15		
VO ² -peak (% v. S.)	14	93,1 \pm 20,1	61 / 128
VO ² Max (ml / min / kg)	14	16,5 \pm 6,4	9,5 / 31,6
Leistung Max (% v. S.)	15	90,9 \pm 43,2	27 / 200
VE/VCO ² -slope	11	32,3 \pm 8,6	24 / 50
EQO ²	14	26,9 \pm 4,2	21 / 34
EQCO ²	14	31,6 \pm 5	25 / 41
PetCO ² Ruhe (mmHg)	14	32,9 \pm 6,1	22,7 / 41,7
PetCO ² Ref. (mmHg)	15	34,7 \pm 4,2	27,6 / 40,5
PetCO ² AT (mmHg)	14	36,5 \pm 5,7	25,6 / 44,8
AaDO ² (mmHg)	14	31,2 \pm 13,3	11 / 55
PaETCO ² (mmHg)	10	4,1 \pm 3,3	-2,3 / 8,8
Positiv / Negativ	5 / 10		

Richtwerte Spiroergometrie: Perfusionsstörung (ja / nein); VO₂-peak (% v.S.) < 90 %; Leistung Max (% v.S.) < 90 %; AaDO₂ > 35 mmHg; VE/VCO₂slope > 35; EQO₂ > 25; EQCO₂ > 35; PETCO₂ < 31; PaETCO₂ > 5,1 mmHg;

*Das Kriterium, ob eine Spiroergometrie als positiv oder negativ gewertet wurde war das Auftreten von Perfusionsstörungen unter Belastung.

4.10 Ergebnisse der Echokardiografie bei V3

Bei der Nachuntersuchung erwiesen sich zwar 17 Patienten im Telefonmonitoring als positiv. Nur 16 Patienten wurden jedoch einbestellt. Ein Patient verweigerte die ambulante Einbestellung. Ein weiterer Patient verweigerte die Durchführung einer Echokardiografie, sodass insgesamt 15 absolviert wurden. Zusammengefasst sind die Daten in **Tabelle 12**.

Tabelle 12: Ergebnisse der Echokardiografie bei V3			
	Häufigkeit (n)	Mittelwert ± SD	Min / Max
	15		
sPAP (mmHg)	7	31,9 ± 11	19 / 50
TAPSE (mm)	15	25,2 ± 3,36	19 / 31
TEI rechts	9	0,38 ± 0,24	0,07 / 0,9
LVEI	11	1 ± 0,1	0,9 / 1,04
RVIT	9	3,8 ± 0,5	2,6 / 4,5
RA (cm ²)	13	15 ± 3,3	9,9 / 21
E / E'	11	7,1 ± 1,9	2,9 / 10,5
Positiv / Negativ	6 / 9		

Richtwerte Echokardiografie: SPAP > 35 mmHg; TAPSE > 20 mm; RA > 20 cm²; RVIT > 4 cm; LVEI > 1; E/E' > 15; TEI > 0,4.

*Das Kriterium, ob eine Echokardiografie als positiv gewertet wurde war der SPAP > 35 mmHg. Alle Werte kleiner als dieser Grenzwert galten als negatives Wertungskriterium für die Echokardiografie.

4.11 Ergebnisse der Spiroergometrie bei V3

Im Folgenden finden sich die Ergebnisse der Spiroergometrie aus V3 (siehe **Tabelle 13**).

Tabelle 13: Ergebnisse der Spiroergometrie bei V3			
	Häufigkeit (n)	Mittelwert ± SD	Min/Max
	9		
VO ² -peak (% v. S.)	9	83,4 ± 21,9	51 / 128
VO ² Max (ml / min / kg)	9	16,6 ± 6,2	10,6 / 30,1
Leistung Max	9	94,9 ± 54	40 / 222
VE/VCO ² -slope	7	30,3 ± 6	23 / 41
EQO ²	7	26,6 ± 3,3	22 / 30
EQCO ²	7	30,1 ± 3,6	25 / 35
PetCO ² Ruhe (mmHg)	9	34,6 ± 5,4	25,8 / 44
PetCO ² Ref. (mmHg)	9	35,4 ± 7,2	19,9 / 46
PetCO ² AT (mmHg)	9	36,4 ± 6,1	27,4 / 49
AaDO ² (mmHg)	7	25,5 ± 10	13,8 / 37,5
PaETCO ² (mmHg)	5	0,7 ± 4,3	-5,7 / 4,8
Positiv / Negativ	2 / 7		

Richtwerte Spiroergometrie: Perfusionsstörung (ja / nein); VO₂-peak (% v.S.) < 90 %; Leistung Max (% v.S.) < 90 %; AaDO₂ > 35 mmHg; VE/VCO₂slope > 35; EQO₂ > 25; EQCO₂ > 35; PETCO₂ < 31; PaETCO₂ > 5,1 mmHg.

*Das Kriterium, ob eine Spiroergometrie als positiv oder negativ gewertet wurde war das Auftreten von Perfusionsstörungen unter Belastung.

4.12 Patienten mit gesicherter CTEPH

26 Monate nach Start der Studie sicherten wir bei 11 von 170 (6,5 %) der Patienten die Diagnose einer CTEPH. Die Charakterisierung dieser Patienten wird in **Tabelle 14** dargestellt.

Tabelle 14: Patienten mit gesicherter CTEPH: Anthropometrische Daten		
	Mittelwert \pm SD	Min / Max
Anzahl n=11 / 170		
Alter bei Einschluss	74,2 \pm 8,5	56 / 85
Grösse (cm)	168,3 \pm 7,6	159 / 182
Gewicht (kg)	84,6 \pm 13,1	60 / 102
KÖF (cm ²)	2 \pm 0,2	1,6 / 2,2
BMI (kg / m ²)	29,8 \pm 4,2	23,4 / 37,9

Die 11 Patienten waren im Mittel 74,2 \pm 8,5 Jahre alt, 168,3 \pm 7,6 cm groß und 84,6 \pm 13,1 kg schwer. Der *Body-Mass-Index* (BMI) lag bei 29,8 \pm 4,2 kg / m². Die Patienten wurden nach positivem Telefonscreening zunächst ambulant einbestellt und nach positiver Echokardiografie oder Spiroergometrie stationär aufgenommen. Die Diagnosestellung der CTEPH folgte dann im Rahmen des Aufenthaltes in der Klinik mittels Rechtsherzkatheter und weiterer Bildgebung (siehe oben).

4.12.1 Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde bei allen Patienten mit Verdacht auf eine CTEPH durchgeführt. Die Auswertung ist in der folgenden Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung		
	Mittelwert \pm SD	Min / Max
Anthropometrische Daten		
Alter	74,2 \pm 8,5	56 / 84
Größe (cm)	168,4 \pm 7,6	159 / 182
Gewicht (kg)	84,5 \pm 13,1	60 / 102
KÖF (cm ²)	2 \pm 0,2	1,6 / 2,2
BMI (kg / cm ²)	30 \pm 4,2	23,4 / 38
RHK in Ruhe n=11		
sPAP (mmHg)	37,6 \pm 11,9	29 / 69
dPAP (mmHg)	22,7 \pm 10,9	11 / 47
mPAP (mmHg)	32 \pm 11,4	19 / 58
PCWP (mmHg)	10 \pm 3,6	4 / 16
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	426,1 \pm 283,6	143 / 982
HZV (l / min)	4,5 \pm 1,1	3,1 / 6,6
CI (l / min / KÖF)	2,3 \pm 0,4	1,7 / 3,2
RAP (mmHg)	7,4 \pm 4,1	1 / 14
RHK unter Belastung n=3		
sPAP (mmHg)	76,3 \pm 1,5	75 / 78
dPAP (mmHg)	32,3 \pm 14,5	18 / 47
mPAP (mmHg)	51,3 \pm 8,1	44 / 60
PCWP (mmHg)	11 \pm 3,6	7 / 14
HZV (l / min)	9,2 \pm 0,7	8,4 / 9,6
CI (l / min / KÖF)	4,5 \pm 0,1	4,4 / 4,5

4.12.2 Ergebnisse der CTEPH-Patienten in Einzeldarstellung

Im Folgenden (Tabelle 16) sind die Ergebnisse der einzelnen CTEPH-Patienten in Auflistung dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse der CTEPH-Patienten in Einzeldarstellung											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>Anthropometrische Daten</i>											
Alter	71	69	56	85	70	75	84	82	80	69	75
Größe (cm)	161	174	164	172	164	159	182	178	160	168	170
Gewicht (kg)	83	84	102	96	82	73	90	98	60	93	69
KÖF (cm ²)	1,87	1,99	2,07	2,09	2	1,76	2,12	2,16	1,62	2,02	1,8
BMI (kg / cm ²)	32	27,7	37,9	32,4	30,5	28,9	27,2	30,9	23,4	32,9	23,9
<i>RHK in Ruhe n=11</i>											
sPAP (mmHg)	40	40	30	29	38	47	55	35	50	51	69
dPAP (mmHg)	11	23	18	12	22	12	22	19	35	29	47
mPAP (mmHg)	23	31	22	19	29	26	34	26	44	39	58
PCWP (mmHg)	10	9	5	12	16	10	15	10	8	4	11
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	254	370	191	143	498	337	369	241	947	355	982
HZV (l / min)	4	5,2	5,9	4,5	3,9	3,8	3,8	5,3	3	6,6	4
CI (l / min / KÖF)	2,3	2,6	2,7	2,2	2	2,2	1,8	2,5	1,7	3,2	2,2
RAP (mmHg)	3	8	3	1	7	6	12	10	14	6	11
<i>RHK unter Belastung n=3</i>											
sPAP (mmHg)	76		75	78							
dPAP (mmHg)	18		32	47							
mPAP (mmHg)	44		50	60							
PCWP (mmHg)	12		7	14							
HZV (l / min)	8,4		9,6	9,5							
CI (l / min / KÖF)	4,5		4,4	n.v.							

n.v.= nicht vorhanden

4.13 Therapien der CTEPH-Patienten

Die 11 diagnostizierten CTEPH-Patienten unterschieden sich hinsichtlich der bei ihnen durchgeführten Therapien. Es ließen sich zwei Gruppen unterteilen: Operativ sowie medikamentös behandelte Patienten. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 2 Patienten einer pulmonalen Thrombendarteriektomie zugeführt worden. Die Zusammenfassung der anthropometrischen Daten ist in **Tabelle 17** zu sehen.

Tabelle 17: Operative Therapie der CTEPH-Patienten	
	Mittelwert
Operabilität n = 2	
Geschlecht m / w	0 / 2
Alter	75
Grösse (cm)	164,5
Gewicht (kg)	71
KÖF (m ²)	1,8
BMI (kg / m ²)	26,4
Latenz Diagnose / OP (Monate)	3

In der Folge ist eine Charakterisierung derjenigen Patienten dargestellt, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben (**Tabelle 18**).

Tabelle 18: Charakterisierung der CTEPH-Patienten mit medikamentöser Therapie	
	Mittelwert ± SD
Medikamentöse Einstellung (n = 9)	
Geschlecht m / w	4 / 5
Alter	74 ± 9,5
Größe (cm)	169,2 ± 7,7
Gewicht (kg)	87,6 ± 14,9
KÖF (m ²)	2 ± 0,2
BMI (kg / m ²)	30,6 ± 4,1
Latenz Diagnose / Therapiebeginn (Monate)	0 ± 0

In **Tabelle 19** ist die Zusammenfassung der Daten nach 24 Monaten nach Diagnosestellung dargelegt.

Tabelle 19: Zusammenfassung der Daten 24 Monate nach Diagnosestellung	
26 Monate nach Studienstart	
Patienten verstorben (n)	15
Patienten aus der Studie ausgestiegen (n)	4
CTEPH gesichert	11
Operative Therapie	2
Medikamentöse Therapie	9

5. Diskussion

Da bisher keine strukturierte und allgemeine Nachsorgeempfehlung für Patienten nach einer LAE existiert, zeigt diese Arbeit, dass mittels eines auf einem Telefonmonitoring basierten, symptomorientierten Nachsorgekonzeptes eine CTEPH detektiert werden kann. Ziel sollte es sein, die ernsthafte Komplikation einer CTEPH frühzeitig zu erkennen und eine Therapie ohne Verzögerung beginnen zu können. Nach 26 Monaten Studienverlauf wurden 170 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei 11 wurde eine CTEPH diagnostiziert. Somit liegt die mit diesem Modell ermittelte Inzidenz der CTEPH nach LAE bei 6,5 %. Dabei wurden bei 10 (5,8 %) der Patienten nach dem positiven Telefonmonitoring bei V1 nach drei Monaten eine CTEPH detektiert. Bei einem weiteren Patienten (0,7 %) wurde eine CTEPH erst nach dem zweiten Telefonmonitoring V2 nach sechs Monaten verifiziert. Nach dem dritten Telefonmonitoring V3 nach 12 Monaten wurden keine weiteren Fälle einer CTEPH gesichert.

Pengo *et al.* stellten mit ihrer Studie durchschnittlich neun Monate nach Erstdiagnose einer LAE die Diagnose einer CTEPH bei ihren Patienten, wovon jedoch keiner die Diagnose nach mehr als zwei Jahren nach Erstereignis der LAE gestellt bekam. Die Inzidenz der CTEPH lag in dieser Studie bei 4 %. Die Patienten wurden bei Pengo *et al.* nach einer LAE in die Studie eingeschlossen und ihre Beschwerden wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren erfasst. Eine Echokardiografie erfolgte dann, wenn anhand eines vordefinierten Fragenkataloges Restbeschwerden zu dokumentieren waren. Falls sich die Echokardiografie als positiv mit einem sPAP > 35 mmHg erwies, wurden weiterführende Untersuchungen mittels einer Ventilations-Perfusions-Szintigrafie und eine CT empfohlen (Pengo *et al.*, 2004).

Die relativ erhöhte Häufigkeit in unserem Modell könnte in Bezug auf die Studie von Guerin *et al.* daran denken lassen, dass die Patienten bei ihrem Erstereignis der LAE bereits eine vorbestehende CTEPH hatten, welche bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht verifiziert wurde. Es könnte sich somit bei einem Teil der Patienten um ein akut auf chronisches Ereignis gehandelt haben. Guerin *et al.* gaben für ihre Studie eine Inzidenz von 4,8 % an. Es wurden 146 Patienten in die Auswertung einbezogen. Diese wurden

anhand von Symptomen wie Dyspnoe verifiziert und echokardiografisch die Belastung des rechten Herzens gemessen (Guerin *et al.*, 2014).

Nach einem Erstereignis besteht einerseits das Risiko eines Rezidivs einer LAE. Andererseits jedoch auch das Risiko der Entwicklung einer CTEPH. Es lässt sich anhand unseres Modells nicht ausschließen, dass Patienten mit einer CTEPH nicht detektiert wurden, da nicht alle Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren, nachuntersucht wurden. Darüber hinaus existierte keine Kontrollgruppe in dieser Studie parallel zum Untersuchungskollektiv. Des Weiteren könnten Patienten auch dissimuliert haben. Die Häufigkeit der CTEPH ist im vorliegenden Modell jedoch trotzdem höher als in anderen Studien (Pengo *et al.*, 2004; Dentali *et al.*, 2009; Klok *et al.*, 2010). Es lässt sich keine Aussage treffen, ob die Diagnose der CTEPH auch unabhängig von Symptomen zu stellen wäre. Das Ziel der Studie war es jedoch, mit Hilfe eines symptomorientierten Programmes die Detektion einer CTEPH bei Patienten zu ermöglichen. Der Ansatz über eine auf einem Telefonmonitoring basierten und symptomorientierten Nachsorge Patienten zu detektieren, die dann einer weiteren Diagnostik zugeführt werden können, stellt einen Ansatz dar, um eine Unterdetektion der schwerwiegenden Langzeitkomplikation CTEPH zu vermeiden. Dies sollte geschehen ohne unkritisch wirtschaftliche Mittel einzusetzen, wie es bei einer technischen Untersuchung aller Patienten ohne Berücksichtigung ihrer Restsymptome der Fall hätte sein können. Jeden Patienten nach einer LAE einem apparativen und invasiven Nachsorgeprogramm zu unterziehen wäre zeit- und auch kostenintensiv. Zudem würde es Ressourcen verbrauchen. Da bisher kein strukturiertes Nachsorgeprogramm nach einer stattgefundenen LAE existiert, ist das hier vorliegende Modell ein Ansatz, die CTEPH anhand von Symptomen früh diagnostizieren zu können. Aufgrund der Ergebnisse zeigte sich, dass der Ansatz gelungen ist.

Auch Pengo *et al.* untersuchten nur symptomatische Patienten nach, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die angegebene Inzidenz der CTEPH von 4 % sowie die von uns angegebene Inzidenz von 6,5 % das untere Limit der CTEPH darstellt. Auch können wir nicht ins Kalkül ziehen, ob einige unserer Patienten schon zur Erstdiagnose der LAE bereits Veränderungen im Lungenkreislauf hatten, welche einem pulmonalen Hochdruck nahekommen. Pengo *et al.* erkannten diese Bias und benannten

sie in ihrem Modell (Pengo *et al.*, 2004). Da auch wirtschaftliche Aspekte, also ein sächlicher und personeller Ressourcenverbrauch bei der Umsetzung von Nachsorgeprogrammen bedacht werden muss, stellt die symptombezogene Nachsorge, insbesondere da sie zu einer häufigeren Diagnosestellung der CTEPH als in Vorgängerstudien geführt hat, ein praktikables Modell dar. Es ist mit unserem Konzept eine Möglichkeit geschaffen worden bei allen Patienten nach einer LAE mit einem telefonischen Gespräch Symptome einer CTEPH zu erfragen und nur bei Vorhandensein von Symptomen eine weiterführende Diagnostik zu veranlassen. Wenn ein Patient keine Symptome aufweist, aber trotzdem unter einer CTEPH leiden würde, stellt sich die Frage nach der therapeutischen Konsequenz. Ein Patient ohne jegliche Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens würde nach derzeit geltender Empfehlung keiner Therapie zugeführt werden (Rosenkranz *et al.*, 2016).

Bei einem hohen Anteil der Patienten lagen Symptome vor. Bei der Telefonvisite in V1 nach drei Monaten gaben 46 / 135 (34,1 %) der Patienten Symptome an und beantworteten mindestens eine Frage des Fragebogens positiv. In V2 nach sechs Monaten waren es 23 / 105 (22 %). In V3 zeigten sich 17 / 59 (28,8 %) der befragten Patienten als positiv im Sinne unserer Nachsorge. Wie Held *et al.* darstellten, sind die Symptome der CTEPH als unspezifisch anzusehen und können auch bei anderen Begleiterkrankungen, vor allem bei Patienten in höherem Alter auftreten (Held *et al.*, 2014). Es ließ sich erkennen, dass ein Großteil der Patienten Komorbiditäten aufwiesen, welche sofern keine CTEPH diagnostiziert werden konnte, eine mögliche Erklärung für die bestehenden Symptome bei den Patienten liefern könnten. Es lässt sich somit festhalten, dass nicht nur die Folgen der LAE bzw. einer CTEPH bei den betroffenen Patienten Symptome wie Luftnot, Angina pectoris, Schwindel oder Synkopen ausgelöst haben könnten, sondern auch eventuell vorhandene Komorbiditäten. Da in unserer Studie keine Patienten aufgrund von Komorbiditäten ausgeschlossen wurden, kann es sich bei den Symptomen wie Dyspnoe und Angina pectoris auch um Symptome im Kontext einer COPD (10 / 86; 8,6 %) oder einer langjährigen arteriellen Hypertonie (27 / 86; 31,4 %) gehandelt haben. Des Weiteren litten einige der eingeschlossenen Patienten unter Malignomen (15 / 86; 17,4 %), einer koronaren Herzerkrankung (12 / 86; 14 %) oder anderen Systemerkrankungen (60 / 86; 70 %). Die Frühdiagnose der CTEPH bei 6,5 % der Patienten in unserem Nachsorgekonzept zeigt einerseits, dass ein

Nachsorgeprogramm zur Detektion einer CTEPH geeignet ist und andererseits, dass der prozentuale Anteil vielfach höher ist, als durch andere Autoren in anderen Studien beschrieben wurde (Pengo *et al.*, 2004; Dentali *et al.*, 2009; Klok *et al.*, 2010). Dies widerspricht der Annahme, dass Nachsorgeprogramme nach einer LAE aufgrund der geringen Inzidenz einer CTEPH von 0,57 % nicht notwendig sind (Klok *et al.*, 2010). Es wurde behauptet, dass die Anwendung einer Echokardiografie alleine ausreiche, um eine CTEPH detektieren zu können. Die starken Schwankungen der Inzidenz sind begründet durch die zum Teil sehr unterschiedlichen diagnostischen Methoden in den jeweiligen Studien (Pengo *et al.*, 2004; Dentali *et al.*, 2009; Klok *et al.*, 2010). Sollten Patienten mit bereits stattgefundener oder unprovoked LAE in die jeweiligen Studien mit eingeschlossen worden sein, so wäre entsprechend eine höhere Inzidenz zu erwarten gewesen (Korkmaz *et al.*, 2012). In unserem Nachsorgekonzept ist der Ansatz ein anderer: Diagnostik der CTEPH nach Symptomen.

Surie *et al.* haben aus ihrer Studie das Resümee gezogen, dass ein aktives, fragebogenunterstütztes *Follow-Up* von Patienten nach einer LAE eine CTEPH nicht detektieren könne und somit nicht angezeigt sei. Der in dieser retrospektiven Studie verwendete Fragebogen wurde postalisch an die Patienten zwei bis vier Jahre nach stattgefundener LAE gesendet. Es kann jedoch nur ein prospektiver Ansatz einer Studie ein strukturiertes Nachsorgeprogramm darstellen, da durch die ständige Interventionsmöglichkeit eine stetige Kontrolle der Ergebnisse und der aktuellen Gesundheitszustände der Patienten besteht. In den Fragebögen der Studie von Surie *et al.* ging es um die Aktivitäten des täglichen Lebens in Zusammenhang mit dem Auftreten von Dyspnoe, abgestuft in die Geschwindigkeit des Laufens verglichen mit anderen Personen, Tätigkeiten im Haushalt sowie die Ausführung von schwerer körperlicher Arbeit. Die Diagnose CTEPH sollte im Anschluss mittels Echokardiografie (sPAP > 40 mmHg als Schwellenwert) und Ventilations-Perfusions-Szintigrafie gesichert werden. Surie *et al.* gaben eine Inzidenz von 2,7 % in ihrer Studie an. Es sendeten 62 von 69 Patienten ihren Fragebogen zur Auswertung zurück. Von 39 Patienten, bei denen Beschwerden beschrieben wurden, konnten jedoch nur 23 zur Nachuntersuchung einbestellt werden da 13 weitere schon vorbestehende Beschwerden angaben (Surie *et al.*, 2010).

In unserer Studie konfrontierten wir die Patienten durch einen Anruf per Telefon direkt mit den ausgewählten Fragen. Diese ließen zudem keine Abstufungen zu, da die Fragen mit Ja oder Nein beantwortet werden mussten. Durch das direkte Gespräch mit dem Patienten werden mögliche Abstufungen zusätzlich reduziert, da durch eine direkte Konfrontation mit den gestellten Fragen die unmittelbare, persönliche Einschätzung eine ebenso wichtige Rolle spielt. Wenn ein Patient bereits mit Luftnot am Telefon auffällt und schwere körperliche Aktivität unmittelbar vor dem Abnehmen des Hörers verneint wird, handelt es sich dabei um eine Beobachtung, welche nur durch einen direkten Kontakt mit dem jeweiligen Patienten erlangt werden kann. Zwar dreht es sich in unserem Fragebogen zentral auch um Dyspnoe. Weitere Symptome wie Schwindel, Synkopen und Angina pectoris wurden in die Fragen zusätzlich mit einbezogen. Trotz direktem Gespräch war ein Negieren von Symptomen durch den Patienten jedoch möglich und nicht auszuschließen. Auch der in unserem Modell etwas geringere Schwellenwert des sPAP von 35 mmHg scheint eventuell dazu beigetragen zu haben das eine Nachuntersuchung schneller erfolgte und somit eine sich entwickelnde CTEPH schneller detektiert werden konnte.

Zwar bestand die Vermutung, dass sich eine CTEPH bevorzugt im ersten Jahr nach Erstdiagnose einer LAE ausbildet doch beschrieben Moser *et al.* das Phänomen der „Honeymoon-Periode“ (Moser *et al.*, 1990; Korkmaz *et al.*, 2012). Unter den „Honeymoon-Perioden“ verstehen sich Phasen absoluter Beschwerdefreiheit, bevor es anschließend zu der Phase der Krankheitsprogredienz kommt (Wilkens *et al.*, 2014). Man versteht unter dieser Periode, dass sich im Zustand der klinischen Besserung allgemein weniger Aufmerksamkeit auf den Patienten richtet, da sich dieser in einer Beschwerdefreiheit befindet und deshalb nicht die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung besteht (Moser *et al.*, 1990). Diese Periode ist zeitlich sehr schwer einschätzbar, ein einheitlicher Wert existiert daher nicht. Diese Periode kann Wochen bis Jahre andauern und ist für die Entwicklung und Detektion einer CTEPH nicht unerheblich, da gerade die Detektion der betroffenen Patienten ein oft unterschätztes Problem darstellt. Sollten auch asymptomatische Patienten untersucht und die Diagnose einer CTEPH auch bei diesen gestellt werden, so könnte die Inzidenz möglicherweise höher sein. Die Diskussion um den bereits angesprochenen Verbrauch von Ressourcen würde auch hier wieder eine Fortsetzung finden. Es ist nach derzeitigen

Leitlinienempfehlungen bei einem asymptomatischen Patienten zu Beginn weder eine operative noch eine medikamentöse Therapie angezeigt.

Da eine gewisse Zeit nach einer LAE die antikoagulative Therapie abgesetzt wird und auch Nachuntersuchungen wie zum Beispiel eine Ventilations-Perfusions-Szintigrafie ohne entsprechende Fragestellung nicht durchgeführt werden, können aufgrund des Fehlens eines strukturierten Nachsorgekonzeptes Patienten mit einer entstehenden CTEPH nur zufällig detektiert werden. Dies verzögert neben der Diagnosestellung auch den Therapiebeginn, sodass eine frühzeitige Einleitung einer adäquaten Therapie nicht möglich ist. Die Pathogenese der „*Honeymoon-Periode*“ ist weiterhin ungeklärt, doch präsentieren sich die Patienten letztendlich mit wegweisenden, aber auch unspezifischen Symptomen wie Dyspnoe und verminderter Belastbarkeit sowie mit Angina pectoris (Moser *et al.*, 1990). In unserem Nachsorgekonzept werden diese Symptome direkt erfragt und bei positivem Ergebnis eine Nachuntersuchung vorgeschlagen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten aufgrund einer bereits beschriebenen „*Honeymoon-Periode*“ erst nach mehr als 12 Monaten eine CTEPH entwickeln bzw. klinisch auffällig werden (Moser *et al.*, 1990). Deshalb ist es sinnvoll, weitere Langzeitdaten zu erheben, um mögliche Manifestationen der CTEPH nach 24 oder 36 Monaten zu detektieren. Genau das sollte auch ein Ansatz in weiterführenden Studien sein.

Beim Telefonmonitoring ging es vor allem um die Erfragung von Symptomen, welche auf die Entwicklung oder das Bestehen einer CTEPH hindeuten könnten. Dazu gehörte die Dyspnoe, in Ruhe sowie unter Belastung. Wenn Dyspnoe als Leitsymptom einer PH rechtzeitig erkannt wird, so kann der Beginn einer frühzeitigen und adäquaten Therapie den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (Pengo *et al.*, 2004). Die CTEPH stellt dabei die einzige Form der PH, welche operativ behandelt und geheilt werden kann, dar (Haythe *et al.*, 2012). Dies wird in 65 - 95 % der Fälle erfolgreich durchgeführt. Je früher Operationen nach der letzten LAE und einer sich in der Folge entwickelnden CTEPH durchgeführt werden, desto besser ist das mediane Überleben der Patienten (Jenkins *et al.*, 2013). Die perioperative Mortalität liegt bei < 7 % in entsprechenden Zentren und misst sich zudem an der Schwere der hämodynamischen Beeinträchtigung, welche präoperativ eingeschätzt wird (Mayer *et al.*, 2014). Es ist zudem publiziert, dass

eine CTEPH gehäuft bei Patienten mit Rezidiven einer LAE, Antiphospholipid-Antikörpern und anderen Blutgruppen als 0 vorkommt (Bonderman *et al.*, 2009). Ähnliches findet sich durch Schilddrüsenhormontherapien oder einer Krebserkrankung. Es sind des Weiteren andere Komorbiditäten und Risikofaktoren bekannt, welche dazu führen können, dass das *Outcome* eines Patienten mit einer CTEPH verschlechtert ist oder diese bevorzugt auftritt. Hierbei handelt es sich um Faktoren dessen genauer Einfluss bisher unklar bleibt. Bonderman *et al.* zeigten auf, dass eine stattgefundene Splenektomie, ventrikuloatriale *Shunts*, entzündliche Knochenerkrankungen wie z.B. eine Osteomyelitis Risikofaktoren einer CTEPH darstellen. Eine Splenektomie scheint dazu zu führen, dass die Manifestation einer CTEPH eher distaler im pulmonalen Stromgebiet auftritt (Bonderman *et al.*, 2007). Auch eine familiäre Komponente scheint in der Entwicklung einer CTEPH und auch bezüglich des Risikos einer Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose eine Rolle zu spielen (Dodson *et al.*, 2019). Komorbiditäten und erbliche Voraussetzungen haben somit auch für die Therapie Konsequenzen. In diesem Falle vor allem für die operative, denn bei Patienten mit gesicherter CTEPH und weiteren Komorbiditäten wie COPD und systolischer Linksherzinsuffizienz ist die Mortalität bei Thrombendarteriektomien auf bis zu 24 % gesteigert (Bonderman *et al.*, 2007; Mayer *et al.*, 2014). Dabei könnte es sich um eine Folge von progressivem Herzversagen handeln. Ein weiterer Risikofaktor ist das Rezidiv, denn das Risiko eines Thromboserezidives bei einem Zustand nach vorheriger, tiefer Beinvenenthrombose ist hoch (Bonderman *et al.*, 2007; Prandoni *et al.*, 2007). All diese genannten Risikofaktoren und teils erblichen Voraussetzungen sind somit wichtige Punkte und sollten bei den jeweiligen Patienten abgeklärt bzw. im Rahmen einer gründlichen Anamnese erfragt werden.

Inkomplette Rekanalisationen der Gefäße nach LAE sind häufig, da mehr als 50 % der Patienten nach sechs Monaten residuelle Thromben aufweisen (Nijkeuter *et al.*, 2006). Nach Abbruch einer Antikoagulationstherapie steigt das Risiko zur Entstehung von Thromboserezidiven deutlich, um bis zu 40 % in zehn Jahren, an. Je länger somit die Therapie mit Hilfe einer Antikoagulation fortgesetzt wird, desto geringer ist das Risiko für ein Rezidiv (Prandoni *et al.*, 2007). Alle Patienten im dargelegten Kollektiv bei denen eine LAE detektiert worden ist werden antikoagulativ behandelt. Eine langzeitige antikoagulative Therapie, insbesondere bei Patienten nach idiopathischer LAE, kann

dabei das Risiko zur Ausbildung einer CTEPH minimieren (Korkmaz *et al.*, 2012). Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm wäre demnach auch über das Ende der medikamentösen Therapie hinaus sinnvoll, um Patienten detektieren zu können, welche Symptome einer CTEPH erst nach Ende einer Therapie entwickeln. Es wäre somit auch in Hinblick darauf sinnvoll, ein Nachsorgeprogramm symptomorientiert nach einer LAE zu implementieren.

Da die Echokardiografie als breit verfügbares und schnell anwendbares, diagnostisches Mittel anzusehen ist, stellt sie auch bei der Diagnostik der CTEPH einen wichtigen Pfeiler dar. Es wurde gezeigt, dass eine Echokardiografie mit einem sPAP > 40 mmHg im *Follow-Up* nach einer LAE auch dann Hinweise auf eine CTEPH liefern kann, wenn die Untersuchung primär bei Diagnosestellung negativ gewesen ist (Dentali *et al.*, 2009). Sie kann somit den ersten Schritt in der Diagnosestellung darstellen. Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit einer Kontrolluntersuchung. In unserer Studie wurde als *cut-off* ein Wert von 35 mmHg in der Echokardiografie gewählt, somit ein Wert um 5 mmHg kleiner als in der Studie von Dentali *et al.*. Allerdings war hierdurch nicht zu erwarten gewesen, dass eine höhere Rate an CTEPH alleine durch den tiefer angesetzten sPAP-Wert erreicht wurde. Alle Patienten mit einem Verdacht auf eine CTEPH erhielten eine weiterführende Diagnostik, insbesondere eine Rechtsherzkatheteruntersuchung. Es ist allenfalls davon auszugehen, dass zwar die Verdachts-, jedoch nicht die endgültige Diagnoserate durch den gewählten sPAP von 35 mmHg beeinflusst wurde.

Es stellt sich zudem die Frage, ob die Spiroergometrie als weitere, nichtinvasive Maßnahme die Echokardiografie sinnvoll in der Diagnostik der CTEPH unterstützen kann. Held *et al.* errechneten einen Vier-Parameter-Score für die Spiroergometrie, um die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung anzuheben und sie im Vergleich zur Echokardiografie besser diagnostisch anwendbar zu machen (Held *et al.*, 2014). Vor allem bei Patienten mit negativer Echokardiografie und vermuteter PH stellt die Anwendung des Vier-Parameter-Scores eine gute diagnostische Option dar. Der Score besteht aus der Berechnung der Werte des VE / VCO²-slope, P(A-a)O², P(c-ET)CO² und des PetCO². Es wurde hiermit eine Sensitivität von 83,3 % und eine Spezifität von 92,2 % beschrieben (Held *et al.*, 2014). McCabe *et al.* stellten heraus, dass mittels

Spiroergometrie eine Differenzierung zwischen einer CTEPH und einer chronischen thromboembolischen Lungenerkrankung ohne pulmonale Hypertonie (CTED) möglich ist (McCabe *et al.*, 2013). Somit ist die Anwendung der Spiroergometrie nicht nur bei negativer Echokardiografie ein weiteres mögliches diagnostisches Werkzeug, sondern auch bei der Unterscheidung von unterschiedlichen Typen der thromboembolischen Erkrankungen anwendbar. In der Studie von McCabe *et al.* wurden 15 Patienten mit einer CTEPH und 10 Patienten mit einer chronischen thromboembolischen Lungenerkrankung ohne pulmonale Hypertonie (CTED) eingeschlossen und die Diagnose mittels CT, Rechtsherzkatheteruntersuchung und Spiroergometrie verifiziert (McCabe *et al.*, 2013). In der Spiroergometrie fiel dabei auf, dass eine Unterscheidung zwischen CTEPH und CTED anhand von Totraumventilation V_d / V_t und alveoloarteriellem Sauerstoffgradienten besonders gut möglich ist (McCabe *et al.*, 2013). Eine Selektionsbias entsteht jedoch dadurch, dass der körperliche Zustand des Patienten es nicht immer zulässt, eine Spiroergometrie durchzuführen. Aufgrund des Alters und eventueller Komorbiditäten des Patienten ist eine Ausbelastung somit nicht immer möglich. Dies könnte dazu führen, dass eine CTEPH nicht detektiert wird, wenn sich die Echokardiografie bei einem Patienten normal darstellt und die Spiroergometrie nicht durchgeführt werden kann. Bei drei Patienten mit einer negativen Echokardiografie sicherten wir in der Spiroergometrie einen Befund, der unseren Kriterien für eine positive Spiroergometrie entsprach. Die Spiroergometrie ist also in der Lage, die Echokardiografie sinnvoll in der Diagnostik zu ergänzen.

Poli *et al.* sicherten bei 1,4 % aus einem Kollektiv von 236 Patienten eine CTEPH durch Echokardiografie und weiterführender Diagnostik. Es wurde zudem dargestellt, dass Rezidive von LAE mit erhöhten Gerinnungsfaktoraktivitäten assoziiert sind. Erhöhte Gerinnungsfaktoren alleine stellen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CTEPH dar (Poli *et al.*, 2010). Rechtsventrikuläre Dysfunktion lässt sich nicht nur echokardiografisch darstellen, sondern auch mit Hilfe von Laborparametern bei einer LAE messen. Erhöhtes BNP und Nt-Pro-BNP korrelieren eng mit der Rechtsherzbelastung (Klok *et al.*, 2008; Guerin *et al.*, 2014). In Zusammenschau der klinischen Präsentation des Patienten, echokardiografisch messbaren Rechtsherzbelastungszeichen und Laborparametern beschäftigten sich Guerin *et al.* mit der Frage, ob eine CTEPH vorliegen kann (Guerin *et al.*, 2014). Eine weitere Option ist

die Messung der D-Dimere. Die Erhöhung der D-Dimere nach sechs Monaten in Kombination mit rechtsventrikulärer Dysfunktion lassen somit den Schluss zu, dass es sich um eine inkomplette Resolution handeln könnte (Kaczynska *et al.*, 2008). Eine inkomplette Resolution kann eine rechtsventrikuläre Dysfunktion zur Folge haben, welche sich echokardiografisch detektieren lässt. Festzuhalten ist in jedem Fall, dass eine inkomplette Resolution einen Risikofaktor für eine CTEPH darstellt. Eine prospektive Studie hierzu wäre ein weiterer, denkbarer Ansatz.

6. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob mit einem symptomorientierten Ansatz im Rahmen eines Telefonmonitorings und bei symptomatischen Patienten eine CTEPH detektiert werden kann. Zur Erfassung kam ein strukturierter Ansatz mittels vordefinierter Fragen zum Einsatz, die in einem Fragebogen zusammengefasst waren. Der Fragebogen fragt das Vorhandensein von Dyspnoe in Ruhe und unter Belastung, Angina pectoris, Schwindel und Synkopen ab. Die telefonischen Anrufe erfolgten nach dem Erstereignis einer akuten LAE im Abstand von 3, 6 und 12 Monaten. Nach positivem Telefonmonitoring und zunächst ambulanter Untersuchung des Patienten mittels Echokardiografie und gegebenenfalls ergänzender Spiroergometrie wurde den Patienten bei bezüglich einer CTEPH auffälligen Untersuchungsbefunden Leitlinienkonform eine weiterführende Abklärung empfohlen. Bei negativen Untersuchungsbefunden wurden die Patienten weiter gemäß dem *Follow-Up* des Studienalgorithmus zum nächsten Zeitpunkt kontaktiert. Die Spiroergometrie als weiteres diagnostisches Mittel einer CTEPH kann des Weiteren die Echokardiografie als Maßnahme ergänzen, um eine CTEPH als mögliche, ernste Komplikation nach einer LAE frühzeitig detektieren zu können. Eine Spiroergometrie wurde im dargestellten Modell nur bei Patienten mit unauffälliger Echokardiografie nach vorher definierten Kriterien unter Berücksichtigung des aktuellen Allgemeinzustandes des Patienten durchgeführt. Sollte sich nach Befragung, Echokardiografie und Spiroergometrie der Verdacht auf eine CTEPH ergeben haben, so wurde die weitere Diagnostik nach Maßgabe der aktuellen Leitlinie empfohlen. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein symptomorientiertes Nachsorgeverfahren von Patienten mit stattgefundener LAE dazu in der Lage ist, Patienten mit einer CTEPH zu detektieren und die Prätestwahrscheinlichkeit zu erhöhen, um weitere diagnostische Schritte einzuleiten. Der Einsatz der Spiroergometrie in der Diagnostik ist des Weiteren als sinnvoll und komplementär nützlich anzusehen. Die Echokardiografie alleine vermag nicht die Diagnose CTEPH zu stellen, sondern auch bei negativem Befund in der Echokardiografie kann eine ergänzende und als positiv eingestufte Spiroergometrie den Verdacht auf das Vorliegen einer CTEPH lenken. In weiteren, diagnostischen Schritten soll fortan die Diagnose gesichert werden. Da eine Nachuntersuchung eines jeden Patienten nach einer LAE sehr kosten- und personalintensiv ist, würde ein

symptomorientiertes Nachsorgeprogramm die Ressourcen deutlich weniger stark verbrauchen und belasten.

In der Folge und in weiteren Studien sollte mit diesem sinnvoll erscheinenden, symptomorientierten und telefonmonitoringbasierten Nachsorgeprogramm größere Fallzahlen analysiert und die Befunde über einen längeren Zeitverlauf untersucht werden.

7. Anhang

SD-Akte PHNLE- Pulmonale Hypertonie nach Lungenembolie

Telefonvisite 1 Zeitpunkt 3 Monate nach LAE

Datum

Patientenaufkleber

Laufende Nummer:

IDENT-Nummer:

Besteht Luftnot unter Ruhebedingungen?

Ja Nein

Besteht Luftnot unter Belastungsbedingungen?

Ja Nein

Besteht ein Druckgefühl im Brustkorb?

Ja Nein

Abgeschätztes WHO-Funktionsstadium?

WHO I II III IV

Besteht Schwindel?

Ja Nein

-Wenn ja

-Drehschwindel?

-Schwankschwindel?

-,Schwarzwerden“ vor den Augen?

Kam es seit der Krankenhausentlassung zu einer Bewusstlosigkeit?

Ja Nein

Einbestellung nötig?

Ja Nein Einbestelldatum

Bemerkung

Fragebogen der Telefonvisiten am Beispiel der Telefonvisite V1 nach drei Monaten

8. Literaturverzeichnis

- Abbasi, F., Blasey, C., Reaven, G.; Cardiometabolic risk factors and obesity: does it matter whether BMI or waist circumference is the index of obesity? ; *Am J Clin Nutr* 2013, July; 24.
- Ali, J., Hardman, G., Page, A., Jenkins, G.; Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Underdiagnosed Entity?; *Hospital Practice Volume 40, Issue 3, August 2012*: 71-79.
- American Thoracic Society / American College of Chest Physicians; ATS/ACCP-Statement on cardiopulmonary exercise testing; *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 211-277.
- Bertoletti, L., Quenet, S., Laporte, S., Sahuquillo, J., Conget, F., Pedrajas, J., Martin, M., Casado, I., Riera-Mestre, A., Monreal, M.; Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry; 2013; *Respiratory Research*, 14:75: 201.
- Bova, G., Greco, F., Misuraca, G., Serafini, O., Crocco, F., Greco, A., Noto, A.; Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism; *Am J Emerg Med*, 2003, 21: 180-183.
- Bonderman, D., Skoro-Sajer, N., Jakowitsch, J., Adlbrecht, C., Dunkler, D., Taghavi, S., Klepetko, W., Kneussl, M., Lang, I.; Predictors of Outcome in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; *Circulation* 2007, Vol. 115: 2153-2158.
- Bonderman, D., Wilkens, H., Wakounig, S., Schäfers, H.-J., Jansa, P., Lindner, J., Simkova, I., Martischnig, A., Dudczak, J., Sadushi, R., Skoro-Sajer, N., Klepetko, W., Lang, I.; Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2009, 33: 325-331.
- Carson, J., Kelley, M., Duff, A., Weg, J., Fulkerson, W., Palevsky, H., Schwartz, S., Thompson, T., Popovich, J., Hobbins, T., Spera, M., Alavi, A., Terrin, M.; The clinical course of pulmonary embolism; *N Engl J Med* 1992; 326:1240-1245, May 7, 1992.
- Coghlan, G., Denton, C., Grünig, E., Bonderman, D., Distler, O., Khanna, D., Müller-Ladner, U., Pope, J., Vonk, M., Doelberg, M., Chadha-Boreham, H., Heinzl, H., Rosenberg, D., McLaughlin, V., Seibold, J.; Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study; *Ann Rheum Dis* 2014;73: 1340-1349.

- Condliffe, R., Kiely, D., Gibbs, J., Corris, P., Peacock, A., Jenkins, D., Goldsmith, K., Coghlan, J., Pepke-Zaba, J.; Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension; *European Respiratory Journal*, 2009; 33(2): 332-338.
- Condliffe, R., Kiely, D., Gibbs, J., Corris, P., Peacock, A., Jenkins, D., Hodgkins, D., Goldsmith, K., Hughes, R., Sheares, K., Tsui, S., Armstrong, I., Torpy, C., Crackett, R., Carlin, C., Coghlan, J., Pepke-Zaba, J.; Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension; *Am J Respir Crit Care Med*, 05/2008, 177(10): 1122-1127.
- De Monaco, N., Dang, Q., Kapoor, W., Ragni, M.; Pulmonary embolism incidence is increasing with the use of spiral computed tomography; *AM J Med*, 2008, Jul: 212 (7): 611-617.
- Den Exter, P., van der Hulle, T., Lankeit, M., Huisman, M., Klok, F.; Long-term clinical course of pulmonary embolism; *Blood Reviews*, 2013: 1-8.
- Dentali, F., Donadini, M., Gianni, M., Bertolini, A., Squizzato, A., Venco, A., Ageno, W.; Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism; *Thrombosis Research* 124 (2009): 256-258.
- Dodson, M., Allen-Brady, K., Brown, L., Elliot, C., Cannon-Albright, L.; Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Cases Cluster in Families; *Chest* 2019, Feb; 155(2): 384-390.
- Doyle, R., Mc Douglas, C., Channick, R., Simmoneau, G., Conte, J.; Surgical treatment/interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines; *Chest* 2004 (126): 63-71.
- Dumitrescu, D., Oudiz, R., Karpouzas, G., Hovanesyan, A., Jaysinghe, A., Hansen, J., Rosenkranz, S., Wassermann, K.; Developing Pulmonary Vasculopathy in Systemic Sclerosis, Detected with Non-invasive Cardiopulmonary Exercise Testing; *Plos One*, December 2010, Vol. 5, Issue 12: 1-9.
- Dumitrescu, D., Rosenkranz, S.; *Atlas Spiroergometrie und Pulmonale Hypertonie*; Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH; 1. Auflage, Mai 2011.
- Dumitrescu, D., Rosenkranz, S.; The role of cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension; *Dtsch Med Wochenschr*, 10/2008, Vol. 6: 176-179.
- Fesenko, O., Sinopal'nikov, A., Glechnikov, A.; Analysis of fatal outcomes from pulmonary thromboembolism in young subjects; *Ter Arkh* 2013, 85 (3): 44-50.

- Fisher, M., Criner, G., Fishman, A., Hassoun, P., Minai, O., Scharf, S., Fessler, H., NETT Research Group; Estimating pulmonary artery pressure by echocardiography in patients with emphysema; *Eur Respir J* 11/2007, 30(5): 914-921.
- Galie, N., Hoeper, M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J., Barbera, J., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, S., Gomez-Sanchez, M., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., Simonneau, G.; 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); *European Heart Journal*, 2009, 30(20): 2493-2537.
- Ghofrani, H., D'Armini, A., Grimminger, F., Hoeper, M., Jansa, P., Kim, N., Mayer, E., Simmoneau, G., Wilkins, M., Fritsch, A., Neuser, D., Weimann, G., et al.; Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; *N Engl. J. Med.*, 369: 319-329, July 25, 2013.
- Ghofrani, H., Schermuly, R., Rose, F., Wiedemann, R., Kohstall, M., Kreckel, A., Olschewski, H., Weissmann, N., Enke, B., Ghofrani, S., Seeger, W., Grimminger, F.; Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.; *Am J Resp Crit Care Med.*, 2003 April 15; 167 (8): 1139-41.
- Golomb, B., Chang, V., Denenberg, J., Koperski, S., Criqui, M.; Risk marker associations with venous thrombotic events: a cross-sectional analysis; *BMJ Open* 2014.
- Gudipati, S., Fragkakis, E., Ciriello, V., Harrison, S., Stavrou, P., Kanakaris, N., West, R., Giannoudis, P.; A cohort study on the incidence and outcome of pulmonary embolism in trauma and orthopedic patients; *BMC Medicine* 2014: 12:39.
- Guerin, L., Couturaud, F., Parent, F., Revel, M., Gillaizeau, F., Planquette, B., Pontal, D., Guegan, M., Simonneau, G., Meyer, G., Sanchez, O.; Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism; *Thrombosis and Haemostasis* 112.3/2014, Schattauer 2014.
- Haythe, J.; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A review of current practice; *Progress in Cardiovascular Diseases* 55 (2012): 134-143.
- Held, M., Grün, M., Holl, R., Hübner, G., Kaiser, R., Karl, S., Kolb, M., Schäfers, H., Wilkens, H., Jany, B.; Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography; *Respiration* 2014, 87(5): 379-387.

- Held, M., Hesse, A., Gött, F., Holl, R., Hübner, G., Kolb, P., Langen, H., Romen, T., Walter, F., Schäfers, H., Wilkens, H., Jany, B.; A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study; *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14:141.
- Hoepfer, M., Mayer, E., Simonneau, G., Rubin, L.; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; *Circulation*, 2006, 113 (16): 2011-2020.
- Jenkins, D., Madini, M., Mayer, E., Kerr, K., Kim, M., Klepetko, W., Morsolini, M., Darteville, P.; Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension; *Eur Respir J*, 2013, Vol. 41: 735-742.
- Kaczynska, A., Kostrubiec, M., Pacho, R., Kunikowska, J., Pruszczyk, P.; Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research* (2008) 122: 21-25.
- Klok, F.; Chronic Pulmonary Embolism and Pulmonary Hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 33 No. 2/2012: 199-204.
- Klok, F., van Kralingen, W., van Dijk, A., Heyning, F., Vliegen, H., Huisman, M.; Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*, 2010; 95(6): 970-975.
- Klok, F., Mos, I., Huisman, M.; Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism. *Am J Respir. Crit. Care Med*. Vol. 178, 2008: 425-43.
- Konstantinidis, S., Janssens, U., Mayer, E., Hasenfuß, G.; Kommentar zu den ESC-Leitlinien „Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism“; *Der Kardiologe* 4, 2009/3: 272-282.
- Korkmaz, A., Ozlu, T., Ozsu, S., Kazaz, Z., Bulbul, Y.; Long-Term Outcomes in Acute Pulmonary Thromboembolism: The Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Associated Risk Factors; *Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2012, 18(3): 281-288.
- Kunihara, T., Gerds, J., Groesdonk, H., Sata, F., Langer, F., Tscholl, D., Aicher, D., Schäfers, H.; Predictors after postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients; *Eur J Cardiothorac Surg*, 07/2011, 40(1): 154-161.

- Kytle, P., Eischer, L.; Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism; *Hämostaseologie* 03/2013, Schattauer: 201-209.
- Lang, I., Pesavento, R., Bonderman, D., Yuan, J.; Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding; *ERJ*, 01/2013, Vol. 41, No. 2: 462-468.
- Lang, I.M., Simonneau, G., Pepke-Zaba, J.; Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension; A case-control study; *Thromb. Haemost.* 2013; 110: 83–91.
- Malekan, R., Saunders, P., Yu, C., Brown, K., Gass, A., Spielvogel, D., Lansman, S.; Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2012;94(1):104 – 108.
- Mayer, E., Idress, M.; Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; *Ann Thorac Med.* 07-09/2014, 9 (Suppl 1): 62-66.
- McCabe, C., Deboeck, G., Harvey, I., Mac Kenzie, R., Gopalan, D., Screatton, N., Pepke-Zaba, J.; Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism; *Thrombosis Research*, Vol 132, Issue 6: 2013; 659-665.
- Mc Neil, K., Dunning, J.; CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION (CTEPH); *Heart* 2007;93:1152–1158. doi: 10.1136/hrt.2004.053603.
- Meyer, G., Vicaut, E., Danays, T., Agnelli, G., Becattini, C., Beyer-Westendorf, J., Bluhmki, E., Bouvaist, H., Brenner, B., Couturaud, F., Dellas, C., Empen, K., Franca, A., Galiè, N., Geibel, A., Goldhaber, S.Z., Jimenez, D., Kozak, M., Kupatt, C., Kucher, N., Lang, I.M., Lankeit, M., Meneveau, N., Pacouret, G., Palazzini, M., Petris, A., Pruszczyk, P., Rugolotto, M., Salvi, A., Schellong, S., Sebbane, M., Sobkowicz, B., Stefanovic, B.S., Thiele, H., Torbicki, A., Verschuren, F., Konstantinidis, S.; Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism; *N Engl J Med* 2014;370: 1402-11.
- Nijkeuter, M., Hovens, M., Davidson, B., Huisman, M.; Resolution of Thromboemboli in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Chest*/129/1/January, 2006: 192-197.
- Nordstrom, M., Lindblad, B.; Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population-the city of Malmo, Sweden; *APMIS* 1998; 106: 378-384.

- Olschewski, H., Olschewski, A.; Pulmonale Hypertonie; Uni-Med 2011, 2. Auflage: 84-85.
- Otero, R., Oribe, M., Ballaz, A., Jimenez, B., Uresandi, F., Nauffal, D., Conget, F., Rodriguez, C., Elias, T., Jara, L., Cayuela, A., Blanco, I., Barbera, J.; Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism; *Throm Res*, Volume 127 Issue 4, April 2011: 303-308.
- Park, J., Kim, J., Lee, J., Choi, S., Jeong, J., Seong, I.; Evaluation of Right Ventricular Systolic Function by the analysis of tricuspid annular motion in patients with acute pulmonary embolism; *J Cardiovasc Ultrasound*; 2012(20)4: 181-188.
- Pengo, V., Lensing, A., Prins, M., Marchiori, A., Davidson, B., Tiozzo, F., Albanese, P., Biasiolo, A., Pegoraro, C., Iliceto, S., Prandoni, P.; Incidence of Chronic Pulmonary Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism; *N Engl J Med* 350; May 27, 2004: 2257-2264.
- Pepke-Zaba, J., Jansa, P., Kim, N., Naeije, R., Simonneau, G.; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy; *Eur Resp J* 2013: 985-990.
- Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., Lang, I.; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–81.
- Poli, D., Grifoni, E., Antonucci, E., Arcangeli, C., Prisco, D., Abbate, R., Miniati, M.; 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: 294-299.
- Prandoni, P., Noventa, F., Ghirarduzzi, A., Pengo, V., Bernardi, E., Pesavento, R., Lotti, M., Tormene, D., Simioni, P., Pagnan, A.; The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica/the haematology journal*, 2007;92(02): 199-205.
- Quarck, R., Wynants, M., Ronisz, A., Sepulveda, M., Wuytack, F., Van Raemdonck, D., Meyns, B., Delcroix, M.; Characterisation of proximal pulmonary cells from chronic pulmonary hypertension patients; *Respir Res* 2012, Mar. 27; 13:27.
- Reiser, M., Kuhn, F., Debus, J.; Radiologie, Duale Reihe; 2004 Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

- Riedel, M., Stanek, V., Widimsky, J., Prerovsky, I.; Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evaluation of hemodynamic and respiratory data; *Chest* 1982; 81: 151-158.
- Rosenkranz, S.; *Pulmonale Hypertonie*; Springer (8), 2011
- Rosenkranz, K., Baldus, S., Grünig, E., Hoeper, M., Klose, H., Opitz, C.; Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, ESC-Guidelines; *Eur Heart J* 2016, 37: 67-119.
- Rudski, L., Lai, W., Afilalo, J., Hua, L., Handschuhmacher, M., Chandrasekaran, K., Solomon, S., Louie, E., Schiller, N.; Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography; *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
- Scheidl, S., Englisch, C., Kovacs, G., Reichenberger, F., Schulz, R., Breithecker, A., Ghofrani, H., Seeger, W., Olschweski, H.; Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients; *Eur Respr J* 1012; 39: 2012; 119-124.
- Scheufele-Oseberg, M.; *Atemschulung, ein Weg zum seelischen und körperlichen Gleichgewicht*, S. 10: Abs. 2.
- Seyfahrt, H., Halank, M., Wilkens, H., Schäfers, H., Ewert, R., Riedel, M., Schuster, E., Pankau, H., Hammerschmidt, S., Wirtz, H.; Standart PAH therapy improves long-term survival in CTEPH patients; *Clin Res Cardiol* (2010) 99: 553-556.
- Shirayev, T., Omari, A., Rushworth, R.; Trends in Pulmonary Embolism Morbidity and Mortality in Australia; *Thromb Res* 2013, May 29, 0049-3848(13)00189-8.
- Silbernagl, S., Despopoulos, A.; *Taschenatlas Physiologie*; Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; 7. Auflage. 2004.
- Simonneau, G., Delcroix, M., Lang, I.; Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry comparing operated versus non-operated patients; *Am Journal of Respiratory Crit. Care Med* 2013; 187: A5365.
- Somasundaram, K., Ball, J.; Medical emergencies: pulmonary embolism and acute severe asthma; *Anaesthesia* 2013, 68 (Suppl. 1): 102-116.
- Stein, P., Henry, J.; Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy; *Chest* 1995, Vol.108: 978-981.

- Stein, P., Huang, H., Afzal, A., Noor, H.; Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex and race; *Chest* 1999, Oct; 116(4): 909-13.
- Surie, S., Gibson, N., Gerdes, V., Bouma, B., van Eck-Smit, B., Buller, H., Bresser, P.; Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism; *Thrombosis Research* 125 (2010): 202-205.
- Sutton, G., Hall, R., Kerr, I.; Clinical course and late prognosis of treated subacute massive, acute minor, and chronic pulmonary thromboembolism; *Br HeartJ* 177, 39(10): 1135-1142.
- Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinidis, S., Agnelli, G., Galie, N., Pruszczyk, P., Bengel, F., Brady, A., Ferreira, D., Janssens, U., Klepetko, W., Mayer, E., Remy-Jardin, M., Bassand, J.-P.; Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; *European Heart Journal* (2008) 29: 2276-2315.
- Tullett, J., Murray, E., Nichols, L., Holder, R., Lester, W., Rose, P., Hobbs, R., Fitzmaurice, D.; Trial Protocol: A randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus routine anticoagulation treatment for the prevention of recurrent VTE and post thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (The ExActStudy); *BMC Cardiovascular Disorders* 2013, 13:16: 1471-2261.
- Tunariu, N., Gibbs, S., Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P., Al-Nahhas, A.; Ventilation-Perfusions Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension; *J Nucl Med* 2007; 48: 680-684.
- Wilkins, H., Lang, I., Behr, J., Berghaus, T., Grohe, C., Guth, S., Hoeper, M., Kramm, T., Krüger, U., Langer, F., Rosenkranz, S., Schäfers, H., Schmidt, M., Seyfarth, H., Wahlers, T., Worth, H., Mayer, E.; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011; *International Journal of Cardiology*, 154S (2011): 54-60.
- Wilkins, H.; Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy; *Anaesthesist*, 08/2004, 53(8): 734-740.
- Wilkins, H., Lang, I., Blankenburg, T., Grohe, C., Guth, S., Held, M., Klepetko, W., Konstantinidis, S., Kramm, T., Krüger, U., Lankeit, M., Schäfers, H.-J., Seyfarth, H.-J., Mayer, E.; Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) 2014 - Ein Positionspaper; 10.1055/s-0034-1370220, Online Publikation: 01.08.2014, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.

9. Webverzeichnis

Web 1: ESUR-*Guidelines* der *European Society of Urogenital Radiology*; regelmäßig *online* aktualisiert; www.esur.org; aufgerufen am 14.01.2020

Web 2: <https://radiopaedia.org/articles/pulmonary-hypertension-1?lang=us>

Web 3: <https://flexikon.doccheck.com/de/Nizza-Klassifikation>

10. Abkürzungsverzeichnis

AaDO ²	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
Art.	Arteriell
AT	unter Belastung
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptid</i>
Bzw.	Beziehungsweise
CI	Kalkulierter Index
cm	Zentimeter
CO ²	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
CT	Computertomografie
CRP	C-reaktives Protein
dPAP	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
E / E'	Füllungsindex Herzkammer
EQCO ²	Atemäquivalent Kohlenstoffdioxid
EQO ²	Atemäquivalent Sauerstoff
et al.	et alia
HU	<i>Houndsfield-Units</i>
HZV	Herzzeitvolumen
INR	<i>International normalized ratio</i>
IPAH	Idiopathische pulmonale Hypertonie
kg	Kilogramm
kg / m ²	Kilogramm / Quadratmeter
KHK	Koronare Herzerkrankung

KÖF	Körperoberfläche
LAE	Lungenarterienembolie
l	Liter
LVEI	linksventrikulärer Ejektionsindex
Min.	Minimum
m	Männlich
Max	Maximum
Min	Minimum
min.	Minute
ml.	Milliliter
MTA	Medizinisch-technische /-r Assistent / -in
n	<i>number</i>
n.v.	Nicht vorhanden
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mittlerer pulmoarterieller Druck
NNT	<i>number needed to treat</i>
Nt-ProBNP	N-terminales Pro-Brain-Natriuretic Peptid
O ²	Sauerstoff
OP	Operation
RHK	Rechtsherzkatheter
SD	Standardabweichung
sPAP	Sytolischer pulmonalarterieller Druck
PaetCO ²	Gradient zwischen Kohlenstoffdioxiddruck und endtidalem Kohlenstoffdioxiddruck
PetCO ²	Endtidaler Kohlenstoffdioxiddruck
PCWP	Lungenkapillarenverschlussdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
RA	Rechter Vorhof

RAP	Rechts-atrialer Druck
Ref.	Referenz
RVIT	rechtsventrikulärer Einflußtrakt
TAPSE	<i>tricuspid annular plain anular excursion</i>
TEI	<i>myocardial performance index</i>
v.S.	vom Soll
V1-3	Visite (Telefonvisite 1-3)
Vd / Vt	Totraum- zu Tidalvolumen
VE / VCO ² -slope	Atemäquivalent für CO ₂
VO ² Max	Maximale Sauerstoffaufnahme
VO ² Peak	Höchste Sauerstoffaufnahme während der Belastung
w	Weiblich
z.B.	Zum Beispiel

Danksagung

Ich danke meinen Eltern und meiner Großmutter, dass sie mich zu jeder Zeit meines Lebens, meines Studiums und auch bei dieser Arbeit in so vielerlei Hinsicht unterstützt haben. Meiner Frau Isabell danke ich für ihren Beistand und guten Rat. Meine gesamten Freunde sind nicht nur mit gutem Rat sondern auch immer mit einer helfenden Hand da, wenn ich sie brauche.

Ganz besonderen Dank an meinen Betreuer Priv.-Doz. Dr. Matthias Held und meinen Doktorvater Prof. Dr. Berthold Jany.

Kurzgefasster Lebenslauf

Name	Alexander Hesse
Geburtsdatum	08.05.1989
Geburtsort	Herne
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Verheiratet

Ausbildung

10/2010-05/2015	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit Absolvierung des 2. und 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
10/2008-09/2010	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit Absolvierung des 1. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

Schulischer Werdegang

09/1995-05/2008	Abitur am Gymnasium Eickel, Wanne-Eickel
-----------------	--

Veröffentlichung

08/2014	<i>A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study.</i> BMC Pulm Med. 2014 Aug 28;14:141. doi: 10.1186/1471-2466-14-141.
---------	--

Beruf

seit 01/2020	Funktionsoberarzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Klinikum Ludwigsburg
--------------	---

Ludwigsburg, Mai 2020